

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

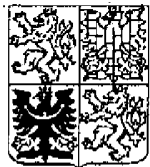
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3853-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 06. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/481024**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**

(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/09816**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/40679**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 207/10
C 07 D 207/273
C 07 D 207/27
C 07 D 207/416
C 07 D 211/76
C 07 D 401/06
C 07 D 405/12
C 07 D 401/12
C 07 D 409/14
C 07 D 409/12
C 07 D 403/12
C 07 D 413/14
C 07 D 407/12
C 07 D 407/06
A 61 K 31/55
A 61 K 31/445
A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

RHONE-POULENC RORER
PHARMACEUTICALS INC., Collegeville, PA,
US;

(72) Původce:

Ewing William R., Downingtown, PA, US;
Becker Michael R., Norristown, PA, US;
Pauls Henry W., Collegeville, PA, US;
Eney Daniel L., Collegeville, PA, US;
Mason Jonathan Stephen, Phoenixville, PA,
US;
Spada Alfred P., Lansdale, PA, US;
Choi-Sledeski Yong Mi, Collegeville, PA, US;

(74) Zástupce:

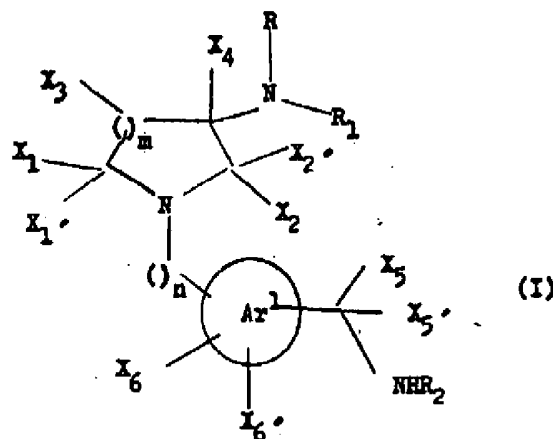
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované deriváty (sulfinové a sulfo-
nové kyseliny, sulfonylamino nebo sulfi-
nylamino)-N-(aminoiminomethyl)-fenylal-
kyl)-azaheterocyklylamidových sloučenin**

(57) Anotace:

Řešení se týká substituovaných derivátů aza-
heterocyklylamidových sloučenin obecného
vzorce I, které jsou účinné jako inhibitory
faktoru Xa, jejich přípravy i farmaceutických
přípravků, které je obsahují.



Substituované deriváty (sulfinové a sulfonové kyseliny, sulfonylamino nebo sulfinylamino)-N-(aminoiminomethyl)-fenylalkyl)-azaheterocyklylamidových sloučenin

Oblast techniky

Tato patentová přihláška je částečným pokračováním
US 08/481 024, 07.06.1995

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I se vyznačují použitelnou farmakologickou účinností, v tomto smyslu se přidávají do farmaceutických přípravků s použitím při léčení pacientů, trpících určitými nesnázemi. Přesněji řečeno, jde o inhibitory faktoru Xa. Vynález je tedy směřován na sloučeniny obecného vzorce I, farmaceutické přípravky s jejich obsahem a jejich použití při léčení pacientů trpících nebo postižených stavem, který lze zlepšit podáváním inhibitoru faktoru Xa,

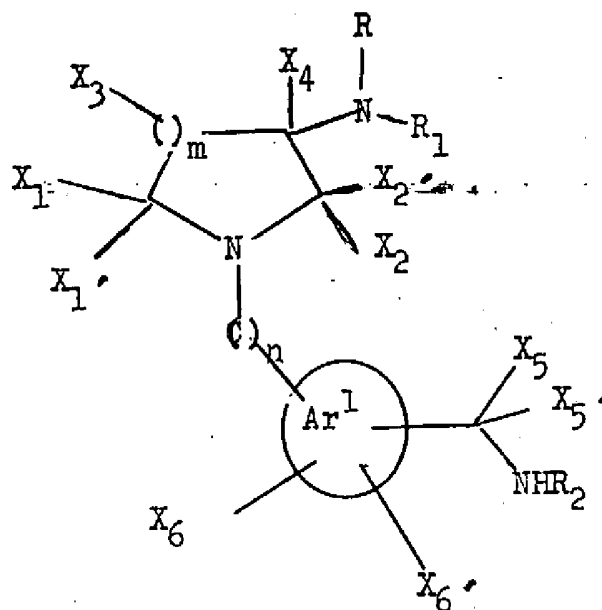
Faktor Xa je předposledním enzymem v koagulační kaskádě. Jak volný faktor Xa, tak i faktor Xa obsažený v prothrombinasovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipidy) jsou inhibovány sloučeninami obecného vzorce I. Inhibování faktoru Xa se dosáhne přímou tvorbou komplexu inhibitoru s enzymem a je proto nezávislý na plasmovém kofaktoru anti-thrombinu III. Účinné inhibování faktoru Xa se dosáhne podáváním takových sloučenin orálně, kontinuálními intravenosními infuzemi, dálejšími formami intravenosního podávání či kteroukoli parenterální cestou, pomocí které se dosáhne požadovaný účinek prevence tvorby thrombinu z prothrombinu, jež je indukována faktorem Xa.

Antikoagulační léčba je aplikována při zvládání a profylaxi četných thrombotických stavů jak venosní, tak i arteriální vaskulatury. V arteriální soustavě je abnormální

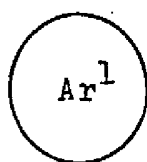
tvorba thrombů primárně vždy spojena s arteriemi koronární, cerebrální a periferní vaskulatury. Nemoci ve spojitosti s thrombotickými okluzemi takových krevních cest zahrnují akutní myokardový infarkt (AM), přechodnou anginu, thromboembolii, akutní uzavření krevních cest ve spojitosti s thrombolytickou terapií a perkutánní transluminální koronární angioplastiku (PTCA), přechodné ischemické nápoly, bezprostředně hrozící kulhání, koronární "bypass" (CABG) nebo periferní arteriální "bypass". Chronická antikoagulační terapie se jeví být rovněž prospěšná při prevenci restenozy, jež často následuje po PTCA a CABG. Dále při udržování vaskulárního nadbytku u pacientů s dlouhotrvající haemolysou. S přihlédnutím k venosní vaskulatuře dochází často k vzniku thrombů, a to pathologicky ve vénách dolních částí těla pod břichem, v kolenách a při chirurgických zákrocích v kyčlích (DVT). Tou je dána předem dispozice pacienta s vysokým rizikem plicního thromboembolismu. Intravaskulární koagulopatie, systemická, roztroušená (DIC) se obvykle projeví v obou vaskulárních soustavách během septického šoku, za některých virových onemocnění a při rakovině. Tento stav je charakterizován rychlou spotřebou koagulačního faktoru a jejího plasmových inhibitorů, což se projeví tvorbou thrombinu, ohrožujícího život, v mikrovaskulatuře několika soustav tělesných orgánů. Výše uvedené indikace zahrnují - nikoli však úplně - možné klinické situace, kde je žádoucí antikoagulační terapie. Zkušenější na tomto úseku rozeznají rychle okolnosti, vyžadující akutní nebo chronickou profylaktickou antikoagulační terapii.

Podstata vynálezu

Vynález je tedy směřován na farmaceutické využití sloučenin obecného vzorce I zde dále při léčení pacientů, trpících fyziologickými nesnázemi, které lze modulovat inhibováním účinnosti faktoru Xa. V dále uvedeném vzorce I



znamená



skupinu fenylovou nebo monocyklickou heteroarylovou,

R znamená vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu,

R_1 znamená vodík, skupinu $R_3S(O)_p^-$ nebo $R_3R_4NS(O)_p^-$,

R_2 znamená vodík, nebo pokud X_5 a X_5' tvoří spolu dohromady skupinu $=NR_5$, pak R_2 znamená vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroaralkylovou skupinu,

R_3 znamená případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou cykloalkylovou, případně substituovanou heterocyklylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou, případně substituovanou aralkenylovou nebo případně substituovanou heteroaralkenylovou skupinu, nebo R a R_3 tvoří spolu dohromady pěti- až sedmičlenný kruh,

R_4 znamená případně substituovanou alkylovou případně substituovanou cykloalkylovou, případně substituovanou arylovou,

případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroaralkylovou skupinu, nebo R_3 a R_4 tvoří spolu dohromady s dusíkovým atomem, na kterém jsou R_3 a R_4 navázány, případně substituovaný čtyř- až sedmičlenný heterocyklický kruh,

X_1 a X_1 znamenají vzájemně nezávisle vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu, nebo X_1 a X_1 tvoří spolu dohromady oxo-funkci,

X_2 a X_2 znamenají vodík, nebo spolu dohromady tvoří oxo-funkci,

X_3 znamená vodík, hydroxylovou, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroaralkylovou, nebo X_3 a jeden ze symbolů X_1 a X_1 tvoří spolu dohromady čtyř- až sedmičlenný kruh,

X_4 znamená vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu,

X_5 a X_5 znamenají vodík nebo spolu dohromady skupinu $=NR_5$, R_5 znamená vodík, skupinu R_6O_2C- , R_6O- , nitrilovou, R_6CO- , případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, nitroskupinu nebo Y^1Y^2N- ,

Y_1 a Y_2 znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu alkylovou, aralkylovou nebo heteroaralkylovou,

X_6 a X_6 znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu R_7R_8N- , R_9O- , R_7R_8NCO- , $R_7R_8NSO_2-$, R_9CO- , halogen, nitrilovou skupinu či nitroskupinu,

R_6 znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou, případně substituovanou aralkylovou skupinu nebo případně substituovanou heteroaralkylovou skupinu,

R_7 a R_8 znamenají vzájemně nezávisle vodík, nebo případně

substituovanou nižší alkylovou skupinu, nebo jeden ze symbolů R_7 a R_8 znamená vodík a druhý z nich skupinu $R_{10}(O)CCH_2$ nebo nižší acylovou, R_9 znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou, nižší acylovou skupinu nebo $R_{10}(O)CCH_2-$, R_{10} znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou či alkoxylovou nebo hydroxylovou skupinu, m znamená nulu, celé kladné číslo 1, 2 nebo 3, n znamená celé kladné číslo 1, 2 nebo 3, p znamená 1 nebo 2. Spadají do rozsahu vynálezu rovněž odpovídající farmaceuticky vhodné soli, dále M -oxidy a hydráty či solváty.

Obecné výrazy, jak byly použity zde výše, a jak jsou používány dále v popisu i nárocích, mají tyto dále uvedené významy, pokud není výslovně uvedeno jinak:

Pacientem se míní člověk nebo jakýkoli savec.

"Alkylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, jež může být přímá nebo větvená s asi jedním až asi dvaceti atomy uhlíku v řetězci, s výhodou jedním až asi dvanácti. Větvením se míní jedna či více nižších alkylových skupin, jako je skupina methylová, ethylová nebo propylová, navázaných na lineárním řetězci atomů uhlíku. Výraz "nižší alkylová skupina" znamená skupinu s jedním až asi čtyřmi atomy uhlíku, a ta může být přímá nebo větvená. Alkylová skupina může být sama substituována jedním či více alkylových skupin, ty mohou být totožné či různé a dále substituovány, třeba halogenem, skupinou cykloalkylovou, alkoxylovou, aminoskupinou, acylaminoskupinou, aroylaminoskupinou, skupinou karboxylovou, alkoxykarbonylovou, aralkyloxykarbonylovou, heteroaralkyloxykarbonylovou nebo Y^1Y^2NCO- , kde Y^1 a Y^2 znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu alkylovou, aralkylovou nebo heteroaralkylovou. Jako příklady alkylových skupin lze uvést: methylovou, trifluormethylovou, cyklopropylmethylovou, cyklopentylmethylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, terc.-butylovou,

n-pentylovou, 3-pentylovou, methoxyethylou, karboxymethylou, methoxykarbonylethylovou, benzyloxykarbonylmethylou, pyridylmethyloxykarbonylmethylou.

"Cykloalkylová skupina" znamená nearomatický, mono- nebo vícecyklický kruhový systém s asi třemi až asi deseti atomy uhlíku. Příklady monocyklických cykloalkylových skupin či kruhů zahrnují skupiny cyklopentylovou, fluorcyklopentylovou, cyklohexylovou a cykloheptylovou. Cykloalkylové skupiny mohou být případně částečně nenasycené a případně substituované jednou či vícekrát halogenem, methylenovou skupinou ($=CH_2$), skupinou alkylovou, a mohou obsahovat navázanou arylou nebo heteroarylovou skupinu. Jako příklady multicyklických cykloalkylových kruhů lze uvést 1-dekalin, skupinu adamant-(1- nebo 2-)ylovou nebo norbornylovou.

"Heterocyklylová skupina" znamená nearomatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém s asi třemi až asi deseti atomy. Učinné cykly tohoto druhu obsahují v cyklu asi 5 až asi 6 atomů s tím, že jedním z nich může být kyslík, dusík nebo síra. Heterocyklylová skupina může být případně částečně nenasycená a případně substituována jednou či vícekrát skupinami alkylovými, halogeny, arylými, heteroaryly, navázanými arylými či heteroaryly. Jako příklady monocyklických kruhových útvarů lze citovat skupiny pyrrolidylovou, piperidylovou, tetrahydrofuranylovou, tetrahydrothienylovou a tetrahydrothiopyranylovou. Sirná nebo dusíkatá část heterocyklického kruhu může být případně oxidována na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

"Arylovou" skupinou se míní aromatický karbocyklický zbytek s asi šesti až asi deseti atomy uhlíku. Jako příklady arylů lze uvést skupinu fenylovou nebo naftylovou, v obou případech s případnou substitucí jedním či více z možných arylů substituentů, které mohou být totožné nebo různé a zahrnují kromě vodíku skupinu alkylovou, arylou, heteroarylovou, aralkylovou, heteroaralkylovou, hydroxylovou, hydroxyalkylovou, alkoxylovou, aryloxylovou, aralkoxylovou,

acylovou, aroylovou, halogen, nitroskupinu, nitrilovou či karboxylovou skupinu, dále skupinu alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou, aralkoxykarbonylovou, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, skupinu alkylsulfonylovou, arylsulfonylovou, heteroarylsulfonylovou, alkylsulfinylovou, arylsulfinylovou, heteroarylsulfinylovou, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, heteroarylthioskupinu, aralkylthioskupinu, heteroaralkylthioskupinu, navázanou cykloalkylovou, heterocyklylovou skupinu, arylazoskupinu, heteroarylazoskupinu, Y^1Y^2N -, Y^1Y^2NCO nebo $Y^1Y^2NSO_2$ -m kde Y^1 a Y^2 znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu alkylovou, arylovou, aralkylovou nebo heteroaralkylovou, nebo Y^1 , Y^2 a dusík spolu dohromady tvoří heterocyklus. Arylové substituenty jsou tytéž, jak byly výše definovány a za výhodné lze označit skupiny případně substituovanou fenyllovou a případně substituovanou naftyllovou. Výhodnými substituenty arylových skupin jsou kromě vodíku skupiny alkylové, hydroxylové, acylové, arylové, aroylové, aryloxylové, halogeny, nitroskupiny, skupiny alkoxylové, nitrilové, alkoxykarbonylové, acylaminoskupiny, alkylthioskupiny, Y^1Y^2N -, Y^1Y^2NCO - nebo $Y^1Y^2NSO_2$ -, kde Y^1 a Y^2 znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu alkylovou, aralkylovou nebo heteroaralkylovou s tím, že výhodnými substituenty fenyllových zbytků jsou aryloxylové a arylové skupiny. Na naftyllových zbytcích jsou výhodnými substituenty nitroskupiny, alkoxylové skupiny a aminoskupiny.

"Heteroarylovou skupinou" se míní aromatický monocyklický nebo multicyklický systém s asi pěti až asi deseti členy v kruhu, kde jedním či více z členů kruhu je/jsou jiné prvky než uhlík, například tedy dusík, síra nebo kyslík. Heteroarylová skupina může být substituována jednou či vícekrátě podobně, jak to bylo uvedeno u substituentů arylových skupin. Jako příklady heteroarylových skupin lze uvést tyto: pyrazinylovou, furanylovou, thienylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, isoxazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, thiazolylovou, pyrazolylovou, furazanylovou, pyrrolylovou, imidazo[2,1-b]-

thiazolylovou, benzofurazanylovou, indolylovou, azaindolylovou, benzimidazolylovou, benzothienylovou, chinolinylovou, imidazolylovou a isochinolinylovou. Výhodnými heteroarylovými skupinami v substituentu R¹ jsou skupiny benzothienylová, thienylová, imidazolylová, pyridylová a chinolinylová a všechny mohou být případně substituovány. Pokud



znamená monocyklickou heteroarylovou skupinu, pak výhodnými jsou skupiny thienylová, pyridylová a furanylová.

"Aralkylovou skupinou" se míní arylalkylová skupina, kde výrazy aryl a alkyl mají významy, jak zde již byly popsány s tím, že výhodné aralkylové skupiny zahrnují nižší alkylovou část. Jako příklady aralkylových skupin lze uvést tyto: benzylovou, 2-fenethylovou a naftalenmethylovou.

"Heteroaralkylová skupina" znamená heteroarylalkylovou skupinu, kde výrazy heteroarylová a alkylová skupina mají významy, jak zde již byly uvedeny. Výhodné heteroaralkylové skupiny obsahují nižší alkylový zbytek. Příklady heteroaralkylových skupin zahrnují skupiny thienylovou, pyridylovou, imidazolylovou a pyridazinylovou.

"Aralkenylová skupina" je arylalkenylová skupina, kde výrazy arylová a alkenylová byly zde již dříve uvedeny. Jako příklad lze uvést skupinu 2-fenethenylovou.

"Heteroaralkenylová skupina" znamená heteroarylalkenylový zbytek, kde výrazy heteroarylová skupina a alkenylová skupina mají zde již dříve popsané významy. Výhodné heteroaralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylový zbytek. Jako příklady heteroaralkenylových skupin lze uvést skupiny thienylovou, pyridylovou, imidazolylovou a pyrazinylovou.

"Hydroxyalkylová skupina" je výraz jasný, pojem alkyl byl zde již vysvětlen. Výhodné hydroxyalkylové skupiny obsahují nižší alkylový zbytek a jako příklady lze uvést skupinu hydroxymethylovou a 2-hydroxyethylovou.

"Acylovou skupinou" se míní skupinu HCO nebo alkyl-CO , kde alkylová skupina odpovídá dříve zde již uvedeným údajům. Výhodné acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Jako příklady acylových skupin lze uvést formylálovou, acetylovou, propanoylovou, 2-methylpropanoylovou, butanoylovou a palmitylovou.

"Aroylovou skupinou" se míní aryl- CO -skupina, kde aroylová skupina byla zde již dříve popsána. Příklady zahrnují skupiny benzoylovou a 1- i 2-naftoylovou.

"Alkoxylová skupina" je alkyl-O -skupina, kde alkylová skupina odpovídá dříve zde již uvedeným popisům. Příklady alkoxylových skupin zahrnují skupinu methoxylovou, ethoxylovou, n-propoxylovou, isopropoxylovou, n-butoxylovou a heptoxylovou.

"Aryloxylová skupina" je skupina vzorce aryl O- , kde pojem aroylová skupina má zde již dříve uvedené významy. Jako příklady lze uvést skupiny fenoxoylovou a naftoxylovou.

"Aralkyloxylová skupina" znamená skupinu aralkyl- O- , kde aralkylová skupina má zde již dříve uvedené významy. Jako příklady lze citovat skupinu benzyloxylovou i 1- a 2-naftalenmethoxylové.

"Alkylthioskupina" je alkyl-S -skupina, kde alkylová skupina odpovídá zde již dříve uvedeným popisům. Jako příklady lze uvést methylthio-, ethylthio-, propylthio- a heptylthioskupiny.

"Arylthioskupina" je obdobně aryl- S -skupina, kde pojem aroylová skupina byl zde již vysvětlen. Příklady: fenylthio- a naftylthioskupiny.

"Aralkylthioskupina" je aralkyl- S -skupina, kde výraz aralkyl- byl již vysvětlen. Příklady: benzylthioskupina.

" $\text{Y}^3\text{Y}^4\text{N-}$ " znamená substituovanou či nesubstituovanou aminoskupinu, kde Y^3 a Y^4 mají zde již dříve uvedené významy. Příklady zahrnují aminoskupinu, methylaminoskupinu, ethylmet-

hylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu a diethylaminoskupinu.

"Alkoxykarbonylová skupina" je alkyl-O-CO-skupina; příklady zahrnují methoxy- a ethoxykarbonylovou skupinu.

"Aryloxykarbonylová skupina" je aryl-O-CO-skupina, příklady zahrnují skupinu fenoxi- a naftoxykarbonylovou.

"Aralkoxykarbonylová skupina" je aralkyl-O-CO-skupina, a jako příklady lze uvést skupiny benzyloxykarbonylovou apod.

" Y^3Y^4NCO- " znamená substituovanou či nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, kde Y^3 a Y^4 byly zde již dříve definovány. Příklady karbamoylových skupin: (H_2NCO-) a dimethylaminokarbamoylová skupina (Me_2NCO-).

" $Y^3Y^4NSO_2-$ " znamená substituovanou či nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu, kde Y^3 a Y^4 byly co do významů již zde popsány. Jako příklady lze uvést skupinu aminosulfamoylovou (H_2NSO_2-) a dimethylaminosulfamoylovou (Me_2NSO_2-).

"Acylaminoskupina" je skupina vzorce acyl-NH, kde acyl byl zde již definová.

"Aroylaminoskupina" je aroyl-NH.skupina, kde aroyl byl zde již definován,

"Alkylsulfonylskupina" znamená alkyl-SO₂- skupinu s tím, že výhodnými jsou ty skupiny, kde výraz alkyl znamená nižší alkylovou skupinu.

"Alkylsulfinylová skupina" znamená alkyl-SO-skupinu s tím, že výhodnými jsou ty skupiny, kde alkylová skupina je nižší.

"Arylsulfonylová skupina" je skupina aryl-SO₂-.

"Arylsulfinylová skupina" je aryl-SO-skupina.

"Halogen" znamená fluor, chlor, brom nebo jod s tím, že výhodnými jsou fluor, chlor a brom, výhodnějšími ještě fluor či chlor.

x x x x

Výhodným použitím tohoto vynálezu je způsob léčení pacienta, postiženého fyziologickými nesnázemi, které lze

modulovat inhibováním účinnosti faktoru X_a podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I.

Výhodnou sloučeninou obecného vzorce I je, z tohoto hlediska látka, kde v obecném vzorci I R_3 znamená případně substituovanou fenyllovou, případně substituovanou naftyllovou, případně substituovanou thienyllovou nebo případně substituovanou benzothienyllovou skupinu.

Další výhodnou sloučeninou dle tohoto vynálezu je látka obecného vzorce I, kde n znamená 1 a m znamená 1.

Další výhodnou sloučeninou dle tohoto vynálezu je látka obecného vzorce I, kde X_2 a X_2' spolu dohromady znamenají oxoskupinu.

A ještě další výhodnou sloučeninou dle tohoto vynálezu je látka obecného vzorce I, kde X_1 , X_1' , X_3 a X_4 znamenají vodík.

Další výhodnou skupinou dle tohoto vynálezu jsou látky obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' spolu dohromady tvoří skupinu $=NH$.

A ještě další výhodnou skupinou dle tohoto vynálezu jsou látky obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' spolu dohromady znamenají $=NR_5$, kde R_5 znamená R_6OOC- .

Ještě další výhodnou skupinu sloučenin dle tohoto vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, kde

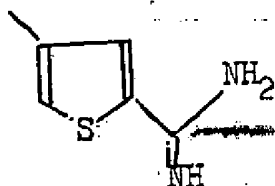
(Ar¹)

znamená fenyllovou skupinu, uhlíkový atom je substituován pomocí X_5 a X_5' a HR_2N- skupina je navázána v poloze -3- fenyllového zbytku.

Další výhodnou skupinu látek dle tohoto vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde

(Ar¹)

má vzorec



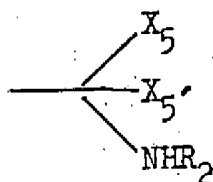
Další výhodnou skupinu sloučenin dle tohoto vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, kde R znamená vodík, skupinu methylovou, aralkylovou, heteroaralkylovou, HOOC-CH_2- , HO(C)(O)CH_2- , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$, (aralkyl) HNC(O)CH_2- anebo (heteroaralkyl)- NHC(O)CH_2- ,

Další výhodnou skupinu sloučenin dle tohoto vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, kde X_1 znamená vodík a X_1' znamená skupinu karboxyalkylovou, alkoxykarbonylalkylovou nebo arylovou, nebo X_1 a X_1' spolu dohromady tvoří oxoskupinu.

A ještě další výhodnou skupinu dle tohoto vynálezu obecného vzorce I tvoří látky, kde R_1 znamená skupinu R_3SO_2- .

Ještě další skupinu obecného vzorce I dle tohoto vynálezu tvoří látky, kde R_1 znamená skupinu $\text{R}_3\text{R}_4\text{NSO}_2-$.

Další výhodnou skupinu dle tohoto vynálezu tvoří látky obecného vzorce I, kde jeden ze symbolů X_6 a X_6' znamená aminoskupinu v poloze para relativně ke skupině



Účinné látky ve smyslu tohoto vynálezu lze zvolit ze skupiny, kterou tvoří:

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoimino^methyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-5-oxopyrrolidin-3-yl}-amido-dibenzofuran-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-toluen-4-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-3'-methoxybifenyl-4-sulfonové kyseliny.

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-naftalen-1-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-5-(S)-yl}-amido-bifenyl-4-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amino-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amino-7-ethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amino-5-chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonové,

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amino-5-chlor-6,7-dimethoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny}$

sůl dvou mol.kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-7-aminonaf-talen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[4.(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $[1-(3\text{-aminomethylbenzyl})-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2,5\text{-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amino-7-methoxynaftalen-2-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopiperidin-3-yl}\}-\text{amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxoazepan-3-(S)-yl}\}-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyلامido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{2-[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-6\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-fenylacetylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-9,10-dioxo-8a,9,10,10a-tetrahydroanthracen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[4-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-6-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-benzyloxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-hydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-6-hydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyলামido-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methylnaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amino-7-ethylnaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové (2 mol) a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-6-aminonaftalen-2-sulfonové,

sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methylamino-naftalensulfonové,

sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-7-sulfonové,

dihydrochlorid $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyলামido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-7-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -(4-nitrobenzyl)amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -(4-aminobenzyl)amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-(3\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-3\text{-aminobenzyl}\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-(2\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $3-[2\text{-oxo-3-(S)-(2-fenylethan-sulfonylamino)}-\text{pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{-benzamidinu}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $3-[2\text{-oxo-3-(S)-(2-fenylethan-sulfonylamino)}-\text{pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{-benzamidinu}$,

ethylester kyseliny $\{\text{Imino}-[3-[3-[7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl}]-\text{methylamino}]-2\text{-oxo-S(S)-pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{fenyl}\}\text{-methyl-karbamové}$

sůl dvou mol $3-[2\text{-oxo-3(S)-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethansulfonylamino]}-\text{pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{-benzamidinu}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3(S)-yl}\}\text{-amido-2'-methoxybifenyl-4-sulfonové}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-5,6,7,8-tetrahydro-fenanthren-3-sulfonové kyseliny}$,

sůl 2 mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-isochinoliny-5-sulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amino-5-chlorthiofen-2-sulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-2,4-diaminochinazolin-6-sulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-ethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-fluorbenzyl)amino-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

7 -2-oxo sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(~~amino~~iminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(4-methylbenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-methylbenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-naftalen-2-ylmethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(~~amino~~iminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-fenylallyl)amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-methylbenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2-fluorbenzyl)amino-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-methylamido-2-fluorbifenyl-4-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a 3- {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3(S)-3-yl}-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino-propionamidu

sůl kyseliny trifluoroctové a 2 {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3(S)-3-yl}-naftalen-2-sulfonylamino -N-fenethylacetamidu

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ bifenylyl-4-sulfonylamino-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-ethylacetamidu

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N,N-dimethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-(2-p-tolylethyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-(3-fenylpropyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-(4-methylbenzyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-2-(3-fluorfenyl)-ethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-indan-2-ylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $2\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ 7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-\text{amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-\text{methyলামido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-\text{benzylamido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-2\text{-cyklopropylfenethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluorsulfonové a $3-\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\}-\text{(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)acetamidu,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $3-\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\}-\text{(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-methylacetamidu,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{2-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}-\text{benzylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2-methoxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-methoxybenzylamido)-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(4-methoxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyridin-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyridin-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyridin-4-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(1-benzyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-benzensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-hydroxybenzyl)amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2-hydroxybenzylamido)-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyrazol-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-chinolin-6-sulfonové kyseliny,

sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-pyridin-4-ylbenzensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -(thiofen-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-pyridin-3-ylbenzensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-N-methylpyrid-4-yl-fenyl-4-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-2-methoxychinolin-7-sulfonové kyseliny,

sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-(6-methoxypyridin-2-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-(2-chlorpyridin-2-yl-oxy)-benzen-4-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-(N-oxidopyridin-3-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-fenoxibenzen-4-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -(thiofen-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové,

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{methoxyaminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové}$,

sůl kyseliny trifluorobenzoové a $\{1-[3-(\text{kyanaminomiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{hydroxyaminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

dihydrochlorid 4-amino-3- $[3-(\text{S})-(7\text{-methoxynaftaleb-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ benzamidinu,

sůl kyseliny trifluorooctové a 4-amino-3- $[3-(\text{S})-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylmethylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluorooctové a N-4-4-karbamidoyl-2- $\{3-[(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})-\text{methylamino}]-2\text{-oxopyrrolidin-1-(S)-yl-methyl}\}$ -fenyl}acetamidu,

sůl kyseliny trifluorooctové a 4-amino-3- $[3-(\text{S})-(4\text{-terc-butybenzensulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ -benzamidinu,

sůl dvou mol.kyseliny trifluorooctové a 3-amino-5- $[3-(\text{S})-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluorooctové a methylesteru kyseliny $\{4-(4\text{-aminoiminomethyl})-2-[3-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]-\text{fenoxy}\}$ -octové,

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{4-(4\text{-aminoiminomethyl})-2-[3-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]-\text{fenoxy}\}$ -octové kyseliny,

sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-2-chlor-6-nitrofenoxybenzensulfonové kyseliny}$,

03.12.97

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{1-(5-karbamidoylthiofen-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl}-methyl-thiofen-3-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(3-fenylpropyl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(naftalen-2-yl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(4,5-dichlorthiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-fenetylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(4,5\text{-dichlorthiofen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-yl})\text{-oxopyrrolidinyl-(S)-yl}]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -acetamidu,

Methylester kyseliny 2- $\{[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-yl-methyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(5\text{-chlor-3-methylbenzo [b] thiofen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -octové,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(7\text{-aminonaf-talen-2-sulfonyl})\text{-benzylamino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(7\text{-aminonaf-talen-2-sulfonyl})\text{-methyলামino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoyl-thiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-aminonaf-talen-2-sulfonylamino})\}$ -acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}(6\text{-amino-5-chlor-2-sul-fonylamino})\text{-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(6\text{-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl})\text{-methyলামino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-ylmet-hyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(6\text{-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonylamino})\}$ -acetamidu,

dihydrochlorid 4-[3-(S)-(6-aminonaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

slk kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny amino-4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-yl)-methylen}-karbamové

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-N-hydroxykarboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(2\text{-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]- (7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(2\text{-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]- (7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3-(S)-[(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-thiofen-3-ylmethylamino}]-2\text{-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3-(S)-[(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-thiofen-3-ylmethylamino}]-2\text{-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3-(S)-[4-(6\text{-nitro-2-chlorfenoxy})\text{-benzensulfonyl})\text{-amino}]-2\text{-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5- $\{3-(S)-[(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}]-2\text{-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -furan-2-karboxamidinu a

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3-(S)-[(6\text{-chlor-3-methylbenzo-}[\text{b}]\text{-thiofen-2-sulfonylamino})\text{-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}]-\text{furan-2-karboxamidinu},$

Za obzvláště vhodné lze pokládat tyto dále uvedené sloučeniny:

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-aminomeftalen-2-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-3-methylbenzo- $[\text{b}]\text{-thiofen-2-sulfonové},$

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-fenethylacetamidu.

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-(2-pyridin-3-yl)-ethyl-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\right\}$ -amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\right\}$ -(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl-amino $\}$ -acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\right\}$ -(pyridin-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -amido-chinolin-6-sulfonové kyseliny,

dihydrochlorid 4-amino-3- $\left[3-(\text{S})-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\right]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3- $\left[3-(\text{S})-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylmethylamino})-2\text{-oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl}\right]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3- $\left[3-(\text{S})-(4\text{-terc.-butylbenzensulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\right]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny {4-(4-aminoiminomethyl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-fenoxy}-octové,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karboxamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-yl-methyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidu,

slk kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo [b]-thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo [b]-thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny amino-{4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-yl}-methylethylen}-karbamové,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(6-amino-5-chlor-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

súľ dvou mol. kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-amino-naftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

súľ kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu,

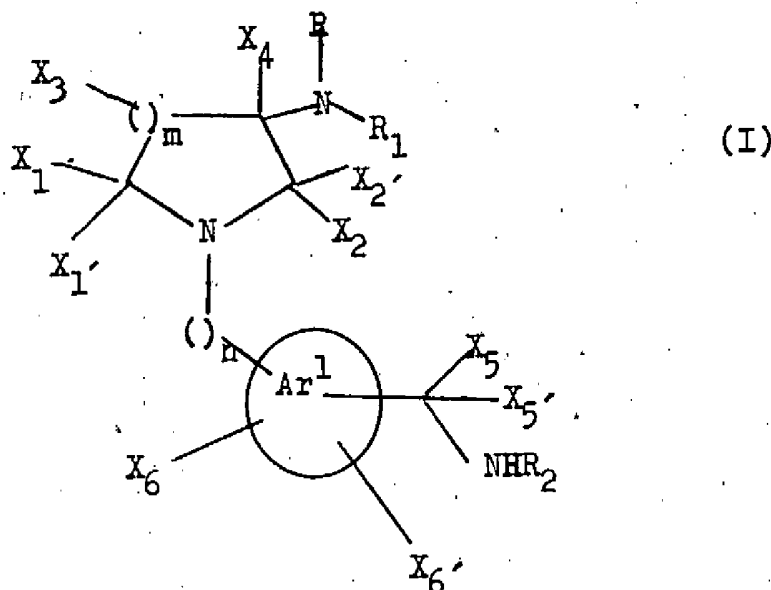
súľ kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu,

súľ kyseliny trifluoroctové a 2-{4-(2-karbamimidoyl-pyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-N-fenethylacetamidu,

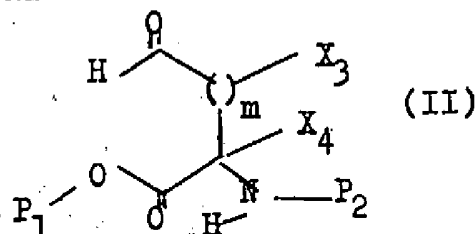
súľ kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

súľ kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[4-(6-nitro-2-chlor-fenoxy)-benzensulfonyl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

Sloučeniny obecného vzorce (I)

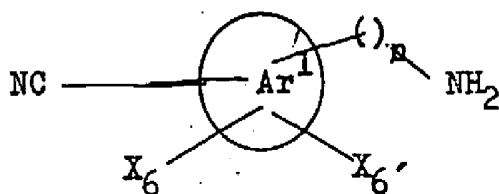


kde Ar^1 , R , R_1 , R_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_5' , X_6 , X_6' , m a n mají zde již dříve uvedené významy, X_1 a X_1' znamenají po vodíku, a X_2 spolu s X_2' tvoří oxoskupinu, se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce II



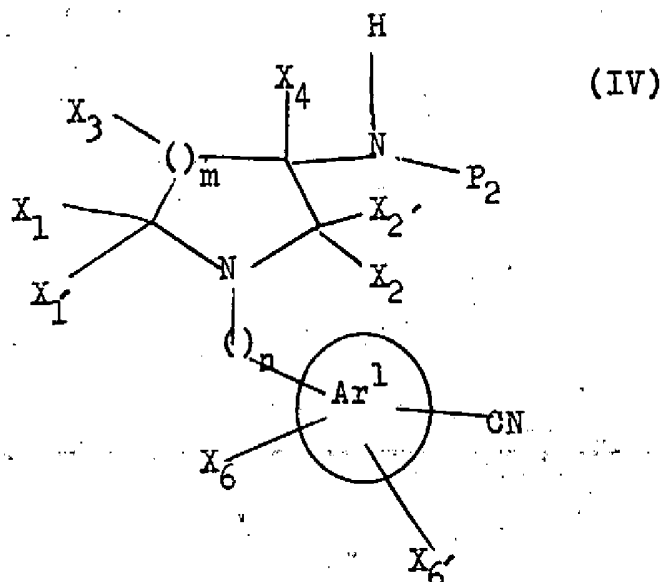
kde X_3 , X_4 a m mají významy zde již uvedené, P_1 znamená skupinu alkylovou, aralkylovou nebo arylovou a P_2 znamená alkyl-ester, aralkylester nebo arylder kyseliny karbamové za redukční eliminace s použitím kyano(fenyl nebo heteroaryl)-alkylaminu obecného vzorce III

(III)

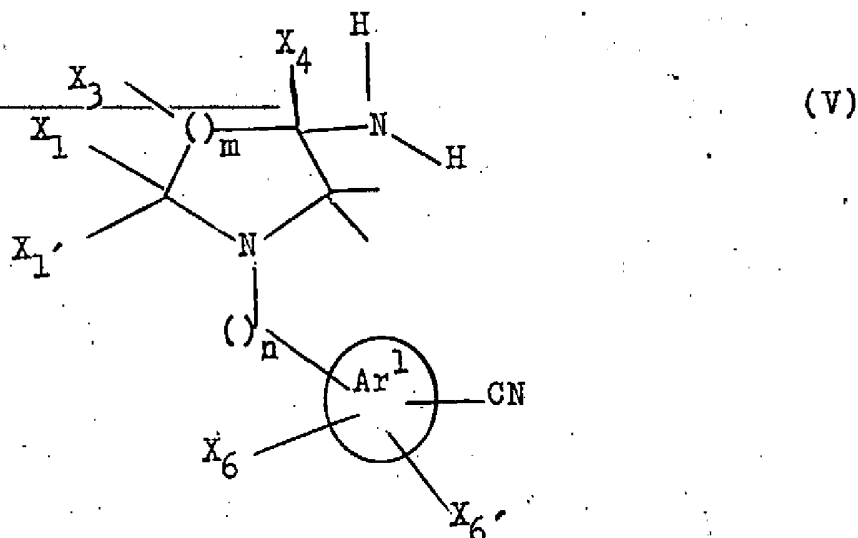


kde Ar^1 , X_6 , X_6' a n mají významy, jak byly uvedeny výše. Reakce se provádí v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol pŕ-

sobením iminového redukčního činidla, jako je kyanoborohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, nebo katalytickou hydrogenací za použití například palladia za teploty od asi 0°C do asi 100°C a získá se tím cyklická struktura ve smyslu obecného vzorce IV

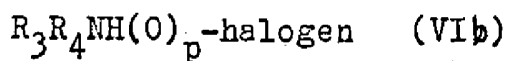
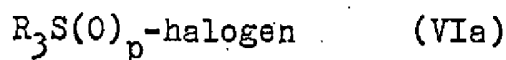


kde Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m a n mají výše uvedené významy a X_1 i X_1' znamenají vodík, X_2 a X_2' spolu dohromady znamenají oxoskupinu a P_2 je alkylester, aalkylester nebo arylerster kyseliny karbamocé. Skupina P_2 se potom odstraní použitím k tomu vhodného postupu, jak je to známo na úseku karbamátů, jako je působení silné kyseliny či silné zásady nebo katalytická hydrogenace; získá se tak sloučenina vzorce V

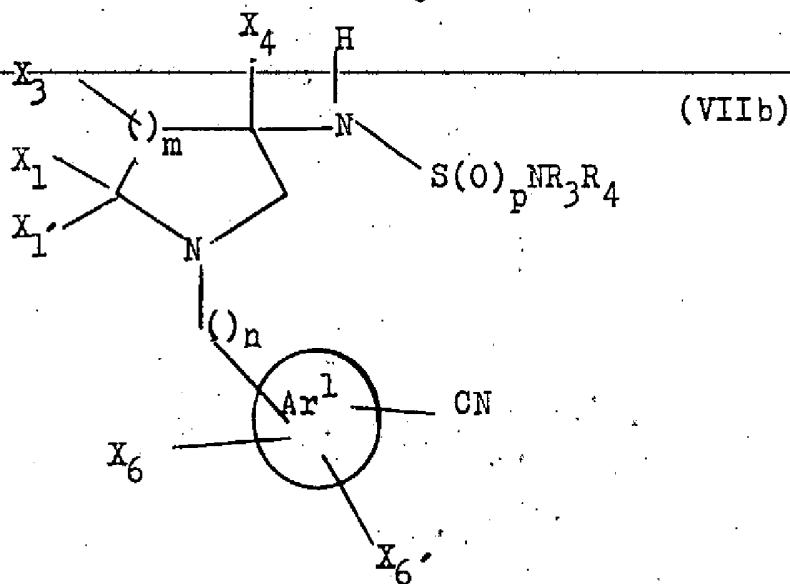
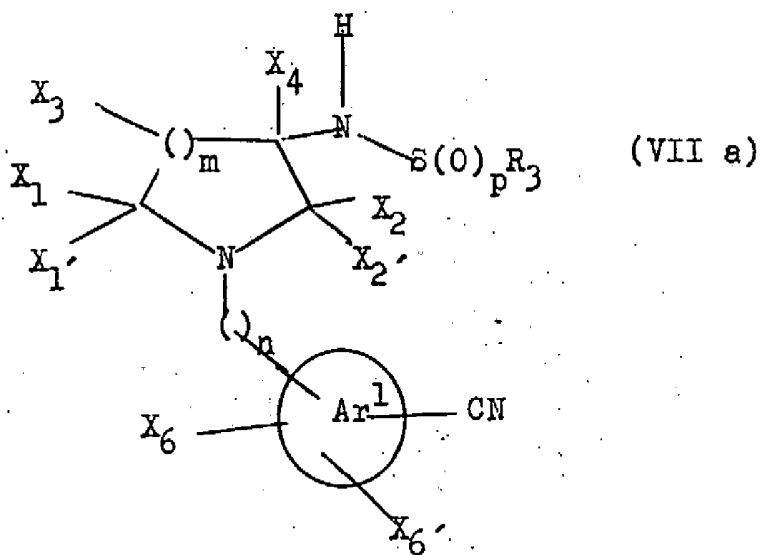


kde Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m a n mají výše uvedené významy

a X_1 i X_1' znamenají vodík, X_2 a X_2' spolu dohromady znamenají oxoskupinu. Amin obecného vzorce V se potom kondenzuje s kteroukoli ze sloučenin ve smyslu obecných vzorců VI a a VIb



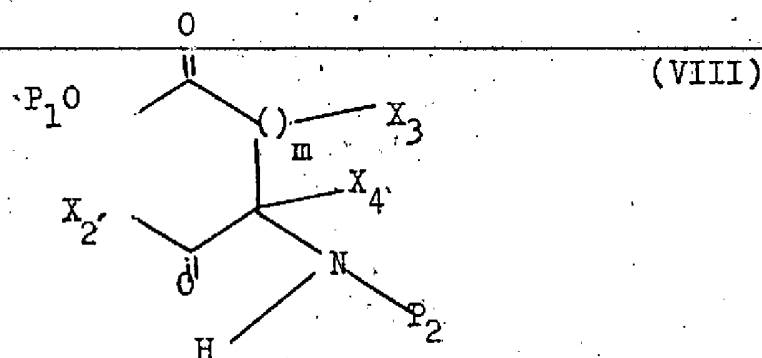
kde R_3 , R_4 a p mají výše uvedené významy a halogen znamená třeba chlor, to za použití báze, jako je trialkylamin v prostředí inertního rozpouštědla, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran, ether nebo acetonitril za teploty od asi 0°C do asi 100°C za přítomnosti či nepřítomnosti aktivujícího činidla, jako je dimethylaminopyridin za vzniku látek obecných vzorců VIIa nebo VIIb:



kde Ar^1 , R_3 , R_4 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m , n a p mají výše uvedené

významy, X_1 a X_2 znamenají vodík, a X_2 spolu s X_2' znamenají oxoskupinu. Sloučeniny ve smyslu obecných vzorců VIIa a VIIb lze převést na odpovídající imidátové estery použitím alkoholického rozpouštědla, jako je ethanol, nasycený plynným chlorovodíkem. Vzniklý produkt se potom izoluje rozpouštěním v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol, nasycený amoniakem, to za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' tvoří spolu dohromady skupinu $=NH$. Jinak lze sloučeniny obecného vzorce VII rozpustit v pyridinu s obsahem terc. aminu, jako je triethylamin s nasycením sirovodíkem za teploty od asi $0^\circ C$ do asi $100^\circ C$. Získaný produkt se potom rozpustí v organickém rozpouštědle, jako je aceton s následnou reakcí s alkylhalogenidem, jako je methyljodid za teploty od asi $0^\circ C$ do asi $80^\circ C$. Takto připravený produkt se dále rozpustí v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol a reakcí s octanem amonným se získá sloučenina obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' tvoří dohromady skupinu $=NH$.

??? Pokud X_1 a X_1' znamenají kyslík, a X_2 a X_2' vzájemně jsou zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík, případně substituovaná alkylová, případně substituovaná arylová, případně substituovaná aralkylová, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná heteroaralkylová nebo hydroxyalkylová skupina, mohou se připravit sloučeniny obecného vzorce I ze sloučenin obecného vzorce VIII

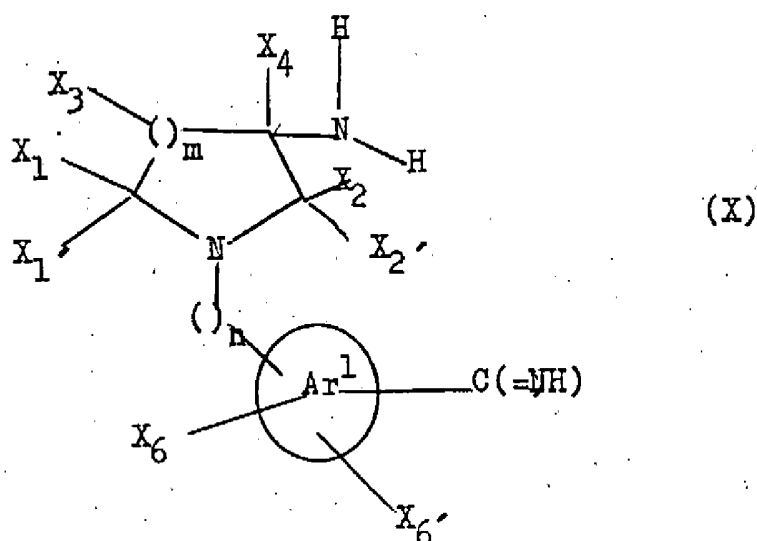
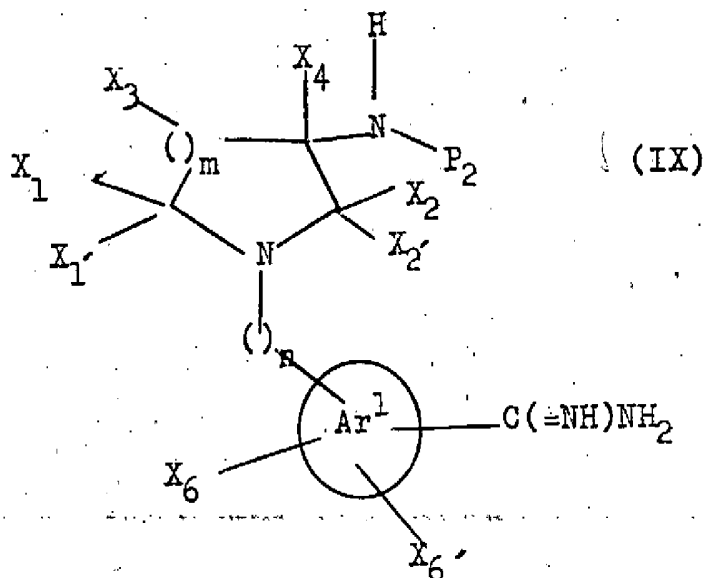


kde X_3 , X_4 a m mají výše uvedené významy, X_2' znamená vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou

arylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou skupinu, dále karboxyalkylovou, alkoxykarbonylalkylovou či hydroxyalkylovou skupinu a P_1 znamená alkylovou, aralkylovou či arylovou skupinu, P_2 znamená alkylester, aralkylester nebo arylester kyseliny karbamové, a to reakcí se sloučeninou obecného vzorce III, jak zde byla již uvedena výše, obdobným postupem, jak to bylo popsáno pro reakci sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III. Jako produkt reakce sloučenin vzorců VIII a III je sloučenina vzorce IV, kde Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 a X_6' m a n mají výše uvedené významy a X_1 i X_1' tvoří spolu dohromady oxoskupinu, ze symbolů X_2 a X_2' znamená jeden vodík a druhý vodík, nebo případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu, a P_2 znamená alkylester, aralkylester nebo arylester kyseliny karbamové. Sloučeninu obecného vzorce IV lze potom převést na sloučeninu obecného vzorce V a dále pak na sloučeninu obecného vzorce VII a a VIIb, kde Ar^1 , R_3 , R_4 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' m, n a p mají významy, jak byly uvedeny zde výše, X_1 a X_1' znamenají oxoskupinu, ze symbolů X_2 a X_2' znamená jeden vodík a druhý pak vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu, a to obdobným postupem, jak to bylo popsáno pro převedení sloučenin obecného vzorce IV na sloučeniny obecného vzorce V s následným převedením na sloučeniny vzorců VII a nebo VII b.

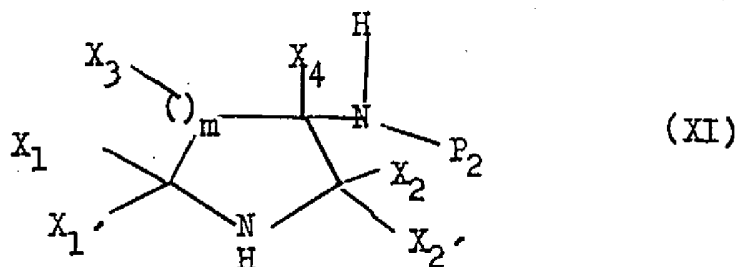
Jinak lze sloučeniny obecného vzorce V a IV převést na sloučeniny obecného vzorce I takto. Na sloučeninu obecného vzorce IV nebo V se působí alkoholickým rozpouštědlem, jako je ethanol, za n. sycení plynným chlorovodíkem. Na vzniklý produkt se dále působí v alkoholickém rozpouštědle, jako je

methanol, za nasycení plynným amoniakem. Získá se tím sloučenina obecného vzorce IX nebo X:

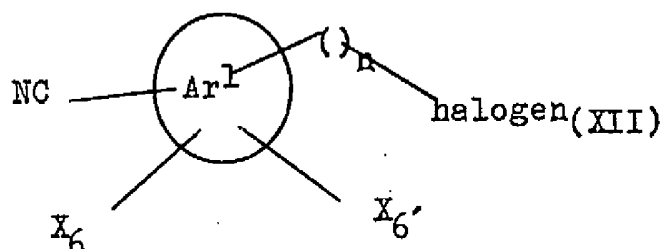


KDE Ar^1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , P_2 , m a n mají výše uvedené významy. Sloučeninu obecného vzorce IX lze potom převést na sloučeninu obecného vzorce X vhodným způsobem za odstranění chránících skupin postupem, jak to zde již bylo popsáno výše. Potom lze rozpustit sloučeninu vzorce X v organickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo dimethylformamid a za teploty od asi $0^\circ C$ do asi $100^\circ C$ přidá se sloučenina vzorce VIa nebo VIb za přítomnosti aktivujícího činidla, nebo bez něho, jako je dimethylaminopyridin a reakcí se sulfonylchloridem se získá sloučenina obecného vzorce I.

Jinak se dá sloučenina obecného vzorce I připravit za použití sloučeniny vzorce XI jako výchozí látky



kde X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m a P_2 mají výše uvedené významy. Přitom se sloučenina obecného vzorce XI rozpustí v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran za teploty od asi -78°C do asi 25°C , k roztoku se přidá silná báze, jako je natriumhydrid, lithium-hexamethyldisulfylazid nebo lithium-diisopropylamin s následným přidáním sloučeniny vzorce XII

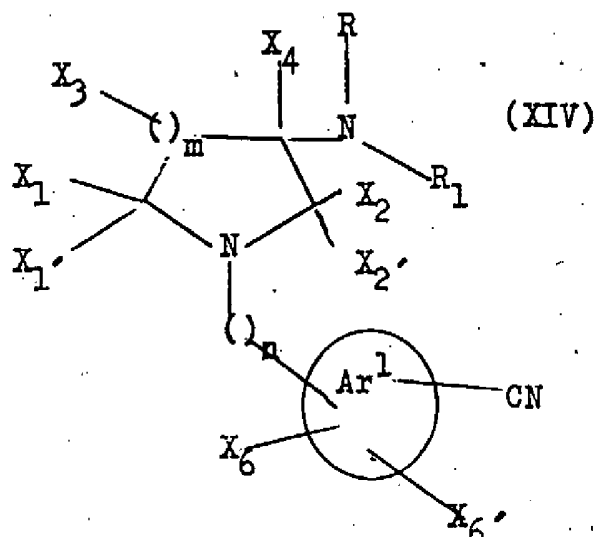


kde X_6 , X_6' a n mají výše uvedené významy, halogen znamená chlor, brom či jod. Vznikne tím sloučenina vzorce IV, jež se potom převede na sloučeninu vzorce I, jak to zde již bylo popsáno výše.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R má jiný význam, než vodík, se dá připravit ze sloučenin obecných vzorců VII a nebo VIIb. Takovou výchozí látku lze rozpustit v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethylformamid za teploty od asi 0°C do asi 100°C a do roztoku se přidá báze, jako je hydrid sodíku nebo uhličitán draselný a sloučenina obecného vzorce XIII



kde R má výše uvedené významy s výjimkou vodíku a halogenem je chlor či brom. Produktem reakce je sloučenina vzorce XIV



kde R_1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m a n mají výše uvedené významy a R znamená případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu. Sloučenina obecného vzorce XIV se potom převede na sloučeninu obecného vzorce I, obsahující skupinu $-C(=NH)NH_2$, jak je to popsáno zde již výše.

Jinak je možno působit na sloučeninu obecného vzorce XIV alkoholickým roztokem, jako je ethanol, nasycený plyným chlorovodíkem. Na získaný produkt se potom působí alkoholickým rozpouštědlem, jako je methanol nasycený alkylaminem, hydrazinem nebo alkoxyaminem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 , R_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 a X_6' a n mají výše uvedené významy, X_5 a X_5' spolu dohromady tvoří skupinu $=NR_5'$, R_2 a R_5 znamenají vzájemně nezávisle vodík, nebo alkylovou skupinu, nebo pokud jeden ze symbolů R_2 a R_5 znamená vodík, pak druhý může znamenat alkoxylovou či aminoskupinu.

Sloučenina obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' spolu dohromady znamenají $=NR_5$ a R_5 znamená nitroskupinu, se mohou připravovat běžnými nitračními reakcemi sloučenin obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' tvoří dohromady skupinu $=NR_5$ a R_5 znamená vodík.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' spolu dohromady znamenají $=NR_5$ a R_5 znamená skupinu R_6O_2C , R_6CO nebo nitrilovou, se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce I, kde

X_5 a X_5' spolu dohromady tvoří skupinu $=NR_5$, kde R_5 znamená vodík. Tak například na látku ze skupiny amidinů se působí alkylesterem kyseliny chlormravenčí ve vhodném rozpouštědle, jako je methylenchlorid nebo dimethylformamid za přítomnosti báze, jako je trialkylamin za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_5 znamená skupinu R_6O_2C . Podobně lze na amidin působit acylačním činidlem, jako je acylchlorid za přítomnosti báze, jako je trialkylamin za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_5 znamená skupinu R_6OC . Jinak lze sloučeniny, kde R_5 znamená nitrilovou skupinu, připravit reakcí amidinu s bromkyanem a trialkylaminem ve vhodném alkoholickém rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' znamenají vodík, se mohou připravovat redukcí sloučenin obecných vzorců VIIa, VIIb nebo XIV použitím hydrogenování ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, to za přítomnosti katalyzátoru, jako je rhodium na oxidu hlinitém. Také lze takovou přeměnu uskutečnit použitím hydridového činidla, jako je diisobutylaluminiumhydrid, to za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde X_5 a X_5' znamenají po vodíku.

Pokud je sloučenina dle tohoto vynálezu substituována bázeickým zbytkem, mohou se připravit adiční soli kyselin, které se dají jednoduše a pohodlněji využít. V praxi to znamená možnost použití soli místo odpovídající bázeické formy v odpovídajícím množství. Kyseliny, jichž lze využít při tvorbě adičních solí kyselin, zahrnují s výhodou ty, které tvoří spolu s předmětnými bázemi farmaceuticky použitelné soli, tj. soli, jejichž anionty nejsou pro pacienta toxické ve farmaceutických dávkách podávané soli, takže blahodárny účinek na aktivitu faktoru X_a , připadající na vrub volné báze, není nijak narušen postranními účinky aniontu. Ačkoliv lze pokládat za výhodné vždy farmaceuticky přijatelné soli uvedených bázeických sloučenin, jsou všechny adiční soli použitelné jako zdroje volných bází, i když takovou sůl lze pokládat jen za meziprodukt, tedy například v tom případě, kdy sůl se připravuje jen pro účely čistění a identifikační, nebo použije-li se jako meziprodukt pro přípravu farmaceuticky použitelné soli použitím iontoměničových postupů.

Farmaceuticky použitelné soli v rozsahu tohoto vynálezu, se odvozují od těchto kyselin: z minerálních je to kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná a sulfamová, z organických octová, citronová, mléčná, vinná, malonová, — methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, cyklohexylsulfamová, chinová a pod. Odpovídající adiční soli kyselin zahrnují tyto další: hydrohalogenidy, tj. hydrochloridy a hydrobromidy, sírany, fosforečnany, dusičnany, sulfamáty, octany, mléčnany, soli kyseliny citronové, vinné, malonové, oxalové, salicylové, propionové, jantarové, fumarové, maleinové, methylen-bis- β -hydroxynaftoové, gentisové, mesyláty, isethionáty, di-p-toluoylmethansulfonáty kyseliny vinné, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a soli kyseliny chinové.

Podle dalšího rysu tohoto vynálezu se adiční soli sloučenin dle tohoto vynálezu připravují reakcí volné báze s odpovídající kyselinou, to za použití známých postupů. Takže například se taková adiční sůl sloučeniny dle tohoto vynálezu s kyselinou připraví buď rozpouštěním volné báze ve vodném či vodně-alkoholickém roztoku či jiném vhodném rozpouštědle, obsahujícím odpovídající kyselinu s tím, že se sůl izoluje zahuštěním roztoku, nebo reakcí volné báze a volné kyseliny v organickém rozpouštědle a v takovém případě se sůl vyloučí buď přímo sama nebo se získá zahuštěním roztoku.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu lze získat zpět z adičních solí kyselin použitím nebo úpravou známých postupů. Tak na příklad lze výchozí báze sloučeninu dle tohoto vynálezu regenerovat z odpovídající adiční soli kyseliny působením alkalií, například vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného nebo vodného amoniaku,

Pokud je sloučenina dle tohoto vynálezu substituována kyselým zbytkem, pak se adiční soli s bázemi tvoří jednoduše a při praktickém použití je použití soli závislé na množství volné kyselé formy. Báze, jichž lze použít při přípravě ta-

kových solí, zahrnují především ty, z nichž se získají kombinací s kyselou formou předmětné látky farmaceuticky použitelné soli, tedy ty, jejichž kation je netoxický pro organismus ve farmaceuticky podávaných dávkách, takže blahodárny účinek vlastní předmětné látky není rušen z hlediska účinnosti faktoru X_a postranními účinky, které by bylo možno připsat na vrub kationtu. Za farmaceuticky přijatelné soli z tohoto hlediska lze pokládat například soli kovů alkalických a kovů žíravých zemin, ~~by~~ odvozené od dále uvedených zásad: hydrid a hydroxid sodný, hydroxidy draselný, vápenatý, hlinitý, lithný, hořečnatý, zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid apod.

Soli kovů a sloučenin dle tohoto vynálezu lze získat stykem hydridu, hydroxidu nebo uhličitanu a jiné podobné sloučeniny zvoleného kovu s volnou kyselinou v prostředí vodném či organického rozpouštědla s tím, že vodným rozpouštědlem může být voda nebo její směs s organickým rozpouštědlem, s výhodou alkoholem, jako je methanol či ethanol, nebo ketonem, jako je aceton, alifatickým etherem, jako je tetrahydrofuran nebo esterem, jako je ethylester kyseliny octové. Tak^{ové} reakce obvykle probíhají za teploty místnosti, ale je možno je provádět i za zahřívání.

Soli sloučenin dle tohoto vynálezu a aminů lze připravit reakcí aminu v prostředí vodném či organického rozpouštědla s odpovídající volnou kyselinou, přičemž vhodnými vodnými rozpouštědly je voda jako taková nebo směsi vody a alkoholu, jako je methanol či ethanol, dále se hodí ethery, jako je tetrahydrofuran, nitrily, viz acetonitril, nebo ketony, třeba aceton. Podobně lze připravit soli aminokyselin.

Báze z adičních solí s kyselinami lze regenerovat ze solí použitím nebo úpravou známých postupů, například z adiční soli sloučeniny dle tohoto vynálezu s bází je to možno přidáním kyseliny, třeba chlorovodíkové.

Formy solí dle tohoto vynálezu zahrnují i sloučeniny s kvarterním dusíkovým atomem a ty lze připravit postupy, jako je alkylování sp^3 nebo sp^2 hybridizovaného dusíkového atomu v předmětné molekule.

Bude odborníkům pochopitelně jasné, že některé ze sloučenin dle tohoto vynálezu netvoří stálé soli. Avšak adiční soli kyselin se ponejvíce tvoří ze sloučenin podle tohoto vynálezu, obsahujících atom dusíku v heteroarylové skupině a/nebo ze sloučenin, obsahujících jako substituent amínoskupinu. Výhodnými adičními solemi sloučenin dle tohoto vynálezu jsou ty, kde kyselá skupina není, labilní.

Jakkoli jsou soli sloučenin dle tohoto vynálezu užitečné co účinné složky, jsou rovněž použitelné pro postupy čištění předmětných látek, například při zjišťování rozpustnosti a rozdílů v rozpustnosti solí a matečných látek, vedlejších produktů a/nebo výchozích látek, jak je to obeznámenému konečně jasné.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu mohou obsahovat centrum asymetrie, nazávislé na tom, zda jde o R nebo S konfiguraci. Také je na první pohled zřejmé, že některé ze sloučenin obecného vzorce I se mohou vyznačovat geometrickou isomerií. Ta zahrnuje cis a trans-formy sloučenin dle tohoto vynálezu s alkenylovými a diazenylovými (azo) částmi. Vynález zahrnuje takové individuální geometrické isomery a stereoisomery i jejich směsi.

Takové isomery se dají oddělit z jejich směsí použitím nebo úpravou známých postupů, například chromatografickými postupy a krystalováním, nebo lze takové látky připravit z odpovídajících isomerních meziproductů, tedy opět použitím nebo úpravou známých postupů.

Výchozí látky, jakož i meziproducty se dají připravit použitím nebo úpravou známých postupů, například použitím postupů z referenčních příkladů nebo jejich chemických obdob.

Vynález je dále popisován, nikoli však jakkoli omezován formou příkladů, popisujících podrobněji postup přípravy předmětných sloučenin.

Příklady provedení vynálezu

Hodnoty v nukleárních magnetických rezonančních spektrech (NMR) a chemické posuny jsou uvedeny v ppm relativně k tetramethylsilanu. Použité zkratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, dd = dublet dubletů, ddd = dublet dubletů dubletů, dt = dublet tripletů, b = široký, bs = široký singlet, q = kvartet, AB = AB-vzor.

Příklad 1

Sml kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-naftalen-S-sulfonové kyseliny.

A. Boc-L-Asp(H)-OBn.

Po rozpuštění 15 g (46,4 mmol) Boc-L-Aap-OBn v 50 ml tetrahydrofuranu se k roztoku po ochlazení na -10°C přidá 4,9 g (48,7 mmol) N-methylmorfolinu a reakční směs se míchá 5 minut. Dále se přikapává 6,3 g (48,4 mmol) isobutyl-esteru kyseliny chlormravenčí, po skončeném přidávání se reakční směs míchá hodinu, filtruje se vrstvou celitu a filtrovaný roztok se ochladí na 10°C . Dále se přidá 2,63 g (70 mmol) natriumborohydridu, který se předtím rozpustí v 50 ml vody, roztok se míchá 2 minuty, načež se v dělicí nálevce zředí přidáním 800 ml ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí, zbytek se přidá za chlazení na -78°C do 30 ml 2 M roztoku dichloridu kyseliny oxalové v methylenchloridu (60 mmol) a 7,25 g (92,8 mmol) methylsulf-oxidu v 250 ml methylenchloridu, reakční směs se za chlazení na -78°C míchá 40 minut, přidá se 14 g (140 mmol) triethyl-aminu, v míchání při -78°C se pokračuje hodinu s následným mícháním 30 minut za teploty místnosti.

Roztok se potom vlije do 20%ního roztoku kyseliny citrónové ve vodě, v děličce se obě vrstvy oddělí, organický podíl se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se filtrát za-

hustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě olejovité se získá 12 g aldehydu jako produktu (39 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 5,42 (bs, 1H), 5,106 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,05 (ddd, 2H), 1,40 (s, 9H).

B. terc.-Butylester kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové

Do roztoku 13,5 g (44 mmol) Boc-L-Asp(H)OBn v 75 ml methanolu se přidá 7,4 g (44 mmol) hydrochloridu m-kyanbenzylaminu, dále 4,7 g (46 mmol) triethylaminu a roztok se míchá po 30 minut. Po dalším přidání roztoku 3 g (48,4 mmol) natriumkyanborohydridu a 3,3 g (24,2 mmol) chloridu zinečnatého v 40 ml methanolu se reakční směs dále míchá 2 hodiny, zředí se přidáním 20 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a 100 ml vody, směs se zahustí a ke zbytku se přidá 100 ml vody a 800 ml ethylesteru kyseliny octové. Po filtraci vrstvou celitu se v děliči oba podíly oddělí, organická vrstva se promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10%ního roztoku uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného; dále se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití 20%ního až 40%ního gradientu ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Ve formě bílé pevné látky se takto izoluje 9,1 g (29 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ : 7,55 (m, 4H), 5,18 (bs, 1H), 4,57 (AB, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

C. Hydrochlorid 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu

Do roztoku 9,1 g (29 mmol) terc.-butylesteru kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové v

150 ml ethylesteru kyseliny octové za zavádí za chlazení na 0°C plynný chlorovodík, 10 minut, potom se roztok 4 hodiny míchá a zahuštěním se izoluje 7,3 g (29 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,71 (bs, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 4,58 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

D. Amid kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-naftalen-2-sulfonové

V 10 ml methylenchloridu se suspenduje 0,4 g (1,6 mmol) hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzoniirilu a k roztoku se přidá nejprve 0,49 g (4,8 mmol) triethylaminu, dále 0,4 g (1,8 mmol) 2-naftalensulfonylchloridu, reakční směs se míchá 2 hodiny, zředí se přidáním dalšího methylenchloridu a roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zazustí a triturováním zbytku s etherem se získá 0,46 g (1,13 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, to ve formě pevné.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,56 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,20 (m, 3H), 8,09 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 4,38 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a [1-[3-(aminoimibomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu. naftalen-2-sulfonové kyseliny

V 50 ml ethanolu se rozpustí 0,46 g (1,13 mmol) [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny a do roztoku, vychlazeného na 0°C se zavádí 10 minut plynný chlorovodík. Ledová lázeň se odstraní, reakční směs se míchá ještě 6 hodin za teploty místnosti, dále se zahustí a zbytek se rozpustí v 50 ml methanolu. Tento roz-

tok se ochladí znovu na 0°C, roztokem se probublává 10 minut plynný amoniak a dále se reakční směs míchá 24 hodin, načež se zahustí. Zbytek se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií použitím gradientu 10% až 60% benzonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících frakcí se získá 0,33 g uvedené sloučeniny (0,61 mmol) v pevné formě.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,14 (bs, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 4,42 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,00 m, 1H), 1,57 /m, 1H).

Mol.hmotnost (FAB) $(\text{M}+\text{H})^+ = 423$.

Analyza, propočteno s 1,5 mol H_2D

vypočteno: 51,15 % C, 4,65 % H, 9,94 % N

nalezeno: 51,16 % C, 4,19 % H, 9,81 % N

Slk kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-5-oxopyrrolidin-3-yl}-amido-dibenzofuran-2-sulfonové kyseliny

A. Boc-Asp(OBn)-H

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 1, část A, to za použití Boc-Asp(OBn)-OH místo Boc-L-Asp-OBn

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,67 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 5,60 (bs, 1H), 5,12 (AB, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,94 (AB, 1H), 3,72 (AB, 1H), 1,41 (s, 9H)

B. terc.Butylester kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové

Tato sloučenina se připraví podobně jako v příkladu 1, část B za použití Boc-Asp(OBn)-H místo Boc-Asp(H)-OBn

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,65 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,82 (bs, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,53 (q,

1H), 3,16 (dd, 1H), 2,83 (AB, 1H), 2,33 (AB, 1H), 1,40 (s, 9H).

C. Hydrochlorid 3-(3-amino_5-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu

Sloučenina se připraví jako v příkladu 1, část C, ale za použití terc.-butylesteru kyseliny 1-(3-kyanbenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)-karbamové místo terc.-butylesteru kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,5 (bs, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 4,46 (AB, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,57 (q, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,78 (AB, 1H), 2,42 (AB, 1H).

D. [1-(3-Kyanbenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-amido-dibenzofuran-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví z hydrochloridu 3-(3-amino-5-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu jako v příkladu 1, část D, za použití 2-dibenzofuransulfonylchloridu místo 2-naftalensulfonylchloridu. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií gradientem od čistého methylenchloridu až do směsi 5% methanolu v methylenchloridu.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8,45 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (m, 5H), 5,55 (m, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,29 (dd, 1H).

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-5-oxopyrrolidin-3-yl}-amidodibenzofuran-2-sulfonové

Roztokem 0,44 g (0,99 mmol) [1-(3-kyanbenzyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-amidodibenzofuran-2-sulfonové kyseliny v 10 ml směsi pyridinu a triethylaminu (10 : 1) se probublává plyný sirovodík. Bledě zelený roztok se potom míchá 18 hodin, zahustí se ve vakuu, zbytek se zředí přidáním ethylesteru kyseliny

liny octové a 0,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, po oddělení se organická vrstva promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuše se bezvodým éíranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá surový thioamid. K roztoku tohoto thioamidu v 20 ml acetonu se přidají 2 ml (32 mmol) methyljodiidu a reakční směs se zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se zahuštěním ve vakuu izoluje surový hydrojodid thioimidatu. K jeho roztoku v 20 ml methanolu se přidá 0,3 g (3,89 mmol) octanu amonného, reakční směs se zazřívá 3,5 hodin do varu pod zpětným chladičem a po ochlazení na teplotu místnosti se zahuštěním ve vakuu izoluje surová amidinová sůl. Surový produkt se čistí vysokoklakovou kapalinovou chromatografií použitím gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluorooctové. Odpovídající spojené frakce se lyofilizují za vzniku 0,21 g (0,36 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,29 (s, 4H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (m, 6H), 4,39 (AB, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,13 (dd, 1H),

Mol.hmotnost (FAB) ($M+H$) $^+$ = 463,

Analýza, propočteno pro obsah 2,3 mol H_2O

vypočteno: 50,50 % C, 4,51 % H, 9,06 % N

nalezeno: 50,49 % C, 3,66 % H, 8,61 % N

Příklad 3

Sůl kyseliny trifluorooctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-toluen-4-sulfonová kyselina

A. [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-toluen-4-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 1, část D za použití toluensulfonylchloridu místo 2-naftalensulfonylchloridu.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : 8,08 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,40 (AB, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-toluen-4-sulfonová kyselina}$

Sloučenina se připraví jako v příkladu 1, část E za použití $\{1-[3-(\text{cyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-toluen-4-sulfonové kyseliny}$ jako výchozí látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,27 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,40 (dm 2H), 4,44 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

Mol.hmotnost (FAB) $(\text{M}+\text{H})^+ = 355$

Analyza, propočteno s 1,25 mol H_2O

vypočteno: 48,23 % C, 4,59 % H, 10,39 % N

nalezeno: 48,15 % C, 4,59 % H, 10,39 % N

Příklad 4

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-sulfonové kyseliny}$

A. $\{1-(3\text{-cyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonová kyselina}$

14,1 ml (14,1 mmol) 1 M roztoku sulforylchloridu v methylenchloridu se ochladí na 0°C , načež se přikapává nejprve 0,71 g (7,1 mmol) triethylaminu a potom 0,94 g (7,1 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Ledová lázeň se odstraní, roztok se míchá 2 hodiny, zředí methylenchloridem a vše se vlije na led. Po oddělení obou vrstev se organická promyje 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po

filtraci se filtrát zahustí. Surový zbytek se rozpustí v 10 ml methylenchloridu, do roztoku se vnese nejprve 0,5 g (2 mmol) hydrochloridu 3-3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methylbenzonitrilu, dále pak 0,4 g (4 mmol) triethylaminu a reakční směs se míchá 16 hodin. Po zředění ethylesterem kyseliny octové se organický roztok promyje 1 N roztokem chlorovodíku, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 15% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Výtěžek sloučeniny, uvedené v nadpise: 0,15 g (0,36 mmol), pevná látka.

??? ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,62 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 5,10 (bs, 1H), 4,46 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Mol.hmotnost (FAB) $(\text{M}+\text{H})^+ = 411$

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-\text{[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonové kyseliny

Sloučeninam jak je uvedena v nadpise, se připraví postupem dle příkladu 1, část E s tím, že se jako výchozí sloučenina použije $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonová kyselina.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 9,29 (bs, 2H), 9,13 (bs, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,47 (AB, 2H), 4,33 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 428$

Analyza za předpokladu 2 mol H_2O

vypočteno: 47,83 % C, 5,24 % H, 12,13 % N

nalezeno: 47,43 % C, 4,88 % H, 11,63 % N.

Příklad 5

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-\text{[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-2'-methoxybifenyl-4-sulfonové

A. 3'-Methoxy-4-brom-bifenyl

Roztok 3,5 g (18,7 mmol) 3-bromanisolu v 40 ml tetrahydrofuranu se vychladí na -78°C , přikapává se 7,5 ml (18,7 mmol) 2,5 M roztoku n-butyllithia v hexanu, po 10ti minutách se přidá 20 ml (19,6 mmol) roztoku chloridu zinečnatého v etheru a chladicí lázeň se odstraní. Reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti, načež se přidá 1,1g (1 mmol) roztoku tetra(trifenylfosfin)-palladia v 10 ml tetrahydrofuranu a roztok 5,6 g (19,6 mmol) 4-jodbrombenzenu v témže rozpouštědle, reakční směs se míchá 2 hodiny, vlije se do 100 ml vody a vše se extrahuje do ethylesteru kyseliny octové. Organický roztok se potom promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Surový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 10% až 20% methylenchloridu v hexanu a získá se tím 1,5 g (6,7 mmol) sloučeniny v pevném stavu složení, jak je uvedeno v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,55 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H).

Mol.hmotnost (FAB) $(\text{M}+\text{H})^+ = 262$.

B. 3'-Methoxybifenyl-4-sulfonylchlorid

Roztok 1,5 g (5,7 mmol) 3'-methoxy-4-brombifenyly v 20 ml tetrahydrofuranu se vychladí na -78°C , k roztoku se přidá 2,3 ml (5,7 mmol) 2,5 M roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu, reakční směs se míchá 15 minut, načež se přepraví tenkou trubičkou do roztoku 10 ml zkapalněného oxidu siřičitého v 40 ml etheru za chlazení na -78°C . Roztok se pak míchá 30 minut, teplota se nechá vystoupit na 20°C a za huštění ve vakuu se izoluje zbytek a jeho triturováním s etherem 1 g biarylsulfinanu lithného jako pevný zbytek. Ten se suspenduje v 15 ml hexanu a vše se ochladí na 0°C . K suspenzi se přidá 4,2 ml (4,2 mmol) 1 M roztoku sulfurylchloridu v methylenchloridu a po hodině stání za 0°C se roztok zahustí.

Triturováním zbytku s hexanem se získá 0,6 g (2,25 mmol) sloučeniny uvedené v nadpise, to ve formě pevné látky.
Mol.hmotnost (FAB) $(M+H)^+ = 267$.

C. 1-[3-(kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-3'-methoxybifenyl-4-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví podobně jako v příkladu 1, část D za použití 3'-methoxybifenyl-4-sulfonylchloridu místo 2-naftalensulfonylchloridu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,95 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,33 (bs, 1H), 4,43 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-3'-methoxybifenyl-4-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví obdobně, jako v příkladu 1, část E za použití 1-[3-(kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-3'-methoxybifenyl-4-sulfonové kyseliny jako výchozí látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,71 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 4,43 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(M+H)^+ = 479$.

Analyza, propočet + 1 mol H_2O

vypočteno: 53,11 % C, 4,79 % H, 9,18 % N

nalezeno: 53,31 % C, 4,51 % H, 9,15 % N

Příklad 6

Sůl kyseliny trifluoroctové a 1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-naftalen-1-sulfonové kyseliny

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-naftaleh-1-sulfonová kyselina

Sloučenina se připravuje podobně jako v příkladu 1, část D, ale za použití 1-naftalensulfochloridu místo 2-naftalensulfonylchloridu

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,67 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5m52 (bs, 1H), 4,37 (AB, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-naftalen-1-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připravuje postupem dle příkladu 1, část E za použití $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-1-naftalensulfonové kyseliny jako výchozí látky.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,13 (bs, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,64 (m, 5H), 7m50 (m, 3H), 4,40 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,53 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 423.

Mol.hmotnost + 1 mol H_2O

vypočteno: 51,98 % C, 4,54 % H, 10,10 % N

nalezeno: 52,20 % C, 4,17 % H, 9,73 % N

Příklad 7

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu 1, část D za použití chloridu kyseliny 5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové místo 2-naftalensulfonylchloridu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,62 (m, 1H), 7,78 (m, 1H),

7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,43 (bs, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové}$

Sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu 1, část E s tím, že se jako výchozí sloučenina použije $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonová kyselina}$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,32 (bs, 2H), 9,13 (bs, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 4,48 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,70 (m, 1H);

Mol.hmotnost (FAB) $(M+N)^+ = 456$

Analýza

vypočteno: 43,93 % C, 3,39 % H, 10,24 % N

nalezeno: 44,04 % C, 3,43 % H, 10,26 % N

Příklad 8

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-bifenyl-4-sulfonové}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-bifenyl-4-sulfonová kyselina}$

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 1, část D, ale za použití chloridu kyseliny bifenyl-4-sulfonové místo 2-naftalensulfonylchloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (m, 5H), 7,47 (m, 6H), 5,42 (bs, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,13 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-bifenyl-4-sulfonové}$

Sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu 1, část E, ale za použití [1-(3-kyanbenzyk)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-amido]-bifenyl-4-sulfonové kyseliny jako výchozí látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,31 (bs, 2H), 9,14 (bs, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,91 (m, 6H), 7,60 (m, 8H), 4,45 (AB, 2H), 5,16 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Mol.hmotnost(FAB) $(M+G)^+ = 449$

Analyza, propočteno + 0,25 mol H_2O

vypočteno: 55,07 % C, 4,53 % H, 9,88 % N

nalezeno: 55,12 % C, 4,41 % H, 10,05 % N

Příklad 9

Sůl kyseliny trifluoroctové a [1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amido-2-methoxynaftalen-2-sulfonové A. 7-Methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Do suspenze 15 g (60,9 mmol) sodné soli kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové v 150 ml směsi vody a ethanolu (2 : 1) se přidá 2,68 g (67 mmol) pevného hydroxidu sodného za teploty místnosti a směs se míchá, až vznikne homogenní roztok, ke kterému se přidá 6,34 ml (67 mmol) dimethylsulfátu. Reakční směs se potom dále míchá 16 hodin za teploty místnosti, zahustí se ve vakuu a zbytek se rozmíchává 2 hodiny jako suspenze v 100 ml absolutního ethanolu. Pevný podíl se po odsátí vysuší. Po 2 hodiny se potom tento pevný podíl zahřívá s 100 ml 95%ního ethanolu do varu pod zpětným chladičem, po ochlazení se od-filtrováním a sušením pevného podílu získá 12,6 g sodné soli kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové.

Směs 12,6 g (48,6 mmol) sodné soli sulfonové kyseliny, 20 ml fosforoxychloridu a 13,2 g (63,2 mmol) chloridu fosforečného se pomalu vyhřívá na 60°C , až vznikne homogenní roztok a ten se zahřívá 4 hodiny na 120°C . Po ochlazení v ledové lázni se směs zředí opatrně vodou a ledem za míchání, a po dalším přidání vody se vše extrahuje dvakrát vždy do 100 ml chloroformu. Spojený organický roztok se promyje vodou, potom

nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Získá se tím 10 g surového olejovitého zbytku, který se čistí sloupcovou chromatografií s gradientem 5% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Získá se tím látka, uvedená v nadpise, výtěžek 3,8 g (14,8 mmol) bílá krystalická látka.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,99 (s, 3H).

Mol.hmotnost (EI) $(\text{M})^+ = 256$.

Při výše uvedeném postupu se získá jako méně závažný vedlejší produkt v množství 1,49 g (5,12 mmol) 8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,95 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 4,09 (s, 3H).

Mol.hmotnost, EI $(\text{M})^+ = 290$.

B. $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolin-3-(S)-yl}-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová}\}$ kyselina

Sloučenina se připraví z hydrochloridu 3- $\{3\text{-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -benzonitrilu dle postupu z příkladu 1, část D, to za použití 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s roztokem 50% ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, jako běžově zbarvená pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (dd 1H), 7,25 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,45 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-\{3\text{-(aminoiminomethyl)-benzyl}\}-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové

V 10 ml směsi 2 : 1 ethylesteru kyseliny octové a methylenchloridu se rozpustí $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-}$

yl -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové a tato látka se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, postupem dle příkladu 1, část E, Imidát jako meziprodukt se vytvoří za teploty místnosti během 18 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě vždy za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním shodných frakcí se izoluje sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,41 (bs, 2H), 9,29 (bs, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 4,36 (AB, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,59 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 453

Analyza za předpokladu + 1,7 mol H_2O

vypočteno: 50,28 % C, 4,79 % H, 9,38 % N

nalezeno: 50,27 % C, 4,14 % H, 9,07 % N

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(R)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se připraví, jak je to uvedeno zde výše, z $[1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-(3R)-yl}]$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

Příklad 10

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-ylamido}\}$ -7-ethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 7-Ethoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Dvakrát se promyje hexanem 60%ní disperze (0,74 g, 18,45 mmol) hydridu sodíku v minerálním oleji s následným suspendováním v 35 ml dimethylformamidu. Za teploty místnosti se potom přikapává roztok 2,5 g (10,1 mmol) sodné soli kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové v 50 ml dimethylformamidu.

Reakční směs se míchá 75 minut, pozoruje se tvorba bublinek (vývoj vodíku), načež se přidá bromethan v množství 2,42 ml (32,5 mmol) a reakční směs se míchá 16 hodin za teploty místnosti. Nadbytek hydridu sodíku se rozloží kouskem ledu a reakční směs se zahustí ve vakuu. Zbytek se suspenduje v acetonu a po dvojnásobném zahuštění ve vakuu se zbytek suší za vysokého vakua. Pevný podíl se suspenduje v acetonu, a po filtraci se sušením získá jako béžově zbarvená pevná látka sodná sůl kyseliny 7-ethoxynaftalen-2-sulfonové. Směs 3,77 g sodné soli této sulfonové kyseliny a 10 ml thionylchloridu se zahřívá 2 hodiny na 80°C. Po ochlazení na teplotu místnosti a zahuštění ve vakuu se zbytek rozpustí v ethylesteru kyseliny octové, tento roztok se promyje postupně dvakrát vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá 2,65 g surového hnědého oleje. Tento surový produkt se čistí chromatografováním na koloně za použití gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 1,67 g (6,17 mmol) bledě-žluté pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,19 (q, 2H), 1,50 (t, 3H).

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-7-ethoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1, část D z 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu, použitého jako hydrochlorid a 7-ethoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu se směsí 50% ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá ve formě béžově zbarvené pevné látky produkt složení, jak je to uvedeno v nadpise.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,27 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,34 (d, 2H),

7,17 (m, 3H), 4m34 (AB, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,87 (m, 1H),
3,04 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,39 (t, 3H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ amido-7-ethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -amido-7-ethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a další reakce za vzniku sloučeniny, uvedené v nadpise, se provede jako v příkladu 1, část E, Imidatový meziprodukt se vytvoří během 18ti hodin za teploty místnosti. Ke vzniku amidinu pak dojde za teploty místnosti během dalších 40 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové a lyofilizováním odpovídajících vhodných frakcí se získá jako pevná bílá látka sloučenina, uvedená v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,41 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,32 (dd, 1H), 4,43 (AB, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 467

Analýza za předpokladu 1,9 mol H $_2$ O

vypočteno: 50,91 % C, 5,04 % H, 9,13 % N

nalezeno: 50,92 % C, 4,44 % H, 8,57 % N

Příklad 11

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ amido-5-chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 5-Chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Tato sloučenina se připraví z kyseliny 6-hydroxynaftalen-2-sulfonové, a to ze sodné soli postupem dle příkladu 9,

část A. Surová reakční směs byla chromatografována na sloupci za použití gradientu 5% až 1% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získala se tím látka, uvedená v nadpise, a to jako vedlejší produkt (v menším množství).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,57 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,10 (s, 3H).

B. $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-5-chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$.

Tato látka byla připravena jako v příkladu 1, část D z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 5-chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s ethylesterem kyseliny octové se získá ve formě béžově zbarvené látky sloučenina složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,44 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 5,51 (d, 1H), 4m45 (AB, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (m, 1J), 3m20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-5-chlor-6-methoxy-naftalen-2-sulfonové}$

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-5-chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ a reakce za vzniku sloučeniny, uvedené v nadpise, se provede, jakov příkladu 1, část E. Imidátový meziprodukt se vytvoří za teploty místnosti během 16ti hodin. Tvorba amidinu proběhne za teploty místnosti během 24 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním vhodných odpovídajících frakcí

se získá ve formě bílé pevné látky sloučenina složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9,29 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,41 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 1,59 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 487$.

Analyza za předpokladu 1,5 mol H_2O

vypočteno: 47,88 % C, 4,32 % H, 8,93 % N

nalezeno: 47,88 % C, 3,88 % H, 8,48 % N

Příklad 12

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-5-chlor-6,7-dimethoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. 5-Chlor-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina se připraví z hemihydrátu sodné soli kyseliny 6,7-dihydronaftalen-2-sulfonové jako v příkladu 9, část A. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 5% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu s tím, že se sloučenina, uvedená v nadpise, získá v menším množství jako vedlejší produkt.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,48 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyridin-3-(S)-yl}]\text{-amido-5-chlor-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Látka se připraví podobně jako v příkladu 1, část D za použití hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu a 5-chlor-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s ethylesterem kyseliny octové se získá ve formě béžově zbarvené pevné látky sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-6,7-dimethoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-5-chlor-6,7-dimethoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny a převede se na sloučeninu složení, jak je v nadpise, použitím postupu dle příkladu 1, část B. Imidátový meziprodukt se tvoří za teploty místnosti 24 hodin, tvorba amidinu proběhne rovněž za teploty místnosti také za 24 hodin. Produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající vhodné frakce se spojí a dalším lyofilizováním se získá ve formě bílé pevné látky sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9,29 (bs, 2H), 9,12 (bs, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 4,41 (AB, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Mol.hmotnost ISP ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 517

Analyza za předpokladu 1,5 mol H_2O

47,38 % C, 3,91 % H, 8,14 % N

nalezeno: 47,40 % C, 4,05 % H, 8,22 % N

Příklad 13

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-dibenzofuran-2-sulfonové kyseliny

A. $\left[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]\text{-amido-dibenzofuran-2-sulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl-benzonitrilu postupem jako v příkladu 1, část D za použití 2-dibenzofuransulfonylchloridu, Triturováním surového produktu s ethylestrem kyseliny octové se získá ve formě věžově zbarvené pevné látky sloučenina složení, uvedeného v nadpise.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{), 300 MHz: } \delta$; 8,59 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 4,42 (AB, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,08 (,, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}\text{-amidodibenzofuran-2-sulfonové kyseliny}$

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí $\left[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]\text{-amido-dibenzofuran-2-sulfonové kyseliny}$ a převede se na výše uvedenou sloučeninu postupem dle příkladu 1, část E. Imidatový meziprodukt vzniká za teploty místnosti během 24 hodin a za téže teploty během 40 hodin se vytvoří amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající frakce se spojí a lyofilizováním se získá bílá pevná látka složení, jak je uvedeno v nadpise.

$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{, 300 MHz): } \delta$ 9,30 (bs, 2H), 9,12 (bs, 2H), 8,72 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,48 (m, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,61 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(M+H)^+$ 463

Analyza za předpokladu 1,3 mol H_2O

vypočteno: 51,97 % C, 4,31 % H, 9,32 % N

nalezeno: 51,99 % C, 3,76 % H, 9,00 % N

Příklad 14

Sůl kyseliny trifluorooctové $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. N-CBZ-7-aminonaftalen-2-sulfonylchlorid

Do suspenze 3 g (12,2 mmol) sodné soli kyseliny 7-aminonaftalen-2-sulfonové v 70 ml vody se přidá za teploty místnosti 0,98 g (0,24 mmol) pevného hydroxidu sodného, reakční směs se míchá 30 minut, přidá se 3,43 ml (24 mmol) benzylesteru kyseliny chlormravenčí a tato směs se míchá 16 hodin. Zpracováním surového produktu jako v příkladu 9, část A se získá 4,18 g surové sodné soli kyseliny N-CBz-7-aminonaftalen-2-sulfonové a směs 4,18 g (11 mmol) této sodné soli s 12 ml thionylchloridu se dále zahřívá 3 hodiny na 80°C. Po ochlazení na teplotu místnosti a zahuštění ve vakuu se zbytek zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje postupně dvakrát vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, a nasyceným roztokem chloridu sodného, organický roztok se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací zahustí. Tento surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 10% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 1,76 g (4,68 mmol) běžově pevné látky, jak je její složení uvedeno v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,34 (m, 5H) a 7,27 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).

B. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-N-Cbz-7-aminonaftalensulfonová kyselina

Postupem jako v příkladu 1, část D se připraví z hydrochlo-

ridu 3-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-methyl]-benzinitrilu za užití N-Cbz-7-aminonafthalen-2-sulfonylchloridu místo 7-methoxynafthalen-2-sulfonylchloridu sloučenina, uvedená v nadpise. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu a jako pevná látka se získá tak sloučenina, uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 9H), 5,78 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,41 (AB, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-aminonafthalen-2-sulfonyl kyseliny

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylen dichloridu se rozpustí [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-N-Cbz-7-aminonafthalen-2-sulfonyl kyseliny a látka se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise postupem dle příkladu 1, část E. Za teploty místnosti vznikne během 18 hodin imidátový meziprodukt, tvorba amidinu proběhne za teploty místnosti za dalších 18 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití eluování 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající vhodné frakce se spojí a lyofilizováním se získá ve formě bílé pevné látky v názvu uvedený produkt.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,20 (bs, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,11 (bs, 3H), 4,42 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,56 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 438$

Analýza za předpokladu 0,8 mol H₂O

vypočteno: 45,96 % C, 3,94 % H, 10,31 % N

nalezeno: 45,97 % C, 4,02 % H, 10,41 % N

Příklad 15

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[4-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny

A. terc.-Butylester kyseliny $[1-(4\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -karbamové

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 1, část B z Boc-L-Asp(H)-OBn za použití hydrochloridu p-kyanbenzylaminu místo hydrochloridu m-kyanbenzylaminu. Burový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu a získá se tím očekávaný produkt jako bílá pevná látka.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,62 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 5,15 (bs, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

B. Hydrochlorid 4- $\{3-(\text{S})\text{-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -benzinitrilu

Tato látka se získá v pevné bílé formě z terc.-butylesteru kyseliny $[1-(4\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -karbamové postupem, jak je popsán v příkladu 1, část C.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,65 (bs, 3H), 7,81 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,54 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01 (m, 1H),

C. $[1-(4\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -amido-naftalen-2-sulfonová kyselina

Tato látka se připraví jako v příkladu 1, část D, z hydro-

chloridu 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu. Triturováním surového produktu s ethylesterem kyseliny octové se získá produkt ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,93 (m, 3H), 7,65 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 4m45 (AB, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[4-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-naftalen-2-sulfonové

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí $[1-(4\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-naftalen-2-sulfonová}$ kyselina a převede se postupem dle příkladu 1, část E na látku složení, uvedeného v nadpise. Imidat jako meziprodukt vznikne za teploty místnosti během 18 hodin a za 48 hodin za teploty místnosti vznikne amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající frakce se spojují a lyofilizováním se získá látka složení, uvedeného v nadpise, jako bílý pevný podíl.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9,26 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 4m44 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 423$

Analyza za předpokladu 1,4 mol H_2O

vypočteno 51,32 % C, 4,63 % H; 9,97 % N

nalezeno: 51,32 % C, 4,36 % H, 9,78 % N

Příklad 16

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Do 10 ml 7 N roztoku amoniaku v methanolu se přidá 0,12 g

(0,27 mmol) $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ a dále pak katalytické množství 5% rhodia na práškovém oxidu hlinitém. Směs se potom hydrogenuje v Parr-ově aparátce 3 hodiny za tlaku 340 KPa. Po filtraci vrstvou celitu, která se potom promyje dvěma podíly po 10 ml methanolu se organický roztok zahustí ve vakuu a surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Vhodné frakce se spojí a lyofilizováním se získá pevná bílá látka jako očekávaný produkt.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,39 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,13 (bs, 3H); 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7m71 (dd, 1H), 7m55 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7m20 (m, 2H), 4,30 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 440$.

Příklad 17

Sůl kyseliny trifluoroctové a $[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-methyলামido-naftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-methyলামido-naftalen-2-sulfonová kyselina}$

V 9 ml směsi 8 : 1 tetrahydrofuranu a dimethylformamidu se rozpustí 0,3 g (0,74 mmol) $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny}$, a po ochlazení na 0°C se přidá 30 mg (0,75 mmol) 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a reakční směs se míchá 15 minut; dále se přidá 0,32 g (2,34 mmol) methyljodidu, chladičí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Vlije se do dělicí nálevky, tamže se zředí přidáním 100 ml ethylesteru kyseliny octové, organický podíl se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahuštěním filtrátu

získá zbytek a ten se čistí chromatografováním na sloupci za eluování 10% ethylesteru kyseliny octové a methylenchloridu s výsledkem 0,23 g (0,52 mmol) produktu, pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mhz): δ 8,52 (s, 1H), 8,00 (m, 4H), 7m62 (m, 4H), 7m48 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 4m45 (AB, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 420

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-\{3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\}-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-methylamidonaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1, část E s tím, že se jako výchozí sloučenina použije $\{1-\{3\text{-kyanbenzyl}\}-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-methyl-amidonaftalen-2-sulfonová kyselina}$.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 Mhz) : δ 9,30 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 4,98 (m, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,82 (m, 1H),

Mol.hmotnost Fab ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 437

Analýza předpokladu 2 mol H_2O

vypočteno: 51,19 % C, 4,985 % H, 9,55 % N

nalezeno: 51,01 % C, 4,35 % H, 9,10 % N

Příklad 18

Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-\{3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\}\text{-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-naftalen-2-sulfonové}$

A. Derivát kyselina naftalen-2-sulfonové a N-Boc-3-(S)-aminopyrrolidinu

V 80 ml methylenchloridu se rozpustí 1,09 g (5,83 mmol) N-Boc-3-aminopyrrolidinu, k roztoku se přidá 0,61 g (6,02 mmol) triethylaminu a pak ještě 1,32 g (5,83 mmol) 2-naftalensulfonylchloridu. Reakční směs se míchá 4 hodiny, potom se zředí

přidáním 150 ml ethylesteru kyseliny octové, získaný roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%-ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení organické vrstvy bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se zahuštěním filtrátu izoluje takto 2,19 g (5,6 mmol) látky, uvedené v nadpise, ve formě olejovité.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,66 (m, 3H), 5,03 (bs, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,45 (s, 2H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a pyrrolidin-3-(S)-ylamido-naftalen-2-sulfonové kyseliny

V 50 ml methyldichloridu se rozpustí 1,8 g (4,78 mmol) N-Boc-3-(S)-aminopyrrolidino-naftalen-2-sulfonové kyseliny a po přikapávání 8 ml kyseliny trifluoroctové se reakční směs míchá 16 hodin. Roztok se dále zahustí ve vakuu, zředí se zbytek toluenem a po novém zahuštění se takto izoluje 1,8g

(4,64 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\int$ 9,10 (bs, 1H), 8,82 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 4,00 (bs, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

C. [1-(3-kyanbenzyl)-pyrrolidin-3-(S-yl)]-amidonaftalen-2-sulfonová kyselina

V 7 ml dimethylformamidu se rozpustí 0,52 g (1,34 mmol) soli kyseliny trifluoroctové a pyrrolidin-3-(S)-ylamidonaftalen-2-sulfonové kyseliny a po přidání 0,16 g (1,5 mmol) triethylaminu se reakční směs vychladí na 0°C , přidá se 0,25 g (1,27 mmol) α -brom-m-toluylnitrilu, teplota směsi se nechá vystoupit na 20°C a reakční směs se míchá 2 hodiny. Po zředění přidáním 150 ml ethylesteru kyseliny octové se organický roztok promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10%ního roztoku uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Dále se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým, a

po filzraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí chromatografáním na sloupci za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a mehylendichloridu 1 : 1, získá se tím ve formě oleje 0,2 g (0,51 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8,40 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,59 (m, 1H).

D. Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]\text{-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amidonaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1, část E a jako výchozí látka se použije $[1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-pyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amidonaftalen-2-sulfonová kyselina}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 10,6 (bs, 1H), 9,32 (bs, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,72 (m, 9H), 3,85 (m, 1H), 3,65 (AB, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,95 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 409$

Analyza za předpokladu 1,25 mol H_2O

vypočteno: 47,39 % C, 4,36 % H, 8,50 % N

nalezzano: 47,12 % C, 3,97 % H, 8,50 % N

Příklad 19

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]\text{-2,5-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. N-Boc-Asp-(m-kyanbenzylamin)-OBn

V 100 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 3,23 g (10 mmol) Boc-Aso-OBn, přidá se 2,53 g (25 mmol) triethylaminu a potom ještě 1,75 g (10,4 mmol) hydrochloridu m-kyanbenzylaminu. Reakční směs se vychladí na -10°C , přidá se 4,42 g (10 mmol) BOP a směs se míchá po dobu 16 hodin; zředí se přidáním 200 ml

ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje použitím 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a syceceným roztokem chloridu sodného, dále po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Výsledkem je 3,4 g (7,8 mmol) pevné látky, tedy sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,48 (m, 9H), 7,00 (bs, 1H), 5,68 (bs, 1H), 5,15 (AB, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,35 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H),

B. terc.-Butylester kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové

Roztok 10 g (1,08 mmol) N-Boc-Asp-(m-kyanbenzylamino)OBn v 20 ml tetrahydrofuranu se vychladí na -78°C , přikapává se 4,8 ml (4,8 mmol) 1 M roztoku hexamethyldisilylazidu lithného v tetrahydrofuranu, směs se míchá 20 minut a po přidání 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného se roztok extrahuje do ethylesteru kyseliny octové. Organický podíl se promyje 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se chromatografuje na koloně za eluování 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a získá se tak 0,65 g (1,8 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise, jako pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,75 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H),

C. Hydrochlorid 3-(3-(S)-amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1, část C,

zo za použití terc.-butylesteru kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl] kábamové jako výchozí sloučeniny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,85 (bs, 2H), 7,60 (m, 4H), 4,68 (AB, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,80 (ss, 1H).

D. [1-(3-Kyanbenzyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyseliny

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1, část D hy použitím hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2,5-dioxopyrrolidin-1-ylmethyŕ)-benzonitrilu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,39 (bs, 1H), 4,62 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1 část E použitím [1-(3-kyanbenzyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,18 (bs, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 4,68 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 467$

Analyza za předpokladu 1,75 mol H_2O

vypočteno 49,06 % C, 4,36 % H, 9,15 % N

nalezeno: 48,99 % C, 4,17 % H, 8,98 % N

Příklad 20

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-\beta-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\}\text{-2-oxopiperidin-3-yl}\}$ -amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny

A. $3-\{(\text{N-Boc})\text{-3-Amino-2-oxopiperidin-1-yl-methyl}\}\text{-benzonitril}$

V 20 ml methanolu se suspenduje směs 1,5 g (6,45 mmol) N- α -Boc-Boc-L-ornithinu a 0,42 g (3,23 mmol) 3-kyanbenzaldehydu, přidá se roztok 0,24 g (1,79 mmol) bezvodého chloridu zinečnatého a 0,22 g (3,5 mmol) kyanborohydridu sodného v 5 ml methanolu, směs se potom míchá 16 hodin za teploty místnosti. Po zředění přidáním 20 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného se roztok zahustí a zbytek se rozděljuje mezi ethylester kyseliny octové a vodu, oddělená organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu izoluje N- α -Boc-N- δ -(3-kyanbenzyl)L-ornithin. V 20 ml dimethylformamidu se rozpustí část, konkrétně 0,75 g (2,16 mmol) tohoto produktu, 1,05 g (2,36 mmol) BOP a 1,08 g (10,8 mmol) hydrogenuhličitanu draselného, reakční směs se míchá 16 hodin, zředí se přidáním 300 ml ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se dále promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se po filtraci filtrát zahustí a zbytek se čistí chromatografáním na sloupci za použití gradientu 15% až 35% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Získá se tím jako pevná látka 0,26 g (0,76 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,49 (m, 4H), 5,50 (bs, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3m21 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

B. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopiperidin-3-yl}\}\text{-amido-naftalen-2-sulfonová kyselina}$

V 5 ml methylenchloridu se rozpustí 0,25 g (0,76 mmol)

3-[(N-Boc)-3-amino-2-oxopiperidin-1-ylmethyl]-benzonitrilu a k roztoku se přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové; reakční směs se potom míchá 3 hodiny za teploty místnosti, zahustí se, zbytek se rozpustí v toluenu a roztok se opět zahustí. Ve formě pevné látky se tak získá 0,23 g (0,76 mmol) doli- kyseliny trifluoroctové a 3-(3-amino-2-oxopiperidin-1-ylmet- hyl)-benzonitrilu. Surový produkt se potom dále zpracovuje jako v příkladu 1, část D a získá se tím sloučenina, jejíž slo- žení je uvedeno v nadpise.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,51 (m, 6H); 6,10 (s, 1H), 4,47 (AB, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,83 (m, 3H),

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomet- hyl)-benzyl]-2-oxopiperidin-3-yl}-amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 1, část E za použití {1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopiperidin-3-yl}-amido-naf- talen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,19 (bs, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 6H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 3H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 437$

Analyza za předpokladu 1 mol H_2O

vypočteno: 52,81 % C, 4,79 % H, 9,84 % N

nalezeno: 52,85 % C, 4,77 % H, 9,15 % N

Příklad 21

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]- 2-oxo-azepan-3-(S)-yl}-amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny

A. L-(-)- α -Boc-Amino- ϵ -kaprolaktam

V 100 ml methylenchloridu se rozpustí 5 g (39 mmol) L-(-)- α -amino- ξ -kaprolaktamu a 4,9 g (49 mmol) triethylaminu a do roztoku se přidá 8,5 g (39 mmol) anhydridu B6c a 0,1 g dimethylaminopyridinu. Reakční směs se míchá 16 hodin za teploty místnosti, potom se vzniklý roztok promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá 6,23 g (27 mmol) sloučeniny složení, uvedené v nadpise, jako pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,15 (bs, 1H), 5,90 (bs, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,45 (m, 4H).

B. terc.-Butylester kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxoazepan-3-(S)-yl]-karbamové

Roztok 1,07 g (4,7 mmol) L-(-)- α -Boc-amino- ξ -kaprolaktamu v 45 ml tetrahydrofuranu se ochladí na 0°C a do tohoto roztoku se přidají 4,7 ml (4,7 mmol) 1 M roztoku hexamethyldisilylazidu sodného v tetrahydrofuranu. Reakční směs se dále míchá 30 minut za chlazení na 0°C , do roztoku se vnese 0,9 g (4,7 mmol) α -brom-m-toluylnitrilu a reakční směs se míchá dále 4 hodiny. Po zředění přidáním 100 ml ethylesteru kyseliny octové se organický roztok promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu: v pevné formě se tak získá 1,05 g (3,1 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,45 (m, 4H), 5,95 (d, 1H), 4,85 (AB, 1H), 4,35 (AB, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (m, 1H),

C. Hydrochlorid 3-(3-(S)-amino-2-oxoazepan-1-yl-methyl)-benzonitrilu

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 1, část C za použití terc. butylesteru kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxoazepan-3-(S)-yl]-karbamové jako výchozí látky.

Mol.hmotnost EI = 243

D. 1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxoazepan-3-(S)-ylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví jako v příkladu 1, část D, to za použití hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxoazepan-1-yl-methyl)-benzonitrilu a 7-methoxynaftalensulfonylchloridu jako výchozí látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,80 (AB, 1H), 4,10 (AB, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxoazepan-3-(S)-yl}-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 1, část E s tím, že se jako výchozí látka použije [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxoazepan-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina.

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,08 (bs, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,13 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,12 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 481

Analyza, propočteno + 0,5 mol H_2O

vypočteno: 53,73 % C, 5,01 % H, 9,28 % N

nalezenp: 53,77 % C, 4,86 % H, 9,26 % N

Příklad 22

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-methylamido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové}$.

A- $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Tato látka se připraví postupem jako v příkladu 17, část A a to za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ jako výchozí sloučeniny.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,44 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 4m53 (AB, 1H), 4,39 (AB, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

Sloučenina se připraví jako to bylo popsáno v příkladu 1 část E za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ jako výchozí látky.

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6, 300 \text{ MHz): } \delta$ 9,28 (bs, 2H), 9,07 (bs, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).
Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 467$

Analyza za předpokladu 2,5 mol H_2O

vypočteno: 49,92 % C, 5,16 % H, 8,96 % N

nalezeno: 50,03 % C, 4,56 % H, 8,70 % N

Příklad 23

Hydrochlorid 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu

A. terc. Butylester kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-karbamové

v 500 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 25 g (115 mmol) kyseliny (S)-Boc-diaminomásečné, 35 g (344 mmol) triethylaminu a 19,3 g (143 mmol) hydroxybenzotriazolu a vnese se 27,4 g (43 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Roztok se zajiřívá 15 minut na 60°C, vylučuje se bílá sraženina, roztok se udržuje na teplotě 60°C po 4 hodiny, potom se filtruje a kapalina se zahustí. Surový produkt se čistí chromatografváním na sloupci za použití gradientu 1% až 3% methanolu v methylenchloridu a získá se tím jako bílá pevná látka produkt, jehož složení je uvedeno v nadpise, výtěžek 19,6 g (98 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 6,17 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

B. terc.-Butylester kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové

Do roztoku 9 g (45 mmol) terc.-butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové a 9,3 g (47 mmol) α-brom-m-toluylnitrilu ve 225 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu se za vychlazení na 0°C přidá 1,8 g (46 mmol) 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, reakční směs se míchá 30 minut za teploty 0°C, nechá se vytemperovat na teplotu místnosti a za 3 hodiny se rozloží přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, zředí se ethylesterem kyseliny octové a obě vrstvy se oddělí. Organický roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci

se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci u eluování gradientem 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 12,7 g (40 mmol) sloučeniny složení, uvedeného v nadpise, jako bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,55 (m, 4H), 5,18 (bs, 1H), 4,47 (AB, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

C. Hydrochlorid 3-(3-(S).amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu

Do roztoku 9,1 g (29 mmol) terc.-butylesteru kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové v 150 ml ethylesteru kyseliny octové se zavádí za chlazení na 0°C 10 minut plynný chlorovodík, roztok se potom míchá 4 hodiny, a zahuštěním se izoluje 7,3 g (29 mmol) výše uvedené sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,71 (bs, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 4,58 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

Příklad 24

Sůl kyseliny trifluorooctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. 6-Methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Do suspenze 5 g (20,3 mmol) sodné soli kyseliny 6-hydroxynaftalen-2-sulfonové v 40 ml směsi 2 : 1 vody a ethanolu se vnese za teploty místnosti 0,89 g (22,3 mmol) pevného hydroxidu sodného a získaná černá směs se míchá až do vzniku homogenního roztoku, ku kterému se potom přidá 2,11 ml (22,3 mmol) dimethylsulfátu. Směs se dále míchá 16 hodin za případného vzniku sraženiny. Surová reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se rozmíchá do 70 ml absolutního ethanolu. Vzniklá suspenze se filtruje, pevný podíl se vysuší a zahřívá se 2,5 hodin s 100 ml 05%ního ethanolu do varu pod zpětným chladičem s následným ochlazením na teplotu místnosti. Filtrací a suše-

ním se takto izoluje 3,31 g surové sodné soli kyseliny 6-methoxynaftalen-2-sulfonové. Směs 3,31 g (12,7 mmol) této sodné soli a 5,3 ml fosforoxychloridu se po přidání 3,44 g (16,5 mmol) chloridu fosforečného vyhřívá pomalu na 60°C, až vznikne homogenní roztok a ten se pak zahřívá 4 hodiny na 120°C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs míchá za teploty místnosti po dobu noci, vlije se pomalu do směsi ledu a vody, vše se zředí vodou a extrahuje do chloroformu. Spojený organický extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá surový produkt ve výtěžku 4 g. Ten se čistí chromatografováním na sloupci za použití gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a ve formě krystalické látky se získá produkt, uvedený v nadpise, výtěžek 1,51 g (5,88 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,50 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,99 (s, 3H).

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 256

B. 1-(3.Kyanbenzyk)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

V 10 ml methylenchloridu se suspenduje 0,20 g (0,79 mmol) hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu, přidá se 0,24 g (2,57 mmol) triethylaminu a 0,25 g (0,99 mmol) 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Reakční směs se míchá 1,5 hodin, zředí se přidáním ethylesteru kyseliny octové a získaný organický roztok se promyje 1 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický roztok se potom vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí a získá se tak surový produkt, který se čistí chromatografováním na sloupci za použití gradientu 20% až 50% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu; sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se takto získá co pevná látka ve výtěžku 0,18 g (0,41 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,13 (m, 1H)

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

V 10 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí 0,18 g (0,41 mmol) $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$, a do roztoku se po vychlazení na 0°C zavádí 10 minut plynný chlorovodík. Po odstranění ledové lázně se reakční směs míchá 16 hodin za teploty místnosti, zahustí se a za vysokého vakua se vysuší absolutně do sucha. Zbytek se rozpustí v 10 ml methanolu, po ochlazení na 0°C se do roztoku zavádí 10 minut plynný amoniak a reakční směs se dále míchá 42 hodin za teploty místnosti. Potom se roztok zahustí a zbytek se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 600 acetonitrilu a vody za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Doba trvání: 30 minut. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá 0,11 g (0,19 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, amorfnní bílá látka.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

Mol.hmotnost $\text{FAB } (\text{M}+\text{H})^+ = 453$

Analyza za předpokladu 2,5 mol H_2O

vypočteno: 50,60 % C, 5,13 % H, 9,45 % N

nalezeno: 50,66 % C, 4,28 % H, 9,13 % N.

Příklad 25

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-8-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

V 5 ml směsi 8 : 1 tetrahydrofuranu a dimethylformamidu se rozpustí 0,24 g (0,55 mmol) $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ a po ochlazení na 0°C se přidá do tohoto roztoku 24 mg (0,61 mmol) 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a roztok se míchá 15 minut. Po přidání 0,15 g (1,10 mmol) methyljodidu se chladicí lázeň odstraní a roztok se míchá za teploty místnosti po 2 hodiny. Po vlití do děličky se zředí přidáním 100 ml ethylesteru kyseliny octové, oddělená organická vrstva se promyje 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se čirý roztok zahustí. Surový zbytek se čistí chromatografickým na sloupci s eluováním 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. V pevné formě se tak získá 0,23 g (0,51 mmol) látky, jak je její složení uvedeno v nadpise.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,45 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,59 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-8-methoxynaftalen-sulfonové kyseliny}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část C, to za použití $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-6-methoxynaftalen-2-naftalensulfonové kyseliny}$ jako výchozí

látky. Imidatový meziprodukt se vytvoří za teploty místnosti během 18ti hodin, za stejnou dobu za téže teploty vznikne amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných odpovídajících frakcí se získá jako pevná bílá látka sloučenina složení, uvedeného v nespise.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,17 (bs, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,43 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAE (M+H) $^+$ = 467

Analyza za předpokladu 0,8 mol H_2O

vypočteno: 50,91 % C, 5,04 % H, 9,13 % N

nalezeno: 50,92 % C, 4,55 % H, 8,83 % N

Příklad 26

Důl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-6-methoxynaftalen-2-sulfolenylamino}-N-fenethylacetamid

A. terc.-Butylester kyseliny 2-{[1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-6-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}-N-octové.

V 6 ml dimethylformamidu se rozpustí 0,33 g (0,76 mmol) [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-6-methoxy-sulfonové kyseliny (příprava viz příklad 24, část B) a 0,77 mmol, tedy 0,15 g terc.-butylesteru kyseliny bromoctové, a po přidání 0,21 g (1,5 mmol) uhličitanu draselného se reakční směs míchá 3 hodiny. Po zředění ethylesterem kyseliny octové a vodou se organická vrstva oddělí, promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, po zahuštění se surový produkt čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu, získá se tak ve formě bílé pěny 0,42 g (0,76 mmol) sloučeniny jak je

uvedena v nadpise.

B. Kyselina 2- $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-6\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-octová

V 25 ml směsi 5 : 1 methylenchloridu a kyseliny tri-fluorocetové se rozpustí terc.-butylester z příkladu 26, část A a po 3 hodinách se zahuštěním roztoku získá ve formě bílé pěny sloučenina složení, uvedeného v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,51 (AB, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

C. 2- $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-6\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-fenethylacetamid

Do roztoku 0,41 g (0,83 mmol) výše uvedené sloučeniny (viz příklad 26, část B), 0,28 g (2,8 mmol) triethylaminu a 0,28 g (2,8 mmol) fenethylaminu v 8 ml dimethylformamidu se přidá 0,37 g (0,83 mmol) benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorofosfátu, roztok se po míchání 16 hodin zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, oddělená organická vrstva se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Surový takto získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu, obvyklým postupem se získá 0,40 g (0,70 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise, ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,51 (m, 4H), 7,19 (m, 6H), 4,58 (AB, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,91 (m, 3H), 3,78 (AB, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,21 (m, 2H).

D. Sůl kyseliny trifluorocetové a 2- $\{[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-6\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-fenethylacetamidu.

05.12.97

V nadpise uvedená sloučenina se připraví, jak je to popsáno v příkladu 24, část C s tím, že se jako výchozí sloučenina použije 2-{[1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-6-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}-N-fenethylacetamid. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s 0,1% kyseliny trichloroctové. Po spojení odpovídajících vhodných frakcí se lyofilizováním získá pevná bílá látka, tedy produkt složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 4H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 5H), 4,80 (t, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,01 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 614

Analyza za předpokladu 2,25 mol H_2O

vypočteno: 54,90 % C, 4,79 % H, 9,01 % N

nalezeno: 54,72 % C, 5,31 % H, 9,12 % N

Příklad 27

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-9,10-dioxo-8a,9,10,10a-tetrahydroanthracen-2-sulfonová kyselina

A. Anthrachinon-2-sulfonylchlorid

Směs 5 g (15,2 mmol) anthrachinon-9-sulfonové kyseliny a 4,12 g (19,8 mmol) chloridu fosforečného se v prostředí 6,4 ml fosforoxychloridu vyhřívá pomalu na 60°C, až vznikne homogenní roztok, který se potom zahřívá 4 hodiny na 120°C. Po vychlazení reakční směsi v ledu se směs zředí přidáním ledu a vody za pomalého míchání, dále se zředí vodou a vše se extrahuje dvakrát do chloroformu. Organický roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Získá se tak 4,50 g

surového sulfonylchloridu, který je dostatečně čistý pro použití v následující reakci.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,99 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (m, 3H), 7,90 (m, 2H),

Mol.hmotnost EI = 306.

B. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-9,10-dioxo-8a, 9,10,10a-tetrahydroanthracen-2-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzinitrilu za použití Anthrachinon-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a v pevné formě se získá sloučenina názvu, jak je uveden v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,82 (d, 1H), 8,30 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 6,20 (bs, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-9,10-dioxo-8a,9,10,10a-tetrahydroanthracen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina, jak byla připravena dle výše uvedeného postupu B, se převede na tuto zde jmenovanou látku použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt se vytvoří za teploty místnosti během 18 hodin, za stejnou dobu pak za teploty místnosti vznikne amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Po spojení vhodných frakcí se lyofilizováním kapaliny získá ve formě pevné bílé látky sloučení-

na, jak je uvedena v nadpise.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,36 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,60 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB = 503

Analyza za předpokladu 1,8 mol H_2O

vypočteno: 51,78 % C, 4,14 % H, 8,63 % N

nalezeno: 51,79 % C, 3,82 % H, 8,28 % N

Příklad 28

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. 8-Chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část A za použití 15 g (60,9 mmol) sodné soli kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové místo sodné soli kyseliny 6-hydroxynaftalen-2-sulfonové. Takto získaná surová sodná sůl kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (12,6 g) se dále zpracuje působením chloridu fosforečného a fosforoxychloridu, získaný surový produkt (10 g) se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu 5% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu; v pevné formě se získá jako menší složka 1,49 g (5,12 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,95 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 4,09 (s, 3H).

Mol.hmotnost = 290

Při výše uvedeném postupu se izoluje jako hlavní složka 3,80 g (14,8 mmol) 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid. Bílá krystalická látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,99 (s, 3H),

Mol.hmotnost ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 256

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina.}$

Tato látka se připraví postupem jako v příkladu 24, část B z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu za použití 8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového reakčního produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá ve formě béžově zbarvené pevné látky sloučenina, uvedená v nadpise.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{, 300 MHz): } \delta$ 8,81 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,22 (m, 2H) a 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $[1-[3\text{-(aminoiminomethyl)-benzyl}]\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

Sloučenina, popsaná zde výše ad B) se převede na látku uvedenou v nadpise postupem dle příkladu 24, část C. Za teploty místnosti vzniká imidatový meziprodukt za 18 hodin, amidin vznikne za teploty místnosti za dalších 18 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Vhodné frakce se spojí a lyofilizováním tohoto roztoku se izoluje produkt, uvedený v nadpise, jako bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{, 300 MHz): } \delta$ 9,35 (bs, 2H), 9,30 (bs, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 4,41 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,60 (m, 1H),

Mol.hmotnost $(M+H)^+ = 487$

Analýza za předpokladu 1 mol H_2O

vypočteno: 48,54 % C, 4,23 % H, 9,08 % N

nalezeno: 48,53 % C, 4,08 % H, 8,72 % N

Příklad 29

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[4-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. Boc-L-Asp(H)-OBn

Roztok 15 g (46,4 mmol) Boc-L-Asp-OBn v 50 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -10°C a po přidání 4,9 g (48,7 mmol) N-methylmorpholinu se roztok míchá 5 minut. Přikapává se pomalu 6,3 g (46,4 mmol) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí a po skončeném přidávání se roztok míchá minutu, načež se filtruje vrstvičkou celitu. Filtrát se opět vychladí na -10°C a přidá se roztok 2,63 g (70 mmol) borohydridu sodíku, těsně předpřipravený použitím 50 ml vody. Roztok se míchá 2 minuty, v děličce se zředí přidáním 800 ml ethylesteru kyseliny octové, oddělená organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá zbytek, který se vnese do roztoku oxalyldichloridu (30 ml 2 M roztoku v methylenchloridu, 60 mmol) a 7,25 g (92,8 mmol) methylsulfoxidu v 250 ml methylenchloridu, to vše za chlazení na -78°C . Za této teploty se reakční směs míchá 40 minut, dále se přidá 14 g (140 mmol) triethylaminu, znovu se reakční směs míchá při -78°C hodinu a potom 30 minut za teploty místnosti.. Zředí se vlitím do 200 ml 20%ního roztoku kyseliny citronové ve vodě, v děličce se obě vrstvy oddělí. Organický podíl se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Dále se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 30% ethylesteru kyseliny octové a hexanu. Jako olej se získá 12 g (30 mmol) aldehydu z produktu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 5,42 (bs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,05 (add, 2H), 1,40 (s, 9H).

B. *terc.*-Butylester kyseliny [1-(4-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové

Do roztoku 1,82 g (5,83 mmol) Boc-L-Asp(H)-OBn v 30 ml methanolu se přidá 1,8 g (5,93 mmol) hydrochloridu p-kyanbenzylaminu a 0,66 g (6,52 mmol) triethylaminu., roztok se míchá 45 minut, přidá se dále 0,41 g (6,52 mmol) kyanborohydridu sodíku a 0,41 g (3 mmol) chloridu zinečnatého, obě látky rozpuštěné v 6 ml methanolu. Reakční směs se míchá 90 minut, přidá se 5 ml 0,5 N roztoku hydroxidu sodného a 10 ml vody, reakční směs se zahustí, ke zbytku se přidá 40 ml vody a 300 ml ethylesteru kyseliny octové. Po filtraci směsi vrstvou celitu se v děliči obě vrstvy oddělí, organický roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci zahustím zbytek se pak čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 35% octanu ethylnatého v methylenchloridu a ve formě pevné látky se získá takto 0,67 g (2,12 mmol) předmětné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,62 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 5,15 (bs, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

C. Hydrochlorid 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu

Tato sloučenina se připraví ve formě bílé pevné látky z *terc.*-butylesteru kyseliny [1-(4-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové podobně, jak je to popsáno v příkladu 23, část C.

^1H NMR ($\text{D}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,65 (bs, 3H), 7,81 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,54 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

D. [1-(4-Kyanbenzyl))-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina.

Tato sloučenina se připraví z hydrochloridu 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)-methylbenzonitrilu jako v příkladu 24, část B, to za použití 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s ethylesterem octové kyseliny se získá předmětná látka jako bílý, pevný podíl

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 4,45 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a [1-(4-aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Látka z odstavce D se převede na tuto sloučeninu postupem jako v příkladu 24, část C. Během 18ti hodin za twploty místnosti vzniká imidatový meziprodukt, za dalších 18 hodin za teploty místnosti vznikne amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající vhodné frakce se spojí, a lyofilizováním celku se získá produkt, jak je uveden v nadpise, co bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,22 (bs, 2H), 9,18 (bs, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 4,38 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,52 (m, 1H).

Mol.hmotnost ISP ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 453

Analyza za předpokladu 1,2 mol H_2O

vypočteno: 51,09 % C, 4,69 % H, 9,53 % N

nalezeno: 51,09 % C, 4,35 % H, 9,31 % N

Příklad 30

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. 6,7-Dimethoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 24, část A, za použití sodné soli 6,7-dihydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny ve formě hemihydrátu místo sodné soli kyseliny 6-hydroxynaftalen-2-sulfonové. Surová směs reakčních produktů se čistí chromatografáním na sloupci za použití gradientu 10% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a jako hlavní podíl se získá látka, jak je uvedena v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 8,45 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,07 (s, 3H),

Mol.hmotnost EI $(\text{M}+\text{H})^+ = 288$.

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B, z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu a 6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografáním na sloupci za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a methylenedichloridu 1 : 1; sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se získá ve formě béžově zbarvené pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,31 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 5,39 (d, 1H), 4,48 (AB, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H),

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$.

Sloučenina ze stupně B se převede na látku, jak je uvede-

na v nadpise, postupem popsaným v příkladu 24, část C. Imidatový meziproduct se tvoří za teploty místnosti během 18 hodin, tvorba amidinu proběhne za teploty místnosti rovněž za 18 hodin, Surový product se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií použitím gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající vhodné frakce se spojí a lyofilizováním spojeného podílu se izoluje sloučenina, jak je uvedena v nadpise, ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,12 (bs, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7m90 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7m52 (m, 4H), 7m40 (s, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,53 (m, 1H). Mol.hmotnost ISP (M+H) $^+$ = 483.

Analyza za předpokladu 1,75 mol H_2O

vypočteno: 49,72 % C, 4,89 % H, 8,92 % N

nalezeno: 49,72 % C, 4,41 % H, 8,68 % N

Příklad 31

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-6-sulfonové

A. Nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-8-sulfonylchlorid.

Do roztoku 5 g (18,4 mmol) sodné soli 6,7-dihydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 40 ml dimethylformamidu se za teploty místnosti přidá 14 g (92,1 mmol) fluoridu cesného, dále pak 2,29 ml (20,3 mmol) dibrommethanu a reakční směs se zahřívá 3 hodiny na 120°C. Ochlazením na teplotu místnosti vznikne během míchání přes noc sraženina; do reakční směsi se přidá led a voda a po zředění směsi přidáním 100 ml acetonu se surová reakční směs zahustí ve vakuu. Azeotropní destilací

s acetonem - což se opakuje dvakrát, se odstraní dimethylformamid, surový zbytek se potom rozmíchá do acetonu, pevný podíl se odsaje a vysuší. Rozpustí se v 40 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a přidáváním asi 100 ml 95%ního ethanolu až do chvíle, kdy se začne vylučovat sraženina, se vytvoří pevný podíl, který se odsaje a sušením se takto získá 1,49 g surové sodné soli kyseliny nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxo-6-sulfonové. Z této sodné soli sulfonové kyseliny v surovém stavu se 1,49 g (5,27 mmol) zpracuje reakční směsí fosforoxychloridu a chloridu fosforečného, jak je to popsáno v příkladu 24, část A a získá se tím sloučenina složení uvedeného v nadpise. Látka je dostatečně čistá k použití při dalších reakcích.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,16 (s, 2H).

B. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-6-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu postupem jako v příkladu 24, část B, to za použití nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-6-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s methylen dichloridem se získá látka, uvedená v nadpise, jako béžově zbarvený pevný podíl.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,40 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-6-sulfonové

Látka z části B tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem, jako v příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt vzniká za teploty místnosti během 18ti hodin, amidin se vytvoří za teploty místnosti rovněž za 18 hodin. Surový

produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojené vhodné frakce se lyofilizují a v pevné bílé formě se získá látka, uvedená v nadpise.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,41 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,56 (m, 1H),

Mol.hmotnost ISP (M+H) $^+$ = 467

Analyza za předpokladu 1,8 mol H_2O

vypočteno: 49,02 % C, 4,37 % H, 9,15 % N

nalezeno: 49,04 % C, 3,98 % H, 8,85 % N

Příklad 32

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-7-benzyloxynaftalen-2-sulfonové

A. 7-Benzyloxynaftalen-2-sulfonylchlorid

0,37 g (9,22 mmol) 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji se promyje dvakrát hexanem, suspenduje se v 40 ml dimethylformamidu a za teploty místnosti se pomalu přidává kapačkou roztok 1,25 g (5,08 mmol) sodné soli kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové v 25 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 2 hodiny, během té doby lze pozorovat vývoj bublinek (vodík), ke směsi se potom přidá 1,5 ml (12,6 mmol) benzylbromidu a vše se míchá 18 hodin za teploty místnosti. Nadbytem hydridu sodíku se rozruší přidáním ledu, vzniklá směs se zahustí ve vakuu, zbytek se suspenduje v acetonu, vše se zahustí ve vakuu, což se opakuje dvakrát s následným sušením pevného podílu za vysokého vakua. Pevný zbytek se suspenduje znovu v acetonu; filtrací a následným sušením se takto připraví surová sodná sůl kyseliny 7-benzyloxynaftalen-2-sulfonové, to ve formě běžově zbarvené pevné látky.

Směs 2,47 g sodné soli uvedené sulfonové kyseliny a 8 ml thionylchloridu se zahřívá 4 hodiny na 80°C. Přidáním kapky dimethylformamidu se vyvolá masivní vznik bublinek a směs se zahřívá po dobu dalších 30ti minut. Následuje ochlazení na teplotu místnosti a zahuštění ve vakuu s tím, že zbytek se zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se promyje dvakrát vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Dále se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se zahuštěním filtrátu získá v béžově zbarvené pevné formě 1,26 g (3,78 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise. Tento produkt je dostatečně čistý pro další použití.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,45 (m, 6H), 7,33 (d, 1H), 5,28 (s, 2H).

B. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-benzyloxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B, z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu s užitím 7-benzyloxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem s použitím gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a v bílé pevné formě se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 9H), 7,30 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidino-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-benzyloxynaftalen-2-sulfonové

Sírovodík se probublává po 5 minut roztokem 0,32 g (0,63

mmol) $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-}3\text{-(S)-yl}\}\text{-amido-}7\text{-benzylloxynaftalen-}2\text{-sulfonové kyseliny}$ v 10 ml směsi pyridinu a triethylaminu (10 : 1). Bledě zelený roztok se míchá 18 hodin, zahustí se ve vakuu, zbytek se zředí acetone a zahuštěním se získá takto surový thioamid. K roztoku tohoto thioamidu v 20 ml acetonu se přidají 2 ml (32 mmol) methyljodidu a vzniká reakční směs se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se zahuštěním ve vakuu izoluje surový hydrojodid imidatu. K roztoku této látky v 20 ml methanolu se přidá 0,24 g (3,17 mmol) octanu amonného, reakční směs se zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu místnosti a míchá znovu po dobu noci. Zahuštěním ve vakuu se takto získá surový amidin ve formě soli. Tento surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s použitím gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, vhodné frakce se spojí, a lyofilizováním spojeného celku se získá 0,05 g (0,08 mmol) látky, uvedené v nadpise: bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,03 (bs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,41 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,59 (m, 1H).

Mol.hmotnost ISP (M+H) $^+$ = 529.

Příklad 33

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3\text{-(aminoiminomethyl)-benzyl}]\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-}3\text{-(S)-yl}\}\text{-amido-}7\text{-hydroxynaftalen-}2\text{-sulfonové kyseliny}$

Postupem, popsaným v příkladu 24, čýst C, se převede 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-7-benzyl-oxynaftalen-2-sulfonová kyselina na výše uvedenou látku.

Imidatový meziprodukt se tvoří za teploty místnosti za 18 hodin, amidin vznikne za teploty místnosti během 24 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající shodné frakce se spojí a lyofilizováním se dále získá sloučenina složení, uvedeného v nadpise: bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,08 (bs, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,59 (m, 1H),
Mol.hmotnost (MnH) $^+$ = 439

Analyza za předpokladu 2,6 mol H_2O

vypočteno: 48,13 % C, 4,74 % H, 9,35 % N

nalezeno: 48,14 % C, 4,08 % H, 9,32 % N

Příklad 34

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl -2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido}-8-hydroxynaftalen-2-sulfonové

A. 6-Benzyloxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Tato sloučenina se připraví, jak to bylo popsáno v příkladu 32, část A za použití sodné soli kyseliny 6-hydroxynaftalen-2-sulfonové místo sodné soli kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové. Na získanou sodnou sůl se působí nadbytkem thionylchloridu za přítomnosti 3 kapek dimethylformamidu. Triturováním surového produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá sloučenina, jak je uvedena výše v nadpise a to dostatečné čistoty pro použití v dalších reakcích.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,50 (d, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 5,22 (s, 2H).

B. {1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-6-benzyloxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B, z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu za použití 6-benzyloxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a získá se tím sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 8H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,08 (m, 1H),

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-6-hydroxynaftalen-2-sulfonové}$

Postupem, jak je to popsáno v příkladu 24, část C, se převede $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-6-benzyloxynaftalen-2-sulfonová}$ kyselina na výše uvedenou látku. Imidatový meziprodukt se tvoří během 18ti hodin za teploty místnosti, amidin vzniká za teploty místnosti rovněž za 18 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Po spojení odpovídajících si frakcí se lyofilizováním roztoku získá látka složení dle nadpisu: bílá pevná hmota.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,33 (bs, 2H), 9,29 (bs, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 4,41 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 439$

Analýza za předpokladu 2,2 mol H_2O

vypočteno: 48,64 % C, 4,67 % H, 9,45 % N

nalezeno: 48,63 % C, 4,14 % H, 9,52 % N

Příklad 35

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-5-chlor-3-methylbenzo(b)-thiofen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonová kyselina.}$

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 24, část B z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 5-chlor-3-methylbenzo(b)-thiofen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s ethylesterem kyseliny octové se získá výše uvedená látka jako bílý, pevný produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,82 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 5,59 (bs, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové}$

Postupem, jak se to, popisuje v příkladu 24, část C, se převede $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonová kyselina}$ na výše uvedenou látku. Imidatový meziprodukt vzniká za teploty místnosti během 20 hodin, za 22 hodin za teploty místnosti se tvoří amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Vhodné frakce se spojí a lyofilizováním celku se získá produkt ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,32 (bs, 2H), 9,21 (bs, 2H), 8,76 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 4,41 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,67 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 477$.

Analyza, za předpokladu 1,7 mol H_2O
 vypočteno: 44,37 % C, 4,13 % H, 9,00 % N
 nalezeno: 44,37 % C, 4,03 % H, 8,66 % N

Příklad 36

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-methylamido-5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-methylamido-5-chlor-3-methylbenzo(b)-thiofen-2-sulfonová kyselina}$

Sloučenina se připraví použitím postupu z příkladu 25, část A s tím, že se jako výchozí látka použije $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-5-chlor-3-methylbenzo(b)-thiofen-2-sulfonová kyselina}$. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 2% až 10% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu a získá setím výše uvedená sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 4,92 (m, 1H), 4,43 (AB, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

B. $\{1-[3-(\text{Aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonová kyselina}$
 jako sůl kyseliny trifluoroctové

Postupem popsaným v příkladu 24, část C se převede Sloučenina ze stupně A na látku, uvedenou v nadpise. Imidatový meziprodukt se tvoří za 24 hodin za teploty místnosti a tvorba amidinu trvá 3 dny za teploty místnosti. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojením odpovídajících vhodných frakcí a následnou lyofilizací se získá jako bílá pevná látka sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 9,31 (bs, 2H), 9,19 (bs, 2H),

8,11 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 4,94 (m, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 491.

Analýza na předpokladu 0,9 mol H₂O

vypočteno: 46,43 % C, 4,18 % H, 9,02 % N

nalezeno: 46,42 % C, 4,06 % H, 8,90 % N

Příklad 37

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-7-methylnaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 2-Methoxy-7-trifluormethansulfonylnaftalen

Do roztoku 5 g (28,7 mmol) 7-methoxy-2-naftolu v 150 ml methyldichloridu se za chlazení na 0°C přidá 5,95 g (58,8 mmol) triethylaminu, 10,1 g (35,6 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a 0,36 g (2,94 mmol) 4-dimethyleminopyridinu, hnědý vzniklý roztok se míchá hodinu při 0°C, dále se zahuštěním ve vakuu vydestiluje methyldichlorid. Zbytek se zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje vodným 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, 10%ním roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým, filtrací a zahuštěním se izoluje surový produkt, který se čistí chromatografováním na sloupci za použití gradientu 2% až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, získá se tím ve formě olejovité 8,44 g (27,5 mmol) sloučenina, uvedené v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 3,95 (s, 3H).

B- 2-Methoxy-7-methylnaftalen

Do roztoku 10 g (32,6 mmol) 2-methoxy-7-trifluormethansulfonylnaftalenu v 300 ml dimethylformamidu se přidá 7,20 g

(170 mmol) chloridu lithného a 12,4 g (69,3 mmol) tetramethylcínu. Po dalším přidání 1,44 g (2 mmol) chloridu bis-(trifenyfosfin)-palladnatého se vzniklá heterogenní reakční směs zahřívá 18 hodin na 80°C. Ochladí se dále na teplotu místnosti, filtruje vrstvičkou celitu, která se promyje ethylesterem kyseliny octové, filtrát se promyje vodou a obě vrstvy se oddělí. Vodný podíl se extrahuje dvakrát do ethylesteru kyseliny octové, spojený organický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací zahustí a získaný surový podíl se čistí chromatografickým na koloně za použití gradientu 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu; výsledkem je 5,34 g (31 mmol) sloučeniny složení uvedeného v nadpise, pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

C. 7.methyl-2-naftol

Suspenze 5,30 g (30,8 mmol) 2-methoxy-7-methylnaftalenu v 90 ml 48%ního vodného roztoku bromovodíku se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí vodou a částečně se neutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom se vodný podíl extrahuje dvakrát do ethylesteru kyseliny octové, spojený organický extrakt se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci se filtrát zahustí a surový takto získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 5% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem jsou 3,05 g (19,3 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,69 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

D. 7-Methyl-2-trifluormethansulfonylnaftalen

Postupem, popsaným v příkladu 37, část A, se převede 3,05 g (19,3 mmol) 7-methyl-2-naftolu na sloučeninu uvedenou v nadpise. Surový produkt se čistí chromatografováním na sloupci použitím gradientu 2% až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě oleje se takto připraví 4,74 g (16,3 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 2,59 (s, 3H).

E. 7-Methyl-2-trimethylstannyl-naftalen

V 30 ml p-dioxanu se rozpustí 1,50 g (5,17 mmol) 7-methyl-2-trifluormethansulfonylnaftalenu a přidá se postupně 0,66 g (15,5 mmol) chloridu lithného, 1,86 g (5,68 mmol) hexamethyldicínu a 0,30 g (0,26 mmol) chloridu (trifenylfosfin)-palladnatého, vzniklá heterogenní směs se potom zahřívá do varu pod zpětným chladičem hodinu. Po ochlazení na teplotu místnosti a zředění přidáním 10%ního roztoku amoniaku a methylen-dichloridu se vše míchá 45 minut, obě vrstvy se oddělí a vodný podíl se extrahuje do methylen-dichloridu. Spojený organický roztok se po promytí nesyce-ným roztokem chloridu sodného a vysušení bezvodým síranem hořečnatým po filtraci zahustí za vzniku surového produktu, který se čistí chromatografováním na sloupcu použitím gra-dientu 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem je 0,60 g (1,97 mmol) látky složení uvedeného v nadpise: olej.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,54 (s, 3H), 0,34 (m, 9H).

F. 7-Methylnaftalen-2-sulfonylchlorid

Do roztoku 0,60 g (1,97 mmol) 7-methyl-2-trimethylstannyl-naftalenu v 13 ml tetrahydrofuranu se po ochlazení na -78°C přidá 1,40 ml 1,8 M roztoku n-butyllithia v hexanu (2,24 mmol)

a reakční směs se míchá za chlazení na -78°C 5 minut, potom se nechá vytemperovat během 30 minut na 0°C , znovu se vychladí na -78°C a trubičkou se přepraví do nádoby, obsahující 10 ml kapalného oxidu siřičitého v 20 ml tetrahydrofuranu, rovněž po vychlazení tohoto roztoku na -78°C . Reakční směs se míchá při -78°C 10 minut, potom 2 hodiny za teploty místnosti, zahustí se ve vakuu, zbytek se trituruje s etherem a pevný podíl se odsaje. Jeho suspenze v 8 ml hexanu se vychladí na 0°C , přidá se 1,70 ml 1 M roztoku sulfonylchloridu v methylenchloridu (1,70 mmol), roztok se míchá 15 minut, načež se zahustí. Takto získaný surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 0,23 g (0,96 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise, v pevném stavu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,58 (s, 3H).

G. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methylnaftalen-2-sulfonová kyselina

Postupem dle příkladu 24, část B se připraví tato sloučenina z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-3-(S)-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 7-methylnaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalensulfonylchloridu. Triturováním surového připraveného produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá předmětná látka v pevné bílé formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 5,50 (bs, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,10 (m, 1H).

H. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-7-methylnaftalen-2-sulfonové kyseliny

Postupem, popsáním v příkladu 24, část C se převede

[1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-naftalen-2-sulfonová kyselina na sloučeninu, uvedenou v nadpise. Imidatový meziprodukt se vytvoří za teploty místnosti během 18 hodin, za téže teploty během 18ti hodin vznikne amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové a lyofilizováním spojených vhodných sobě si odpovídajících frakcí se získá sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílý pevný podíl.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,32 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 4,41 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,56 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 437

Analyza, za předpokladu 1,7 mol H_2O

vypočteno: 51,71 % C, 4,92 % H, 9,65 % N

nalezeno: 51,70 % C, 4,66 % H, 9,41 % N

Příklad 38

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-7-ethylnaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 2-Methoxy-7-trimethylstannylnaftalen

Sloučenina se připraví, jak se to popisuje v příkladu 37, část E, to za použití 2-methoxy-7-trifluormethansulfonylnaftalenu místo 7-methyl-2-trifluormethansulfonylnaftalenu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, a získá se tím sloučenina, jak je uvedená v nadpise, to ve formě olejovité.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 0,39 (m, 9H).

B. 2-Methoxy-7-ethylnaftalen

Do roztoku 1,61 g (3,60 mmol) 2-methoxy-7-trimethylstannylnaftalenu v 24 ml tetrahydrofuranu se po vychlazení na -78°C přidá 2,80 ml 1,8 M roztoku n-butyllithia v hexanu (4,48 mmol). Reakční směs se míchá 5 minut za teploty -78°C , teplota se nechá vystoupit na 0°C během 30ti minut, reakční směs se znovu vychladí na -78°C a přidá se 1,48 g (13,4 mmol) bromethanu. Dále se roztok míchá 10 minut za chlazení na -78°C , potom 4 hodiny za teploty místnosti. Po této době se reakční směs rozloží přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, přidá se ethylester kyseliny octové a obě vrstvy se oddělí. Organický podíl se promyje nasyceným vodným roztokem 1 N kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá surový produkt, který se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Získá se tím 0,56 g (3,01 mmol) směsi 3,5 : 1 sloučeniny, jak je uvedena v nadpise - a to je produkt hlavní a 2-methoxynaftalenu, což je složka menší.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

C. 7-Ethyl-naftalen-2-sulfonylchlorid

Postupem, jak je popsán v příkladu 37, část C, se připraví směs 7-ethyl-2-naftolu a naftolu za použití směsi 3,5 : 1 2-methoxy-7-ethylnaftalenu a 2-methoxynaftalenu místo 2-methoxy-7-methylnaftalenu. Surový demethylovaný produkt se čistí z části sloupcovou chromatografií za použití gradientu 5% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. 7-Ethyl-2-naftolová směs se převede postupem, jak je popsán v příkladu 37, část A na 7-ethyl-2-trifluormethansulfonylnaftalen. Surový triflátový materiál se částečně vyčistí chroma-

tografováním na koloně za použití gradientu 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové a hexanu. Surový 7-ethyl-2-trifluormethylsulfonylnaftalen se potom převede na 7-ethyl-2-trimethylstannyl-naftalen, jak se to popisuje v příkladu 37, část E. Stannylovaný produkt se částečně čistí chromatografickým na koloně za použití gradientu 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Potom se 7-ethyl-2-trimethylstannyl-naftalen převede na sloučeninu, jak je uvedena v nadpise, a to postupem dle příkladu 37, část F za použití 7-ethyl-2-trimethylstannyl-naftalenu místo 7-methyl-2-trimethylstannyl-naftalenu a za použití diethyletheru místo tetrahydrofuranu. Surová reakční směs se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a ve formě oleje se získá tak sloučenina, jak je její složení uvedeno v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 2,88 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

D. $\left[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]\text{-amido-7-ethyl-naftalen-2-sulfonová kyselina}$

Postupem dle příkladu 24, část B, se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 7-ethyl-naftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu sloučenina, jak je její složení uvedeno v nadpise. Triturováním surového produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá, pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 5,42 (s, 1H), 4,46 (AB, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,85 (q, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,39 (t, 3H).

E. Sůl kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-ethylnaftalen-2-sulfonové kyseliny

Postupem, jak byl popsán v příkladu 24, část C, se převede na sloučeninu, jak je její složení uvedeno v nadpise, $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-ethyl-naftalen-2-sulfonová kyselina}$. Imidatový meziprodukt vznikne za teploty místnosti během 18ti hodin, tvorba amidinu proběhne za teploty místnosti během 3 dnů. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluorooctové. Po spojení odpovídajících vhodných frakcí se lyofilizováním spojeného podílu získá sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,20 (bs, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 4,43 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,80 (q, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,30 (t, 3H).

Mol.hmotnost $(M+H)^+ = 451$

Analyza za předpokladu 1,6 mol H_2O

vypočteno: 52,67 % C, 5,13 % H, 9,45 % N

nalezeno: 52,65 % C, 4,60 % H, 0,17 % N

Příklad 39

Sůl dvou molů kyseliny trifluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoimino-methyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-6-aminonaftalen-2-sulfonové

A. N-Cbz-5-Chlor-6-aminonaftalen-2-sulfonylchlorid

Do suspenze 3 g (12,2 mmol) sodné soli kyseliny 6-aminonaftalen-2-sulfonové v 70 ml vody se přidá 1,01 g (25 mmol) pevného hydroxidu sodného za teploty místnosti. Směs se míchá hodinu a po přidání 3,43 ml (24 mmol) benzylesteru kyseliny chlormravenčí se vzniklá směs míchá dále 16 hodin. Zpracováním

surového produktu jako v příkladu 24, část A se získá 4,70 g surové sodné soli kyseliny N-Cbz-6-aminonaftalen-2-sulfonové. Směs 2,3 g (6,10 mmol) sodné soli této sulfonové kyseliny a 15 ml thionylchloridu se zahřívá 5 hodin na 80°C, po ochlazení na teplotu místnosti následuje zahuštění ve vakuu. Ke zbytku se přidá ethylester kyseliny octové, organický roztok se promyje dvakrát vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se zahuštěním filtrátu získá pevná látka a jejím triturováním se směsí 1:1 ethylesteru kyseliny octové a hexanu se izoluje 0,50 g (1,33 mmol) běžově zbarvené pevné látky, tedy sloučeniny, jak je uvedena v nádpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 5,30 (s, 2H).

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-N-Cbz-5-chlor-6-aminonaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Jako v příkladu 24, část B, se připraví tato látka z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití N-Cbz-5-chlor-6-aminonaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografováním na sloupci za použití gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a získá se tím oředmětná látka v pevném stavu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (m, 9H), 6,30 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

C. Sůl dvou molů kyseliny trifluoroctové a $[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-5-chlor-6-aminonaftalensulfonové kyseliny}$

Postupem, popsáním v příkladu 24, část C se převede na

předmětnou látku $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-N-Cbz-5-chlor-6-aminonaftalen-2-sulfonová kyselina.

Imidatový meziprodukt vzniká za teploty místnosti během 3 dnů, tvorba amidinu proběhne za teploty místnosti za 18 hodin.

Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Po spojení vhodných odpovídajících si frakcí se lyofilizováním připraví látka, uvedená v nadpise: bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,52 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (MeH) $^+$ = 472.

Příklad 40

Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methylaminonaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. N-Cbz-7-Methylaminonaftalen-2-sulfonylchlorid

Postupem jako v příkladu 39, část A se připraví sodná sůl kyseliny N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové za použití kyseliny 7-aminonaftalen-2-sulfonové, a to sodné soli v množství 3 g (12,2 mmol) místo sodné soli kyseliny 6-aminonaftalen-2-sulfonové, potom se 0,21 g (5,27 mmol) 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji opláchne dvakrát hexanem a po suspendování v 20 ml dimethylformamidu se suspenze ochladí na 0°C. Do této směsi se vnese 1 g (2,64 mmol) sodné soli kyseliny N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové v 15 ml dimethylformamidu, reakční směs se míchá 10 minut při 0°C, přidá se 0,49 (7,92 mmol) methyljodidu a směs se míchá po dobu noci za vytěplování na teplotu místnosti. Potom se podobným zpracováním, jako v příkladu 32, část A získá surový sodná sůl kyseliny N-Cbz-7-methylaminonaftalen-2-sulfonové (0,88 g) jako běžově

zbarvená pevná látka. Směs 0,88 g (2,23 mmol) sodné soli sulfonové kyseliny se zpracuje v chloračním prostředí jako v příkladu 32, část A. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií s použitím gradientu 10% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 0,38 g (0,97 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise: béžově zbarvená pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,55 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

B. $\left[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]\text{-amido-N-Cbz-7-methylaminonafthalen-2-sulfonová kyselina.}$

Postupem, jako v příkladu 24, část B, se připraví výše uvedená sloučenina z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití N-Cbz-7-methylaminonafthalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynafthalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. V pevné formě se získá sloučenina, uvedená v nadpise.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,38 (m, 5H), 5,53 (bs, 1H), 5,221 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

C. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoimino-methyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}\text{-amido-7-methylaminonafthalen-2-sulfonové kyseliny}$

Sloučenina z předchozí části B se převede na tuto látku podobně, jak je to popsáno v příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt se tvoří 48 hodin za teploty místnosti, tvorba amidinu proběhne za teploty místnosti během 3 dnů. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za

přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Po spojení odpovídajících vhodných frakcí se lyofilizováním připraví jako pevná bílá látka sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (9,28 (bs, 2H), 9,08 (bs, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,51 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 452$

Analýza, za předpokladu 0,9 mol H_2O

vypočteno: 46,64 % C, 4,17 % H, 10,07 % N

nalezeno: 46,63 % C, 4,10 % H, 10,13 % N

Příklad 41

Sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny}$

A. 2-Trifluormethylacetamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonylchlorid.

Tato sloučenina se připraví dle sdělení v J.Med.Chem. 23, 837 (1980), na které se zde odkazuje. Získaná surová látka se trituruje s diethyletherem; takto získaný produkt je dostatečně čistý pro další použití.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,90 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,10 (m, 2H).

B. $\{1-[3\text{-Kyanbenzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-2-trifluormethylacetamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví podobně jako v příkladu 24, část C z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu za použití 2-trifluormethylacetamido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonylchloridu místo 6-methoxy-naftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chre-

mateografií na sloupci se použití gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu; v pevném stavu se získá sloučenina složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,79 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 5,50 (bs, 1H), 4,90 (AB, 2H), 4,49 (AB, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,25 (dd, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

C. $[1-(3\text{-Kyanbensyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonová kyselina}$

K roztoku 0,50 g (0,99 mmol) sloučeniny se stupně B tohoto příkladu v 6 ml ethanolu se přidá rostek 0,56 g (5,27 mmol) uhličitanu sodného v 8 ml vody. Získaný rostek se míchá za teploty místnosti 5 hodin, potom se zahustí ve vakuu, zbytek se sředí přidáním methylenchloridu a rostek v této rozpouštědle se promyje vodou a nasyceným rostkem chloridu sodného. Organická fáze se pp vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací zahustí a získá se tím 0,29 g (0,71 mmol) běžově zbarvené pevné látky, totiž produktu výše uvedeného složení.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,68 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

D. Sól dvou mol kyseliny trifluoroctové a $[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny}$

Do roztoku 0,29 g (0,71 mmol) sloučeniny z předchozího stupně C v 10 ml methylenchloridu se přidá 0,27 ml 37%ního vodného roztoku formaldehydu a rostek se míchá za teploty místnosti hodinu. Dále se přidá 0,05 g (0,22 mmol) natrium-triacetoxymorohydridu, směs se míchá 18 hodin, sředí potom methylenchloridem a rostek se promyje nasyceným rostkem kyselinou uhličitou sodnou. Po vysušení organické fáze bez-

vodým síranem hořečnatým a filtrací se sahuštěním filtrátu získá 0,16 g (0,71 mmol) [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amide-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny v pevné formě a tento surový methylevaný produkt se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, postupem dle příkladu 24, část C. Imidátový meziprodukt se tvoří za teploty místnosti během 18ti hodin, amidin vznikne za 2 hodiny zahříváním do varu pod zpětným chladičem. Surový produkt se čistí vysekotlakovou kapalinovou chromatografií použitím gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojením odpovídajících vhodných frakcí s následným lyofilizováním se izoluje sloučenina, uvedená v nadpise co bílá pevná látka.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 9,34 (bs, 2H), 9,31 (bs, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,57 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 442

Analýza za předpokladu 2,2 mol H₂O

Vypočteno: 44,03 % C, 4,75 % H, 9,87 % N

nalezeno: 44,03 % C, 4,28 % H, 9,96 % N

Příklad 42

Dihydrochlorid [1-[3-(amineiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylanide-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny

A. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylanide-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonová kyselina

Postupem popsaným v příkladu 25, část A, se připraví [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyl--amide-2-trifluoroacetamide-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonová kyselina, přičemž se jako výchozí sloučenina použije 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amide-2-trifluoromethylacetamide-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonová ky-

selina. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií použitím 25% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu a jako produkt se získá methylovaná látka. Sloučenina, uvedená v nadpise, se připraví postupem dle příkladu 41, část C z [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamide-2-trifluormethylacetamide-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Triturováním surového produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a methylen dichloridu se připraví očekávaná sloučenina v pevném stavu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,71 (dd, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,47 (AB, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,05 (m, 1H),

B. Dihydrochlorid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-methylamide-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-sulfonové kyseliny

Produkt se stupně A tohoto příkladu se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise postupem popsaným v příkladu 24m část C, Imidátový meziprodukt se tvoří za 18 hodin za teploty místnosti, tvorba amidinu proběhne za varu pod zpětným chladičem za 90 minut. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě, odpovídající frakce se po spojení lyofilizují za vzniku látky, uvedené v nadpise, bílá pevná sloučenina.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,69 (bs, 2H), 9,46 (bs, 2H), 9,20 (bs, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,80 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 442

Příklad 43

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{amineiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(4\text{-nitrobenzyl})\text{-amide-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amide-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Postupem dle příkladu 24, část B se připraví výše uvedená sloučenina z hydrochloridu 3-(3-(S)-amine-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzenitrilu za použití 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu s ethylesterem kyseliny octové se získá ve formě bílé pevné látky výše uvedená sloučenina.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,38 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,45 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(4-nitrobenzyl)-amide-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

Sloučenina se připraví postupem, jak byl popsán v příkladu 25, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amide-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ jako výchozí látky a spoužitím p-nitrobenzylbromidu místo methyljodidu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, v pevné formě se získá výše uvedená látka

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,31 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,65 (AB, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (AB, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(4\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

Látka z předchozího stupně B se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise použitím postupu dle příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt vzniká za teploty místnosti za 18 hodin, tvorba amidinu za varu pod zpětným chladičem je skončena za hodinu. Surový produkt se potom čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se izoluje jako amorfni bílá hmota výše uvedená látka.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,25 (bs, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,36 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 588

Analýza za předpokladu 1,2 mol H_2O

vypočteno: 53,14 % C, 4,52 % H, 9,68 % N

nalezeno: 53,14 % C, 4,24 % H, 9,42 % N

Příklad 44

Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(4\text{-aminobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové}$

Do roztoku 0,23 g (0,33 mmol) $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(4\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ v 10 ml methanolu se přidá katalytické množství 10%ního palladia na aktivním uhlí a heterogenní směs se hydrogenuje v atmosféře vodíku 18 hodin.

Potom se surová reakční směs zředí methanolem, filtruje se vrstvičkou celitu, ta se promyje dvakrát použitím vždy 10 ml methanolu, a čirý roztok se zahustí ve vakuu. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití elučního gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá 0,11 g (0,14 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise: bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,06 (bs, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,39 (AB, 2H), 4,26 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 558

vypočteno: za předpokladu 1,2 mol H_2O : 50,61 % C, 4,42 % H, 8,68 % N
nalezeno: 50,61 % C, 4,25 % H, 8,64 % N

Příklad 45

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3-nitrobenzyl)amido-7-methoxyhaftalen-2-sulfonové

A. [1-(3-Kyanbensyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3-nitrobenzyl)-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví, jak se to popisuje v příkladu 25, část A za použití 1-(3-kyanbensyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a m-nitrobenzylbromidu místo methyljodidu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci s použitím 10% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. V pevném stavu se získá předmětná sloučenina.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d,

1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (d, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,46 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

B. ~~Sůl~~ kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3-nitrobenzyl)-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Látka, získaná v předchozím stupni A se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, jak je to popisováno v příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt se vytvoří za teploty místnosti v době 3 dnů, potom za zahřívání pod zpětným chladičem do varu vznikne za 2 hodiny amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s použitím gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá v bílé pevné formě předmětná sloučenina.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,18 (bs, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,36 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,37 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 588

Analýza za předpokladu 0,8 mol H₂O

vypočteno: 53,74 % C, 4,44 % H, 9,79 % N

nalezeno: 53,73 % C, 4,12 % H, 9,54 % N

Příklad 46

Sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoimino-methyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3-aminobenzyl)-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Látka ze stupně B předchozího příkladu se převede na

výše uvedenou sloučeninu postupem, jak je popsán v příkladu 44, část A. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,19 (bs, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (bs, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,35 (AB, 2H), 4,34 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 558

Příklad 47

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(2\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(2\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina}$

V nadpise uvedená sloučenina se připraví postupem dle příkladu 25, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ a o-nitrobenzylbromidu místo methyljodidu. Triturováním získaného surového produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu (1 : 1) se získá tato látka v pevné formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,81 (AB, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(2\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$

Látka, jak byla připravena ve stupni A, se převede na tuto sloučeninu postupem dle příkladu 24, část C. Imidátový meziprodukt vznikne za teploty místnosti během 5ti hodin, tvorba amidinu za varu pod zpětným chladičem je otázkou 2 hodin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním vhodných spojených frakcí se dále získá předmětná sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,27 (bs, 2H), 9,19 (bs, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,34 (dd, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,73 (AB, 2H), 4,36 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,82 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 588

Analýza za předpokladu 1,7 mol H_2O

vypočteno: 52,52 % C, 4,59 % H, 9,57 % N

nalezeno: 52,53 % C, 4,21 % H, 9,24 % N

Příklad 48

Sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoimino-methyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(2\text{-aminobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové}$

Báze z příkladu 47, část C se převede na látku, jak je uvedena v nadpise použitím postupu z příkladu 44, část A. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trichloroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá v pevné bílé formě látka, jak je její složení uvedeno v nadpise.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,12 (bs, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68

(d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,33 (AB, 2H), 4,32 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Mol.hmotnost $\text{FAH} = (\text{M} + \text{H})^+ 558$.

Příklad 49

Sůl kyseliny trifluoroctové a 3-[2-oxo-3-(S)-(2-fenylethen-sulfonylamino)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu

A. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 2-fenylethensulfonové

Tato sloučenina se připraví z hydrochloridu 3-(3(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu postupem jako v příkladu 24, část B za použití trans- β -styrensulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Triturováním surového produktu se směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu (1 : 1) se získá v pevné formě sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 9H), 6,98 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,51 (AB, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 3-[2-oxo-3-(S)-(2-fenylethensulfonylamino)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu.

Sloučenina z výše uvedeného stupně A se převede na látku uvedenou v nadpise postupem popsáným v příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt vzniká za 18 hodin za teploty místnosti, za stejnou dobu za teploty místnosti se tvoří amidin. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje titulární látka v pevné bílé formě.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,35 (bs, 2H), 9,20 (bs, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,88 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 399

Analýza za předpokladu 1,3 mol H_2O

vypočteno: 49,35 % C, 4,81 % H, 10,46 % N

nalezeno: 49,35 % C, 4,35 % H, 10,28 % N

Příklad 50

Sůl kyseliny trifluoroctové a 3-[2-oxo-3-(S)-(2-fenylethansulfonylamino)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu

A. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 2-fenylethansulfonové

Podle postupu, popsaného v příkladu 44, část A, se převede [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 2-fenylethansulfonové na sloučeninu, jak je uvedena v nadpise. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem použitím gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu; získá se tím sloučenina, jak je uvedena v nadpisu, a to v pevné formě.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,59 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 5,54 (d, 1H), 4,45 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 3-[2-oxo-3-(S)-(2-fenylethansulfonylamino)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu.

Látka z části A příkladu 50 se převede na tuto sloučeninu postupem, jak je popsán v příkladu 24, část C. Imidatový meziprodukt se tvoří za teploty místnosti během 18ti hodin, za stejné teploty se vytvoří amidin za 3 dny. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií se eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících shodných frakcí se získá v pevné bílé formě sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,32 (bs, 2H), 9,22 (bs, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 4,49 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).
Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 40

Příklad 51

Ethylester kyseliny $\{ \text{Imino-} \{ 3- [3-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-methylamino}] \text{-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-1-ylmethyl} \} \text{-fenyl} \} \text{-methyl} \}$ -karbamové

Do roztoku 4,85 g (8,5 mmol) soli kyseliny trifluorooctové a $\{ 1- [3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}] \text{-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl} \}$ -methylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové v 80 ml methylenchloridu a 5 ml dimethylformamidu se přidá nejprve 2,93 g (29,5 mmol) N-methylpiperidinu a potom 0,93 g (8,5 mmol) ethylesteru kyseliny chlormravenčí, za 90 minut se reakční směs zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, a roztok se promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Takto získaný surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 20% až 30% methylenchloridu v ethylesteru kyseliny octové, a v pevné bílé formě se tak získá látka, uvedená v nadpise, výtěžek 3 g (5,6 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,02 (bs, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 4,90 (t, 1H), 4,36 (AB, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Mol.hmotnost ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 539

Analýza za předpokladu 0,5 mol H_2O

vypočteno: 59,22 % C, 5,71 % H, 10,23 % N

nalezeno: 59,24 % C, 5,90 % H, 9,78 % N

Příklad 52

Sůl dvou mol. kyseliny trifluoroctové a $\{3-[2\text{-oxo-3-(S)-(pyridin-4-ylamino)-ethansulfonylamino}]\text{-pyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -benzamidinu

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ amido-ethansulfonová kyselina

Postupem jako v příkladu 24, část B, se připraví sloučenina, uvedená v nadpise, z hydrochloridu $\{3-(3\text{-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}\text{-benzonitřilu}$ za použití chloridu kyseliny 2-chlorethansulfonové místo 6-methoxy-naftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití 10% až 40% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu a v pevné formě se tak připraví látka, uvedená v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,70 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,20 (bs, 1H), 4,52 (AB, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

B. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $3\text{-}\{2\text{-oxo-3-(S)-}\{2\text{-(pyridin-4-ylamino)-ethansulfonylamino}\}\text{-pyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -benzamidinu

Do roztoku 0,20 g (0,64 mmol sloučeniny ze stupně A výše v 20 ml směsi 1 : 1 tetrahydrofuranu a methylen dichloridu se přidá 0,20 g (0,64 mmol) 4-aminopyridinu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti 18 hodin, potom se zahřívá 3 hodiny do varu pod zpětným chladičem, po dalším ochlazení se zahustí ve vakuu. Surový $1\text{-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}$ amido-2-(pyridin-4-ylamino)-ethansulfonová kyselina se převede na sloučeninu, jak je uvedena v nadpise, použitím postupu dle příkladu 24, část C. Během 18ti hodin za teploty místnosti vznikne imidátový meziprodukt, amidin se připraví zahříváním k varu pod zpětným chladičem na 4 hodiny. Surový

produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 2% až 50% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených odpovídajících vhodných frakcí se získá sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9,47 (bs, 2H), 9,36 (bs, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,14 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,50 (AB, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M} + \text{H})^+ = 417$

Analýza za předpokladu 2,5 mol H_2O

vypočteno: 40,06 % C, 4,53 % H, 12,19 % N

nalezeno: 40,06 % C, 3,68 % H, 11,73 % N

Příklad 53

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ amido-2'-methoxybifenyl-4-sulfonové

A. 4-(2-Methoxyfenyl)-brombenzen

Do roztoku 3,5 g (18,7 mmol) 2-bromanisolu v 40 ml tetrahydrofuranu se za chlazení na -7°C přidá 11,7 ml 1,6 M (18,7 mmol) roztoku *n*-butyllithi₂ v tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 15 minut. Po přidání 20 ml 1 M roztoku selenidů zinečnatého v diethyletheru (20 mmol) se teplota roztoku nechá vystoupit na 20°C , roztok se míchá 3 hodiny, přidá se do roztoku roztok 5,6 g (19,8 mmol) 4-jodbrombenzenu a 1,1 g (1 mmol) tetrakis-(trifenylfosfin)-palladia v 30 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se dále míchá 16 hodin. Po vlití do vody a přidání ethylesteru kyseliny octové se organický oddělený roztok promyje 2 N roztokem amoniaku, vodou

a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí chromatografickým sloupcem za eluování gradientem 10% až 20% methylenchloridu v hexanu; získá se tím 2,61 g (10 mmol) krystalické pevné látky složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,62 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

B. 2'-Methoxybifenyl-4-sulfonylchlorid

Roztok 0,82 g (3,2 mmol) 4-(2-methoxyfenyl)-brombenzene-
nu v 15 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -78°C , přidá se
n-butyllithium, a to 2 ml 1,6 M roztoku v hexanu (3,2 mmol),
po 30ti minutách se roztok přepraví do jiné banky s obsa-
hem 10 ml pevného oxidu siřičitého v 40 ml diethyletheru,
to za chlazení na -78°C . Za uvedené teploty se roztok míchá
30 minut, potom za teploty místnosti ještě 2 hodiny. Po jeho
zahuštění ve vakuum se zbytek rozpustí v 20 ml hexanu, roztok
se ochladí na 0°C a po přidání 3,2 ml 1M roztoku sulfuryl-
chloridu v methylenchloridu se reakční směs míchá hodinu.
Po zahuštění se surový produkt čistí sloupcovou chromato-
grafií za eluování 2% ethylesteru v hexanu a získá se tak
ve formě oleje 0,34 g (2,6 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,07 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,44
(m, 2H), 7,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

C. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-
2'-methoxybifenyl-4-sulfonová kyselina

Postupem jako v příkladu 24, část B, se připraví s
hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-
benzonitrilu za použití 2'-methoxybifenyl-4-sulfonylchloridu
místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu sloučenina, jak
je uvedena v nadpise. Surový produkt se čistí chromatografo-

váním na sloupci s použitím gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Ve formě bílé pěny se získá předmětná sloučenina.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,95 (m, 2H), 7,48 (d, 7H), 7,08 (m, 2H), 5,51 (bs, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H),

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ amido-2'-methoxybifenyl-4-sulfonové

Sloučenina, jak je uvedena v části C tohoto příkladu, se převede na látku výše uvedenou postupem dle příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové; lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá v pevné bílé formě sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,31 (bs, 4H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 4,45 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,68 (m, 1H),

Mol.hmotnost ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 479

Příklad 54

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ amido-5,6,7,8-tetrahydrofenanthren-3-sulfonové kyseliny

A. 5,6,7,8-Tetrahydrofenanthren-3-sulfonylchlorid

V 5 ml thionylchloridu se suspenduje 1 g (3,68 mmol) sodné soli kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrofenanthren-3-sulfonové kyseliny, a po přidání dvou kapek dimethylformamidu se reakční směs zahřívá 30 minut na 60 °C. Potom se reakční směs zahustí,

zbytek se trituruje s methylandichloridem a pevný podíl se odsaje. Organický roztok se potom zahustí a surový zbytek se čistí chromatografickým na sloupci za eluování 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu; ve výtěžku 0,60 g (2,3 mmol) se získá pevná bílá látka, složení viz výše.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 1,98 (m, 4H).

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-5,6,7,8-tetrahydrofenanthren-3-sulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 24, část B, z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu s tím, že se tamže použitý 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid nahradí zde 5,6,7,8-tetrahydrofenanthren-3-sulfonylchloridem. Získaný surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v methylandichloridu; ve formě bílé pěny se izoluje takto předmětný produkt.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 5,45 (bs, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,76 (t, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,94 (h, 5H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}]-\text{amido-5,6,7,8-tetrahydrofenanthren-3-sulfonové kyseliny}$

Látka z části B tohoto příkladu se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, jak se to popisuje v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyo-

filizováním spojených vhodných sobě odpovídajících frakcí se získá v bílé pevné formě produkt složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,31 (bs, 2H), 9,03 (bs, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (dd, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,88 (m, 8H), 1,58 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 477

Analýza za předpokladu 2,50 mol H_2O

vypočteno: 52,91 % C, 5,39 % H, 8,81 % N

nalezeno: 52,67 % C, 4,77 % H, 8,41 % N

Příklad 55

Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a [1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl]-amido-isochinolin-5-sulfonové kyseliny

A. Isochinolin-5-sulfonylchlorid

Tato látka se připraví postupem, jako v příkladu 54, část A za použití isochinolin-5-sulfonové kyseliny místo sodné soli kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrofenanthren-3-sulfonové. Surový produkt se čistí triturováním s diethyletherem za získání čisté látky v bílém pevném stavu.

Mol.hmotnost EI (M $^+$) = 227

B. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amido-isochinolin-5-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu jako v příkladu 24, část B tím, že se použije isochinolin-5-sulfonylchlorid místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 2% až 4% methanolu v methylen dichloridu a získá se tím ve formě bílé pěny předmětná sloučenina.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 5,77 (bs, 1H), 4,41 (AB, 2H), 3,84 (t, 1H), 3,17 (dd, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

C. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-amido-iso-chinolin-5-sulfonové kyseliny

Sloučenina z předchozího stupně B se převede na tuto sloučeninu postupem dle příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve doš se přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Vhodné frakce se spojí a lyofilizováním celku se získá produkt jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,00 (t, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,28 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), Mol.hmotnost FAV ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 424

Analýza za předpokladu 2 mol H_2O

vypočteno: 43,67 % C, 3,96 % H, 10,19 % N

nalezeno: 43,59 % C, 3,34 % H, 9,95 % N

Příklad 56

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-amido-5-chlorthiofen-2-sulfonové kyseliny

A. {1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-5-chlorthiofen-2-sulfonová kyselina

Postupem dle příkladu 24, část B se připraví tato látka z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)-methyl-benzonitrilu tím, že se nahradí 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid 5-chlorthiofen-2-sulfonylchloridem. Surový produkt se použije dále bez jakéhokoli čistění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,11 (m, 1H),

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-5-chlorthiofen-2-sulfonová kyselina}$

Produkt z předchozího stupně A se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá očekávaná sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9,31 (bs, 1H), 9,12 (bs, 2H), 8,60 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 4,43 (AB, 2H), 4,20 (AB, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Mol.hmotnost $\text{FAE} (\text{M}+\text{H})^+ = 413$

Analyza za předpokladu $0,75 \text{ H}_2\text{O}$

vypočteno: 40,0 % C, 3,64 % H, 10,37 % N

nalezeno: 40,04 % C, 3,84 % H, 10,05 % N

Příklad 57

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-2,4-diaminochinazolin-6-sulfonové kyseliny}$

A. Sůl kyseliny sírové a 2,4-diaminochinazolin-6-sulfonylchloridu

??

Do horkého roztoku 2,3 g (14,1 mmol) v se přidají 2 ml konc.kyseliny sírové a reakční směs se dále zahřívá, až se veškerý pevný podíl rozpustí. Ochlazením roz-

toku na teplotu místnosti se vyloučí pevný podíl, který se odfiltruje, ochladí se na 0°C a přikapává se pomalu suspenze 0,1 g chloridu sodného v 3 ml kyseliny chlorsulfonové, vzniklý roztok se pak dále zahřívá 3 hodiny na 150°C. Potom se roztok vlije na 50 ml ledové vody, vzniklá pevná látka se odsaje a vysuší ve vakuu. Ve výtěžku 3,2 g (9 mmol) se získá sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílý pevný podíl.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 12,50 (bs, 2H), 9,15 (bs, 1H), 8,78 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,41 (d, 1H)

B. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amido-2,4-diaminochinazolin-6-sulfonová kyselina

Do roztoku 0,50 g (2 mmol) hydrochloridu 3- 3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu v 8 ml vody se přidá 0,7 h (mmol) triethylaminu a po míchání 10 minut ještě 0,71 g (2 mmol) soli kyseliny sírové a 2,4-diaminochinazolin-6-sulfonylchloridu. Reakční směs se zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem, potom se vzniklý roztok ochladí na teplotu místnosti, filtruje se a sušením pevného odfiltrovaného podílu ve vakuu se získá 0,22 g (0,5 mmol sloučeniny, jak je její složení uvedeno v názvu. Pevná bílá látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,37 (bs, 1H), 4,35 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,52 (m, 1H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a [1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl]amido-2,4-diaminochinazolin-6-sulfonové kyseliny

Látka složení dle části B předchozího odstavce se převede na tuto sloučeninu postupem, popsáním v příkladu 24.

část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá předmětná sloučenina jako pevná bílá látka.

^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 4,32 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,63 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 455

Analýza za předpokladu 0,50 mol H_2O

vypočteno: 38,77 % C, 3,25 % H, 13,91 % N

nalezeno: 38,78 % C, 3,23 % H, 13,92 % N

Příklad 58

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-ethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 25, část A, to za použití sloučeniny připravené dle příkladu 43, část A a ethyljodidu. Surový získaný produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu k eluování 15% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a získá se tím sloučenina, jak je uvedena v nadpise, to ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,22 (m, 3H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-ethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Látka z části A tohoto příkladu se převede na sloučení-

nu složení, uvedeného v nadpise, postupem jak byl popsán v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá předmětná sloučenina jako pevná bílá látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,24 (bs, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 1,15 (m, 3H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$

Analýza za předpokladu 1,75 mol H_2O

vypočteno: 50,39% C, 4,72 % H, 8,40 % N

nalazeno: 49,99 % C, 4,69 % H, 8,12 % N

Příklad 59

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3\text{-fluorbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3\text{-fluorbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalen-sulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 25, část A, to za použití sloučeniny, připravené dle příkladu 43, část A a 3-fluorbenzylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem za eluování gradientem 40% až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a ve formě bílé pěny se získá předmětná sloučenina.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,92 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,31 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(3\text{-fluorbenzyl-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Sloučenina z části A tohoto příkladu se převede na látku, uvedenou v nadpise, postupem jako v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících shodných frakcí se získá v pevné bílé formě látka, jak je její složení uvedeno v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): 9,25 (bs, 4H), 6,41 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,38 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,71 (m, 1H),

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 561$

Analýza, propočteno s $0,25 \text{ molH}_2\text{O}$

vypočteno 56,60 % C, 4,53 % H, 8,25 % N

nalezeno: 56,54 % C, 4,48 % H, 8,18 % N

Příklad 60

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(4\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

A. $\{1-[3-(\text{Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\}-(4\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato látka se připraví postupem popsáným v příkladu 25, část A, to za použití sloučeniny, připravené v příkladu 43, část A a 4-methylbenzylbromidu. Surový získaný produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 40% až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě bílé pěny se získá látka, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,22 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,99 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(4\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. Sloučenina, připravená ve stupni A tohoto příkladu, se převede na látku, uvedenou v nadpise, použitím postupu z příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá tato ve formě bílé pevné látky očekávaný produkt.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,11 (bs, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,64 (m, 1H),

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 557$

Analyza za předpokladu 2 mol H_2O

vypočteno: 56,08 % C, 5,28 % H, 7,93 % N

nalezeno: 56,00 % C, 4,69 % H, 7,73 % N

Příklad 61

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 25, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové}$, připravené dle příkladu

03.12.97

43, část A, a 3-methylbenzylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem za použití gradientu 40% až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě bílé pěny se získá takto sloučenina uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,09 (m, 5H), 4,55 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,95 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(3\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví z látky dle části A tohoto příkladu postupem popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním vhodných spojených frakcí se získá očekávaná látka jako pevná bílá hmota.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,19 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,06 (m, 4H), 4,76 (t, 1H), 4,34 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 557

Analýza za předpokladu 1,25 mol H_2O

vypočteno: 57,18 % C, 5,16 % H, 8,08 % N

nalezeno: 57,35 % C, 4,78 % H, 7,98 % N

Příklad 62

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-S-(3)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-naftalen-2-ylmethyloamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. 1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-naftalen-2-ylmethyloamido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 25, část A, to za použití 1-(3-kyanbenzyl)-2.oxopyrrolidin-3-(S)-yl amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené dle části A příkladu 43 a 2-beomethyl-naftalenu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu k eluování 40 až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a ve formě bílé pěny se tak získá látka, uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,73 (m, 5H), 7,38 (m, 9H), 4,81 (AB, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,31 (AB, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-ylnaftalen-2-ylmethyloamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

Sloučenina z předchozího stupně A se převede na tuto látku použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C. Surový připravený produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, Lyofilizují se spojené vhodné frakce za vzniku pevné bílé látky, jak je její složení uvedeno v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,31 (bs, 2H), 9,20 (bs, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,97 (m, 2H), 7,79 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,71 (m, 1H),

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 593$

Analýza za předpokladu 0,75 mol H_2O

vypočteno: 60,17 % C, 4,63 % H, 7,63 % N

nalezeno: 60,03 % C, 4,83 % H, 7,78 % N

Příklad 63

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-S-(3)-pyrrolidin-3-yl}-(3\text{-fenylallyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny.}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(3\text{-fenylallyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem, popsáným v příkladu 25, část A za použití sloučeniny, připravené v příkladu 23, část A a bromidu kyseliny skořicové. Surpový produkt se čistí sloupcovou chromatografií s eluováním gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a produkt se získá ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{, 300 MHz): } \delta$ 8,44 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,28 (m, 6 H), 6,43 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,31 (m, 1H)

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3\text{-fenylallyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

Látka z předchozího stupně A se převede na výše uvedenou sloučeninu použitím postupu z příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá přepokládaná látka v bílé pevné formě.

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{, 300 MHz): } \delta$ 9,28 (bs, 2H), 9,06 (bs, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,29 (m, 6H), 6,50 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,85 (t, 1H), 4m36 (AB, 2H), 4,01 (m, 1H) 3,88 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 569

Analýza za předpokladu 1,75 mol H₂O

vypočteno: 57,18 % C, 5,15 % H, 7,84 % N

nalezeno: 57,10 % C, 5,15 % H, 7,58 % N

Příklad 64

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-methylbenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové

A. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(3-methylbenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem z příkladu 26, část A za použití sloučeniny, připravené dle příkladu 43, část A a 2-brommethylnaftalenu. Surový získaný produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu k eluování 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové v methylen-dichloridu a získá se tak předmětná látka ve formě bílé pěny.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,12 (m, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,31 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 1H),

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-methylbenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové

Látka, uvedená v předchozí části A příkladu 64 se převede na tuto sloučeninu postupem, popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá v názvu uvedená sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,25 (bs, 2H), 9,14 (bs, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 4,72 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,28 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 557$

Analýza za předpokladu 1,75 mol H_2O

vypočteno: 56,44 % C, 5,24 % H, 7,98 % N

nalezeno: 56,39 % C, 4,69 % H, 7,69 % N

Příklad 65

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2\text{-fluorbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(2\text{-fluorbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato látka byla připravena postupem, popsáným v příkladu 26, část A, to za použití sloučeniny z příkladu 43, část A a 2-fluorbenzylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové a methylen dichloridu a ve formě bílé pěny se tak získá předmětná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,28 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,04 (m, 1H)

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2\text{-fluorbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Sloučenina ze stupně A se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise použitím postupu, popsaného v příkladu 24,

část C. Surový produkt se čistá vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním vhodných spojených frakcí se získá ve formě bílé pevné látky sloučenina, uvedená v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 4H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 6H), 7,31 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 4,48 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 561$

Analýza za předpokladu 2,50 mol H_2O

vypočteno: 53,40 % C, 4,92 % H, 7,78 % N

nalezeno: 53,55 % C, 4,28 % H, 7,42 % N

Příklad 66

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1\text{-}\beta\text{-(aminoimonomethyl)-benzyl}\}$ -2-oxo-3-(β)-pyrrolidin-3-yl-methylamido-2-fluorbifenyl-4-sulfonové

A. 2-Fluorbifenyl-4-sulfonylchlorid

Do roztoku 2,54 g (10,1 mmol) 4-brom-2-fluorbifenylylu v 50 ml tetrahydrofuranu se za chlazení na -78°C přidá 16,3 ml (10,1 mmol) roztoku 1,6 M n-butyllithia v hexanu, a za 30 minut se dále vnese do roztoku za chlazení na -78°C 10 ml pevného oxidu siřičitého v 10 ml diethyletheru. Po vytemperování na teplotu místnosti se roztok míchá ještě hodinu, zahustí se a vzniklý pevný podíl se suspenduje v 40 ml hexanu; po ochlazení suspenze na 0°C a přidání 10 ml (10 mmol) 1 M roztoku sulfurylchloridu v methylenchloridu se teplota roztoku nechá vystoupit na 20°C a za hodinu se roztok zahustí. Zbytek se trituruje s hexanem, roztok se filtruje a roztok se zahustí. Překrystalováním zbylého pevného podílu z hexanu se získá 0,6 g (2,2 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpisu, bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,88 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 5H)

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-2-fluorbifenyl-4-sulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu postupem jako v příkladu 24, část B s tím, že se použije 2-fluorbifenyl-4-sulfonylchlorid místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový získaný produkt se čistí chromatografováním na sloupci za eluování gradientem 15% až 30% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a jako bílá pěna se získá sloučenina složení, jak je uvedeno v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,70 (m, 2H), 7,49 (m, 10 H), 5,57 (bs, 1H), 4,48 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

C. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{methylamido-2-fluorbifenyl-4-sulfonová kyselina}$

Sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se připraví postupem dle příkladu 26, část A, z produktu dle části B předchozího příkladu 66 a methyljodidu. Surový produkt se čistí chromatografováním na sloupci za eluování gradientem 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu, a jako bílá pěna se takto získá produkt složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 10H), 4,93 (t, 1H), 4,55 (AB, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny fluorooctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-\text{methylamido-2-fluorbifenyl-4-sulfonové kyseliny}$

Sloučenina z předchozího stupně C se převede na tuto látku postupem, popsáním v příkladu 24, část C. Surový produkt

se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Odpovídající frakce se spojí a lyofilizováním celku se získá jako pevná bílá látka produkt složení dle nadpisu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,39 (bs, 2H), 9,14 (bs, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,55 (m, 9H), 4,95 (t, 1H), 4,43 (AB, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,93 (m, 1H),
Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$

Příklad 67

Sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\{[1-[3-(\text{Aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl}\}\text{-amino}\}$ -propionamidu.

A. *terc.*-Butylester kyseliny 3- $\{[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}\text{-N-propionové}$

Do roztoku $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$, připravené postupem dle příkladu 43, část A, připraveného z 0,82 g, tj. 1,9 mmol v 10 ml dimethylformamidu, se přidá 0,52 g (3,8 mmol) uhličitanu draselného a 0,48 g (3,8 mmol) *terc.*-butylesteru kyseliny akrylové. Roztok se vyhřeje na 60°C , míchá se 24 hodin, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové. Po promytí organického roztoku 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny a nasyceným roztokem chloridu sodného se tento vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí a jako bílá pěna se získá 0,64 g (11 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 4,71 (t, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,37 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,42 (s, 9H),

B. Kyselina 3- $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-propionová

Ester ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem, popsaným v příkladu 26, část B. Předmětná látka se získá ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 4,74 (t, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,10 (m, 1H).

C. 3- $\{[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -propionamid

Do roztoku 0,51 g (1 mmol) sloučeniny z předchozího stupně B a 0,12 g (1,2 mmol) triethylaminu v 10 ml tetrahydrofuranu se po vychlazení na -20°C přidá 0,11 g (1 mmol) ethylesteru kyseliny chlormravenčí. Roztok se míchá 15 minut, přidá se 0,1 ml (1,5 mmol) 14,8 N roztoku amoniaku a teplota roztoku se nechá vystoupit na 20°C . Reakční směs se míchá 16 hodin, potom se zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové a organický roztok se promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení organické vrstvy bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se roztok uahustí a získá se tak 0,39 g (0,77 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pěna.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,26 (m, 3H), 5,94 (bs, 1H), 5,34 (bs, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,45 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\{[1-(3\text{-aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino -propionamidu

Látka, připravená v části C tohoto příkladu, se převede na tuto sloučeninu postupem popsaným v příkladu 24, část C.

Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá sloučenina, jak je uvedena výše, jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 8,98 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,42 (AB, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 678$

Analýza za předpokladu 2,25 mol H_2O
 vypočteno: 49,59 % C, 5,13 % H, 10,33 % N
 nalezeno: 49,59 % C, 4,81 % H, 10,01 % N

Příklad 68

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-\text{B}-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\}-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -naftalen-2-sulfonylamino-N-fenylethylacetamidu.

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-naftalen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B, z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu s tím, že se použije naftalen-2-sulfonylchlorid místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Látka, uvedená v nadpise, se získá jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,81 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

B. terc..Butylester kyseliny 2- $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -naftalen-2-sulfonylamino-N-octové

Tato látka se připraví dle příkladu 26, část A tím, že

se použije [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-naftalen-2-sulfonová kyselina místo tamže použitého derivátu kyseliny 6-methoxynaftalen-2-sulfonové. Předpokládaná sloučenina se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 4,61 (t, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

C. Kyselina 2-{[1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-naftalen-2-sulfonylamino}-N-octová

Tato látka se připraví, jako v příkladu 26, část B, to za použití výše uvedeného (ad B) terc.-butylesteru. Získá se ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 5,61 (bs, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,90 (AB, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

D. 2-{[1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-naftalen-2-sulfonylamino}-N-fenethylacetamid

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 26, část C s tím, že se použije výše uvedená kyselina (ad C) místo tamže použité látky. Výsledkem je sloučenina výše uvedeného složení ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,58 (m, 6H), 7,16 (mm 5H), 5,61 (bs, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,80 (AB, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,21 (m, 2H).

E. Sůl kyseliny trifluorooctové a 2-{[1-[3-(aminoimino-methyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-naftalen-2-sulfonylamino}-N-fenethylacetamidu

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 24, část C s tím, že se jako výchozí sloučenina použije látka ze stupně D zde výše. Durový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou

chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové a lyofilizováním spojených odpovídajících frakcí se získá sloučenina, jak je její složení uvedeno v nadpisech jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,31 (bs, 2H), 9,23 (bs, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (m, 5H), 7,59 (m, 6H), 7,20 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 4,42 (AB, 4H), 3,70 (m, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,05 (m, 2H),

Mol.hmotnost FAB $(M+H)^+ = 584$

Analýza za předpokladu 1,75 mol H_2O

vypočteno: 56,00 % C, 5,18 % H, 9,60 % N

nalezeno: 56,15 % C, 4,84 % H, 9,27 % N

Příklad 69

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -bifenyl-4-sulfonylamino}-N-fenethylacetamidu

A. $\left[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]$ -amidobifenyl-2-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví jako v příkladu 24, část B z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu a bifenyl-4-sulfonylchloridu místo tamže použitého 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Získá se ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,61 (m, 4H), 7,49 (m, 5H), 5,35 (bs, 1H), 4,45 (AB, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

B. *terc.*-Butylester kyseliny 2- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -bifenyl-4-sulfonylamino}-N-octové

Sloučenina se připraví jako v příkladu 26, část A použitím sloučeniny, uvedené v části A tohoto příkladu místo tamže použitého amidu. Získá se ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,06 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,31 (m, 5H), 4,45 (m, 3H), 4,06 (AB, 1H), 3,79 (AB, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

C. Kyselina $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{bifenyl-4-sulfonylamino}\}$ -N-octová

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 28, část B, to za použití předchozího terc.-butylesteru z části B. Předmětná látka se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,92 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,52 (m, 8H), 7,21 (m, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,52 (AB, 2H), 3,91 (AB, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,09 (m, 1H)

D. 2- $\{[1-(2\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{bifenyl-4-sulfonylamino}\}$ -N-fenylacetamid

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 26, část C za použití substituované kyseliny ze stupně C tohoto příkladu místo 2- $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-6\text{-methoxyneftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-octové kyseliny. Látka se izoluje ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,94 (m, 3H), 7,71 (m, 3H), 7,50 (m, 7H), 7,20 (m, 5H), 4,61 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,78 (AB, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,71 (m, 3H), 2,24 (m, 2H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-[3-(\text{aminoimino-methyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{bifenyl-4-sulfonylamino}\}$ -N-fenethylacetamidu

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část C za použití výše uvedeného derivátu acetamidu (viz část D výše) jako výchozí látky. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojené shodné frakce poskytují lyofilizováním výše uvedenou sloučeninu jako pevnou bílou látku.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): 8,51 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,68 (m, 5H), 7,45 (m, 3H), 7,19 (m, 5H), 4,68 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,82 (AB, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H),

Mol.hmotnost Fab $(\text{M}+\text{H})^+ = 610$

Příklad 70

Sůl kyseliny trifluorooctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-fenethylacetamidu

A. terc.-Butylester kyseliny 2- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-octové

Látka se použije jako v příkladu 26, část A, ale s $\left[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonovou kyselinou, připravenou dle příkladu 43, část A, místo tamže použité látky. Předmětná látka se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 2H), 7,81 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,61 (t, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (AB, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,42 (s, 2H).

B. Kyselina 2 $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-octová

Látka se připraví postupem jako v příkladu 26, část B, ale za použití výše uvedeného (část A výše) terc.-butylesteru jako výchozí látky. Získá se ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,45 (bs, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (AB, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

C. 2- $\left\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-fenethylacetamid

Sloučenina se připraví, jak je to popisováno v příkladu 26, část C, ale za použití kyseliny z předchozího stupně B jako výchozí sloučeniny místo tamže popisované látky. Výsledkem je bílá pěna.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,82 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,21 (m, 4H), 5,71 (bs, 1H), 4,58 (AB, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (AB, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,14 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -6-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-fenethylacetamidu

Tato látka se připraví použitím postupu z příkladu 24, část C, to za použití sloučeniny z předchozí části C tohoto příkladu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluevání gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trichloroctové; očekávaná látka se získá ve formě bílé, pevné hmoty.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 9,31 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,21 (m, 5H), 4,80 (t, 1H), 4,44 (AB, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 614

Analyza za předpokladu 2,50 mol H_2O

vypočteno: 54,40 % C, 5,35 % H, 9,06 % N

nalezeno: 56,26 % C, 4,87 % H, 8,69 % N

Příklad 71

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-acetamidu

A. 2- $\{1-[3\text{-Kyanbenzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-ethylacetamid

Tato látka se připravá postupem popsaným v příkladu 26, část C za použití kyseliny 2- $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-octové, připravené v příkladu 70, část B, místo tamže použité látky a s použitím hydrochloridu ethylaminu místo fenethylaminu. Předmětná látka se získá v bílé, pevné formě.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,29 (m, 4H), 5,71 (bs, 1H), 4,50 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (AB, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 0,90 (m, 3H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-[3\text{-(aminoimino-methyl)-benzyl}]\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-ethylacetamidu

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 24, část C za použití sloučeniny z předchozího stupně A jako výchozí látky. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Vhodné, sobě odpovídající frakce se spojí a lyofilizováním celku se získá předmětná sloučenina jako bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,11 ((m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,44 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (AB, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 0,90 (m, 3H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 538

Analýza za předpokladu 2,25 mol H_2O

vypočteno 50,32 % C, 5,31 % H, 10,12 % N

nalezeno 50,21 % C, 4,59 % H, 9,60 % N

Příklad 72

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{ \left[1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl} \right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino} \right\}$ -N,N-dimethylacetamidu

A. 2- $\left\{ \left[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino} \right\}$ -N,N-dimethylacetamid

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 26, část C za použití kyseliny 2- $\left\{ \left[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino} \right\}$ -N-octové, připravené dle příkladu 70, část B, místo původně použité látky a za použití hydrochloridu dimethylaminu místo fenethylaminu. Připravovaná látka se izoluje ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,30 (m, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,28 (m, 2H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{ \left[1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl} \right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino} \right\}$ -N,N-dimethylacetamidu

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část C za použití látky z příkladu 72, část A jako výchozí látky. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, vhodné frakce se spojí a lyofilizováním celku se získá výše uvedená látka v bílé, pevné formě.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,22 (bs, 2H), 9,02 (bs, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

Mol.hmotnost $(M+H)^+ = 538$

Analýza za předpokladu 2,25 mol H_2O

vypočteno: 50,32 % C, 5,2 % H, 10,12 % N

nalezeno: 50,38 % C, 4,66 % H, 9,65 % N

Příklad 73

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}-N\text{-benzylacetamidu}$

A. 2- $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}-N\text{-benzylacetamid}$

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 26, část C za použití kyseliny 2- $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}-N\text{-octové}$, připravené dle příkladu 70, část B, místo tamže použité látky a za použití benzylaminu místo fenethylaminu. Látka se připraví ve formě bílé pěny.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,42 (m, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,60 (m, 4H), 7,21 (m, 5H), 5,53 (bs, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (m, 1H)

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-[3-(\text{aminoimino-methyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}-N\text{-benzylacetamidu}$

Tato sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu Q4, část C za použití sloučeniny z části A tohoto příkladu jako výchozí látky. Surový získaný produkt se čistí vysektakovou kapalinovou chromatografií za použití eluvacího gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá sloučenina jak je uvedena v názvu, ve formě pevné bílé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,27 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 4,83 (t, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,85 (AB, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 600$

Analyza za předpokladu 2,25 mol H_2O

vypočteno: 54,14 % C, 5,15 % H, 9,29 % N

nalezeno: 54,29 % C, 4,73 % H, 9,01 % N

Příklad 74

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-(2-p-toluylethyl)-acetamidu.

A. 2- $\left\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-(2-p-toluylethyl)-acetamid.

Látka se připraví postupem dle příkladu 26, část C za použití kyseliny 2- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-octové, připravené dle příkladu 70, část B místo tamže použité látky a za použití 2-p-toluylethylaminu místo fenethylaminu. Očekávaná látka se připraví ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,56 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (m, 5H), 4,50 (AB, 1H), 4,41 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (AB, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -(2-p-toluylethyl)-acetamidu

Tato látka se připraví použitím postupu z příkladu 24, část C z předchozí látky (část A tohoto příkladu) jako výchozí

látky. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Vhodné frakce se spojí a lyofilizováním celku se získá očekávaná sloučenina jako pevná bílá látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,34 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 4H), 4,79 (t, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (AB, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), Mol.hmotnost FAB (M + H) $^+$ = 628

Příklad 75

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-(3-fenylpropyl)-acetamidu

A. 2- $\left\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-(3-fenylpropyl)-acetamid.

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 26, část C za použití kyseliny 2- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N-octové místo tamže použité látky (příprava použití látky viz příklad 70, část B) a za použití 3-fenylpropylaminu místo fenethylaminu. Látka se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,21 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 4,55 (AB, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (AB, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,56 (m, 2H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -(3-fenylpropyl)-acetamidu

Sloučenina se připraví postupem z příkladu 24, část C,

to za použití sloučeniny ze stupně A tohoto příkladu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojené shodné frakce se jako celek lyofilizují a získá se tak produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,33 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 4,43 (AB, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (AB, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB (MeH) $^+$ = 628

Analýza za předpokladu 2,25 mol H_2O

vypočteno: 55,27 % C, 5,48 % H, 8,98 % N

nalezeno: 55,27 % C, 4,87 % H, 8,64 % N

Příklad 76

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[5-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\left\}-\text{N-(4-methylbenzyl)-acetamidu}\right.$

A. 2- $\left\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\left\}-\text{N-(4-methylbenzyl)-acetamid}\right.$

Tato látka se připraví, jak je to popsáno v příkladu 26, část C z kyseliny 2- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\left\}-\text{N-octové},\right.$ připravené v příkladu 70, část B, místo tamže použité látky a za použití 4-methylbenzylaminu místo fenethylaminu. Látka se takto připraví ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,29 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 4,52 (m, 3H),

4,26 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (AB, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino $\}$ -(4-methylbenzyl)-acetamidu

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 24, část C, to za použití sloučeniny, získané v části A tohoto příkladu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojením odpovídajících vhodných frakcí se získá celek a jeho lyofilizováním popsaná látka ve formě bílé pěny.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,24 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H) 8,58 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 7,05 (m, 4H), 4,73 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (AB, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 614

Příklad 77

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N- $\left[2-(3\text{-fluorfenyl})\text{-ethyl}\right]$ -acetamidu

A. 2- $\left\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}$ -7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino $\}$ -N- $\left[2-(3\text{-fluorfenyl})\text{-ethyl}\right]$ -acetamid

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 26, část C s tím, že se použije jako výchozí sloučenina místo tamže použité látky kyselina 2- $\left[1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]$ -

7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}-N-octová, připravená v příkladu 70, část B a jako druhá složka 2-(3-fluorfenyl)-ethylamin místo fenethylaminu. Získaná látka tvoří bílou pěnu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 6,87 (m, 3H), 4,62 (AB, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (AB, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,17 (m, 1H)

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-[2-(3-fluorfenyl)-ethyl]-acetamidu

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 24, část C za použití látky, získaný v předcházejícím stupni A. Surový produkt se čistí vysoketlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících shodných frakcí se získá očekávaná látka v bílé pevné formě.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 4,81 (t, 1H), 4,44 (AB, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,60 (AB, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 632

Analýza: 51,69 % C, 4,22 % H, 8,13 % N vypočteno

nalezeno: 52,19 % C, 4,52 % H, 8,36 % N

Příklad 78

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-indan-2-ylacetamidu

A. 2-[[1-(2-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-indan-2-ylacetamid

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 26, část C za použití kyseliny 2-{1-(3-kyanbensyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-octové, připravené jako v příkladu 70, část B místo tamže uvedené látky a za použití 2-aminoindanu místo fenethylaminu. Získá se tím očekávaná látka ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,54 (m, 4H), 7,21 (m, 5H), 4,66 (AB, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (AB, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,37 (m, 3H).

B. Sůl kyseliny trifluorooctové a 2-{1-[3-(aminoimino-methyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-indan-2-ylacetamidu

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 24, část C za použití sloučeniny, připravené v předchozí části A tohoto příkladu. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluorooctové. Lyofilizováním vhodných spolu shodných frakcí se získá předmětná sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,19 (bs, 2H), 8,40 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,11 (m, 4H), 5,08 (t, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 626$

Analýza za předpokladu 1 mol H_2O

vypočteno: 52,35 % C, 4,51 % H, 8,03 % N

nalezeno: 52,40 % C, 4,81 % H, 8,19 % N

Příklad 79

Sůl dvou mol kyseliny trifluorooctové a 2-{1-[3-(aminoimino-methyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-acetamidu

A. 2- $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino}\}-N-(2\text{-pyridin-3-yl-ethyl})\text{-acetamid}$

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 26, část C za použití kyseliny 2- $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino}\}-N\text{-octové}$, připravené postupem dle příkladu 70, část B místo tamže uvedené látky za použití 3-(2-ethylamino)-pyridinu místo fenethylaminu. Látka tvoří bílou pěnu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,40 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 4,59 (AB, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (AB, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,21 (m, 2H).

B. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a 2- $\{1-[3\text{-(aminomethyl)-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-7\text{-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino}\}-B-(2\text{-pyridin-3-yl-ethyl})\text{-acetamidu}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část C za použití sloučeniny z předchozího stupně A tohoto příkladu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá produkt jako bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,40 (bs, 2H), 9,30 (bs, 2H), 9,13 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,54 (m, 5H), 7,30 (dd, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,73 (AB, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB ($M+H$) $^+$ = 615.

Analyza za předpokladu 3 mol H_2O

vypočteno: 48,21 % C, 4,72 % H, 9,37 % N

nalezeno: 48,28 % C, 4,23 % H, 8,82 % N

Příklad 80

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidinyl-3-(S-yl)}\}\text{-amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S-yl)}]\text{-amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonová kyselina}$

Tato látka se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu jako v příkladu 24, část B za použití 4,5-dichlorthiofen-2-sulfonylchloridu místo tamže použitého sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu k eluování 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methyldichloridu. Předpokládaná látka se získá ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 5,78 (bs, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,24 (dd, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H),

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S-pyrrolidin-3-yl)}\text{-amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny}$.

Látka z části A tohoto příkladu se převede na sloučeninu složení, uvedeného v nadpise, postupem dle příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním shodných spojených frakcí se získá tato látka jako pevný bílý produkt.

$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 300 \text{ MHz): } \delta$ 9,26 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,38 (AB, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,71 (m, 2H).

Mol.hmotnost $^{\text{E}}\text{FAB (M+H)}^+ = 447$

Analyza za předpokladu 0,50 mol H₂O
 vypočteno 37,90 % C, 3,18 % H, 9,82 % N
 nalezeno: 37,84 % C, 3,20 % H, 9,69 % N

Příklad 81

Sůl kyseliny trifluoroctové $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -methyramido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-methyramido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonová kyselina}$

Tato látka se připravá postupem dle příkladu 25, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny}$, připravené dle příkladu 80, část A a methyljodidu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 15% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methyldichloridu; výsledkem je produkt ve formě bílé pěny.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 4,82 (t, 1H), 4,41 (AB, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl-methyramido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové}$

Sloučenina ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou látku postupem, jak je popsán v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,85 (t, 1H), 4,41 (AB, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

Mol.hmotnost ($M+H$)⁺ = 461

Analyza ze předpokladu 1,25 mol H_2O

vypočteno: 38,17 % C, 3,62 % H, 9,37 % N

nalezeno: 38,18 % C, 3,19 % H, 9,06 % N

Příklad 82

Sůl kyseliny trifluorooctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-benzylamido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-benzylamido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonová kyselina.

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 25, část A za použití [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny, popsané v příkladu 80, část A a methyljodidu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití k eluování gradientu 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a získá se tím předmětná látka ve formě bílé pěny.

¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,35 (m, 5H), 4,54 (m, 3H), 4,32 (AB, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,88 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluorooctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-benzylamido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny.

Sloučenina ze stupně A se převede na tuti látku postupem, popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluorooctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se připraví látka ve formě bílé pevné hmoty.

¹H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 9,03 (bs, 2H),

7,94 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,30 (m, 5H), 4,81 (t, 1H),
4,40 (AB, 1H), 4,20 (AB, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,99 (m, 1H),
2,12 (m, 1H), 1,69 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 539

Analýza za předpokladu 1,75 mol H₂O

vypočteno: 43,96 % C, 3,91 % H, 8,20 % N

nalezeno: 44,11 % C, 3,49 % H, 7,98 % N

Příklad 83

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-2-cyklopropylfenethyl-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

A. 2-Cyklopropylfenethylbromid

??

Do roztoku 1 g (6,6 mmol) 1-fenyl-1-cyklopropanmethanolu v 35 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,7 g (7,1 mmol) trifenylfosfinu a 2,34 g (7,1 mmol) bromidu uhličitého. Roztok se míchá 5 hodin za teploty místnosti, zředí se potom přidáním 100 ml djethyletheru, po filzraci se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí chromatografováním na sloupci s eluováním hexanem; v olejovité formě a ve výtěžku se získá 1 g (4,4 mmol) připravované látky.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,36 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

B. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2-cyklopropylfenethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina.

Sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se připraví dle příkladu 26, část A, za použití [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené dle postupu z příjkađu 43, část A a 2-cyklopropylfenethylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografováním na sloupci za eluování gradientem 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v hexenu, produkt se izoluje ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,55 (AB, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (AB, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 0,78 (m, 4H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(2\text{-fluorbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Látka ze stupně B tohoto příkladu se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, jak je to popisováno v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním shodných frakcí se získá předmětná látka v bílé pevné formě.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,08 (bs, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 4,58 (t, 1H), 4,33 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,71 (m, 3H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 583$

Analýza za předpokladu 0,5 mol nadbytku kys.trifluoroctové a 0,5 mol H_2O

vypočteno: 56,69 % C, 4,82 % H, 7,35 % N

nalezeno: 56,83 % C, 4,94 % H, 7,46 % N

Příklad 84

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonové}$

A. 4-(3-Methylfenyl)-brombenzen

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 53, část A za použití 3-bromtoluenu místo 2-bromanisolu. Surový získaný

produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování hexanem a jako krystalická pevná látka se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 2,39 (s, 3H).

B. 3'-Methylbifenyl-4-sulfonylchlorid

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 53, část B za použití 4-(2-methylfenyl)-brombenzenu místo 4-(2-methoxyfenyl)-brombenzenu. Získá se ve formě pevné bílé látky. Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 266.

C. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B z 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu a za použití 2'-methylbifenyl-4-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 15% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylen-dichloridu a ve formě bílé pěny se získá předmětná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,98 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,78 (t, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a [1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonové kyseliny

Látka z předchozího odstavě C se převede na tuto sloučeninu použitím postupu z příkladu 24, část C. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá pevná bílá látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,27 (bs, 2H), 9,08 (bs, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,41 (AB, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,58 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAV $(\text{M}+\text{H})^+ = 463$

Analýza za předpokladu 2 mmol H_2O

vypočteno: 52,94 % C, 5,10 % H, 9,15 % N

nalazeno: 53,04 % C, 4,80 % H, 8,93 % N

Příklad 85

Sůl kyseliny trifluorooctové a 3- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-3-(\text{S})\text{-yl}\right\}-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\right\}$ -acetamidu

A. 3- $\left\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\right\}$ -acetamid

Výše uvedená sloučenina se připraví postupem dle příkladu 67, část C za použití kyseliny 3- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\right\}$ -N-octové místo tamže použitého derivátu kyseliny propropionové. Ve výtěžku 0,39 g (0,77 mmol) se získá ve formě bílé pěny sloučenina, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,34 (bs, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,46 (AB, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluorooctové a 3- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\right\}-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\right\}$ -acetamidu

Látku, uvedená v předchozím stupni A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem až 60% acetonitrilu

ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá produkt jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,29 (bs, 2H), 8,98 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,31 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)

Mol.hmotnost $\text{Fab (M+H)}^+ = 510$

Příklad 86

Sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\left\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\right\}$ -2-methylacetamidu

A. *terc.*-Butylester kyseliny 3- $\left\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})\right\}$ -N-2-methyloctové

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 26, část A za použití $1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené dle příkladu 43, část A místo látky použité v příkladu 26, část A a dále za použití kyseliny α -brom-*terc.*-butylpropionové místo odpovídajícího derivátu kyseliny bromoctové. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Získají se dvě sloučeniny méně té z vyšší hodnotou r_f a více oné s nižší hodnotou r_f . Jsou to enantiomerně čisté diastereoisomery na uhlíkovém atomu acetamidové skupiny. Absolutní stereochemie stanovena nebyla, ale o obou stereoisomerech se jedná zde dále. Obě látky byly získány ve formě bílé pěny.

Látka s nižší hodnotou r_f (větší podíl):

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,48 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,86

(d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,51 (AB, 2H), 4,30 (t, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,29 (s, 3H).

Látka s vyšší hodnotou r_f (menší podíl):

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,82 (AB, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

B. Kyselina 3- $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-methyloctová

Látka, uvedená v nadpise, se připraví dle popisu v příkladu 26, část B za použití terc.-butylesteru kyseliny $\{[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}\}$ -N-2-methyloctové jako výchozí látky s tím, že v tomto případě šlo o větší podíl produktu z příkladu 86, část A.

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 508$

menší podíl z příkladu 86, část A

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 508$.

C. 3- $\{[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-6\text{-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino}\}$ -2-methylacetamid

Tato sloučenina se připraví postupem, jak je popisován

v příkladu 67, část C, to za použití kyseliny 3-{[1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}-N-2-methyloctové kyseliny náhradou za tamže použitou substituovanou N-propionovou kyselinu. Sloučenina, jak je citována v nadpise, se získá ve formě bílé pěny. produkt ve větším množství z příkladu 86, část C

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 8,90 (bs, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,55 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,18 (d, 3H), Mol.hmotnost (M+H) $^+$ = 524

produkt v menším množství z příkladu 86, část C

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 8,90 (bs, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,72 (m, 4H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,71 (AB, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,21 (d, 3H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 524

Příklad 87

Sůl kyseliny trifluorooctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxoazetidin-3-(S)-yl}-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonylové kyseliny

A. terc.-Butylester kyseliny (2.oxoazetidin-3-(S)-yl-karbamové

Do roztoku 10,3 g (50 mmol) Boc-L-serinu v 75 ml směsi vody a terc.-butylalkoholu (2_1) se přidá 23 g (75 mmol) hydrochloridu methoxyaminu a 9,6 g (50 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu, a za 2 hodiny se roztok nasytí chloridem sodným. Extrahuje se do ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se promyje a ^{vysuší} bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí.

Takto získaný surový materiál se rozpustí v 50 ml pyridinu, po ochlazení na 0°C se k roztoku přidá 7,44 g (65 mmol) methansulfonylchloridu, a po hodině se roztok vlije do 100 ml vodného studeného 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Roztok se zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové,

obě vrstvy se oddělí a organický podíl se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení organického roztoku bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se filtrát zahustí, získaný surový materiál se rozpustí v 50 ml acetonu a tento roztok se přikapává do roztoku 20,7 g (150 mmol) uhličitane draselného v prostředí 900 ml acetonu za varu pod zpětným chladičem. Po hodině se roztok ochladí na teplotu místnosti; filtruje se celitem, organický roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Potom se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí, zbytek se rozpustí v 20 ml tetrahydrofuranu a tento roztok se přikapává za chlazení na -78°C do roztoku 2,8 g (113 mmol) sodíku v kapalném amoniaku. Po vymizení modré barvy se roztok míchá dalších 10 minut, do reakční směsi se přidá 13,4 g (250 mmol) chloridu amonného a teplota roztoku se nechá vystoupit na teplotu místnosti. Roztok se filtruje, filtrát se zahustí, zbytek se překrystaluje z ethylesteru kyseliny octové a získá se tak ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 2 g (11 mmol) látka, jak je její složení uvedeno v nadpise.

^1H NMR (d_6 -aceton, 300 MHz): δ 6,96 (bs, 1H), 6,63 (bs, 12H), 4,81 (bs, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

B. terc.-Butylester kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxoazetid-3-(S)-yl]-karbamové.

Tato sloučenina se připraví postupem, jak byl popsán v příkladu 23m část B s použitím terc.-butylesteru (2-oxo-azetid-3-(S)-yl -karbamové kyseliny místo tamže použitého terc.-butylesteru. Surový produkt se čistí chromatografováním na sloupci za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu, a získá se tak sloučenina, uvedená v nadpise, jako bílá pevná látka.

JUDr. Petr KALENSKY
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 5,18 (bs, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,41 (AB, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

C. Hydrochlorid 3-(3-(S)-amino-2-oxoazetidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu

Tato sloučenina se připraví, jak je to popisováno v příkladu 23, část C za použití terc.-butylesteru kyseliny [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxoazetidin-3-(S)-yl]-karbamové jako výchozí látky.

Mol.hmotnost EI $(M)^+ = 187$.

D. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxoazetidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina.

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 24, část B za použití hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxoazetidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu místo tamže použité látky a za použití 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým na slupci za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu za vzniku očekávaného reakčního produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,61 (d, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a [1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxoazetidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

[1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxoazetidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina se převede na látku, uvedenou v nadpise použitím postupu z příkladu 24, část C. Surový produkt

se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá jako pevná bílá látka sloučenina, uvedená v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,22 (bs, 2H), 8,90 (bs, 2H), 8,71 (d, 1H), 8,30 (s, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,3k (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,31 (AB, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,25 (m, 2H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 439$.

Příklad 88

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}$ -benzylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}$ -benzylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina

Sloučenina, jak je uvedena v nadpise, se připraví postupem dle příkladu 65, část D z $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové a benzylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým slohpcí s eluováním gradientem 30% až 40% ethylesteru kyseliny octové a hexanu; produkt se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (m, 9H), 5,08 (m, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,87 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}$ -benzylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové

Sloučenina ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu použitím postupu z příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou

chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá ve formě bílé pevné látky produkt.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,27 (bs, 2H), 8,99 (bs, 2H), 8,42 (s, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,23 (m, 6H), 5,30 (m, 1H), 4,35 (AB, 2H), 4,28 (AB, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,83 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 529.

Příklad 89

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-sulfonové

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-sulfonová kyselina

Tato látka se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu postupem dle příkladu 24, část B, a to použitím 5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfochloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým eluováním na sloupci za eluování 70% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a čistý produkt se izoluje jako bílá, pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,60 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,46 (AB, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,82 (m, 4H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S-pyrrolidin-3-yl)}\}$ -amido-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-sulfonové kyseliny.

Sloučenina ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou látku postupem, popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě

za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním vhodných spojených frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,31 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,05 (bs, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 4,46 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB($(\text{M}+\text{H})^+$ = 427

Analýza za předpokladu 1,375 mmol H_2O

vypočteno: 50,99 % C, 5,30 % H, 9,91 % N

nalezeno: 50,98 % C, 4,93 % H, 9,62 % N

Příklad 90

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2\text{-methoxybenzyl -amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny})\}$

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(2\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Do roztoku 0,12 g (0,26 mmol) 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené, jak popsáno v příkladu 43, část A, v 20 ml acetonu se vnese 0,07 g (0,53 mmol) uhličitany draselného, 0,09 g (0,28 mmol) 2-methoxybenzylchloridu a 0,02 g (0,05 mmol) tetrabutylamoniumjodidu, reakční směs se míchá 48 hodin, zředí se chloroformem nebo methyldichloridem, roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí. Surový takto získaný produkt se čistí chromatografickým na sloupci s eluováním 3% methanolu v methyldichloridu. Produkt, uvedený v nadpise, se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,44 (AB, 2H),

4,43 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (m, 2H),
2,30 (m, 1H), 2,10 (m, 1H),

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-2-yl}\}-(2\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Postupem dle příkladu 24, část C se převede 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -(2-methoxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina na výše uvedenou látku. Surový produkt se čistá vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluáváním gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených sobě odpovídajících frakcí se získá připravovaná látka jako bílý pevný podíl.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,02 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,30 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,70 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 573

Analyza za předpokladu 1,5 mmol H_2O

vypočteno: 54,90 % C, 4,54 % H, 7,53 % N

nalezeno: 54,97 % C, 4,63 % H, 7,49 % N

Příklad 91

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(3\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

A. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-(3\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 68, část A za použití $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$, připravené, jak je

popisováno v příkladu 43, část A a 3-methoxybenzylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem za eluování 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu; výsledkem je produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,92 (bs, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (AB, 2H), 4,40 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

Postupem jako v příkladu 24, část C se připraví tato látka z 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-(3-methoxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové, a surový produkt se pak čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmětná látka jako bílý pevný podíl.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,78 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 573$

Analýza za předpokladu 0,675 mmol H_2O

vypočteno: 56,72 % C, 4,95 % H, 8,02 % N

nalezeno: 56,72 % C, 5,08 % H, 7,95 % N

Příklad 92

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(4\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(4\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 90, část A za použití látky, připravené v příkladu 43, část A a 4-methoxybenzylchloridu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu (1 : 1) a získá se tím očekávaná látka ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,60 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,45 (AB, 2H), 4,40 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(4\text{-methoxybenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Látka z předchozího stupně A se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise postupem popsáním v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá předmětná látka jako bílý pevný podíl.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 8,05 (bs, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,35 (AB, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(M+H)^+ = 573$

Analýza za propočtu 0,5 mmol nadbytku kys.trifluoroctové

vypočteno: 54,90 % C, 4,54 % H, 7,53 % N

nalezeno: 55,04 % C, 4,39 % H, 7,64 % N

Příklad 93

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(\text{pyridin-2-yl})\text{-methyl}\}\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-pyridin-2-ylmethyl-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato sloučenina se připraví postupem podle příkladu 90, část A za použití 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené, jak to bylo popsáno v příkladu 43, část A a pyridin-2-ylmethylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování 2%ním methanolem v methylen-dichloridu a produkt se získá ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,45 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,20 (m, 7H), 4,70 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(\text{pyridin-2-yl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}\}$

Sloučenina se připraví z látky dle předchozího stupně A postupem popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá očekávaná látka v pevné bílé formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,30 (AB, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,90 (bs, 4H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 544

Analýza, za propočtu 0,35 mmol H_2O

vypočteno: 56,08 % C, 4,66 % H, 10,55 % N

nalezeno: 56,07 % C, 5,23 % H, 10,50 % N

Příklad 94

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(\text{pyridin-3-ylmethyl})\text{amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(\text{pyridin-3-yl})\text{-methyl}]\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Tato látka se připraví, jak se to popisuje v příkladu 90, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny}$, připravené, jak popsáno v příkladu 43, část A a pyridin-3-ylmethylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem za eluování 5% methanolu v methylen dichloridu a získá se tím očekávaný produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,50 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,45 (AB, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(\text{pyridin-2-ylmethyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Předchozí sloučenina ze stupně A se převede na výše uvedenou látku postupem popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za

eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje produkt v bílé pevné formě.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30, bs, 2H), 9,00 (bs, 2H, 8,75 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,38 (dd, 1H, 7,20 (m, 1H), 4,95, (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Mol.hmotnost(M+H) $^+$ = 544

Příklad 96

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(\text{pyridin-4-yl-methyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(pyridin-4-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 90, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$, připravené, jak popsáno v příkladu 43, část A a pyridin-4-ylmethylchloridu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití eluování 2% methanolu v methylen dichloridu. Produkt se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,52 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-4-yl}\}-(\text{pyridin-4-ylmethyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Sloučenina z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na látku, uvedenou v nadpise, jak se to popisuje v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou

kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním sloučených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,25 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,70 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,80 (AB, 2H), 4,38 (AB, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Mol.hmotnost Fab $(\text{M}+\text{H})^+ = 544$.

Analýza za předpokladu 1,275 mmol H_2O

vypočteno: 46,26 % C, 3,83 % H, 7,71 % N

nalezeno: 46,27 % C, 3,93 % H, 7,61 % N

Příklad 96

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(1\text{-benzyl-1H-imidazol-2-ylmethyl-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny})$.

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(s)-yl}]-[1\text{-benzyl-1H-imidazol-2-ylmethyl})\text{amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}]$.

Sloučenina, uvedená w nadpise, se připraví postupem dle příkladu 90, část A za použití $[1-(3\text{-kyanbenzyl})_2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-\text{amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$ a 1-benzyl-1H-imidazol-2-ylmethylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem za eluování 2% methanolu v methylenchloridu, produktem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (dd, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,20 (AB, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,20 (AB, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-4-yl}-(1\text{-benzyl-1H-imidazol-2-ylmethyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Sloučenina z předchozího stupně A se převede na tuto látku postupem popsáným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá produkt co bílá, pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (m, 14 H), 5,50 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,75 (AB, 2H), 4,45 (AB, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,05 (m, 1H) 1,80 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$)⁺ za předpokladu 2,5 $\mu\text{mol H}_2\text{O}$

vypočteno: 50,11 % C, 4,26 % H, 8,99 % N

nalezeno: 50,34 % C, 4,08 % H, 8,60 % N

Příklad 97

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(1\text{-methyl-1H-imidazol-2-yl})\text{-benzen-4-sulfonové kyseliny}$

A. 4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-brombenzen

Sloučenina se připraví jako v příkladu 53, část A, ale za použití 1-methyl-1H-imidazolu místo 2-bromanisolu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupcem za eluování 5% methanolu v methylenchloridu a získá se tím látka v pevné bílé formě.

Mol.hmotnost EI ($\text{M}+$)⁺ = 237

B. (1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-benzen-4-sulfonylchlorid

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 53, část B s tím, že se jako výchozí látka použije 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-brombenzen.

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 256

C. 1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amido-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-benzen-4-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví dle postupu z příkladu 24, část E z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-benzonitrilu a za použití (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-benzen-4-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupem za eluování 5% methanolu v methylenchloridu. Získá se tak čistá látka ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,60 (m, 3H), 7,45 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,48 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny

Sloučenina z předchozího stupně C se převede na tuto látku, jak se to popisuje v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním shodných spojených frakcí se získá čistá látka v bílé formě.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 8,89 (bs, 2H), 8,70 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,55 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 453

Analyza za předpokladu 0,8 mmol H_2O

vypočteno: 44,93 % C, 4,00 % H, 12,09 % N

nalezeno: 45,02 % C, 4,04 % H, 11,79 % N

Příklad 98

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2-hydroxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

A. 3-[(1,1-Dimethylethyl)-dimethylsilyl]-oxytoluen

Do roztoku 2,0 g (8,5 mmol) 3-hydroxytoluenu v 20 ml methylenchloridu se přidá 3,32 ml (22,2 mmol) DBU

a 3,07 g (20,34 mmol) 11-(dimethylethyl)-dimethylsilylchloridu, za 90 minut se reakční směs zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, organický roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se čistí chromatografickým sloupcem za eluování 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a ve formě oleje se získá očekávaná látka, výtěžek 4,1 g (18,5 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,10 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

B. α -Brom-m-3-[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyl]-oxytoluen

Do roztoku 1 g (4,5 mmol) 3-[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyl]-oxytoluenu v 40 ml chloridu uhličitého se přidá 0,92 g (5,17 mmol) N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,16 g (0,45 mmol) benzoylperoxidu, roztok se vyhřeje do varu pod zpětným chladičem, a za 16 hodin zahřívání se po vychladnutí zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, promyje se potom organický podíl 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 10%ním roztokem uhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, organický roztok se dále po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci zahustí. Ve formě oleje se získá tak 1,33 g (4,4 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

Mol.hmotnost EI = (M) $^+$ 301.

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-hydroxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

Látka z předchozího stupně C tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu způsobem popsáním v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu

ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,37 (AB, 2H), 4,30 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 559$

Analyza za předpokladu 0,5 mmol nadbytku kyseliny trifluoroctové:

vypočteno: 54,32 % C, 4,35 % H, 7,68 % N

nalezeno: 54,53 % C, 4,56 % H, 7,82 % N

Příklad 99

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2\text{-hydroxybenzyl})\text{-amido-}7\text{-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

A. 2- $[(1,1\text{-Dimethylethyl})\text{-dimethylsilyl}]\text{-oxytoluen}$

Sloučenina se připraví jako v příkladu 76, část A, ale za použití 2-hydroxytoluenu za 3-hydroxytoluen. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, připravované sloučenina se získá ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,14 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

B. $\text{2-Brom-m-2-}[(1,1\text{-dimethylethyl})\text{-dimethylsilyl}]\text{-oxytoluen}$

Sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 98, část B za použití látky z předchozího stupně A jako výchozí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování

5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, látka se izoluje ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,30 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,30 (s, 6H).

C. $\{1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-2-[(1,1\text{-dimethylethyl})\text{-dimethylsilyloxybenzyl}]\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

Do roztoku 0,20 g (0,46 mmol) $\{1-(3\text{-lyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$, připravené dle příkladu 43, část A, v 20 ml acetonu se přidá 0,145 g (0,48 mmol) $\alpha\text{-brom-m-2-}[(1,1\text{-dimethylethyl})\text{-dimethylsilyl}]\text{-oxytoluenu}$ a 0,13 g (0,92 mmol) uhlíkatu draselného. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 40% až 80% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, jako bílá pevná látka se získá 0,20 g (0,37 mmol) reakčního produktu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,80 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]\text{-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-2-hydroxybenzyl}\}\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Sloučenina z předchozího stupně C se převede na tuto látku, jak je to popsáno v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených totožných frakcí se získá produkt ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 9,30 (bs, 2H), 8,95 (bs, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,35 (bs, 2H), 4,30 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Mol.hmotnost FA (M+H)⁺ = 559

Analýza: za předpokladu nadbytku 0,05 mmol kyseliny trifluor-octové

vypočteno: 53,66 % C, 4,43 % H, 7,53 % N

nalezeno: 53,94 % C, 4,43 % H, 7,59 % N

Příklad 100

Sůl kyseliny trifluorocetové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyrazol-3-ylmethyl)amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

A. N-terc. Butyloxykarbonylpyrazol-3-ylmethylbromid
Pod dusíkem se rozpustí v 25 ml acetonitrilu 2,04 g (2,49 mmol) 3-methylpyrazolu, roztok se ochladí v ledové lázni a přidá se 6,5 g (2,98 mmol) terc.-butyloxykarbonylanhydridu a potom 0,303 g (2,48 mmol) p-dimethylaminopyridinu. Během asi 2 hodin se nechá teplota reakční směsi vystoupit na 20°C, po zředění přidáním ethylesteru kyseliny octové se roztok promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a po filtraci se zahuštěním filtrátu získá N-terc.-butyloxykarbonyl-3-methylpyrazol ve výtěžku 2,5 g (13,7 mmol).

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 182.

Z tohoto materiálu se část, totiž 1 g (5,8 mmol) rozpustí v 20 ml tetrachlormethanu a po přidání 1,47 g (9,26 mmol) N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,2 g (0,83 mmol) benzoylperoxidu se reakční směs vyhřeje do varu pod zpětným chladičem, po 4 hodinách a vychladnutí se zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové a tento roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení bezvodým

síranem sodným a filtraci se filtrát zahustí. Zbytek se chromatografuje za použití roztoku 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, získá se tím 0,74 g (2,85 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise, mol.hmotnost EI (M)⁺ = 259/261

B. $\{1-[3\text{-Kyanbenzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-N-terc.-butyloxykarbonylpyrazol-3-ylmethyl}\}\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina}$

K roztoku 0,30 g (0,69 mmol) 1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 25 ml vroucího acetonu se přidá 0,28 g (1,07 mmol) látky, připravené v odstavci A zde výše, jak je to popsáno v příkladu 90, část A. Chromatografickým čistěním za použití 50% až 60% ethylesteru kyseliny octové v hexanu se získá 0,37 g (0,6 mmol) pevné bílé látky

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 7,90-8,02 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,46-1,60 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,47 (AB, 2H), 4,45 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,63 (s, 9H),

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 616

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3\text{-(aminoiminomethyl)-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-(pyrazol-3-ylmethyl -amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové)}$

Z látky, získané ve stupni B zde výše, se 0,37 g (0,6 mmol) převede na výše uvedenou sloučeninu postupem popsaným v příkladu 32, část C. Surový produkt se převede na odpovídající hydrochlorid methanolickým roztokem chlorovodíku, čistí se vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 50% acetonitrilu ve vodě, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,045 g (0,08 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpisu, a to ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (D₂SO-d₆, 300 MHz): δ 9,35 (bs, 2H), 9,07 (bs, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58

(d, 1H), 7,55-7,64 (m, 5H), 7,36 (dd, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,40 (dvakrát AB, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,69 (m, 1H)

Mol.hmotnost (M+H)⁺ = 533

Analyza za propočtu 1,6 mmol H₂O

vypočteno: 53,24 % C, 5,43 % H, 14,06 % N

nalezeno: 54,22 % C, 3,19 % H, 13,74 % N

Příklad 101

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-chinolin-6-sulfonová kyseliny

A. Chinolin-6-sulfonylchlorid

Tato látka se připraví z 6-bromchinolinu, jak je to popsáno v příkladu 53, část B. Pevný podíl se odsaje a po promytí četnými a velkými množstvími hexanu a etheru se použije dále bez čistění.

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 227

B. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-chinolin-6-sulfonová kyselina

V 15 ml acetonitrilu se suspenduje 0,32 g (1,26 mmol) hydrochloridu 3-3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu, do roztoku se vnese 0,384 g (3,78 mmol) triethylaminu a potom 0,25 g (0,99 mmol) chinolin-6-sulfonylchloridu. Po míchání 1,5 hodin se roztok zředí ethylesterem kyseliny octové, organický roztok se promyje 0,1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové ve vodě, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací se filtrát zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (4% methanolu v methylenchloridu); v pevné formě se takto připraví 0,146 g (0,36 mmol) látky, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,04 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 5H), 6,46 (brs, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,45 (AB, 2H), 3,98 (t, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,06 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 407

Byla také izolována podružná složka, totiž $\{1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-2-n-butylchinolin-6-sulfonová kyselina, výtěžek 0,056 g (0,12 mmol)

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 463.

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-chinolin-6-sulfonové kyseliny

Sloučenina z předchozího stupně B (0,146 g, 0,36 mmol) se převede na látku, uvedenou v nadpise použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem vody až 100% acetonitrilu za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, trvání 35 minut, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,050 g (0,077 mmol) bílé pevné látky, což je sloučenina, uvedená v nadpise, a 0,10 g (0,25 mmol) původní výchozí látky se regeneruje.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,05-9,10 (m, 3H), 8,61 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,18 (AB, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 4,24 (AB, 2H), 4,20 (q, 1H), 3,09 (M, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,60 (m, 1H),

Mol.hmotnost IS (Ion Spray), ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 424

Analýza za předpokladu 2 mol H_2O

vypočteno: 43,67 % C, 2,98 % H, 10,19 % N

nalezeno: 43,87 % C, 3,63 % H, 10,08 % N

Příklad 102

Sůl kyseliny trifluoroctové (dvou mol) a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-pyridin-4-yl)-benzensulfonové

A. 4-(Pyridin-4-yl)-brombenzen

Nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného se uvolní z hydrochloridu 4-brompyridinu odpovídající volná báze, jež se extrahuje do methylenchloridu, organický roztok se zahustí za normální teploty a bezprostředně se použije bez čistění. Ze získaného pevného podílu se část, totiž 3 g (19 mmol) zpracuje jako v příkladu 53, část A použitím 14,25 ml 1,6 M roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu, 13,22,8 mmol a 5,39 (19 mmol) jodbrombenzen. Čistěním surového produktu chromatograficky za gradientu 30% až 60% ethylesteru kyseliny octové v hexanu se získá 2,59 g (11,08 mmol) v názvu uvedené sloučeniny.

Mol.hmotnost EI = 233/235

B. 4-Pyridin-4-ylbenzensulfonylchlorid.

Tato sloučenina se připraví z 4-(pyridin-4-yl)-brombenzen, jak je to popsáno v příkladu 53, část B, s výhradou toho, že se použijí dva ekvivalenty terc.-butyllithia ke vzniku výchozího aniontu. Surový pevný produkt se čistí četným promýváním hexanem a etherem.

Mol. hmotnost EI (M)⁺ = 253; k použití bez čistění.

C. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-amido-4-pyridin-4-yl)-benzensulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví dle postupu z příkladu 24, část B z hydrochloridu 3-)-3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl)-brnzonitrilu za použití 0,50 g (1,98 mmol) 4-pyridin-4-ylbenzensulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu Chromatografáním surového produktu se získá 0,25 g (0,58 mmol) bílé pevné látky za použití 2,5% až 5% methanolu v methylenchloridu.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,78 (m, 2H), 8,11 (d, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 5H), 5,48 (s, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,88 (t, 1H), 3,29 (dd, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,17 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 433

D. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a 1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-4-pyridin-4-ylbenzensulfonové kyseliny

Z výše uvedené látky (viz část C tohoto příkladu) se 0,14 g (0,32 mmol) převede na výše uvedenou látku postupem z příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 40% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, odpovídající spojené frakce pak poskytují lyofilizováním 0,132 g (0,19 mmol) bílé pevné látky.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,13 (bs, 2H), 8,80 (bs, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,97 (m, 5H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 450

Analýza

vypočteno: 47,86 % C, 3,72 % H, 10,34 % N

nalezeno: 47,94 % C, 3,84 % H, 10,40 % N

Příklad 103

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(thiofen-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové

A. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(thiofen-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 90, část A za použití 0,100 g (0,23 mmol) sloučeniny, připravené dle příkladu 43, část A, totiž [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a 0,10 g (0,56 mmol) thiofen-2-ylmethylbromidu.

Surový produkt se čistí triturováním se směsí hexanu a etheru a použije se dále bez čistění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,93 (bs, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,65 (m, 3H), 4,45 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 532$

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl-(thiofen-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

Látka, uvedená v nadpise, se získá z 0,12 g (0,25 mmol) sloučeniny z předchozího odstavce A použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% acetonitrilu až 100% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá 0,045 g (0,064 mmol) bílé pevné látky.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,66 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 549$

Analýza za předpokladu 2 mmol H_2O

vypočteno: 51,57 % C, 4,76 % H, 8,02 % N

nalezeno: 51,70 % C, 4,41 % H, 7,79 % N

Příklad 104

Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-pyridin-3-yl-benzensulfonové kyseliny

A. 4-(Pyridin-3-yl)-brombenzen

Provede se reakce 6 g (38 mmol) 3-brompyridinu jako v

? příkladu 53, část A za použití 28,5 ml (45,6 mmol) 1,6 M roztoku n-butyllithia v tetrahydrofuranu a 8,96 g (31,7 mmol) jodbrombenzenu. Surový produkt se čistí chromatografickým za použití 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 3,5 g (14,9 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpisu. Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 233/235.

B. 4-Pyridin-3-ylbenzensulfonylchlorid

Sloučenina se připraví postupem, popsaným v příkladu 53, část B za použití 1,75 g (7,5 mmol) 4-pyridin-3-yl-brombenzenu s tou změnou, že se použijí 2 ekvivalenty terc.-butyllithia pro vznik výchozího aniontu. Surový produkt se čistí četným promýváním hexanem s následným promytím za použití 100 ml horkého bezvodého methyldichloridu, a získaný produkt (1,98 g. 7,8 mmol) se použije bez čistění. Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 253.

C. [1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-4-pyridin-3-ylbenzensulfonová kyselina

Tato látka se připraví z 0,3 g (1,2 mmol) hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu, jak to bylo popsáno v příkladu 24, část B, za použití 0,57 g (2,4 mmol) 4-pyridin-3-ylbenzensulfonylchloridu místo 6-methoxy-naftalen-2-sulfonylchloridu. Chromatografickým surového produktu za použití gradientu 2,5% až 5% methanolu v methyldichloridu se získá 0,08 g (0,18 mmol) čisté bílé látky.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,85 (bs, 2H), 8,57 (bs, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (AB, 4H), 7,46-7,65 (m, 5H), 4,44 (AB, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,87 (m, 1H)

D. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoimino-methyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-4-pyridin-3-ylbenzensulfonové kyseliny

Z výše uvedených látek (viz část C tohoto příkladu) se 0,08 g (0,18 mmol) převede na výše uvedenou sloučeninu postupem,

jak je popisován v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje 0,016 g (0,024 mmol) bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,27 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 8,23 (m, 2H), 7,93 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).
Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 450

Příklad 105

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-N-methylpyrid-4-ylfenyl-4-sulfonové kyseliny

Z [1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-pyrid-4-ylbenzensulfonové kyseliny, připravené dle příkladu 80, část C, se převede 0,25 g (0,58 mmol) na sloučeninu, uvedenou zde v nadpise, jak je to popsáno v příkladu 32, část C. Získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,055 g (0,08 mmol) žluté pevné látky.

^1H NMR (CD $_3$ OD, 300 MHz): δ 8,42, 8,98 (AB, 4H), 8,18 (s, 4H), 7,56-7,73 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,43 (s, 3H), 4,27 (t, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).
Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 464

Příklad 106

Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-2-methoxychinolin-7-sulfonové

A. 2-Methoxychinolin-7-sulfonylchlorid

Zpracuje se 1,75 g (7,5 mmol) 7-brom-2-methoxychinolinu, jak je to popsáno v příkladu 53, část B. Surový produkt se po odsátí promyje hexanem a použije se (výtěžek 0,66 g, 2,6 mmol) bez jakéhokoli čistění.

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 257

B. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-2-methoxychinolin-7-sulfonová kyselina}$

Uvedená látka se připraví postupem dle příkladu 24, část B z 0,305 g (1,2 mmol) hydrochloridu 3-(3-(S-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 0,30 g (1,16 mmol) 2-methoxychinolin-7-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Získá se tím látka, jak je uvedena v nadpise, po chromatografování za eluování methylen dichloridem až 3% methanolu v témže rozpouštědle, pevná látka, výtěžek 0,27 g (0,62 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,43 (m, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,80-7,91 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (t, 1H), 3,20 (dd, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)

Mol.hmotnost EI (M⁺) = 436

C. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-2-methoxychinolin-7-sulfonová kyselina}$

Z výše uvedené sloučeniny (část B tohoto příkladu) se převede 0,15 g (0,35 mmol) na látku, uvedenou v nadpise, a to použitím postupu z příkladu 90, část A, výtěžek 0,157 g (0,35 mmol), ale s tou změnou, že se místo acetonu použije bezvodý dimethylformamid (4 ml) a přidá se katalytické množství terc.-butylamoniumjodidu.

Mol.hmotnost EI (M⁺) = 450.

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a $[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{amido-2-methoxychinolin-7-sulfonové kyseliny}$

Sloučenina, získaná ve stupni C tohoto příkladu se převede na výše uvedenou látku postupem dle příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 100% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,038 g (0,065 mmol) pevné bílé látky.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,98 (d, 3H), 7,84 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50-7,68 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,0 (t, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 468$

Analýza za předpokladu 1,5 mmol kyseliny trifluoroctové a 0,5 mmol vody

vypočteno 48,2 % C, 4,28 % H, 10,81 % N

nalazeno: 48,16 % C, 4,37 % H, 10,67 % N

Příklad 107

Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-(6-methoxypyridin-2-yl)-benzen-4-sulfonové}$

A. 4-(6-Methoxypyridin-2-yl)-brombenzen

Na 3 g (17 mmol) 2-brom-6-methoxypyridinu se působí, jak se to popisuje v příkladu 53, část A b-nutyllithiem ve formě 1,6 M roztoku v tetrahydrofuranu, použije se 10,6 ml (17 mmol) a 4,8 g (17 mmol) jodbrombenzenu. Surový produkt se čistí chromatografickým (5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu) výsledkem jsou 2 g (7,6 mmol) sloučeniny uvedené v nadpise.

Mol.hmotnost EI = 263/265

B. 4-(6-Methoxypyridin-2-yl)-benzensulfonylchlorid

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 53, část B,

z 1,92 g (7,5 mmol) 4-(pyridin-4-yl)-brombenzenu. Surový produkt se čistí chromatografickým za vzniku výše popsané a uvedené sloučeniny, Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 283.

C. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-}3\text{-(S-yl)}]\text{-amido-}4\text{-(6-methoxypyridin-}2\text{-yl)-benzen-}4\text{-sulfonová kyselina}$

Sloučenina se připraví jako v příkladu 24, část B z 0,59 g (2,3 mmol) hydrochloridu 3-(3-(S-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 0,63 g (2,2 mmol) 4-(6-methoxypyridin-2-yl)-benzensulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt ve výtěžku 1,1 g (2,4 mmol) se použije dále bez čistění.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,20 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,36 (bs, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (r, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H),

D. Sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $[1-[3\text{-(aminoimino-methyl)-benzyl}]\text{-}2\text{-oxopyrrolidin-}3\text{-(S-yl)}]\text{-amido-}4\text{-(6-methoxypyridin-}2\text{-yl)-benzen-}4\text{-sulfonové}$

Z předchozí látky (viz část C tohoto příkladu) se 0,26 g (0,57 mmol) převede na výše uvedenou látku postupem, jak je popisován v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 100% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,168 g (0,24 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,25 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 4,51 (AB, 2H), 4,20 (t, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 480

Příklad 108

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-4-(3-chlorpyridin-2-yloxy)-benzen-4-sulfonové}$

A, 4-(3-Chlorpyridin-2-yloxy)-brombenzen

Míchá se asi hodinu 3,74 g (22 mmol) bromfenolu s 16 ml 50%ního roztoku hydroxidu sodného, načež se přidá 3,25 g (6,4 mmol) hexadecyltributylfosfoniumbromidu, 3,2 g (21,6 mmol) 2,3-dichlorpyridinu a 15 ml toluenu. Reakční směs se po zahřívání 18 hodin na 100°C ochladí, zředí se přidáním ethylesteru kyseliny octové a vody, organická vrstva se oddělí, promyje se zředěným roztokem hydroxidu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se zahustí. Bleskovou chromatografií za použití 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu se získá 4,4g (15 mmol) látky, uvedené v nadpise.

B. 4-(3-Chlorpyridin-2-yloxy)-benzensulfonylchlorid.

Z výše připravené látky se 2 g (7,03 mmol) převedou na tuto sloučeninu, jak je to popsáno v příkladu 53, část B. Surový produkt tvoří gumovitou pevnou látku a chromatografickým přečistěním za použití methyldichloridu se izoluje 0,76 g (2,5 mmol) očekávané látky, Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 303.

C. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-4-(3-chlorpyridin-2-yloxy)-benzensulfonová kyselina}$

Postupem dle příkladu 24, část B se připraví z hydrochloridu 3-(3-(S).amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu a výše uvedeného substituovaného sulfonylchloridu (viz část B) látka, uvedená v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,07 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,82

(d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,78 (t, 1H), 3,21 (dd, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,08 (m, 1H)

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-(3-chlorpyridin-2-yloxy)-benzen-4-sulfonové kyseliny

Použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C, se převede 0,47 g (0,97 mmol) výše popsané látky (viz část C) na tuto sloučeninu. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 15% až 70% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka, výtěžek 0,4 g (0,64 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,15 (bs, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,41 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,60 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAE (M+H) $^+$ = 500

Analyza za předpokladu 0,5 mmol H $_2$ O

vypočteno: 48,20 % C, 3,88 % H, 11,24 % N

nalezeno: 48,23 % C, 3,56 % H, 10,97 % N

Příklad 109

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-4-(N-oxidopyridin-3-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -amido-4-(N-oxidopyridin-3-yl)-benzensulfonová kyselina

Po dobu 20ti hodin reaguje 0,125 g (0,29 mmol) $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -amido-4-pyridin-3-yl-benzensulfonové kyseliny v 4 ml chloroformu s 0,55 g (3,2 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové. reakční směs se zředí methylen-di-

chloridem, roztok se po promytí nasycenými roztoky hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním filtrátu se izoluje 0,12 g (0,27 mmol) výše uvedené látky, jež se použije bez čistění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,50 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,36–7,60 (m, 5H), 6,00 (m, 1H), 4,46 (AB, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 449$

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-4-(N-oxidopyridin-3-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny}$

Z výše uvedené sloučeniny (viz část A tohoto příkladu) se 0,12 g (0,27 mmol) převedena sloučeninu, uvedenou v nadpise způsobem popsáným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě s obsahem 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá látka, uvedená v nadpise, ve formě bílé pevné hmoty, výtěžek 0,045 g (0,07 mmol).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,94 (m, 4H), 7,85 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 4,40 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,59 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 466$.

Příklad 110

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{-amido-4-fenoxybenzen-4-sulfonové kyseliny}$

A. 4-Fenoxybenzensulfonylchlorid

Postupem, jak je popsán v příkladu 53, část B, se převede 6 g (24 mmol) 4-(fenoxy)-brombenzenu na výše uvedenou látku.

Vzniklá suspenze se zahustí a zbytek se chromatografuje (2% etheru v hexanu). 4-fenoxybenzensulfonylchlorid se takto připraví ve výtěžku 3,92 g (14,6 mmol).

Mol.hmotnost EU (M)⁺ = 468

B. 1-(3-Kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl -amido-4-fenoxybenzensulfonová kyselina

Sloučenina se připraví jako v příkladu 24, část B z hydrochloridu 3-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-benzonitrilu za použití 0,35 g (1,39 mmol) této látky a 0,38 g (1,41 mmol) 4-fenoxybenzen-4-sulfonylchloridu místo 6-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu Běžným chromatografickým zpracováním se získá 0,37 g (0,83 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise. Surový produkt se čistí triturováním s hexanem a etherem a použije se dále bez čistění.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,86 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (t, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,47 (AB, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,20 (dd, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 447

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-4-fenoxybenzensulfonové kyseliny

Z výše uvedené látky (viz odst.B) se 0,37 g (0,83 mmol) převede na tuto látku postupem popsáným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 25% až 100% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá 0,25 g (0,426 mmol) bílé pevné látky.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,78 (d, 2H), 7,55-7,75 (m, 4H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,07 (m, 4H), 4,42 (AB, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 465

Analyza za předpokladu 1 mmol kyseliny trifluoroctové a 0,5 mmol vody

vypočteno: 53,15 % C, 4,48 % H, 9,50 % N

nalezeno: 53,10 % C, 4,21 % H, 9,40 % N

JUDr. Petr KALENSKY

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ

SESTAVA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKY

A PARTNEŘI

120 00 Praha 2, Háfkova 2

Příklad 111

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(\text{thiofen-3-ylmethyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové}$

A. $[1-(3\text{-Kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(thiofen-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonová kyseliny}$

Sloučenina se připraví postupem, popsáným v příkladu 90, část A, za použití 0,193 g (0,44 mmol) $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové}$, připravené, jak to bylo popsáno v příkladu 43, část A a 0,30 g (1,68 mmol thiofen-3-ylmethylbromidu. Surový produkt se získá triturováním se směsí hexanu a etheru (výtěžek 0,25 g, 0,48 mmol) a použije se dále bez jakéhokoli čištění.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,45 (s, 1H), 7,94 (AB, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,40-7,65 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 4H), 4,4-4,6 (m, 3H), 4,38 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 532.

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(\text{thiofen-3-ylmethyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalen-2-sulfonové}$

Ze sloučeniny, připravené v části A tohoto příkladu, se 0,25 g (0,48 mmol) převede na tuto sloučeninu postupem, jak byl popsán v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% acetonitrilu až 100 % acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje látka, uvedená v nadpise, ve formě bílé pevné hmoty, výtěžek 0,150 g (0,218 mmol).

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 300 MHz): } \delta$ 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,6-7,72 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (bs, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,45 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(M+H)^+ = 549$

Analyza za předpokladu 1 mmol H_2O

vypočteno: 52,93 % C, 4,59 % H, 8,23 % N

nalezeno: 52,68 % C, 4,51 % H, 7,97 % N

Příklad 112

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(methoxyaminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl\}$ -methyলামido -6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

V 15 ml směsi 2 : 1 ethanolu a methylenchloridu se rozpustí 0,096 g (0,21 mmol) $\{1-(3-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl\}$ -methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, roztok se ochladí na $0^{\circ}C$ a jím se probublává po 10 minut plynný chlorovodík. Po odstranění chladicí ledové lázně se reakční směs míchá 18 hodin za teploty místnosti. Potom se roztok zahustí a za vysokého vakua se dokonale vysuší. Zbytek se rozpustí v 10 ml ethanolu, a po přidání 0,18 g (2,14 mmol) hydrochloridu methoxyaminu a 0,24 g (2,38 mmol) triethylaminu se reakční směs míchá za teploty místnosti 24 hodin, zředí se přidáním ethylesteru kyseliny octové, organická oddělená vrstva se promyje vodou a solankou, načež se po vysušení bezvodým síranem sodným a filtrací filtrát zahustí. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií za eluování gradientem 0,25% až 1% methanolu v methylenchloridu. Odpovídající shodné frakce se spojí, a zahuštěním dále převedením na sůl kyseliny trifluoroctové se získá takto 0,41 g (0,19 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise, amorfni bílá látka.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 6,20 (bs, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,42 (AB, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,90 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAV $(M+H)^+ = 497$.

Analyza za předpokladu 1,7 mmol H_2O
 vypočteno: 50,57 % C, 5,09 % H, 8,74 % N
 nalezeno: 50,58 % C, 4,55 % H, 8,29 % N

Příklad 113

Sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{kyanaminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{methyলামido-6-methoxy-naftalen-2-sulfonové}$

V 10 ml methanolu se rozpustí 0,2 g (0,4 mmol) $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové}$ kyseliny a do roztoku se přidává po částech 0,202 g (2 mmol) triethylaminu a 0,4 ml 5 M roztoku (2 mmolů bromkyanu během 48 hodin. Během té doby se roztok stále chladí. Po skončení reakce dle vyhodnocení chromatografování na tenké vrstvě se roztok zahustí a zbytek se čistí chromatografování za eluování 5% methanolu v methylenchloridu a následujícím vysokotlakovým kapalinovým chromatografování s použitím eluentu s gradientem 20% až 100% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Předmětná sloučenina se tak izoluje ve výtěžku 0,043 g (0,086 mmol) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,48 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($M+H$)⁺ = 492

Analyza za předpokladu 0,6 mmol H_2O
 vypočteno: 59,77 % C, 5,26 % H, 13,94 % N
 nalezeno: 59,75 % C, 4,96 % H, 13,84 % N

Příklad 114

Sůl kyseliny trifluoroctové a $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové}$

Do roztoku 0,10 g (0,22 mmol) $[1-(3\text{-kyanbenzyl})-2\text{-oxo-}$

pyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamido-6-methoxynaftalen-2-sulfonylové, připravené, jak popsáno v příkladu 25, část A v 10 ml methanolu se přidá 0,078 g (1,1 mmol) hydrochloridu hydroxyalminu a 0,154 g (1,1 mmol) uhličitanu draselného a reakční směs se zahřívá 18 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení a zahuštění se zbytek čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 100% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Výtěžkem je 0,080 g (0,126 mmol) bílé pevné látky.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ % 483

Analyza za předpokladu 2,1 mmol, H_2O

vypočteno: 48,22 % C, 4,90 % H, 8,83 % N

nalezeno: 48,86 % C, 4,30 % H, 8,61 % N

Příklad 115

Dihydrochlorid 4-amino-3-[3-(S)-7-methoxynaftalensulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu

A. 4-Amino-3-methylbenzonitril

Do roztoku 2 g (12,3 mmol) 3-methyl-4-nitrobenzonitrilu v 100 ml ethanolu se přidá 13,9 g (61,7 mmol) chloridu cínatého, roztok se vyhřeje do varu pod zpětným chladičem a po 2 hodinách se vychladí na teplotu místnosti, vlije se do 150 ml ledové vody, hodnota pH roztoku se upraví mírně nad 7 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, přidá se ethylester kyseliny octové, vše se filtruje celi-tem a filtrovaný podíl se rozřídí s tím, že se organická vrstva vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci se zahuštěním filtrátu izoluje 1,57 g (8,7 mmol) žádané látky, takřka bílé barvy.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,30 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,10 (bs, 2H), 2,15 (m, 2H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 132

B. 4-(Benzhydrylidenylamino)-3-methylbenzonitril

K roztoku 1,2 g (9,08 mmol) 4-amino-3-methylbenzonitrilu v 75 ml toluenu se přidá 1,74 g (9,53 mmol) benzofenonu a 0,43 g (2,1 mmol) kyseliny p-toluensulfonové, po nasazení nástavce Dean-Stark se roztok vyhřeje do varu pod zpětným chladičem, za 24 hodin se vychladí na teplotu místnosti a zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 3% až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě oleje se získá 2,43 g (8,2 mmol) připravované látky

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (bs, 2H), 6,50 (d, 1H), 2,20 (s, 3H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 296

C. 4-(Benzhydrylidenylamino)-3-brommethylbenzonitril

Do roztoku 1,36 g (4,27 mmol) sloučeniny ze stupně B v 40 ml chloridu uhličitého se přidá 0,84 g (4,7 mmol) N-bromimidu kyseliny jantarové a 0,22 g (0,64 mmol) benzoylperoxidu, roztok se zahřívá 16 hodin do varu pod zpětným chladičem, po ochlazení na teplotu místnosti se zředí methylenchloridem, roztok se promyje 1 N roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě oleje se získá připravovaná látka, 0,91 g (2,43 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,15 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,55 (s, 2H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 374

D. Terc.-Butylester kyseliny $\{1-[2-(\text{benzhydrylidenyl-amino})-5\text{-kyanbenzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-yl}\}$ -karbamové.

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 23, část B za použití sloučeniny ze stupně C místo α -brom-m-toluylnitrilu. Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 30% až 40% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem je žlutá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,70 (bs, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (bs, 6H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (bs, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,45 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

E. $1-[2\text{-Amino-5-kyanbenzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Roztokem 0,70 g (1,42 mmol) výše uvedeného terc.-butylesteru v 75 ml ethylesteru kyseliny octové se za chlazení na 0°C probublává 5 minut plynný chlorovodík. Po hodinovém stání se roztok zahustí, zbytek se rozpustí v 50 ml acetonitrilu, do tohoto roztoku se přidá 0,79 ml (5,68 mmol) triethylaminu a 0,38 g (1,49 mmol) 7-methoxynaftalensulfonylchloridu. Po pěti hodinách se reakční směs zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové, získaný roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Získaný surový podíl se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 5% methanolu a methylen dichloridu. Ve formě žluté pevné látky se získá 0,60 g (1,21 mmol) produktu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,30 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

F. Dihydrochlorid 4-amino-3-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]-benzamidinu.

Sloučenina ze stupně E se převede na výše uvedenou látku postupem, popsaným v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu 10% až 60% acetonitrilu ve vodě a lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá očekávaná látka ve formě bílé pevné hmoty.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,80 (bs, 2H), 8,45 (bs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,20 (bs, 2H), 4,15 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,55 (m, 1H)

Analyza za předpokladu 2 mmol H_2O

vypočteno: 47,92 % C, 5,42 % H, 12,15 % N

nalezeno: 48,00 % C, 5,27 % H, 12,29 % N

Příklad 116

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylmethylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]-benzamidinu

A. terc.-Butylester kyseliny {1-[2-(benzhydrylidenylamino)-5-kyanbenzyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-N-methylkarbamové

Roztok 3,94 g (7,98 mmol) terc. butylesteru kyseliny {1-[2-(benzhydrylidenylamino)-5-kyanbenzyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-karbamové v 8 ml dimethylformamidu se ochladí na 0°C a do roztoku se vnese 0,35 g (8,77 mmol) 60%ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji; po 20ti minutách se dále přidá 0,99 ml (15,9 mmol) methyljodidu a za 2 hodiny se roztok zředí přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného a ethylesteru kyseliny octové. Oddělená organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, a po filtraci se filtrát, zahustí surový zlátský produkt se čistí chromatografickým na

sloupcei za eluování gradientem 30% až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě žluté pevné látky se získá 3,72 g (7,31 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,70 (bs, 2H), 7,45 (m, 8H), 7,10 (bs, 2H), 6,45 (dd, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,49 (AB, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 509.

B. 1-[(2-Amino-5-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví jako v příkladu 115, část E, a to z terc.-butylesteru z části A tohoto příkladu místo tamže použitého terc.-butylesteru. Předmětná látka se získá ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,25 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,95 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylmethylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu

Látka, připravená ve stupni B zde právě výše se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, postupem dle příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,90 (bs, 2H), 8,75 (bs, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,00 (bs, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,20 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 482.

Analyza za předpokladu 1,3 mmol H₂O

vypočteno: 50,49 % C, 4,98 % H, 11,32 % N

nalezeno: 50,50 % C, 4,50 % H, 10,99 % N

Příklad 117

Sůl kyseliny trifluoroctové a N-[4-karbamimidoyl-2-{3-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-(S)-ylmethyl}-fenyl]-acetamidu

A- N-[4-Kyan-2-{3-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-fenyl]-acetamid

Do roztoku 0,28 g (0,61 mmol) [1-(2-amino-5-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené dle příkladu 116, část B v 25 ml methyldichloridu se přidá 0,25 ml (1,81 mmol) triethylaminu, 0,01 g (0,061 mmol) dimethylaminopyridinu a 0,43 g (6,05 mmol) acetylchloridu, reakční směs se vyhřeje na 60°C, po 16ti hodinách se vychladí na teplotu místnosti a zředí se ethylesterem kyseliny octové. Organický roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 20% ethylesteru kyseliny octové v methyldichloridu. Ve formě bílé pevné látky se izoluje 0,232 g (0,49 mmol) látky, uvedené v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9,50 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,30 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (s, 3H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a N-[4-karbamimidoyl-2-{3-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-(S)-ylmethyl}-fenyl]-acetamidu.

Látka z předchozího stupně A se převede na sloučeninu,

jak je uvedena v nadpise použitím postupu, popsaného v příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny tri-fluoroctové. Lyofilizováním vhodných shodných frakcí se získá látka, uvedená v nadpise, ve formě bílé pevné hmoty.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,23 (bs, 2H), 9,00 (bs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,97 (m, 1H), E,EO (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 524.

Analyza za předpokladu 1,5 mmol H_2O

vypočteno: 50,60 % C, 5,00 % H, 10,54 % N

nalezeno: 50,48 % C, 4,61 % H, 10,17 % N

Příklad 116

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3-[3-(S)-(4-terc.-butylbenzensulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]-benzamidinu

A. [1-(2-Amino-5-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amido-4-terc.,butylbenzen-2-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví dle postupu v příkladu 115, část E ale za použití terc.-butylsulfonylchloridu místo 7-methoxynaftalensulfonylchloridu. Látka se získá ve formě pevné žluté sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3), 300 MHz): δ 7,80 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,28 (AB, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3-[3-(S)-(4-terc.-butylbenzensulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu

Látka z předchozího stupně A se převede na tuto slou-

čeninu postupem dle příkladu 24, část C. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu k eluování 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 8,30 (bs, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,20 (bs, 2H), 4,20 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (s, 9H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 444

Analýza za předpokladu 0,5 mmol nadbytku kys.trifluoroctové
vypočteno: 48,86 % C, 5,00 % H, 11,39 % N

nalezeno: 49,10 % C, 5,21 % H, 11,56 % N

Příklad 119

Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 3-amino-5-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]-benzamidinu

A. 3-Amino-5-methylbenzonitril

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 115, část A za použití 3-methyl-5-nitrobenzonitrilu jako výchozí látky.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 6,83 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,70 (bs, 2H), 2,30 (s, 3H).

B. 3-(Benzhydrylidenylamino)-5-methylbenzonitril

Z výše uvedené sloučeniny (viz část A) se dle příkladu 115, část B, připraví tato sloučenina, místo použití 4-amino-3-methylbenzonitrilu.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 7,73 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,05 (dd, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 296.

C. 3-(Benzhydrylidenylamino)-5-Brommethylbenzonitril

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 115, část C za použití produktu z předchozího stupně B.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,75 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,30 (s, 2H)-

Mol.hmotnost $\text{M}^+ = 374$

D. terc.-Butylester kyseliny {1-[3-(benzhydrylidenylamino)-5-kyanbenzyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-karbamové

Použitím sloučeniny z předchozího stupně C a postupu z příkladu 23, část B místo α -brom-m-toluylnitrilu se získá surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 30% až 40% ethykesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem je žlutá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,75 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,30 (AB, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (s, 9H),

Mol.hmotnost EI (M) $^+ = 495$

E. 1-[(3-Benzhydrylidenamino-5-kyanbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amido-7-methoxyneftalen-2-sulfonová kyselina

Sloučenina se připraví jako v příkladu 116, část E použitím terc.-butylesteru z části D tohoto příkladu, místo tamže použité látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,05 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,25 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 615$

F. Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 3-amino-5-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-benzamidinu

Sloučenina, připravená v předchozím stupni E, se převede na tuto látku použitím postupu z příkladu 24, část C. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitri-lu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluorovtové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá tak bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 9,00 (bs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,80 (bs, 2H), 4,20 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,50 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 468

Analýza za předpokladu nadbytku 1 mmol kyseliny trifluor-octové:

vypočteno: 43,02 % C, 3,49 % H, 8,65 % N

nalezeno: 43,51 % C, 3,82 % H, 8,89 % N

Příklad 120

Sůl kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny {4-(aminoiminomethyl-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-fenoxyoctové

A. 4-Hydroxy-3-methylbenzonitril

Do roztoku 7,07 g (36,1 mmol) 4-brom-3-methylbenzo-nitrilu v 225 ml tetrahydrofuranu se přidá za teploty -78°C 45,6 ml (77,6 mmol) 1,7 M roztoku terc.-butyllithia v penta-nu. Po 5 minutách se přidá ještě 15,9 g (77,6 mmol) adičního produktu bromidu měďného s dimethylsulfidem ($\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$), roz-tok se 10 minut míchá a potom se 30 minut probublává reakční směsí kyslík. Po vytemperování roztoku na teplotu místnosti a míchání potom 16 hodin se roztok vlije do 100 ml vody, přidá se ethylester kyseliny octové a vrstvy se oddělí. Orga-nická vrstva se promyje nasyceným roztokem síranu amonného,

extrahuje se do 10 N roztoku hydroxidu sodného a spojené alkalické podíly se okyselí přidáním 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 6. Roztok se dále extrahuje do ethylesteru kyseliny octové, spojené organické podíly se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Předmětná látka se získá v pevné formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,26 (s, 3H),

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 133

B. Methylester kyseliny (4-kyan-2-methylfenoxy)-octové

Do roztoku 0,70 g (5,29 mmol), 1,6 g (11,6 mmol) uhlíčitanu draselného a 0,57 g (1,53 mmol) tetrabutylamoniumjodidu v 30 ml dimethylformamidu se přidá 0,56 ml (5,92 mmol) methylesteru kyseliny bromoctové a roztok se zahřívá 16 hodin na 80°C. Po ochlazení na teplotu místnosti se zředí ethylesterem kyseliny octové, organický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Surový získaný podíl se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve výtěžku 1,4 g (0,8 mmol) se získá připravovaná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,45 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 205

C. Methylester kyseliny (2-brommethyl-4-kyanfenoxy)-octové

Tato látka se připraví jako v příkladu 15, část C, a to použitím sloučeniny z předchozího stupně B místo tamže použité látky. Získá se pevná bílá hmota.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,65 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 283.

D. Methylester kyseliny [2-(3-terc.-butyloxykarbonylamino-2-oxopiperolidin-1-ylmethyl)-4-kyanfenoxy]octové

Sloučenina se připraví jako v příkladu 23, část B, ale za použití látky z předchozího stupně C místo 2-brom-m-toluyl-nitrilu. Výsledkem reakce je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,55 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,55 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,58 (s, 9H).

E. Methylester kyseliny {4-kyan-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-fenoxy}-octové

Sloučenina se připraví jako v příkladu 115, část E, ale za použití sloučeniny ze stupně C tohoto příkladu místo tamže použitého terc.-butylesteru, výsledkem reakce je bílá pěnovitá hmota.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 524.

F. Sůl kyseliny trifluorooctové a methylesteru kyseliny {4-(4-aminoiminomethyl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-fenoxy}-octové

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 32, část C za použití sloučeniny ze stupně E tohoto příkladu místo tamže použitého amidu: bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,00 (bs, 4H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,95 (AB, 2H), 4,30 (AB, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 541

Analýza za předpokladu 3,4 mmol H_2O

vypočteno: 46,98 % C, 5,04 % H, 7,83 % N

nalezeno: 46,99 % C, 4,84 % H, 8,10 % N

Příklad 121

Sůl kyseliny trifluoroctové a kyseliny {4-(4-aminoimino-methyl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-fenoxy}-octové

Do roztoku 0,1 g (0,18 mmol) soli kyseliny trifluoroctové a methylesteru..., viz příklad 120, část F, v 2 ml ethanolu se přidá 0,05 mol 10 N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se míchá 5 hodin, zahustí se, zbytek se rozpustí v 2 ml vody, a hodnota pH se upraví na 3 l N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Pevný vyloučený podíl se odsaje a čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% acetonitrilu ve vodě až 100 %, acetonitrilu vždy za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lofilizováním spojených vhodných frakcí se získá 0,05 g (0,7 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise, bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,10 (bs, 2H), 8,70 (bs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,30 (AB, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,55 (m, 1H)

Mol.hmotnost (M+H) $^+$ = 527

Analýza:

vypočteno: 46,16 % C, 3,74 % H, 7,42 % N

nalezeno: 45,98 % C, 3,87 % H, 7,75 % N

Příklad 122

Hydrochlorid 4-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu

5. 5-Jodthiofen-3-karboxaldehyd.

Do roztoku 36,0 g (321 mmol) thiofen-3-karboxaldehydu

v 80 ml chloridu uhličitého se po přidání 60 ml vody přidá ještě roztok 2,5 ml konc. kyseliny sírové v 1690 ml kyseliny octové. Do reakční směsi se dále přidá roztok 14 g (80 mmol) kyseliny jodičné a 38 g (150 mmol) jodu a roztok se zahřívá 6 hodin do varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs zředí přidáním 200 ml chloroformu, obě vrstvy se oddělí a vodná se extrahuje do chloroformu. Organický roztok se spojí, vše se promyje 0,5 M roztokem sodné soli kyseliny sirnaté, nasyceným roztokem hydrogensířičitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se roztok po filtraci zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 2% až 5% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, výsledkem je 20 g (84 mmol) předmětné látky, bílý pevný produkt.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

B. (5-Jodthiofen-3-yl)-methanol

Do roztoku 42 g (176 mmol) 5-jodthiofen-3-karboxaldehydu v 800 ml tetrahydrofuranu se přidá 7 g (185 mmol) hydridu boritosodného a za hodinu se reakce přeruší přidáním 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného., přidá se ještě litr ethylesteru kyseliny octové a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se filtrát zahustí. Ve formě oleje se získá 42 g (75 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,18 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 1,92 (bs, 1H).

C. 4-Hydroxymethylthiofen-2-karbonitril

Do roztoku 42 g (176 mmol) (5-jodthiofen-3-yl)-methanolu v 150 ml dimethylformamidu se přidá 12,4 g (106 mmol) kyanidu zinečnatého a 8,13 g (7,04 mmol) tetrafenylfosforylpalladia, roztok se vyhřeje na 80°C a po 6 hodinách se zředí

přidáním 3 litrů ethylesteru kyseliny octové. Po promytí roztoku 1 N roztokem amoniaku, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného se tento vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak ve formě čirého oleje 10 g (72 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,42 (bs, 1H).

D. 4-Brommethylthiofen-2-karbonitril

Do roztoku 10 g (72 mmol) 4-hydroxymethylthiofen-2-karbonitrilu v 360 ml tetrahydrofuranu se přidá 18,3 g (76 mmol) trifenyfosfinu a 25 g (76 mmol) bromidu uhličitého, po 3 hodinách se roztok filtruje a zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tím 14 g (69 mmol) sloučenina, uvedené v nadpise, jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H).

E. terc.-Butylester kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové

V 300 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 25 g (115 mmol) kyseliny (S)-Boc-diaminomásečné, 35 g (344 mmol) triethylaminu a 19,3 g (143 mmol) hydroxybenzotriazolu, do roztoku se přidá 27,4 g (143 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu a roztok se vyhřeje b+hem 15ti minut na 60°C , vylučuje se bílá sraženina, reakční směs se udržuje na teplotě 60°C po 4 hodiny. Po této době se filtruje, kapalina se zahustí a surový získaný produkt se čistí chromatografickým na sloupci za použití gradientu 1% až 3% methanolu v methylenchloridu a získá se tím jako bílá pevná látka 19,6 g (98 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,17 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H),

4,12 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

E. Terc.-Butylester kyseliny [1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové

Do roztoku 3,2 g (16 mmol) terc.-butylesteru dle předchozího stupně D v 80 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu (10 : 1) se za vychlazení na 0°C přidá 3,23 g (16 mmol) 4-brommethylthiofen-2-karbonitrilu a 0,67 g (16,8 mmol) 60%ní suspenze hydridu sodíku. Potom se nechá teplota reakční směsi vystoupit na 20°C a za 2 hodiny se roztok rozruší přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, směs se zředí přidáním vody a ethylesteru kyseliny octové, vrstvy se oddělí a organická se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí, surový produkt se čistí sloupčovou chromatografií za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové a methylenchloridu a ve formě bílé pevné látky se získá sloučenina, jak je uvedena v nadpise, výtěžek 4 g (13,8 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,42 (s, 9H),

G. Hydrochlorid 4-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu

Do 100 ml ethylesteru kyseliny octové, nasyceného za chlazení na 0°C plynným chlorovodíkem, se přidají 4 g (13,8 mmol) terc.-butylesteru dle části E tohoto příkladu, a za 3 hodiny se roztok zahustí. Ve formě bílé pevné látky se takto získají 3,3 g (13,5 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,61 (bs, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 1H)

Příklad 123

Hydrochlorid 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu

A. (5-Bromthiofen-2-yl)-methanolu

Do roztoku 15 g (79 mmol) 5-bromthiofen-2_karboxaldehydu v 250 ml tetrahydrofuranu se přidají 3 g (86 mmol) borohydridu sodného a za hodinu se reakce přeruší přidáním 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Směs se dále zředí vodou a etherem, obě vrstvy se oddělí, organická se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové a hexanu a ve formě oleje se tak izoluje 13,7 g (71 mmol) sloučeniny, uvedená v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,91 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,16 (bs, 1H).

B. 5-Hydroxymethylthiofen-2-karbonitril

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 122, část C za použití sloučeniny ze stupně A tohoto příkladu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a ve formě čirého oleje se získá očekávaný produkt.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,52 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,26 (bs, 1H).

C. 5-Brommethylthiofen-2-karbonitril

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 122, část D za použití látky z předchozího stupně B jako výchozí sloučeniny. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a jako bílá pevná látka se získá připravovaný produkt.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,49 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,66 (s, 2H).

D. terc.-Butylester kyseliny [1-(5-kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 122, část F za použití 5-brommethylthiofen-2-karbonitrilu místo odpovídajícího 4-isomeru. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu k eluování 10% až 30% ethylesteru kyseliny octové, výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,51 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,64 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

E. Hydrochlorid 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu

Sloučenina se připraví jako v příkladu 122 část G za použití terc,-butylesteru z části D tohoto příkladu jako výchozí látky. Výsledkem je pevná bílá látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,59 (bs, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,63 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Příklad 124

Hydrochlorid 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-3-karbonitril

?? A, (4-Bromthiofen-2-yl)-methanol

Sloučenina se připraví jako v příkladu 123, část A za použití 4-bromthiofen-2-karboxaldehydu jako výchozí látky. Získá se tak čirý olej
Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 192

B. 5-Hydroxymethylthiofen-3-karbonitril

Tato látka se připraví dle postupu z příkladu 122, část C za užití (5-bromthiofen-2-yl)-methanolu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za užití gradientu 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, výsledkem je čirý olej.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80 (AB, 2H), 2,27 (bs, 1H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 139

C. 5-Brommethylthiofen-3-karbonitril

Sloučenina se připraví jako v příkladu 122, část D za použití sloučeniny ze stupně B tohoto příkladu zde jako výchozí látky. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu k eluování 5% až 15% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,91 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,65 (s, 2H).

D. terc.-Butylester kyseliny [1-(4-kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 122, část F za použití produktu z části C tohoto příkladu místo tamže použitého 4-isomeru. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu, výsledkem je bílá pevná hmota.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,09 (bs, 1H), 4,82 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

E. Hydrochlorid 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-3-karbonitrilu

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 122, část G za užití předchozího terc.-butylesteru z části D tohoto příkladu: bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,72 (bs, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,63 (AB, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

Příklad 125

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-

sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbox-
amidinu

A. Sodná sůl kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Do suspenze 10 g (40,2 mmol) kyseliny 7-hydroxy-naftalen-2-sulfonové v 150 ml směsi vody a ethanolu 2 : 1 se za teploty místnosti vnese 1,79 g (44,7 mmol) pevného hydroxidu sodného, směs se míchá až do vzniku homogenního roztoku, potom se přidají 4,23 ml (44,7 mmol) dimethylsulfátu, případně se začne vylučovat sraženina a směs se míchá 16 hodin. Po zahuštění ve vakuu se zbytek rozmíchá do 100 ml absolutního ethanolu, suspenze se míchá 2 hodiny, vyloučený produkt se odsaje a vysuší, dále se zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem v 100 ml 95%ního ethanolu, po ochlazení se pevný podíl odfiltruje a sušením se získá 8,12 g předmětné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H).

B. 7-Methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Směs 8,12 g (31,1 mmol) výše uvedené sodné soli a 80 ml thionylchloridu se zahřívá 3 hodiny na 80°C. Po přidání několika kapek dimethylformamidu se projeví mohutné bublání, směs se zahřívá dalších 90 minut, po ochlazení na teplotu místnosti se zahustí ve vakuu. Zbytek se zředí ethylesterem kyseliny octové, roztok se promyje postupně dvakrát vodou, 1 N roztokem chlorovodíkové kyseliny a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 20% ethylesteru kyseliny octové a hexanu a ve formě bílé pevné látky se izoluje 5,2 g (20,2 mmol) sloučeniny, jak je uvedena v nadpisu..

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,99 (s, 3H).

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 256.

C. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Do roztoku 0,43 g (1,8 mmol) hydrochloridu 4-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu (příprava viz příklad 122) v 10 ml methylendichloridu se přidá 0,51 g (2 mmol) 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu a 0,55 g (5,4 mmol) triethylaminu, za 16 hodin se reakční směs zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové a vody, vrstvy se oddělí a organická se promyje použitím 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, nasycenými roztoky hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se organický roztok zahustí a surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití eluovacího gradientu 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem je 0,50 g (1,22 mmol) bíle zbarveného produktu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8,32 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,33 (bs, 2H), 4,29 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

Dě roztoku 0,3 g (0,73 mmol) produktu z části C tohoto příkladu v 20 ml směsi ethylesteru kyseliny octové a methylendichloridu se za chlazení na 0°C zavádí po 5 minut plyný chlorovodík, po pěti hodinách stání se roztok zahustí, zbytek se rozpustí v 20 ml methanolu a roztok se ochladí na 0°C . 5 minut se zavádí plyný amoniak, potom se roztok zahřívá 3 hodiny na 50°C . Po následujícím zahuštění se zbytek čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje 0,13 g (0,23 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,26 (bs, 2H), 9,07 (bs, 2H), 8,33 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,31 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,55

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 458

Analyza za předpokladu 1 mmol H_2O a 1,5 mmol nadbytku kyseliny trifluoroctové

vypočteno: 45,64 % C, 4,07 % H, 8,87 % N

nalezeno: 45,88 % C, 3,97 % H, 9,12 % N

Příklad 126

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methyldamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyldamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Do roztoku 2,36 g (5,35 mmol) sloučeniny, připravené dle příkladu 125, část C v 16 ml dimethylformamidu se přidá 1,14 g (8,03 mmol) methyljodidu a 1,11 g (8,03 mmol) uhličitanu draselného a za 16 hodin se roztok zředí přidáním ethylesteru kyseliny octové a vody. Vrstvy se oddělí, organická se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí. Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 15% ethylesteru kyseliny octové v methyldichloridu a jako pevná bílá látka se získá 2,30 g (5,05 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methyldamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Sloučenina ze stupně A tohoto příkladu se převede na látku složení, uvedeného v nadpise postupem dle příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu k eluování 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmátná sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,24 (bs, 2H), 8,97 (bs, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,55B(s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,37 (AB, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Mol.hmotnost (M+H) $^+$ = 473

Analyza za předpokladu 1,5 mmol H_2O

vypočteno: 46,98 % C, 4,60 % H, 9,13 % N

nalezeno: 46,86 % C, 3,97 % H, 4,29 % N

Příklad 127

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- {[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidu

A. terc.-Butylester kyseliny 2- {[1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-octové

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 126, část A za použití terc.-butylesteru kyseliny bromoctové místo methyljodidu. Výsledkem je bílá pěna.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,22 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

B. Kyselina 2- {[1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-octová

Do roztoku 0,40 g (0,72 mmol) terc.-butylesteru z předchozího stupně A v 15 ml methylenchloridu se přidá

5 ml kyseliny trifluoroctové. Za 2 hodiny se roztok zahustí a ve formě bílé pěny se získá předmětná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (AB, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2ml3 (m, 1H).

C. 2- $\left\{ \left[1-(5\text{-Kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -acetamid

Do roztoku substituované kyseliny z části B tohoto příkladu (0,40 g, 0,80 mmol) v 6 ml tetrahydrofuranu se za chlazení na -15°C přidá 0,10 g triethylaminu (0,96 mmol) a 0,09 g (0,84 mmol) ethylesteru kyseliny chlormravenčí. Po míchání roztoku hodinu se přidá dále 0,07 ml (0,90 mmol) amoniaku, roztok se nechá vytemperovat na teplotu místnosti a za 16 hodin se zředí ethylesterem kyseliny octové. Organický roztok se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasycenými roztoky hydrogenuhlíčitanu sodného a chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se filtrát zahustí. Ve formě bílé pěny se izoluje takto 0,28 g (0,86 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,38 (m, 4H), 4,51 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (AB, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,32 (m, 2H)

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{ \left[1-(5\text{-karbamimidoyl-thiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxy-naftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -acetamidu

Látka z předchozího stupně C se převede na tuto sloučeninu postupem, jak byl popsán v příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmětná látka jako bílý pevný podíl.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,23 (bs, 2H), 8,91 (bs, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,38 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (AB, 12H), 3,18 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).
Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 516

Příklad 128

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxyneftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl] benzylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina.

Sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu 126, část A, ale za použití benzylbromidu místo methyljodidu, výsledkem je látka ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,23 (m, 8H), 4,52 (m, 3H), 4,36 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,08 (dd, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Látka ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem, popsáním v příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmětná látka v bílé pevné formě.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,22 (bs, 2H), 9,09 (bs, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,21 (m, 6H), 4,71 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 4,24 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 549

Analyza:

vypočteno: 54,37 % C, 4,41 % H, 8,45 % N

nalezeno: 53,80 % C, 4,45 % H, 8,11 % N

Příklad 129

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-5-chlor-3-methylbenze(b)thiofen-2-sulfonové kyseliny

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 125, část C za užití 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylchloridu místo tamže použité látky. Sloučenina složení dle nadpisu se získá ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 5,69 (bs, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu.

Látka ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu použitím postupu, popsaného v příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá očekávaná látka ve formě bílé pevné hmoty.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 8,87 (bs, 2H), 8,69 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 4,31 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 483$.

Příklad 130

Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-ylsulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-3-karboxamidinu

A. [1-(4-Kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 125, část C za použití hydrochloridu 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-3-karbonitrilu, připraveného dle postupu z příkladu 124 místo hydrochloridu 4-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu. Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu; výsledkem je bílá pevná látka.

Mol.hmotnost FAV $(M+H)^+ = 442$

B. [1-(4-Kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 126, část A za použití předchozí látky ze stupně A tohoto příkladu místo tamže použité látky. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 5% až 15% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu a konečná látka se izoluje v pevné bílé formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,58 (AB, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

C. Hydrochlorid 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-3-karboxamidinu.

Látka z předcházejícího stupně B se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise, postupem dle příkladu 125, část D, Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,88 (bs, 4H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 473

Analyza za předpokladu 0,75 mmol H_2O

vypočteno: 50,57 % C, 5,11 % H, 10,72 % N, 6,78 % Cl

nalezeno: 50,52 % C, 4,96 % H, 10,48 % N, 6,91 % Cl

Příklad 131

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)-benzylamido-5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 126, část A za použití sloučeniny připravené v příkladu 129, část A místo látky z příkladu 126 a také za použití benzylbromidu místo methyljodidu. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití eluovacího gradientu 40% až 50% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 4,88 (AB, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,38 (AB, 2H), 4,22 (AB, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,81 (m, 1H),

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

Látka z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na sloučeninu, uvedenou v nadpise použitím postupu z příkladu

125m část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá připravovaná látka v pevné bílé formě.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,30 (bs, 2H), 9,25 (bs, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 4,82 (t, 1H), 4,62 (AB, 1H), 4,25 (AB, 2H), 4,20 (AB, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 573$.

Analýza

vypočteno: 48,94 % C, 3,81 % H, 8,15 % N

nalezeno: 48,60 % C, 3,71 % H, 7,90 % N

Příklad 132

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(3-fenylpropyl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny methansulfonové

Sloučenina se připraví jako v příkladu 125, část C, ale za použití methansulfonylchloridu místo tamže použitého 7-mwthoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Bílá pěna.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,10 (bs, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

B. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(3-fenylpropyl)-amid kyseliny methansulfonové

Tato sloučenina se připraví dle postupu z příkladu 126, část A, ale za použití produktu z části A tohoto příkladu

místo tamže použitého amidu, a rovněž za použití fenethylbromidu místo methyljodidu. Výsledkem je bílá pěna.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (m, 5H), 4,52 (AB, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,26 (AB, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(3-fenylpropyl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

Látka z předchozího stupně B tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou analýzou za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmětná sloučenina jako bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,28 (bs, 2H), 9,07 (bs, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 4,55 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,20 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,91 (m, 3H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 435

Příklad 133

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(naftalen-2-yl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(naftalen-2-yl)-amid methansulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví, jak to bylo popsáno v příkladu 126, část A za použití sloučeniny, připravené v příkladu 132, část A a za použití 2-naftylbromidu místo methyljodidu. Výsledkem je produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,79 (m, 4H), 7,50 (m, 5H), 4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,26 (s, 3H),

3,04 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonylnaftalen-2-yl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Sloučenina z předchozího stupně A se převede na tuto látku postupem, popsáným v příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojené shodné frakce se lyofilizují, produkt se získá v pevné bílé formě.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,25 (bs, 2H), 9,12 (bs, 2H), 7,86 (m, 5H), 7,49 (m, 4H), 4,70 (m, 2H), 4,36 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,71 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 457.

Příklad 134

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(4,5-dichlorthiofen-2-sulfonyl)-benzylamin]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví jako v příkladu 125, část C za použití 4,5-dichlorthiofen-2-sulfonylchloridu místo tamže použité látky. Výsledkem je bílá pěna.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,08 (m, 2H).

B. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-benzylamid 4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 126 A, ale za použití amidu z části A tohoto příkladu místo tamže použité látky a za použití benzylbromidu místo methyljodidu. Výsledkem reakce je produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 4,56 (m, 2H), 4,40 (t, 1H), 4,37 (AB, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,90 (m, 2H).

C. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(4,5-dichlor-thiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Látka z předchozího stupně B Příkladu 134 se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,89 (m, 4H), 7,81 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,32 (AB, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,62 (m, 1H)
Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$)¹ = 543

Analýza:

vypočteno: 42,01 % C, 3,22 % H, 8,52 % N

nalezeno: 41,73 % C, 3,23 % H, 8,29 % N

Příklad 135

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamid kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 126, část A za použití [1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-benzylamidu kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové kyseliny místo tamže použité látky. Výsledkem reakce je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,79 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 4,87 (t, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Látka z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících shodných frakcí se takto připraví bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 8,85 (bs, 2H), 8,10 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,37 (AB, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 497$

Příklad 136

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-N-fenethylacetamidu

A. 2-{[1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-N-fenethylacetamid

Tato látka se připraví jako v příkladu 127, část C použitím fenethylaminu místo amoniaku. Výsledkem je bílá pěna jako produkt.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (m, 6H), 4,47 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (AB, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,28 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karnamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxy-naftalen-3-sulfonyl)-amino}\}$ -N-fenethylacetamidu

Sloučenina z předchozího stupně A příkladu 136 se převede na tuto látku postupem dle příkladu 125, část D. Surový produkt, se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 8,99 (bs, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 5H), 4,78 (t, 1H), 4,38 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB $(M+H)^+ = 620$.

Příklad 137

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(4,5-dichlorthiofen-2-sulfonylamino)}\}$ -N-benzylacetamidu

A. terc.-Butylester kyseliny 2- $\{[1-(5\text{-kvanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(4,5-dichlorthiofen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octové

Látka se připraví dle příkladu 128, část A za použití terc.-butylesteru kyseliny bromoctové místo methyljodidu, výsledkem reakce je produkt ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,42 (m, 3H), 3,89 (AB, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

B. Kyselina 2- $\{[1-(5\text{-kvanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(4,5-dichlorthiofen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octová

Z výše uvedeného terc.-butylesteru (viz část A tohoto příkladu) se 0,40 g (0,72 mmol) rozpustí v 15 ml methylen-dichloridu, přidá se 5 ml kyseliny trifluoroctové a po 2 hodinách se zahuštěním roztoku získá produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,32 (AB, 2H), 3,88 (AB, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

C. 2- $\{[1-(5\text{-Kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(4,5\text{-dichlorthiofen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-benzylacetamid

Tato sloučenina se připraví z produktu dle předchozího stupně B postupem dle příkladu 127, část C místo tamže použité látky, dále s tím, že se použije fenethylamin místo amoniaku. Výsledkem reakce je produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,50 (m, 3H), 7,25 (m, 5H), 4,45 (AB, 2H), 4,40 (f, 1H), 3,86 (AB, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,22 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(4,5\text{-dichlorthiofen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-benzylacetamidu

Postupem dle příkladu 125, část D se převede sloučenina z předchozího stupně C tohoto příkladu na výše uvedenou látku. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících shodných frakcí se získá produkt ve formě bílé pevné hmoty.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,22 (bs, 2H), 9,11 (bs, 2H), 8,56 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 4,79 (t, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,89 (AB, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 600$

Analýza:

vypočteno: 41,50 % C, 3,48 % H, 9,68 % N

nalezeno: 41,48 % C, 3,21 % H, 8,68 % N

Příklad 138

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxyaafalten-2-sulfonyl)-amino}\}$ -N-benzylamidu

A. $\hat{\Delta}$ - $\{[1-(5\text{-Kyanthiofen-3-ylmethyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -N-benzylacetamid

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 127, část C, ale s použitím benzylaminu místo amoniaku. Produktem reakce je bílá pěna.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{, 300MHz): } \delta$ 8,35(s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,23 (m, 9H), 4,40 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (AB, 2H), 3,36 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,31 (m, 2H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-marbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -N-benzylacetamidu

Sloučenina ze stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou látku použitím postupu, popsaného v příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií s eluováním gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmětná látka ve formě bílé pevné hmoty.

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 300 MHz)} \delta$ 8,80 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,87 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (m, 5H), 4,82 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,92 (m, 5H), 3,30 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 606

Příklad 139

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-ylmethyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -acetamidu

A. terc.-Butylester kyseliny 2- $\{[1-(4\text{-kyanthiofen-2-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octové

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 126, část A, ale za použití $[1-(4\text{-kyanthiofen-2-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amido}$ kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo tamže použité podobné látky a za použití terc.-butyl-esteru kyseliny bromoctové místo methyljodidu. Výsledkem reakce byl produkt ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

B. Kyselina 2- $\{[1-(4\text{-kyanthiofen-2-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octová.

Za použití sloučeniny ze stupně A tohoto příkladu se připraví tato uvedená látka postupem dle příkladu 127, část B.

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 500$

C. 2- $\{[1-(4\text{-Kyanthiofen-2-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -acetamid

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 127, část C, to za použití látky z předcházejícího stupně B. Produktem reakce je bílá pěna.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,80 (m, 5H), 7,28 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,64 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,72 (AB, 2H), 3,36 (AB, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluorooctové a 2- $\{[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -acetamidu

Sloučenina z předchozího stupně C tohoto příkladu se

převeďte na tuto látku postupem dle příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených vhodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,11 (bs, 4H), 8,48 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,53 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (AB, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 516

Analyza za předpokladu 1,75 mmol H_2O

vypočteno: 47,34 % C, 5,10 % H, 12,00 % N, 6,08 % Cl

nalezeno: 47,30 % C, 4,82 % H, 11,75 % N, 6,02 % Cl

Příklad 140

Methylester kyseliny 2- $\left\{ \left[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(5\text{-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -octové

A. Methylester kyseliny 2- $\left\{ \left[1-(5\text{-kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(5\text{-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -octové

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 126, část A, ale za použití $\left[1-(5\text{-kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]$ -amidu kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové místo tamže použité látky, jakož i za použití methylesteru kyseliny bromoctové místo methyljodidu. Výsledkem je produkt ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H).

B. Methylester kyseliny 2- $\left\{ \left[1-(5\text{-kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(5\text{-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -octové

Sloučenina z předchozího stupně A se převede na látku, uvedenou v nadpise, použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá připravovaná látka v pevné bílé formě.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 9,26 (bs, 2H), 9,18 (bs, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,30 (AB, 2H), 4,01 (AB, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB. $(\text{M}+\text{H})^+ = 555$

Příklad 141

Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3-(\text{S})-[(7\text{-aminonafthalen-2-sulfonyl})\text{-benzylamino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu

A. Sodná sůl kyseliny N-Cbz-7-aminoneftalen-2-sulfonové

Do suspenze 10,1 g (41,2 mmol) sodné soli kyseliny 7-aminonafthalen-2-sulfonové v 200 ml vody se za teploty místnosti přidá 3,29 g (82,4 mmol) pevného hydroxidu sodného, směs se míchá hodinu a po dalším přidání 11,8 ml (82,4 mmol) benzylesteru kyseliny chlormravenčí se vytvoří během 30 minut sraženina; směs se dále míchá 18 hodin, zahustí se ve vakuu a zbytek se rozmíchává 2 hodiny do 100 ml absolutního ethanolu. Pevný podíl se odsaje a vysuší, zahřívá se potom po přidání 100 ml 95%ního ethanolu 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem, po ochlazení na teplotu místnosti se pevný podíl odsaje a vysuší: 15,4 g sloučeniny, uvedené v nadpise.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41 (m, 5H), 5,18 (s, 2H).

B. N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonylchlorid

Z předchozí sodné soli (část A tohoto příkladu) se převede 15,4 g (40,7 mmol) ne výše uvedený chlorid, jak se to popisuje v příkladu 125, část B. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití gradientu hexan až 20% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Ve formě béžově zbarvené pevné látky se takto získá 5 g (13,3 mmol) připravované látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).

C. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví z hydrochloridu 4-3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu postupem dle příkladu 125, část C, ale za použití N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonylchloridu místo tamže použitého sulfonylchloridu. Surová připravená látka se čistí sloupcovou chromatografií za použití k eluování gradientu 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu; látka se izoluje v pevné formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (m, 7H), 6,05 (d, 1H), 5,20 (AB, 2H), 4,35 (AB, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

D. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-benzylamid N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny

V 10 ml dimethylformamidu se rozpustí 0,56 g (1,01 mmol) sloučeniny z předchozího stupně C, a po ochlazení roztoku na 0°C se přidá 42 mg (1,06 mmol) 60% ní disperze hydridu sodíku v minerálním oleji a roztok se míchá 20 minut. Dále se do reakční směsi přidá 0,18 g (1,06 mmol) benzylbromidu a reakční směs se míchá 20 minut při 0°C , 90 minut za teploty místnosti, načež se v dělicí nálevce zředí přidáním 100 ml ethylesteru kyseliny octové.

Organický roztok se promyje vodou, 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Surový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 25% až 50% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. V pevné formě se získá předmětná látka: 0,34 g (0,53 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (m, 8H), 7,25 (m, 5H), 5,19 (AB, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,39 (AB, 2H), 4,34 (AB, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,87 (m, 1H)-

E. Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-aminonafthalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Látka z předchozí části D tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu, jak to bylo popsáno v příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá tato předmětná látka v pevné bílé formě.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,04 (bs, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,35 (AB, 2H), 4,29 (AB, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,63 (m, 1H).

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 534$

Analyza za předpokladu 0,4 mol H_2O

vypočteno: 48,42 % C, 3,91 % H, 9,11 % N

nalezeno: 48,42 % C, 4,06 % H, 9,11 % N

Příklad 142

Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-aminonafthalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. $[1-(5\text{-Kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-S-yl})\text{-}$
methyramid N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny

Postupem, jak byl popsán v příkladu 141, část D, se připraví z $[1-(5\text{-kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S-yl})\text{-}$ amidu N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny výše uvedená látka, to za použití methyljodidu místo benzylbromidu. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 10% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu; výsledkem je pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,40 (m, 8H), 7,21 (s, 1H), 5,24 (AB, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,35 (AB, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,05 (m, 1H)

B. Sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(7\text{-aminonaftalen-2-sulfonyl})\text{-methyamin}] \text{-}2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu

Sloučenina z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou látku použitím postupu, popsaného v příkladu 125, část D. Surový získaný produkt se čistí vysokoslakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Spojením shodných frakcí s následným lyofilizováním se získá předmětná látka jako bílý pevný podíl.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,01 (bs, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,12 (ss, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,37 (AB, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAE $(\text{M}+\text{H})^+ = 458$

Analýza:

vypočteno: 43,80 % C, 3,88 % H, 10,21 % N

nalezeno: 43,40 % C, 3,75 % H, 10,00 % N

Příklad 143

Sůl dvou mol. kyseliny trifluorooctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-aminonaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -acetamidu

A. $\text{terc.-Butylester kyseliny 2-}\{[1-(5\text{-kvanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octové

Postupem dle příkladu 131, část D, se připraví tato látka z $[1-(5\text{-kvanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-amidu N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonové}$ za použití $\text{terc.-butylesteru kyseliny bromooctové}$ místo benzylbromidu . Čistěním sloupcovou chromatografií za použití gradientu 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu k eluování se izoluje produkt v pevné formě.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,01 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,92 (AB, 2H), 3m32 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

B. Kyselina 2- $\{[1-(5\text{-kvanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(N-Cbz-7-aminonaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octová

terc.-Butylester z předchozího stupně A se převede na tuto látku použitím postupu z příkladu 127, část B. Produkt se získá po azeotropní destilaci se směsí toluenu a methylen dichloridu jako bílá pěna, která se použije bezprostředně dále.

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 619$

C. Sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu 127, část C za použití produkt z předchozího stupně B tohoto příkladu místo tamže použité látky. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování směsí 2% methanolu, 50%

ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu, výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 6H), 5,63 (bs, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,43 (AB, 2H), 3,77 (AB, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).

D. Sůl dvou mol. kyseliny trifluorocetové a 2-[[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]- (7-aminonaftalen-2-sulfonyl)-amino]-acetamidu

Tato látka se připraví z produktu předchozího stupně C tohoto příkladu postupem dle příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluorocetové, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,00 (bs, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,38 (AB, 2H), 3,64 (AB, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 501.

Příklad 144

Sůl kyseliny trifluorocetové a 4-[3-(S)-6-amino-5-chlor-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu.

A. Sodná sůl kyseliny N-Cbz-6-aminonaftalen-2-sulfonové

Sloučenina se připraví postupem, jako v příkladu 141, část A, za použití sodné soli kyseliny 6-aminonaftalen-2-sulfonové místo odpovídajícího 7-aminoderivátu. Surový produkt se získá izolováním z 95%ního ethanolu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,06 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (m, 5H), 5,19 (s, 2H).

B. N-Cbz-6-Amino-5-chlornaftalen-2-sulfonylchlorid a N-Cbz-6-aminonaftalen-2-sulfonylchlorid

Sodná sůl z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na tuto sloučeninu postupem popsáným v příkladu 125, část B. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití k eluování gradientu hex_n až 10% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a výše uvedený 6-amino-5-chlorderivát se získá jako hlavní podíl získané běžově zbarvené reakční směsi.

¹H NMR (CDCl₃ - 300 MHz): δ 8,71 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (m, 5H), 5,30 (s, 2H).

Mol.hmotnost EI (M)⁺ = 409

Druhá látka, tedy N-Cbz-6-aminonaftalen-2-sulfonylchlorid se rovněž izoluje z výše uvedené reakční směsi jako méně podstatný podíl v pevné formě.

¹H (NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 5,30 (s, 2H)

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 376

C. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid N-Cbz-6-amino-5-chlornaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 125, část C za použití hydrochloridu 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitriku a N-Cbz-6-amino-5-chlor-naftalensulfonylchloridu místo tamže použitého chloridu. Surový produkt se čistí zahuštěním z ethylesteru kyseliny octové a izoluje se ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (CDCl₃? 300MHz): δ 8,61 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,39 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42 (AB, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(6-amino-5-chlor-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

Výsledný produkt z předchozího stupně C tohoto příkladu se převede na výše uvedenou látku použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,25 (bs, 2H), 9,13 (bs, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 4,34 (AB, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAV $(\text{M}+\text{H})^+ = 478$

Analyza za předpokladu 1,3 mol H_2O

vypočteno: 42,20 % C, 3,78 % H, 11,18 % N

nalezeno: 42,20 % C, 3,36 % H, 10,70 % N

Příklad 145

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

A. Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 141, část D z [1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu N-Cbz-6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonové kyseliny za použití methyljodidu místo benzylbromidu. Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,60 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Tato sloučenina se připraví z předchozího produktu části A tohoto příkladu použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové : bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,26 (bs, 2H), 9,06 (bs, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,36 (AB, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,73 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 492$

Analyza za předpokladu 1,3 mol H_2O

vypočteno: 43,89 % C, 4,10 % H, 11,13 % N

nalezeno: 43,90 % C, 3,71 % H, 10,62 % N

Příklad 146

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)]-(6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidu

A. terc.Butylester kyseliny 2-{[1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)]-(6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidu

Tato látka se připraví postupem dle příkladu 141, část D použitím [1-(5-kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)]-amidu N-Cbz-6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonové kyseliny ale za použití terc.-butylesteru kyseliny bromoctové místo benzylbromidu. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití eluovacího gradientu 5% až 10% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu: bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,63-8,40 (m, 2H), 8,30-7,75 (m, 3H), 7,60-7,30 (m, 5H), 7,28-7,12 (m, 2H), 5,31)5,08 (m, 2H), 4,89 -3,62 (m, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

B. Kyselina 2- $\{[1-(5\text{-kyanthiofen.3-ylmethyl})-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(N-Cbz-6-amino-5-chlornaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -octová

Sloučenina se připraví za použití terc.-butylesteru z části A tohoto příkladu, který se převede na tuto látku použitím postupu z příkladu 127, část B. Azeotropní destilací s toluenem se získá pěnovitý produkt k použití přímo dále.

C. 2- $\{[1-(5\text{-Kyanthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-N-Cbz-6-amino-5-chlornaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -acetamid

Za použití sloučeniny z předchozího stupně B tohoto příkladu a postupu z příkladu 127, část C se získá výše uvedená látka jako surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií za použití eluovacího gradientu 50% ethylesteru kyseliny octové až těžší látky s 2% methanolu v methylen dichloridu: získá se pevná bílá látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,63 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 5,37 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,78 (AB, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluorooctové a 2- $\{[1-(5\text{-marbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(6-amino-5-chlornaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -acetamidu

Výše uvedená látka ve stupni C tohoto příkladu se převede na zde uvedenou sloučeninu použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití gradientu k eluování 10% až

60% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny tri-fluoroctové Lyofilizováním spojených shodných frakcí se takto získá bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,25 (bs, 2H), 8,95 (bs, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,28 (bs, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,34 (AB, 2H), 3,62 (AB, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 615

Příklad 147

Dihydrochlorid 4-[3-(S)-6-aminonaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid N-Cbz-6-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny

Za použití postupu z příkladu 125, část C se připraví z hydrochloridu 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu a N-Cbz-6-aminonaftalen-2-sulfonylchloridu místo tamže použitého 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu výše uvedená látka ve formě surového produktu, který se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Výsledkem je pevná bílá látka.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (m, 7H), 5,98 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,40 (AB, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,08 (m, 1H)

B. Dihydrochlorid 4-[3-(S)-(6-aminonaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

Za použití sloučeniny z předchozího stupně A tohoto příkladu se připraví výše uvedená látka postupem dle příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80%

acetonitrilu ve vodě, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,32 (bs, 2H), 8,99 (bs, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,35 (AB, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 444

Příklad 148

Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Postupem dle příkladu 125, část C se připraví tato látka z hydrochloridu 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu místo tamže použité látky. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 20% ethylesteru kyseliny octové v methylen-dichloridu, vzniká pevná bílá látka.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,44 (bs, 1H), 4,59 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu

Sloučenina z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na tuto látku postupem, popsáním v příkladu 125, část D. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá

bílá pevná látka.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,76 (m, 1H)

Mol.hmotnost $(\text{M}+\text{H})^+ = 459$

Příklad 149

Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[7-methoxynaftalen-2-sulfonyl]-methylamino}-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví jako v příkladu 125, část A, ale za použití [1-(5-kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny místo tamže použitého isomeru.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (dd, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,60 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Tato látka se připraví ze sloučeniny předchozího stupně A tohoto příkladu použitím postupu z příkladu 125, část D. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním odpovídajících shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,20 (bs, 2H), 8,82 (bs, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,61 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 473$

Příklad 150

Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(5-Kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-ylbenzylamid] 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 126, část A, to za použití [1-(5-kyanthiofen-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené dle příkladu 148, část A a za použití benzylbromidu místo methyljodidu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 4,55 (m, 4H), 4,26 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

Výše uvedená sloučenina ze stupně A tohoto příkladu se převede na tuto látku, jak je to popsáno v příkladu 125, část D. Surový reakční produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,22 (bs, 2H), 9,05 (bs, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,15 ((d, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,19 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 549$.

Příklad 151

Methylester kyseliny [Amino-¹³4-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-yl}-methylen]-karbamové

A. Sůl kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny {amino-[4-[3-(S)-7-methoxynaftalen-2-sulfonyl]-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-yl}-methylen - karbamové

Do roztoku 0,7 g (1,20 mmol) soli kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu v 12 ml methylen dichloridu a 1 ml dimethylformamidu se přidá po vyhlazení na 0°C 0,42 g (4,2 mmol) N-methylpiperidinu a 0,12 g (1,26 mmol) methylesteru kyseliny chlormravenčí. Po 30ti minutách se roztok zředí ethylesterem kyseliny octové, organický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, a po vysušení bezvodým síranem hořečnatým, a filtraci se filtrát zahustí. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Výsledkem je bílá pevná látka.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,58 (bs, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,32 (AB, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ = 531

Analyza za předpokladu 1,75 mmol H₂O

vypočteno: 46,22 % C, 4,54 % H, 8,29 % N

nalezeno: 46,00 % C, 4,02 % H, 7,93 % N

Příklad 152

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-N-hydroxykarboxamidinu

A. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-N-hydroxykarboxamidinu

Do roztoku 0,48 g (1 mmol) [1-(5-kyanthiofen-3-ylmet-hyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramidu v 10 ml ethanolu se přidá 0,11 g (1,54 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a 0,25 g (2,5 mmol) triethylaminu, roztok se vyhřeje do varu pod zpětným chladičem, po hodině zahřívání se zahustí asurový produkt této reakce se čistí vysokotlakovou kapalinovou chro-matografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofi-lizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,75 (bs, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,87 (bs, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 489$

Analýza za předpokladu 1,75 μmol H_2O

vypočteno: 45,64 % V, 4,53 % H, 8,84 % N

nalezeno: 45,33 % C, 4,05 % H, 8,36 % N

Příklad 153

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrroli-din-1-ylmethyl)-pyridin-2-karbonitrilu

A. 2-Kyan-4- $\left\{[(\text{terc}, \text{butyldimethylsilyl})\text{-oxy}]\text{-methyl}\right\}$ -pyridin

Látka se připraví postupem, popsáním v J.Heterocycl. Chem. 30, 631 (1993). Získaný surový zbytek se čistí sloup-covou chromatografií za eluování gradientem 5% až 20% ethyl-estwru kyseliny octové v hexanu: výsledkem je žlutý olej.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,66 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

B. 2-Kyan-4-(hydroxymethyl)-pyridin

Roztok 10,1 g (40,5 mmol) sloučeniny z předchozího stupeň A v 200 ml bezvodého methanolu se míchá 18 hodin s

12 g iontoměničové pryskyřice Dowex-50W-H⁺, předem promyté methanolem; po filtraci se podíl na filtru promyje dvakrát methanolem, organické roztoky se spojí, vše se zahustí ve vakuu a získaný surový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu 1 : 1; ve formě oleje se takto izoluje 4,82 g (35,9 mmol) aloučeniny, jak je uvedena v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,70 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,87 (d, 2H), 2,31 (bs, 1H).

C. 2-Kyan-4-(brommethyl)-pyridin

Do roztoku 11,3 g (43,1 mmol) trifenylfosfinu v 280 ml methyldichloridu se přikapává za teploty 0°C 6,88 g (43,1 mmol) bromu, za uvedené teploty se reakční směs dále míchá 30 minut, vnese se do ní 4,82 g (35,9 mmol) 2-kyan-4-(hydroxymethyl)-pyridinu a takto připravená reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Zředí se methyldichloridem, roztok se promyje dvakrát vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se filtrát zahustí. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 20% až 30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu, výsledkem je 6,40 g (32,5 mmol) oleje.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8,75 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,49 (s, 2H).

D. terc.-Butylester kyseliny [1-(2-kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové

Sloučenina se připraví postupem dle příkladu 122, část F z terc.-butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-karbamové za použití 2-kyan-4-(brommethyl)-pyridinu místo takže použitého karbonitrilu. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití eluovacího gradientu 25% až 50% ethylesteru kyseliny octové v methyldichloridu, výsledkem je pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,69 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,42 (bs, 1H), 4,57 (AB, 2H), 4,22 m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-karbonitrilu

Do roztoku 3,34 g (10,6 mmol) esteru z předchozího stupně D v 50 ml methylenchloridu se přidá 5 ml kyseliny trifluoroctové, reakční směs se míchá 18 hodin, potom se zahuštěním izoluje 3,40 g (10,3 mmol) výše uvedené látky ve formě bílé pěny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 7,90 (d, 1H), 7,70 (bs, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,78 (AB, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).

Příklad 154

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu

A. [1-(2-Kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví postupem jako v příkladu 125, část B za použití soli kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karbonitrilu místo tamže použitého hydrochloridu. Surový produkt se čistí chromatografickým sloupem za eluování gradientem 25% až 50% ethylesteru kyseliny octové a methylenchloridu, látka se získá v pevné bílé formě.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,60 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,47 (2B, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu

Roztokem 0,22 g (0,30 mmol) sloučeniny z předchozího stupně A tohoto příkladu v 10 ml směsi pyridinu a triethylaminu (10 : 1) se probublává po dobu 5 minut sirovodík, bledě zelený roztok se míchá 18 hodin, zahustí se ve vakuu a zbytek se zředí acetonem, Zahuštěním se izoluje surový thioamid. K roztoku tohoto thioamidu v 10 ml acetonu se přidá 1 ml (16 mmol) methyljodidu, reakční směs se zahřívá hodinu do varu pod zpětným chladičem, po ochlazení na teplotu místnosti se zahuštěním ve vakuu získá hydrojodid surového thioamidátu. Po rozpuštění této látky v 10 ml methanolu a přidání 0,15 g (1,9 mmol) octanu amonného se reakční směs zahřívá 2 hodiny do varu pod zpětným chladičem a po ochlazení na teplotu místnosti míchá ještě po dobu noci. Zahuštěním ve vakuu se izoluje surová amidinová sůl. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 15% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se izoluje 0,10 g (0,18 mmol) sloučeniny, uvedené v nadpise ve formě bílé amorfnní hmoty.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,51 (bs, 2H), 9,40 (bs, 2H), 8,73 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,49 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,84 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 454

Příklad 155

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamind]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

A. [1-(2-Kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-benzylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví, jak to bylo popsáno v příkladu 141, část D, ale za použití [1-(2-kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny místo tamže použitého amidu. Surový získaný produkt

se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem, methylenchlorid až 3% methanolu v methylenchloridu a látka, uvedená v nadpise, se získá v amorfní bílé formě.

^1H NMR (CDCl_3 300 MHz): δ 8,66 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,98 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (m, 7H), 4,47 (AB, 2H), 4,45 (AB, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

Látka, připravená v předchozím stupni A se převede na tuto sloučeninu postupem popsáným v příkladu 154, část B. Surový produkt reakce se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 300 MHz): δ 9,50 (bs, 2H), 9,29 (bs, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 4,44 (AB, 2H), 4,42 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,80 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 544$

Příklad 156

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu.

A. [1-(2-Kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví postupem dle příkladu 141,

část D za použití [1-(2-kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové a dále methyljodidu místo benzylbromidu. Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 20% až 40% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu a výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,65 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,47 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

Na tuto látku se převede postupem, posaným v příkladu 154, část B, [1-(2-kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se takto připraví bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,54 (bs, 2H), 9,31 (bs, 2H), 8,74 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 1H)

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 468$

Příklad 157

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

A. [1-(2-Kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové kyseliny

Uvedená sloučenina se připraví, jak je to popisováno v příkladu 125, část C za použití soli kyseliny trifluoroctové a 4-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyridin-2-karbonitrilu a 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylchloridu místa tamže použitých složek. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 25% až 50% ethylesteru kyseliny octové v methylen dichloridu, výsledkem je bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,67 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,49 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu

Produkt z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na tuto sloučeninu postupem, popsáním v příkladu 154, část B. Surový reakční produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,51 (bs, 2H), 9,42 (bs, 2H), 8,78 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,72 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 478$

Analyza za předpokladu 1,4 mol H_2O

vypočteno: 42,81 % C, 3,89 % H, 11,35 % N

nalezeno: 42,82 % C, 3,30 % H, 10,84 % N

Příklad 158

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

A. [1-(2-Kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamid 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví postupem popsáným v příkladu 141, část D za použití [1-(2-kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové, ale za použití methyljodidu místo benzylbromidu. Surový produkt se čistí chromatografickým na sloupci za eluování gradientem 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Výsledkem je bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,66 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,47 (AB, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

Látka z předcházejícího stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem, popsáným v příkladu 154, část B. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,52 (bs, 2H), 9,34 (bs, 2H), 8,74 (d, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,03 (m, 1H),

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 493.

Příklad 159

Sůl kyseliny trifluorooctové a 2- $\left\{ \left[1-(2\text{-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -acetamidu

A. $\text{terc.-Butylester kyseliny } 2-\left\{ \left[1-(2\text{-kvanpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -octové

Tato sloučenina se připraví postupem podle příkladu 141, část D z $\left[1-(2\text{-kvanpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]$ -amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, ale za použití terc.-butylesteru kyseliny bromooctové místo benzylbromidu. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu, výsledkem je bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 8,66 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,49 (AB, 2H), 3,99 (AB, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

B. Kyselina 2- $\left\{ \left[1-(2\text{-kvanpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -octové

Látka z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na tuto sloučeninu postupem, popsáním v příkladu 127, část B. Azeotropní destilací s toluenem se izoluje produkt ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3, 300 \text{ MHz): } \delta$ 9,61 (bs, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,59 (AB, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,31 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 495$

C. 2- $\left\{ \left[1-(2\text{-kvanpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -acetamid.

Sloučenina se připraví podobně jak v příkladu 127, část C, ale za použití látky z části B tohoto příkladu, Surový produkt se získá zahuštěním extraktu v ethylesteru kyseliny octové: bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,73 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,45 (bs, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,57 (AB, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (AB, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,42 (m, 1H).

D. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{ \left[1-(\text{karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -acetamidu

Tato sloučenina se připraví z produktu předchozího stupně C použitím postupu z příkladu 154, část B. Surový reakční produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,52 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 (bs, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (AB, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).
Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 511$.

Příklad 160

Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\left\{ \left[1-(2\text{-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl} \right]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino} \right\}$ -N-fenethylacetamidu.

A. 2- $\{[1-(2\text{-Kyanpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)}\}$ -N-fenethylacetamid.

Sloučeníha se připraví postupem z příkladu 127, část C za použití kyseliny 2- $\{[1-(2\text{-kyanpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ octové a za použití fenethylaminu místo roztoku amoniaku. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 50% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu až směsí 2% methanolu, 50% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Výsledkem je bílá pevná látka.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,70 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (m, 7H), 7,11 (d, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,31 (bs, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (AN, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(2\text{-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]\text{-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}\}$ -N-fenethylacetamid.

Látka z předchozího stupně A se převede na tuto sloučeninu použitím postupu z příkladu 154, část B. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá předmětná látka v pevném bílém stavu.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,52 (bs, 2H), 9,37 (bs, 2H), 8,75 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 4,51 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (AB, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 615$

Příklad 161

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

A. [1-(2-Kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)]-thiofen-3-ylmethylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví dle postupu z příkladu 141, část D za použití [1-(2-kyanpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a dále za použití 3-brommethylthiofenu místo benzylbromidu. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 25% ethylesteru kyseliny octové v methylenchloridu. Jako bílá látka se získá očekávaný produkt.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,65 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,49 (AB, 2H), 4,45 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu

Produkt z předchozího stupně A tohoto příkladu se převede na výše uvedenou sloučeninu postupem, použitým v příkladu 154, část B. Surový produkt reakce se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluoroctové, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá pevná bílá látka.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,43 (bs, 2H), 9,17 (bs, 2H), 8,66 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,30 (AB, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Mol.hmotnost EAB (MnH)⁺ = 550

Příklad 162

Sůl kyseliny trifluorooctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxyhaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. [1-(2-Kyanthiofen-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-thiofen-3ylmethylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato sloučenina se připraví z 0,51 g (1,16 mmol) [1-(2-kyanthiofen-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, jak se to popisuje v příkladu 126, část A, to za použití 3-brommethylthiofenu místo methyljodu. Surový reakční produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování směsí s obsahem 60% ethylesteru kyseliny octové v hexanu. Výsledkem je látka složení, uvedeného v nadpise, bílá pevná látka, výtěžek 0,18 g (0,33 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,13 (s, 4H), 7,05 (d, 1H), 4,2-4,6 (2AB, 4H), 4,44 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 538

B. Sůl kyseliny trifluorooctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Postupem, popsaným v příkladu 125, část D, se převede 0,18 g (0,33 mmol) sloučeniny ze stupně A tohoto příkladu na výše popsanou látku. Surový produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 25% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti 0,1% kyseliny trifluorooctové, lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,083 g (0,12 mmol) výše uvedené pevné bílé látky.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,43 (2 AB, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 555

Analyza za předpokladu 1 mol H_2O

vypočteno 48,97 % C, 4,26 % H, 8,16 % N

nalezeno 48,80 % C, 4,34 % H, 7,88 % N

Příklad 163

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[4-(6-nitro-2-chlorfenoxy)-benzensulfonyl]-amino}-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

A. 4-{3-(S)-[4-(6-Nitro-2-chlorfenoxy)-benzensulfonyl]-amino}-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karbonitril

Tato látka se připraví použitím postupu z příkladu 125, část C z 0,36 g (1,4 mmol) hydrochloridu 4-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-karbonitrilu, 0,63 g (1,8 mmol) 4-(6-nitro-2-chlorfenoxy)-benzensulfonylchloridu a 0,57 g (5,7 mmol) triethylaminu. Po 18 hodinách se reakční směs zředí přidáním methylenchloridu a 0,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, po oddělení obou vrstev se organická vysuší bezvodým síranem sodným a po filtraci se filtrát zahustí. Triturováním surového produktu s etherem se získá tek ve formě bílé pěny 0,72 g (1,35 mmol) látky, uvedené v nadpise.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,03 (d, 1H), 7,91 (dd, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,42 (AB, 2H), 4,11 (t, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H)⁺ 533, 535

B. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[4-(6-nitro-2-chlorfenoxy)-benzensulfonyl]-amino}-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu

Postupem, popsaným v příkladu 125, část D, se převede 0,408 g (0,75 mmol) sloučeniny z předchozího stupně A na látku výše uvedeného složení. Surový získaný produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% acetonitrilu ve vodě až 100 % acetonitrilu, vždy s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové, Lyofilizováním

odpovídajících shodných frakcí se izoluje takto 0,22 g 0,33 mmol) látky, jak je uvedena v nadpise, bílá, pevná látka.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,04 (d, 1H), 7,92 (dd, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,48 (AB, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,85 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 550, 552$

Příklad 164

Sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-karboxamidinu

A. 5-Brommethylethylfuran-2-karbonitril

v 75 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 1,12 g (9,1 mmol) 5-hydroxymethylethylfuran-2-karbonitrilu a po přidání 2,9 g (11,06 mmol) trifenylofosfinu a 3,78 g (11,4 mmol) tetrabrommethanu se reakční směs míchá za teploty místnosti 18 hodin. Běžným zpracováváním se izoluje 1,45 g (7,8 mmol) připravované sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,04 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,43 (s, 2H)

B. Hydrochlorid 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-furan-2-karbonitrilu

K roztoku 1,56 g (7,8 mmol) terc.-butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové v 80 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu (5 : 1) se přidá 3,23 g (16 mmol) 5-brommethylethylfuran-2-karbonitrilu a 0,32 g (8 mmol) 60%ní suspenze hydridu sodíku za použití postupu z příkladu 122, část F. Po skočeném přidávání se teplota reakční směsi nechá vystoupit na 20°C, po 5 hodinách se rozloží přidáním nasyceného roztoku chloridu sodného. Po vytřepání do ethylesteru kyseliny octové se organický roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se filtrát zahustí.

Surový získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování gradientem 40% až 80% ethylesteru kyseliny octové v hexanu a získá se tak 2,38 g (7,8 mmol) terc.-butylesteru kyseliny [1-(5-kyanfuran-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové ve formě pevné bílé látky. Z tohoto podílu se 1,28 g (4,2 mmol) zpracují dle popisu z příkladu 122, část G; vznikne tak 1,1 g (4,55 mmol) látky, uvedené v nadpise.

^1H NMR ($\text{D}_2\text{SO}-d_6$, 300 MHz): δ 8,73 (bs, 3H), 7,45 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Mol.hmotnost EI = 205

C. [1-(2-Kyanfuran-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S-yl)-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Tato látka se připraví postupem z příkladu 125, část C použitím 1,1 g (4,55 mmol) hydrochloridu 5-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-furan-2-karbonitrilu a 1,52 g (5,5 mmol) 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Po 16 hodinách se roztok zředí přidáním methylandichloridu, organická oddělená vrstva se promyje 0,5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, po cysušení bezvodým síranem sodným a filtraci se filtrát zahustí. Surový takto získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování 10% ethylesteru kyseliny octové v methylandichlorodu, ve formě pevné bílé látky se získá tak 0,88 g (2,07 mmol) látky, uvedené v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

Mol.hmotnost EI (M) $^+$ = 425

D. Sůl kyseliny trifluorooctové a 5-[2-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-karboxamidinu

Postupem, popsaným v příkladu 125, část D se převede 0,355 g (0,83 mmol) látky z předchozího stupně C na výše uvedenou sloučeninu se ziskem 0,355 g (0,83 mmol). Surový produkt reakce se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 10% acetonitrilu ve vodě až 100 % acetonitrilu vždy s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se takto připraví výše uvedená sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 0,365 g (0,628 mmol).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Mol.hmotnost FAB (M+H) $^+$ = 443.

Analyza za předpokladu 1,5 mol H_2O

vypočteno: 47,34 % C, 4,49 % H, 9,61 % N

nalezeno: 47,25 % C, 4,05 % H, 9,13 % N

Příklad 165

Sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-karboxamidinu

A. 4-Hydroxymethylfuran-2-karbonitril

Do roztoku 9,68 g (98,7 mmol) furan-3-ylmethanolu v 150 ml tetrahydrofuranu se po vychlazení na -78°C přidává během hodiny 65 ml 1,6 M roztoku n.butyllithia s následným přidáváním 86 ml 1,3 M roztoku s-butyllithia po 4 hodiny. Dále se vnese 29 g (114 mmol) jodu v 250 ml tetrahydrofuranu a teplota roztoku se nechá pomalu vystoupit na 20°C . Reakční směs se míchá po dobu noci, zředí se etherem, promyje se roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Zahuštěním filtrátu a chromatografickým přečistěním (30% ethylesteru kyseliny octové v hexanu) se získá 13,7 g (61,2 mmol) temně červeného oleje, znečistěného furan-3-ylmethanolem. Tato látka se zpracovává jako v příkladu 122, část C, surový produkt se chromatografuje ze sluování 30 až 40% ethylesteru kyseliny octové v hexanu.

Výsledkem je 1,25 g (10,1 mmol) čisté látky složení, uvedeného v nadpise.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,53 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,56 (s, 2H).

Mol.hmotnost EI $M^+ = 123$

B. 3-Brommethylyfuran-5-karbonitril

Sloučenina se připraví jako v příkladu 122, část D s touto změnou, že se použije 1,24 g (10,1 mmol) 4-hydroxymethylyfuran-2-karbonitrilu místo tamže použitého derivátu thiofenu. Výtěžek: 0,78 g (3,9 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,59 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,30 (s, 2H).

Mol.hmotnost EI, $M^+ = 185/187$

C. 4-(3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-furan-2-karbonitril

Do roztoku 0,78 g (3,9 mmol) terc.-butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové v 40 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu (5 : 1) se přidá 0,73 g (3,9 mmol) 3-brommethylyfuran-5-karbonitrilu a 0,10 g (4,2 mmol) 60% disprze hydridu sodíku to za použití postupu z příkladu 122 část F. Po vytemperování roztoku na teplotu místnosti se běžným zpracováním s následnou chromatografií (5-10% methanolu v methylenchloridu) získá ve formě bílé pevné látky 1,05 g (7,8 mmol) terc.-butylesteru kyseliny [1-(2-kyan-furan-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové ve formě bílé pevné látky. Dalším působením 0,844 g (4,22 mmol) trimethylsilyljodidu s následným uvolněním báze na prýskyřici Amberlit v hydroxylovém cyklu se získá 0,926 g (4,51 mmol) sloučeniny uvedené v nadpise.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,36 (AB, 2H), 3,72 (t, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

D. $\left[1-(2\text{-Kyanfuran-4-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right]\text{-amid } 5\text{-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonové kyseliny}$

Tato látka ve výtěžku 0,25 g (0,56 mmol) se připraví použitím postupu z příkladu 125, část C z 0,39 g (1,39 mmol) 5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylchloridu a 0,25 g (1,22 mmol) 3-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-furan-2-karbonitrilu.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,45 (d, 1H), 5,78 (bs, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

E. Sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\left[3\text{-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo(b)thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\right]\text{-furan-2-karboxamidinu}$

Použitím postupu z příkladu 125, část D se převede 0,24 g (0,53 mmol) produktu z předchozího stupně D na látku, uvedenou v nadpise. Surový reakční produkt se čistí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za eluování gradientem 20% až 80% acetonitrilu ve vodě za přítomnosti vždy 0,1% kyseliny trifluoroctové. Lyofilizováním spojených shodných frakcí se získá 0,12 g (0,2 mmol) bílé pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 9,21 (bs, 2H), 9,10 (bs, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 4,19 (AB, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,63 (m, 1H).

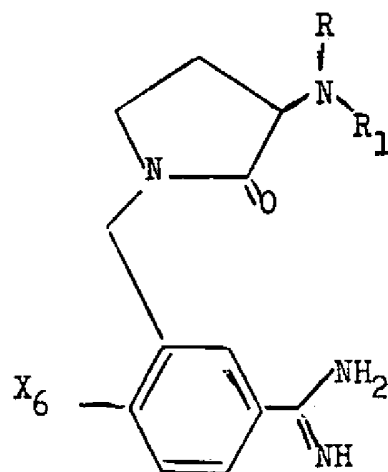
Mol.hmotnost FAB $(\text{M}+\text{H})^+ = 467$

Analyza za předpokladu 1,6 mol H_2O

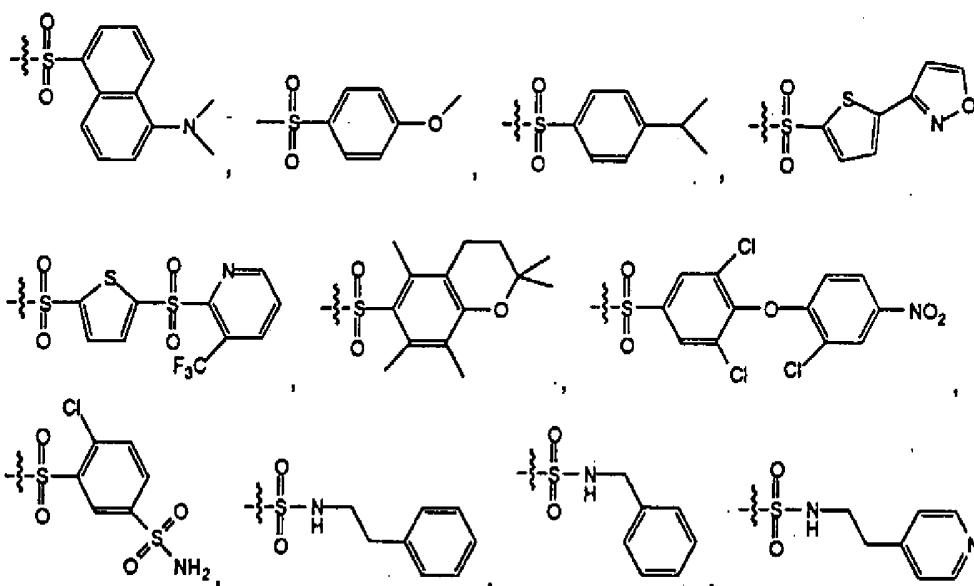
vypočteno: 41,48 % C, 3,81 % H, 9,21 % N

nalezeno: 41,51 % C, 3,41 % H, 8,84 % N

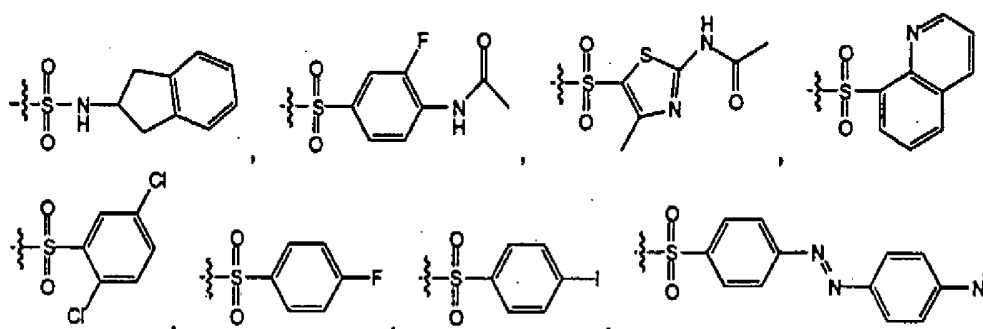
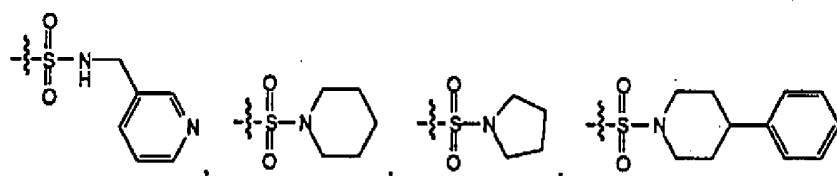
Další sloučeniny, připravené dle výše popisovaných postupů zahrnují látky, odpovídající obecnému vzorci



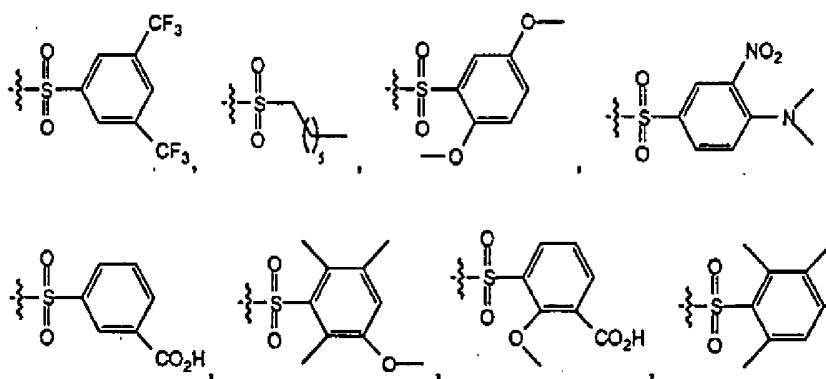
kde R znamená vodík, skupinu methylovou, aralkylovou, heteroaralkylovou, $HOOCCH_2-$, $HOC(O)-CH_2-$, $H_2NC(O)CH_2-$, (aralkyl)- $HNC(O)CH_2$ nebo (heteroaralkyl) $HNC(O)CH_2-$, X_6 znamená vodík nebo amino-skupinu a R_1 je zvoleno z dále uvedených struktur:

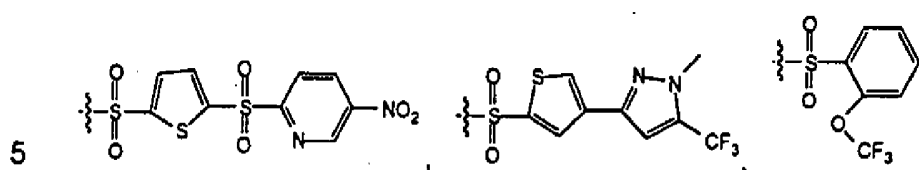
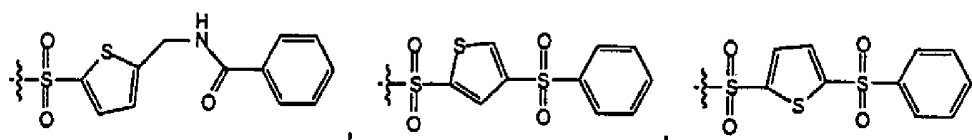
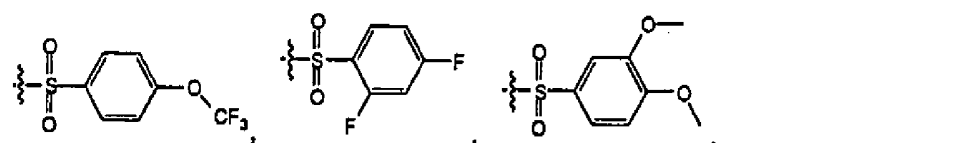


5

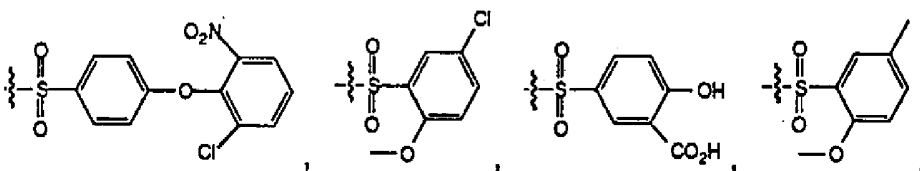
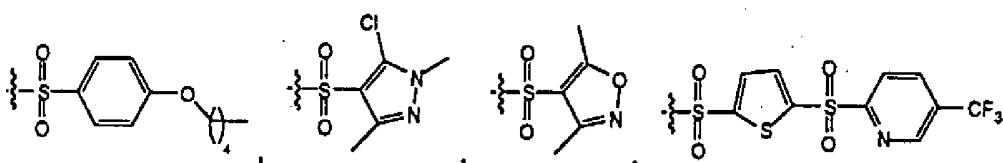


10

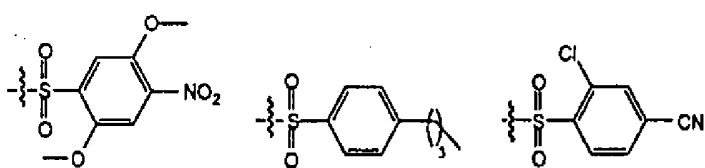
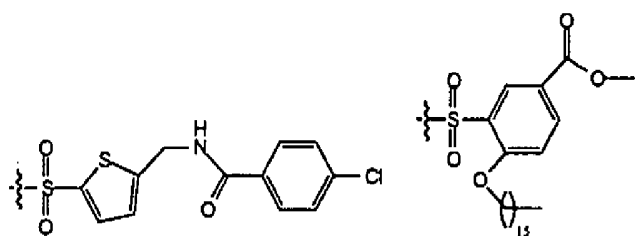
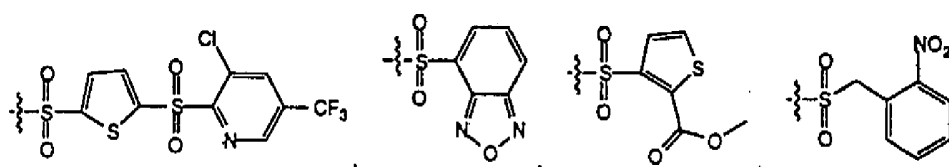




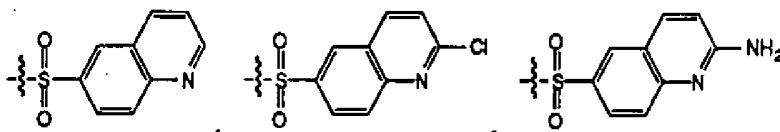
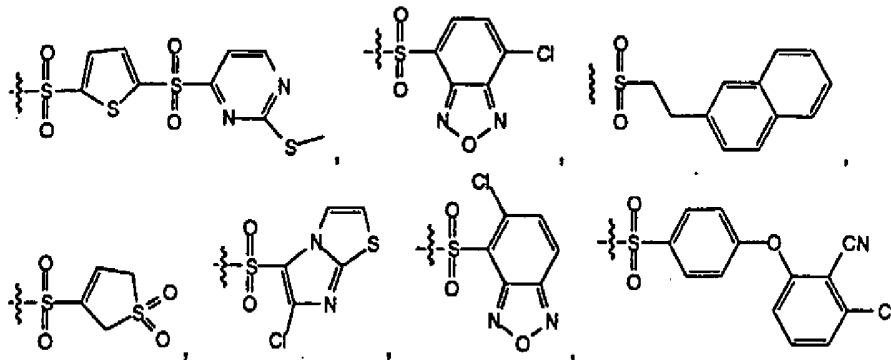
5



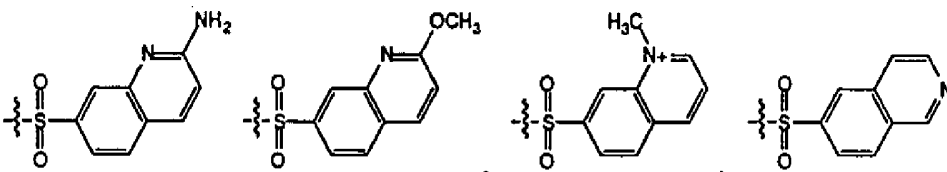
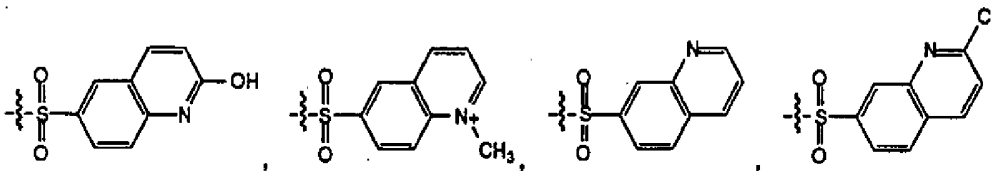
10



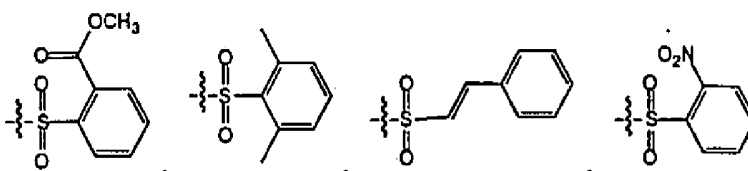
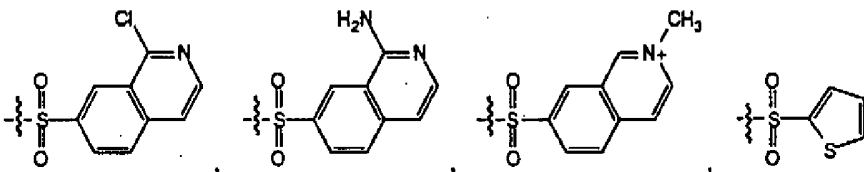
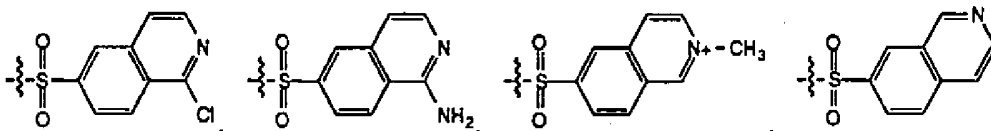
15



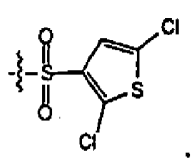
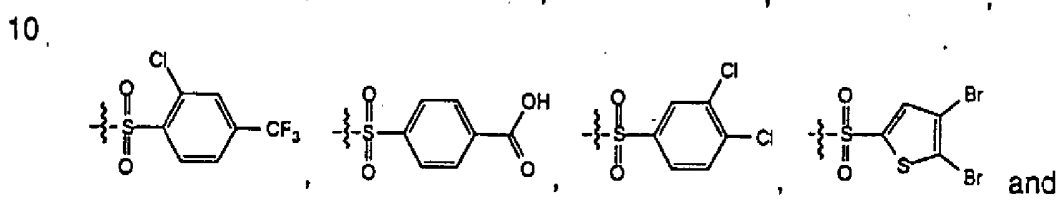
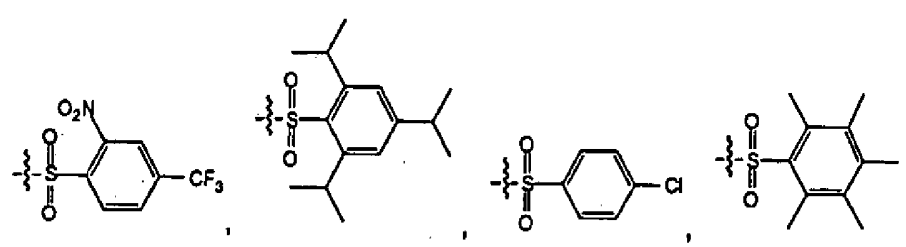
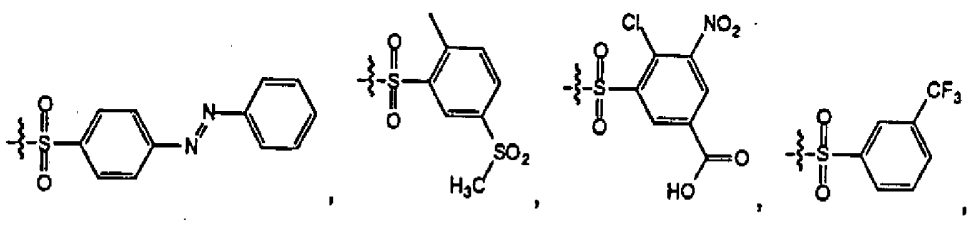
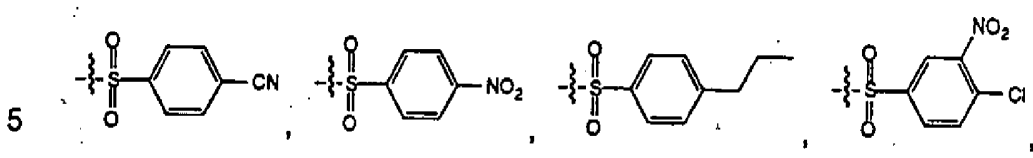
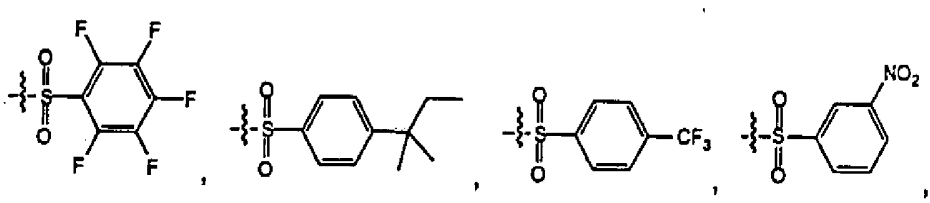
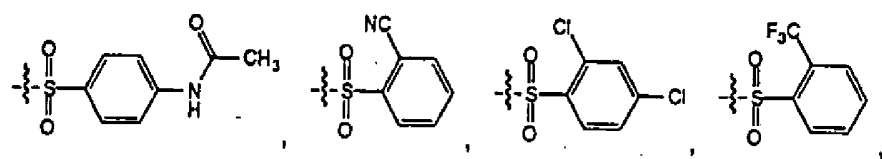
5



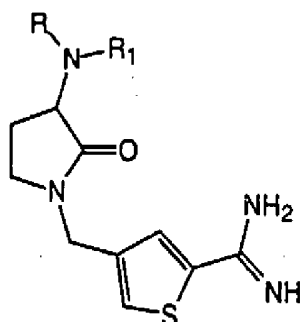
10



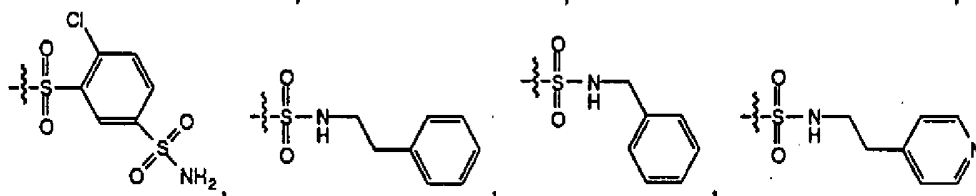
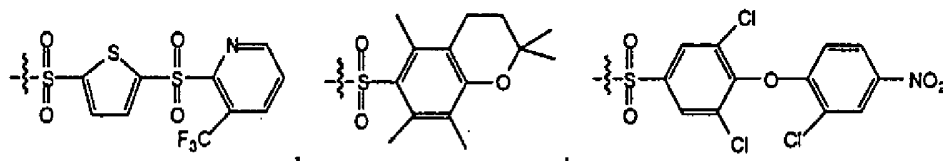
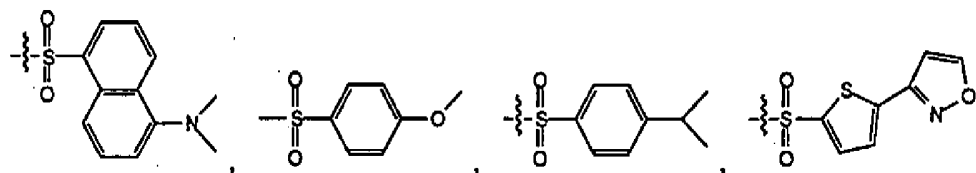
15



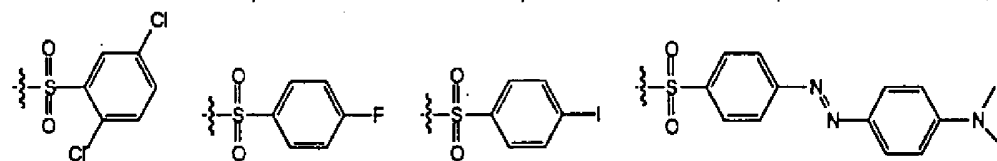
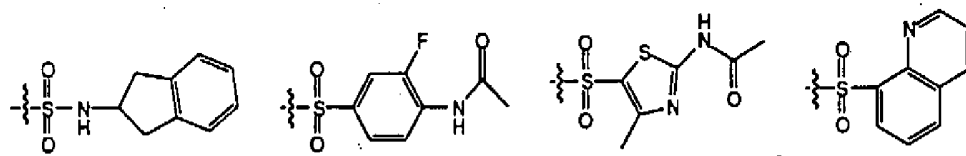
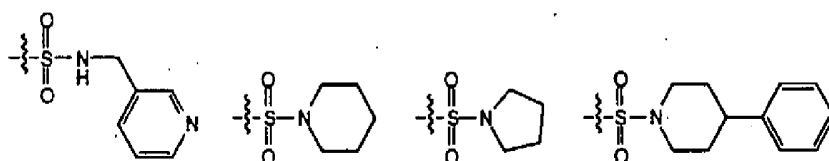
Další sloučeninym připravené dle tohoto vynálezu, zahrnují ty s dále uvedenými strukturami



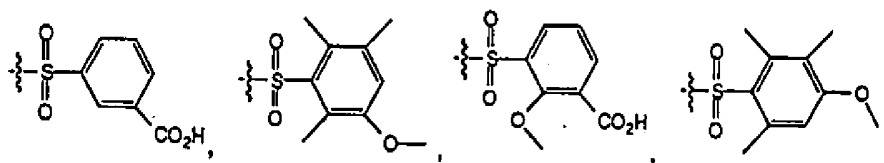
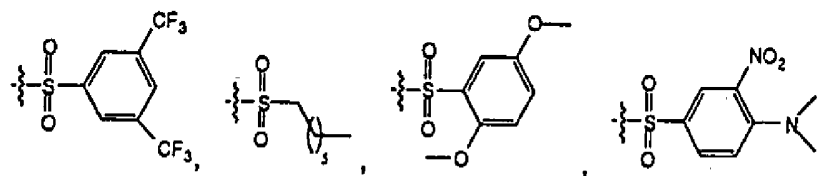
kde R znamená vodík, skupinu methylovou, aralkylovou, hetero-
aralkylovou, $\text{HOCCG}_2\text{-HOC(O)CH}_2\text{-}$, $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2\text{-}$, $(\text{aralkyl})\text{HNC(O)CH}_2\text{-}$
nebo $(\text{heteroaralkyl})\text{-HNC(O)CH}_2\text{-}$ a R_1 je zvoleno ze skupin
dále uvedených vzorců



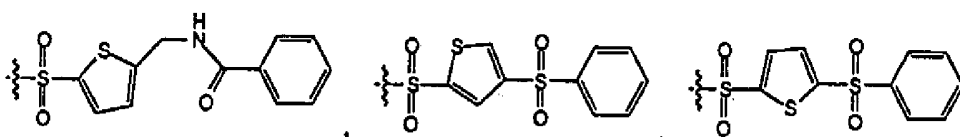
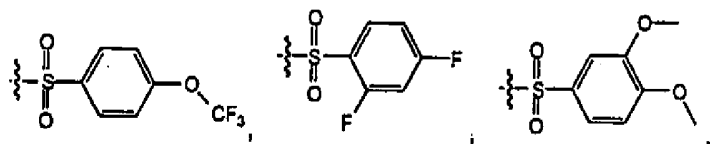
10



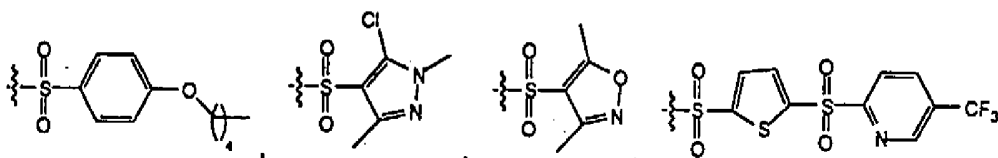
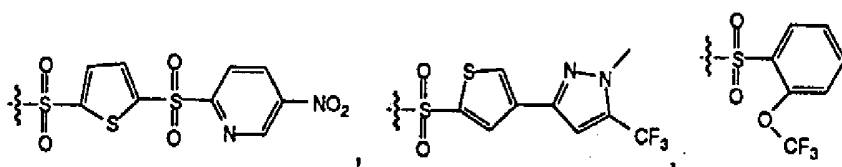
15



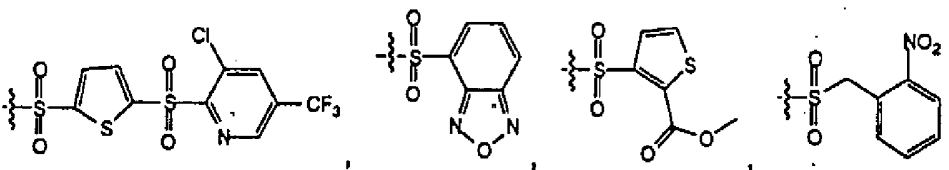
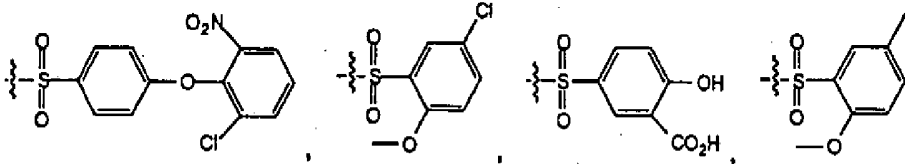
5

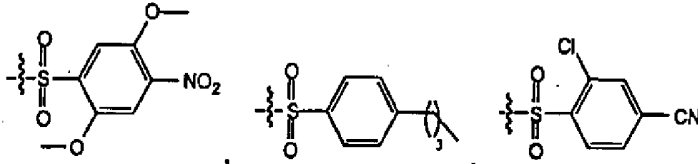
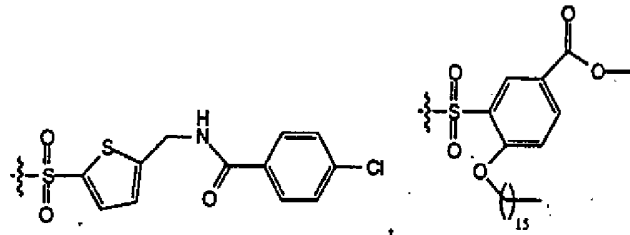


10

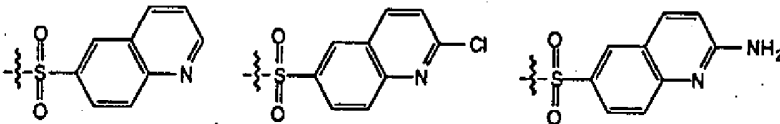
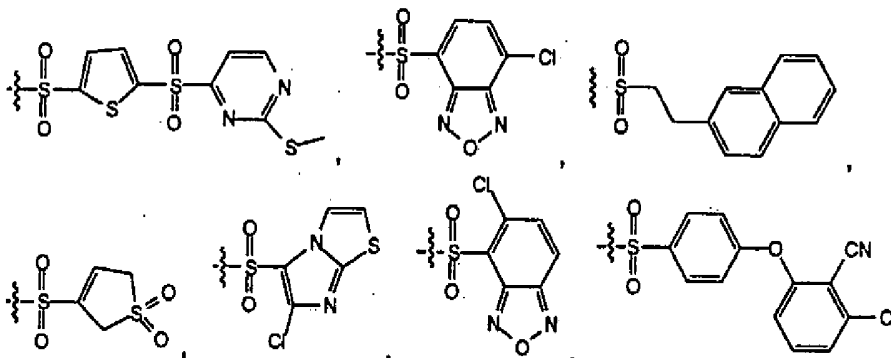


15

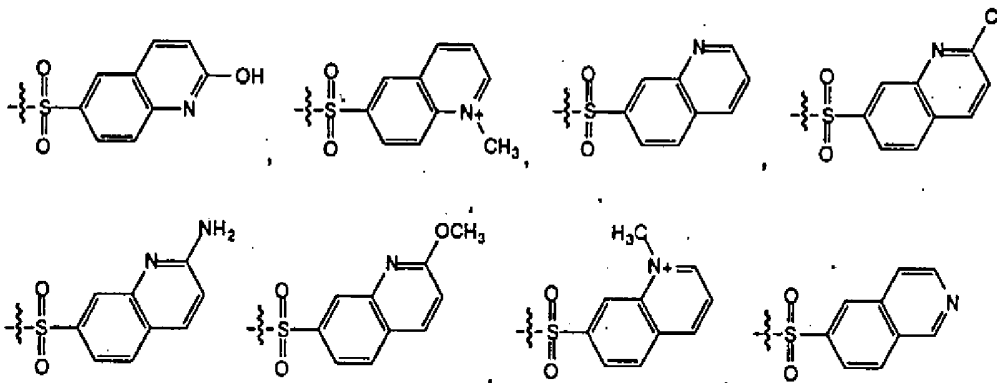




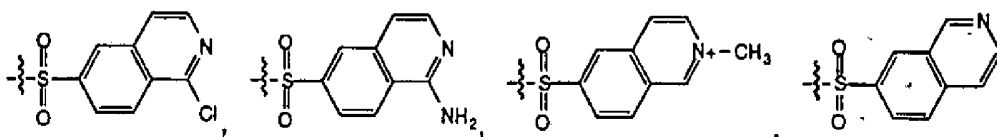
5

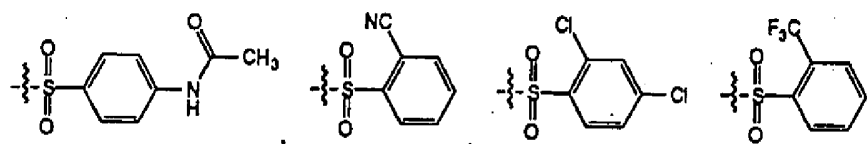
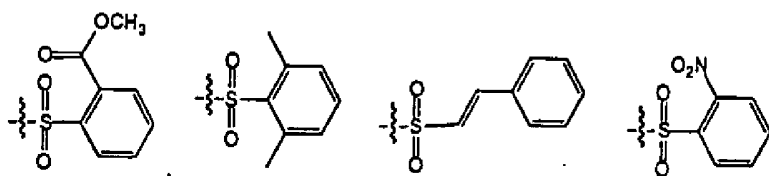
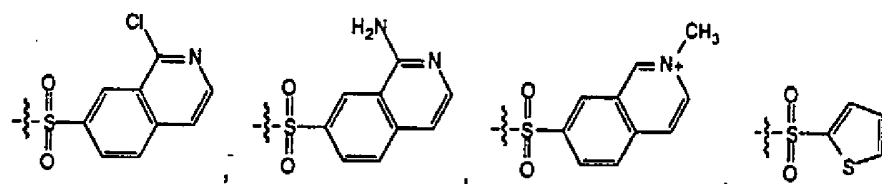


10

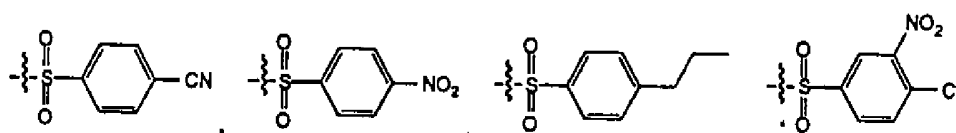
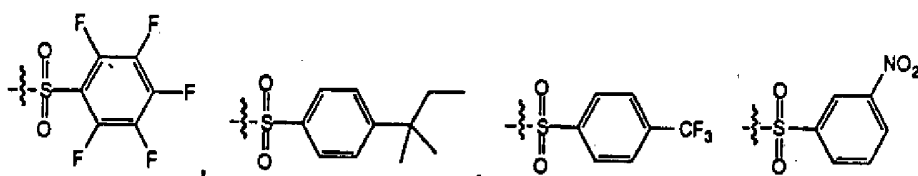


15

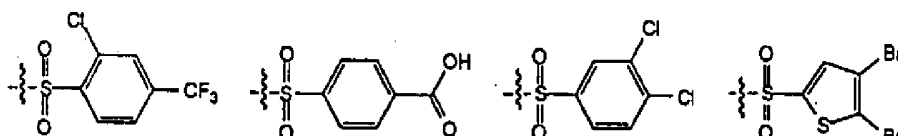
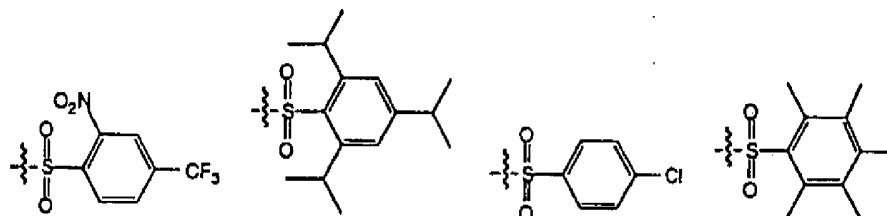
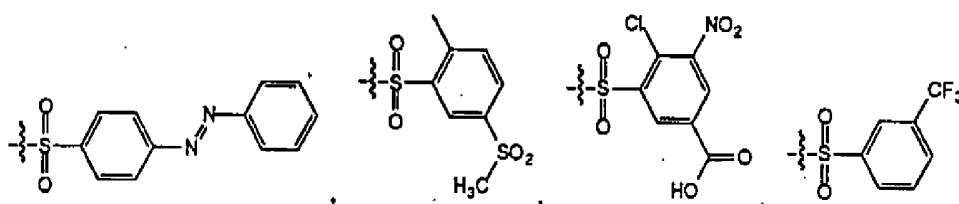




5

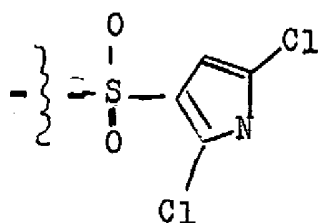


10



15

and



Zde popisované molekuly látek inhibují srážení krve v důsledku jejich schopnosti inhibovat předposlední enzym koagulační kaskády za kontroly účinnosti faktoru Xa. Obě účinnosti volných faktorů Xa a faktoru Va, zahrnutých do prothrombinasového komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) jsou inhibovány sloučeninami vzorce I. Inhibování účinnosti faktoru Xa se dosáhne přímou tvorbou komplexu mezi inhibitorem a enzymem, z toho důvodu zde není závislost na plasmovém kofaktoru Antithrombinu III. Účinného inhibování účinnosti faktoru Xa se dosáhne podáváním takových sloučenin buď orální cestou, kontinuálními intravenózními infuzemi, nebo jakoukoli parenterální cestou, pokud se tím dosáhne očekávaného efektu prevence účinnosti faktoru Xa s indukcí tvorby thrombinu z prothrombinu.

Antikoagulační terapie jest indikována pro léčbu a profylaxi různých thrombotických stavů soustavy žil i cév, v arteriálním systému s tím že sbnormální tvorba thrombů je v první řadě spojena s arteriemi koronárního, cerebrálního a periferního systému. Nesnáze ve spojitosti s thrombotickým ucpáním těchto cest zahrnují v první řadě akutní infarkt myokardu (AMI), přechodnou anginu, thromboembolismus, akutní uzavření krevního oběhu v souvislosti s thrombolytickou terapií a perkutánní transluminální koronární angioplastiku (PTCA), přechodné ischemické záchvaty, mrtvici, intermitující kulhání, nasazování "by-passů" koronárních (CABG) nebo periferních arterií. Chromická antikoagulační terapie může mít rovněž blahodárný účinek při prevenci lumenálního zúžení (restenosis), k čemuž často dochází po PTCA a CABG, a při udržování vaskulárního přístupu u pacientů s dlouho trvající hemodialýsou. Se zřetelem k vaskulatuře žil třeba říci, že často dochází

k tvorbě patologických thrombů ve vzdálenějších žilách po chirurgických zákrocích v krajině břišní, kolen a kyčlí (tzv. DVT, deep vein thrombosis). DVT dále předem disponuje pacienta vyššímu nebezpečí plicního thromboembolismu. K systémické, roztroušené intravaskulární koagulopatii (DIC) dochází často v obou vaskulárních systémech během septického šoku, v případě některých virových infekcí a v případě rakoviny. Stav je charakterizován rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, čehož důsledkem je tvorba život ohrožujícího thrombinu v mikrovaskulatuře mnohých orgánových systémů. Výše uvedené indikace zahrnují některé, nikoli však všechny možné klinické situace, kde je vhodná antikoagulační terapie. Obeznamení na tomto úseku dobře znají stavy, vyžadující buď akutní, nebo chronickou profylaktickou antikoagulační terapii.

Naše sloučeniny lze použít co takové, nebo v kombinaci s dalšími diagnostickými, antikoagulačními, fibrinolytickými činidly či činidly proti tvorbě krevních destiček. Tak například společné podávání inhibitorů účinnosti faktoru Xa se standardním heparinem, heparinem s nízkou mol.hmotností, přímými inhibitory thrombinu (např. jako je hirudin), s aspirinem, antagonisty receptoru fibrinogenu, streptonikase, urokinase a/nebo aktivátorem tkáňového plasminogenu se může projevit větší antithrombotickou či thrombolytickou účinností. Zde popisované sloučeniny se mohou podávat při léčení thrombotických komplikací různých živočichů, jako jsou primáti, počítaje v to lidi, ovce, koně, dobytek, prasata, psy, krysy a myši. Inhibování faktoru Xa je vhodné nejen při antikoagulační terapii jednotlivců, postižených thrombotickými stavy, ale je použitelné i tehdy, kdykoli je žádoucí inhibování koagulování krve, jako je prevence koagulování uskladněné krve a prevence koagulování dalších biologických vzorků pro testování nebo uskladnění. Takže kterýkoli z inhibitorů účinnosti faktoru Xa se může přidat nebo uvést do styku s jakýmkoli prostředím, obsahujícím faktor Xa, nebo podezřelým z obsahu takové látky, je-li žádoucí inhibování koagulování krve.

Navíc pak k jejich použití na úseku antikoagulační účinnosti mohou nalézt inhibitory faktoru Xa a jeho účinnosti uplatnění při léčení nebo prevenci dalších faziologických stavů, kde vznik thrombinu je nežádoucí ve funkci patologické role. Tak například thrombin je uvažován jako příspěvek k úmrtnosti takových chronických nebo degenerativních obemocnění, jako je arthrititis, rakovina, atherosklerosa a Alzheimer-ova nemoc, to v důsledku jeho schopnosti regulovat četné různé buněčné typy pomocí specifických štěpení a aktivováním buněčných povrchů pro receptory thrombinu. Inhibování faktoru Xa a jeho účinnosti účinným způsobem blokuje vznik thrombinu a tudíž pak neutralizuje jakékoli patologické důsledky thrombinu v případě četných typů buněk.

Podle dalšího předmětu tohoto vynálezu se popisuje způsob léčení lidských nebo zvířecích pacientů, trpících nebo postižených fyziologickými podmínkami, které lze zlepšit podáváním inhibitoru účinnosti faktoru Xa. Například zde je možno uvádět stavy, jak zde již byly popsány, a postup záleží v podávání pacientovi terapeuticky účinné množství sloučeniny vzorce I nebo přípravku s obsahem takové látky. "Účinným množstvím" se míní takové množství sloučeniny dle tohoto vynálezu, jež inhibuje účinnost faktoru Xa s výsledkem žádoucího terapeutického účinku.

Současný vynález zahrnuje rovněž do svého rozsahu farmaceutické přípravky, obsahující nejméně jednu sloučeninu vzorce I spolu s farmaceuticky vhodným nosičem či krytím.

V praktickém postupu se mohou sloučeniny dle tohoto vynálezu podávat obecně parenterálně, intravenózně, subkutánně, intramuskulárně, nazálně, intraperitoneálně, rektálně či orálně.

Látky dle tohoto vynálezu lze upravovat do forem, jež umožňují podávání nejvhodnější možnou cestou a vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, obsahujících nejméně jednu látku dle tohoto vynálezu vhodnou k použití v lékařství nebo ve veterině. Takové přípravky lze sestavit dle osvědčených

postupů, to za použití jednoho či více z farmaceuticky vhodných adjuvantů či excipientů. Mezi adjuvantia patří kromě jiných i ředidla, sterilní vodná prostředí a různá nejedovatá organická rozpouštědla. Přípravky lze upravovat do formy tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků či suspenzí, injekčních roztoků, elixírů nebo sirupů, a mohou obsahovat jedno či více činidel ze skupiny, kterou tvoří příchutě, sladidla, vonící látky, barviva nebo stabilizátory, to se zřetelem na přípravu přijatelného přípravku.

Volba nosiče a obsahu aktivní látky v nosiči je zpravidla určena rozpustností a chemickými vlastnostmi produktu, zvláště pak se zřetelem na způsob podávání a opatření, jak se s nimi setkáváme ve farmaceutické praxi. Tak při přípravě tablet se mohou použít excipientia, jako je laktosa, sodná sůl kyseliny citronové, uhličitán vápenatý, dikalciumfosfát, z desintegrčních látek pak škrob, alginové kyseliny a některé komplexní křemičitany ve spojitosti s mazivy, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové, sodná sůl kyseliny laurylsírové či talek. Při přípravě kapslí je výhodné použití laktosy nebo vysokomolekulárních polyethylenglykolů. Pokud se používají vodné suspenze, pak mohou obsahovat emulgátory nebo činidla, jež usnadňují suspendování. Mohou se také použít ředidla, jako je sacharosa, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform, či jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze, nebo roztoky látek dle tohoto vynálezu v rostlinných olejích, jako je např. sezamový, podzemnicový nebo olivový olej, nebo vodně-organické roztoky, jako je voda a propylenglykol, injikovatelné organické estery, jako je ethylester kyseliny olejové, jakož i sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí látek dle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné k podávání cestou intramuskulárních nebo subkutánních injekcí. Vodné roztoky, v to zahrnuje roztoky solí v čisté destilované vodě, se mohou použít pro intrave-

nosní podávání, ovšem za předpokladu, že se hodnota jejich pH vhodným způsobem upraví, že jsou vhodně pufovány a isotonicky upravené dostatečným množstvím glukosy nebo chloridu sodného, a že jsou sterilizovány zahříváním, ozářením nebo mikrofiltrací.

Vhodné kompozice dle tohoto vynálezu lze připravit obvyklými postupy, tak například se mohou sloučeniny dle tohoto vynálezu rozpustit či suspendovat ve vhodném nosiči k použití k zamlžení nebo se mohou připravit do formy suspenzního aerosolu, případně v roztoku, nebo se mohou absorbovat či adsorbovat na vhodný pevný nosič k použití inhalování pevného prášku.

Pevné přípravky pro rektální podávání zahrnují čípky, upravené ve shodě se známými postupy a obsahující nejméně jednu sloučeninu vzorce I.

Percentuální obsah účinné složky dle tohoto vynálezu se může měnit, přičemž je pouze nutné, aby odpovídal podílu k dosažení vhodného dávkování. Pochopitelně lze použít několik dávek současně v téže době. Použitou dávku určí lékař, je závislá na požadovaném léčebném účinku, cestě podávání, délce trvání léčby a na stavu pacienta. V případě dospělých kolísá dávkování obecně od asi 0,01 do asi 100, s výhodou od asi 0,01 do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti denně při inhalování, od asi 0,01 do asi 100, s výhodou od asi 0,1 do 70, zvláště výhodně od asi 0,5 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den při orálním podávání, a od asi 0,01 do asi 50, s výhodou od asi 0,01 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den při podávání intravenózním. V každém jednotlivém případě bude dávkování určeno ve shodě s faktory, které se týkají léčeného, jako je věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a další charakteristické vlastnosti, které mohou ovlivnit účinnost látky, použité při léčení.

Produkty dle tohoto vynálezu se mohou podávat tak často,

jak je to nutné k dosažení potřebného léčebného účinku. Někteří z léčených mohou reagovat rychleji či pomaleji na vyšší či nižší dávku, nebo se může zjistit, že dostačují mnohem nižší dávky. Pro jiné pacienty může být třeba dlouhotrvajícího léčení s jednou až čtyřmi dávkami za den, vždy ve shodě s fyziologickými požadavky toho kterého pacienta. Obecně řečeno se účinná látka může podávat orálně jednou až čtyřikrát za den, v případě jiných pacientů bude třeba předepisovat nikoli více, než dávku či dvě za den,

Sloučeniny dle tohoto vynálezu se vyznačují patrnou a značnou farmakologickou účinností podle testů, popsanych v literatuře, při čemž se má za to, že tyto testy srovnávají farmakologickou účinnost u lidí i jiných živočichů. Dále uvedené farmakologické testy jsou typicky charakteristické pro sloučeniny dle tohoto vynálezu.

Inhibitor faktoru Xa. Enzymová testovací metoda,

Dále následuje sekce, popisující postupy, použité při vyhodnocování účinnosti sloučenin použitých při programování faktoru Xa pro podávání léčenému.

Enzymové testy:

Schopnost sloučenin dle tohoto vynálezu působit jako inhibitory faktoru Xa, thrombinu, trypsinu, aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA), aktivátoru urokinásového plasminogenu (u-PA), plasminu a aktivovaného proteinu C byla vyhodnocena stanovením koncentrace inhibitoru, jejímž výsledkem je ztráta 50% účinnosti enzymu (IC₅₀) při použití čistěných enzymů.

Všechny enzymové testy byly provedeny za teploty místnosti na mikrotitračních destičkách s 96 žlábků a za použití konečné koncentrace enzymu 1 nM. Koncentrace faktoru Xa a thrombinu byly stanoveny titrací aktivních míst a koncentrace všech dalších enzymů se zakládají na údajích koncentrací dle dodavatele. Sloučeniny dle tohoto vynálezu se rozpustí

v dimethylsulfoxidu, zředí použitím odpovídajících pufrů a testují za nejvyšší konečné koncentrace v dimethylsulfoxidu 1,25%. Zředěné sloučeniny se potom nanášejí do žlábků, obsahujících pufr a enzym a ponechají se ekvilibrovat po dobu mezi 5 až 30 minutami. Enzymová reakce se dále zahájí přidáním substrátu a sleduje se barva, jak se vyvíjí hydrolyzou peptid-p-nitroanilidového substrátu kontinuálně po 5 minut při 405 nm na Vmax mikrodestičkové čtečce. Za takových podmínek se při všech testech využije pod 10% substrátu. Změřené počáteční rychlosti se použijí k výpočtu množství inhibitoru, jehož výsledkem bylo 50%ní snížení kontrolní rychlosti (IC₅₀). Odpovídající hodnoty K_i se potom stanovují podle rovnice "Cheng-Prusoff (IC₅₀ = K_i [1+(S)/K_m]) za předpokladu kompetitivní kinetiky inhibování.

Tak například sůl kyseliny trifluoroctové a [1-β-aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amid 5-pyrid-2-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny má hodnotu K_i 100 nM.

Jiný příklad: sůl kyseliny trifluoroctové a [1-β-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amidu 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny má hodnotu K_i 35 nM.

K vyhodnocení schopností sloučenin dle tohoto vynálezu v normálním lidském plasmatu se může použít další test in vitro. Doba částečně aktivovaného tromboplastinu je test, založený na vyvločkování plasmatu ve vztahu ke vzniku "in situ" faktoru Xa, jeho sestavení do prothrombinasového komplexu s následnou tvorbou thrombinu a fibrinu, což posléze vyústí v tvorbě vločky jako konec tohoto pochodu a testu. Tento test se běžně používá klinicky ke sledování účinků "ex vivo" u běžně používaných antikoagulačních léků typu heparinu, právě a právě tak jsou látky s antithrombinovou účinností předmětem klinických sledování. Právě proto výsledky účinnosti těchto testů in vivo jsou podkladem pro předpoklady antikoagulační účinnosti in vivo.

Test, založený na vyvločkování lidského plasmatu

Doba vyvločkování aktivovaného thromboplastinu, byť částečného, se stanoví dvojmo na přístroji MLA Electra 800. Objem 100 μ l normálního lidského plasmatu s obsahem sodné soli kyseliny citronové (George King Biomedical) se vnese do kyvety s obsahem 100 μ l sloučeniny dle tohoto vynálezu v pufru Tris/chlorid sodný (pH 7,5), vše se umístí v přístroji. Po zahřívání 3 minuty v přístroji se automaticky přidá 100 μ l aktivovaného cefaloplastinového reagens (Actin, Dade) a pak 100 μ l 0,035 M roztoku chloridu vápenatého k iniciování vločkovací reakce. Tvorba vloček se stanoví spektrofotometricky a měří v sekundách.

Sloučeniny dle tohoto vynálezu je možno rovněž vyhodnotit co do její antithrombotické účinnosti "in vivo" použitím dvou dobře určených experimentálních modelů zvířat s akutní vaskulární thrombosou. Použijí se králičí model s hrdelní žilní thrombosou a krysí model s karotidovou arteriální thrombosou k zjištění antithrombotické účinnosti těchto sloučenin u různých živočišných modelů, odpovídajících lidským stavům.

Pokusný model s žilní thrombosou králíka "in vivo"

Toto je velmi dobře charakterizovaný model thrombosity žil s velkým obsahem fibrinu, který je v literatuře vysoce hodnocen s tím, že je citlivý na některé antikoagulační látky, čítaje v to heparin, viz "Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis - a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J.Holst, B.Lindblat, D.Bergvist, O.Nordfang, P.B.Ostergaard, J.G.L.Petersen, G.Nielsen and U.Hedner, Thrombosis and Haemostasis 71, 214-219 (1994). Smyslem použití tohoto modelu je vyhodnocení schopnosti sloučenin předejít tvorbě žilních thrombů (vloček), vzniklých "in vivo" v místě poranění a při částečné stáze žilní tepny.

Bílí králíci (samci i samečky, typ New Zealand) o hmotnosti 1,5 až 2 kg se anesthetizují směsí ketaminu 35 mg/kg a xylazinu 5 mg/kg v objemu 1 ml/kg (i.m.) Pravá krční žíla se kanuluje pro infuzi anestetika (ketamin/xylazin 17/2,5 mg/kg/hod rychlostí asi 0,5 ml/hod, dále pro podání testovaných látek. Pravá karotidní žíla se kanuluje pro zaznamenávání žilního krevního tlaku a pro odběr vzorků krve. Tělesná teplota se udržuje na 39 °C pomocí T-čerpadla GAYMAR. Levná vnější jugulární vena se izoluje a všechna postranní odvětvení ve vzdálenosti 2 až 3 cm od vlastního prostoru se odřízne. Interní jugulární vena se kanuluje právě nad rozdělením společné jugulární vény a uzávěr kanuly se posune právě co nejblíže ke společné žilní véně. Segment délky 1 cm se izoluje netraumatickými vaskulárními svorkami a relativní stenosa se vytvoří utažením vazby kolem vény jehlou 18G právě pod nejvzdálenější svorkou. Tím se vytvoří oblast sníženého průtoku a parciální staze v poraněném místě. Izolovaný segment se mírně opláchne dvakrát až třikrát solankou cestou kanuly ve vnitřním jugulárním prostoru. Potom se izolovaný segment naplní pomocí 0,5 ml 0,5% polyoxyethylenetheru (W-1) na 5 minut. W-1 je detergent, který rozruší endoteliální buněčnou vazbu segmentu, čímž vznikne thrombogenický povrch pro začátek tvorby vložek. Za 5 minut se W-1 odstraní ze segmentu a ten se opět něžně propláchne dvakrát až třikrát solankou. Vaskulární uzávěry se odstraní, čímž se obnoví průtok krve touto částí sledovaného prostoru. Vznik vložek se nechá probíhat a růst po 30 minut, potom se vena odřízne právě pod stenotickou vazbou a prohlédne se se zřetelem na průtok krve (neexistence průtoku krve znamená dokonalé ucpání). Celý izolovaný venový segment se uzavře, vytvořené vločky se odstraní a zváží (čistá hmotnost). Vliv testovaných činidel na konečnou hmotnost vložek se použije jako základní

bod. Zvířátka se potom udržují po dalších 30 minut pro zjištění celkové farmakodynamické míry antikoagulačního prostředku. Podávání léku se zahájí 15 minut před poraněním vaskulární vény pomocí W-1 s pokračováním během doby tvorby vloček a jejích zráním. Tři vzorky krve vždy po 3 ml se odeberou pro vyhodnocení haemostatických parametrů, jeden před podáváním W-1, druhý za 30 minut po odstranění vaskulárního uzávěru a třetí na konci pokusu.

Antithrombotická účinnost se vyjádří jako snížení konečné hmotnosti vloček při působení přípravku se sloučeninou dle tohoto vynálezu ve srovnání s vehikulem kontrolních zvířátek.

Pokusný model žilní thrombosity krys "in vivo"

Antithrombotická účinnost inhibitorů faktoru Xa v případě arteriální thrombosity při bohatosti destiček se může vyhodnotit použitím dobře popsaného modelu krysí karotinoidní žilní thrombosity, indukované chloridem železnatým, viz

"Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist se Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis", W.A.Schumacher, C.L.Heran, T.E.Steinbacher, S. Youssef a M.L.Ogletree, Journal of Cardiovascular Pharmacology 22, 526-533 /1993),

"Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride" K.D.Kurtz, B.W.Main a G.E.Sandusky, Thrombosis Research 60, 269-280 (1990),

"The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model", R.J.Broersma, L.W.Kutcher a E.F.Heminger, Thrombosis Research, 64, 405-412 (1991). Tento model je často používán pro vyhodnocení antithrombotického potenciálu četných činidel, čítaje v to heparin a přímo působící inhibitory thrombinu.

Krysy o hmotnost 375 až 450 g (Sprague Dawley) se anestetizují pentobarbitalnatriem (50 mg/kg, i.p.). Po dosažení přijatelného stavu anestezie se spodní povrch krku oholí a připraví pro aseptický chirurgický zákrok. Elektrokardiogramové elektrody se spojí a stav se sleduje během pokusu.

Pravá stehenní céva i žíla se kanuluje trubičkou PE-50 pro podávání sloučeniny dle tohoto vynálezu, pro odebrání vzorků krve i pro sledování krevního tlaku. Po spodním povrchu krku se vede středem řez, trachea se povytáhne a a zavede se do ní trubička PE-240 pro zajištění přístupu vzduchu. Pravá karotidní žíla se izoluje a dvě 4-0 hedvábné sutury se umístí kolem subjektu pro usnadnění instrumentování. Elektromagnetická průtoková trubička (průměr 0,95-1,0 mm) se upraví kolem vedení krve pro změření krevního tlaku. Ve vzdálenosti od testovaného místa se umístí proužek 4 na 4 mm parafilmu pod vedení krve pro izolování tohoto prostoru od obklopujícího lože svalstva. Po změření základního průtoku se proužek filtračního papíru 2 na 5 mm, předem nasyceného roztokem 35% chloridu železnatého umístí na konec dolního průtoku krve směrem dolů od vzorku po 10 minut, potom se odstraní. Chlorid železnatý zřejmě difunduje do dole umístěného segmentu žíly a způsobí deendothelializaci v důsledku akutní tvorby thrombů Další aplikace filtračního papíru, nasáklého roztokem chloridu železnatého, prevní tlak, krevní průtok karotidní žílou a srdeční rychlost se monitorují po dobu 60 minut. Po uzavření krevního oběhu (označení nultý průběh), nebo 60 minut po použití filtračního papíru, dodrží-li se patence, se žíla podváže v blízkosti i ve větší vzdálenosti od místa poranění a místo se rozřízne. Thrombus se vyjme a bezprostředně zváží a zaznamená jako primární koncovka studie.

Po chirurgickém zákroku se odebere kontrolní vzorek krve (B 1). Všechny vzorky se shromáždí ze žilního katetru a přidá se sodná sůl kyseliny citronové, aby se znemožnilo vložkování. Po odebrání každého vzorku krve se katetr propláchne použitím 0,5 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Sloučenina dle tohoto vynálezu se podává intravenózně 5 minut před aplikací chloridu železnatého. Doba, jež uplyne mezi aplikací chloridu železnatého a dobou, kdy karotidní průtok krve dosáhne hodnoty U se zaznamená jako doba vztažmo k okluzi (time to occlusion, TTO). Pro průtoky, kde nedojde k okluzi během 60 minut se hodnota TTO vyznačí jako 60 minut.

Za 5 minut po aplikaci chloridu železnatého se odebere druhý krevní vzorek (B 2). Za 10 minut po použití chloridu železnatého se odebere filtrační papír a zvířátko se monitoruje po zbývajících dobu pokusu. Po odečtení nulového krevního tlaku se odebere třetí vzorek krve (B 3), vložky se vyjmou a zváží. Proveďte se graf měření odběrů v téže místě a v té době, kdy byly vzorky odebrány. U všech vzorků krve se provedou koagulační profily, to na podkladu doby částečně aktivovaného thromboplastu (APTT) a prothrombinu (OT). V některých případech se může sloučenina dle tohoto vynálezu podávat orálně. Krysy se ručně zvládnou standartní technikou a sloučenina se podá intragastrickým vsunutím za použití dávkovacího vstříku (objem 5 ml/kg). Za 15 minut po takovém podání se zvířátko anestetizuje a zpracuje instrumentálně, jako výše. Pokusy se provedou podle protokolu, popsaného zde výše.

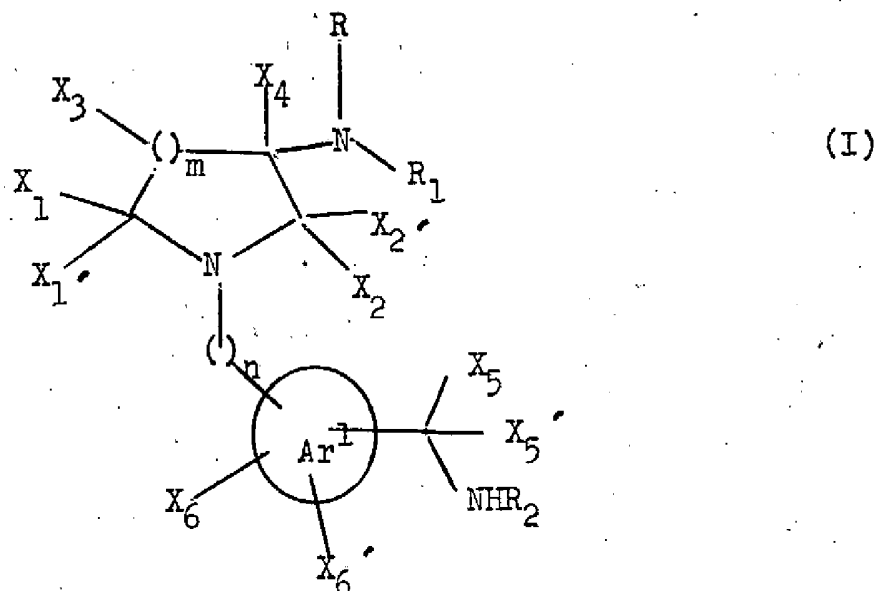
Vynález lze provést i jinými specifickými formami, aniž by se odbočilo se základních jeho rysů.

JUDr. Petr KALENSKÝ
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETECKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde



Ar^1 znamená skupinu fenylovou nebo monocyklickou heteroarylovou,

R znamená vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu,

R_1 znamená vodík, skupinu $R_3S(O)_p$ nebo $R_3R_4NS(O)_p$

R_2 znamená vodík, nebo pokud X_5 a X_5' spolu dohromady znamenají $=NR_5$, pak R_2 znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroalkylovou skupinu,

R_3 znamená případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou cykloalkylovou, případně substituovanou heterocyklylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou, případně substituovanou aralkenylovou nebo případně substituovanou heteroaralkenylovou sku-

- pinu, nebo R a R_3 spolu dohromady tvoří pětí- až sedmičlenný kruh,
- R_4 znamená případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou cykloalkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroaralkylovou skupinu, nebo R_3 a R_4 spolu s dusíkovým atomem, na kterém jsou navázány, tvoří případně substituovaný čtyř- až sedmičlenný heterocyklus,
- X_1 a X_1' znamenají vzájemně nezávisle vodík, případně substituovanou skupinu alkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou aralkylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou heteroaralkylovou nebo hydroxyalkylovou nebo X_1 a X_1' spolu dohromady tvoří oxodkupinu,
- X_2 a X_2' znamenají vodík, nebo tvoří spolu dohromady oxoskupinu,
- X_3 znamená vodík, skupinu hydroxylovou, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou arylovou, případně substituovanou heteroarylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroaralkylovou, nebo X_3 a jeden ze symbolů X_1 a X_1' spolu dohromady tvoří čtyř- až sedmičlenný kruh,
- X_4 znamená vodík, případně substituovanou alkylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu,
- X_5 a X_6 znamenají vodík, nebo spolu dohromady skupinu $=NR_5$,
- R_5 znamená vodík, skupinu R_6O_2C- , R_6O- , nitrilovou, R_6CO- , případně substituovanou nižší alkylovou nebo nitroskupinu nebo Y_1Y_2N- ,
- Y_1 a Y_2 znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu alkylovou, aralkylovou nebo heteroaralkylovou,
- X_6 a X_6' znamenají vzájemně nezávisle vodík, skupinu R_7R_8N- , R_9O- , R_7R_8NCO- , $R_7R_8NSO_2-$, R_9CO- , halogen, nitrilovou nebo nitroskupinu,

- R_6 znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou, případně substituovanou aralkylovou nebo případně substituovanou heteroaralkylovou skupinu,
- R_7 a R_8 znamenají vzájemně nezávisle vodík nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, nebo jeden ze symbolů R_7 a R_8 znamená vodík a druhý ze symbolů R_7 a R_8 znamená $R_{10}(O)CCH_2-$ nebo nižší acylovou skupinu,
- R_9 znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou, nižší acylovou skupinu nebo skupinu $R_{10}(O)C-CH_2-$
- R_{10} znamená vodík, případně substituovanou nižší alkylovou, alkoxylovou nebo hydroxylovou skupinu,
- m znamená nulu, nebo celé kladné číslo 1, 2 nebo 3,
- n znamená 1, 2 nebo 3,
- p znamená 1 nebo 2
- jakož i odpovídající farmaceuticky vhodné soli, odpovídající N-oxidy, hydráty nebo solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že R_3 znamená případně substituovanou fenylovou, případně substituovanou naftylovou, případně substituovanou thienylovou nebo případně substituovanou benzothienylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že n znamená 1 a m znamená 1.

4. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že X_2 a X_3 spolu dohromady znamenají oxoskupinu.

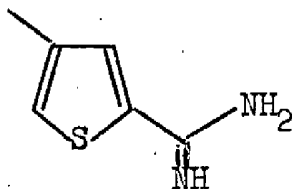
5. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že X_1 , X_1 , X_3 a X_4 znamenají vodík.

6. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že X_5 a X_6 spolu dohromady tvoří skupinu $=NH$.

7. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že X_5 a X_5 spolu dohromady tvoří skupinu $=NR_5$, kdež R_5 znamená skupinu R_6O_2C- .

8. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že Ar^1 znamená fenylovou skupinu, uhlíkový atom je substituován pomocí X_5 a X_5 a skupina $\text{NR}_2\text{N}-$ je navázána na polohu -3- fenylového zbytku.

9. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že Ar^1 znamená skupinu vzorce

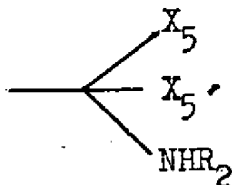


10. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že X_1 znamená vodík a X_1 znamená skupinu karboxyalkylovou, alkoxykarbonylalkylovou nebo arylocou, nebo X_1 a X_1 spolu dohromady tvoří oxoskupinu.

11. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že R_1 znamená skupinu $R_3\text{SO}_2-$.

12. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že R_1 znamená skupinu $R_3R_4\text{NSO}_2-$.

13. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že X_6 a X_6 znamenají aminoskupinu v poloze para vzhledem k substituentu



14. Sloučenina podle nároku 1, totiž

03.12.97

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminoethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-5-oxopyrrolidin-3-yl}-amido-dibenzofuran-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-toluen-4-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-3'-methoxybifenyl-4-sulfonové kyseliny.

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-naftalen-1-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-5-(S)-yl}-amido-bifenyl-4-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amino-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amino-7-ethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amino-5-chlor-6-methoxynaftalen-2-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amino-5-chlor-6,7-dimethoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[4-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $[1-(3\text{-aminomethylbenzyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyلامido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2,5\text{-dioxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amino-7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopiperidin-3-yl}\}$ -amido-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxoazepan-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyلامido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a 1-3-(aminoiminomethyl)-benzyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-methylamido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-3-(aminoiminomethylbenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-6-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)benzyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-9,10-dioxo-8a,9,10,10a-tetrahydroanthracen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-8-chlor-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[4-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-6,7-dimethoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-nafto(2,3-d)-(1,3)-dioxol-6-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-benzyloxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-7-hydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amido-6-hydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyলামido-5-chlor-3-methylbenzo [b]thiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methylnaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amino-7-ethylnaftalen-2-sulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové (2 mol) a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-6-aminaftalen-2-sulfonové,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methylamino-naftalensulfonové,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-7-sulfonové,

dihydrochlorid $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -methyলামido-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-7-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -(4-nitrobenzyl)amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -(4-aminobenzyl)amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-(3\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-3\text{-aminobenzyl}\}\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-(2\text{-nitrobenzyl})\text{-amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $3-[2\text{-oxo-3-(S)-(2-fenylethan-sulfonylamino)}-\text{pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{-benzamidinu,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $3-[2\text{-oxo-3-(S)-(2-fenylethan-sulfonylamino)}-\text{pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{-benzamidinu,}$

ethylester kyseliny $\{\text{imino-}[3-[3-[7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl-methylamino}]-2\text{-oxo-S(S)-pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{fenyl}\}\text{-methyl}\}\text{-karbamové}$

sůl dvou mol $3-[2\text{-oxo-3(S)-}[2\text{-(pyridin-4-ylamino)-ethansulfonylamino}]\text{-pyrrolidin-1-ylmethyl}]\text{-benzamidinu,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3(S)-yl}\}\text{-amido-2'-methoxybifenyl-4-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-5,6,7,8-tetrahydro-fenanthren-3-sulfonové kyseliny,}$

sůl 2 mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-isochinolinyl-5-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amino-5-chlorthiofen-2-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-amido-2,4-diaminochinazolin-6-sulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-\text{ethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(3\text{-fluorbenzyl})\text{amino-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,}$

7 -2-oxo sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(4\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-\beta\text{-methylbenzyl}\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-naftalen-2-ylmethyldamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(3\text{-fenylallyl})\text{amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(3\text{-methylbenzyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(2\text{-fluorbenzyl})\text{amino-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}\}\text{-methyldamido-2-fluorbifenyl-4-sulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3(S)-3-yl}\}-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino-propionamidu}$

sůl kyseliny trifluoroctové a 2 $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3(S)-yl}\}\text{-naftalen-2-sulfonylamino -N-fenethylacetamidu}$

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-bifenyl-4-sulfonylamino]-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-ethylacetamidu

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N,N-dimethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-(2-p-toluylethyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-(3-fenylpropyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-(4-methylbenzyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-[2-(3-fluorfenyl)-ethyl]-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-indan-2-ylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-[1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino]-N-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -methylamido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -benzylamido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -2-cyklopropylfenethylamido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonové,

sůl kyseliny trifluorsulfonové a 3- $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\}$ -(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\}$ -(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-methylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxoazetidin-3-(S)-yl}\}$ -benzylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-sulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2-methoxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-methoxybenzylamido)-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(4-methoxybenzyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyridin-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny ,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyridin-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyridin-4-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(1-benzyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-benzensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3(S)-pyrrolidin-3-yl}-(3-hydroxybenzyl)amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(2-hydroxybenzylamido)-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}-(pyrazol-3-ylmethyl)-amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-chinolin-6-sulfonové kyseliny,}$

sůl dvou mol kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-pyridin-4-ylbenzensulfonové kyseliny,}$ methyl

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}-(\text{thiefen-2-ylmethyl})-\text{amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové kyseliny}$

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-pyridin-3-ylbenzen-sulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-N-methylpyrid-4-yl-fenyl-4-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-2-methoxychinolin-7-sulfonové kyseliny,}$

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-(6-methoxypyridin-2-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-(2-chlorpyridin-2-yl-oxo)-benzen-4-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-(N-oxidopyridin-3-yl)-benzen-4-sulfonové kyseliny}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-4-fenoxybenzen-4-sulfonové,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-(\text{thiofen-3-ylmethyl})-\text{amido-7-methoxy-2-naftalensulfonové,}$

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{methoxyaminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové}$,

sůl kyseliny trifluorbenzoové a $\{1-[3-(\text{kyanaminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{hydroxyaminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{methyলামido-6-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny}$,

dihydrochlorid 4-amino-3- $[3-(S)-(7\text{-methoxynaftaleb-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ benzamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3- $[3-(S)-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylmethylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a N-4-4-karbamidoyl-2- $\{3-[(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})-\text{methylamino}]-2\text{-oxopyrrolidin-1-(S)-yl-methyl}\}$ -fenyl}acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3- $[3-(S)-(4\text{-terc-butylbenzensulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ -benzamidinu,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 3-amino-5- $[3-(S)-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]$ -benzamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny $\{4-(4\text{-aminoiminomethyl})-2-[3-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]-\text{fenoxy}\}$ -octové,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{4-(4\text{-aminoiminomethyl})-2-[3-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}]-\text{fenoxy}\}$ -octové kyseliny,

sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}-\text{amido-2-chlor-6-nitrofenoxybenzensulfonové kyseliny}$,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{1-(5-karbamidoylthiofen-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-^{Mi}-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]-thiofen-2-karboxamidinu

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl}-methyl-thiofen-3-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(3-fenylpropyl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(methansulfonyl)-(naftalen-2-yl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(4,5-dichlorthiofen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(4,5\text{-dichlorthiofen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -N-benzylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-yl})\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -acetamidu,

Methylester kyseliny 2- $\{[1-(4\text{-karbamimidoylthiofen-2-yl-methyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(5\text{-chlor-3-methylbenzo [b] thiofen-2-sulfonyl})\text{-amino}\}$ -octové,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(7\text{-aminonaf-talen-2-sulfonyl})\text{-benzylamino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(7\text{-aminonaf-talen-2-sulfonyl})\text{-methylamino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl dvou mol.kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoyl-thiofen-3-ylmethyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(7\text{-aminonaf-talen-2-sulfonylamino})\}$ acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}(6\text{-amino-5-chlor-2-sul-fonylamino})\text{-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\{3\text{-(S)-}[(6\text{-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl})\text{-methylamino}]\text{-2-oxopyrrolidin-1-ylmet-hyl}\}$ -thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2- $\{[1-(5\text{-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl})\text{-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}]-(6\text{-amino-5-chlornaftalen-2-sulfonylamino})\}$ -acetamidu,

dihydrochlorid 4-[3-(S)-(6-aminonaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

slk kyseliny trifluoroctové a methylesteru kyseliny amino-4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-yl)-methylen}-karbamové

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-N-hydroxykarboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-[3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu,

-XIX-

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(2-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(2-karbamimidoylpyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-N-fenethylacetamidu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[4-(6-nitro-2-chlorfenoxy)-benzensulfonyl]-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu,

sůl kyseliny trifluoroctové a 5-{2(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-furan-2-karboxamidinu; a

sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[6-chlor-3-methylbenzob -thiofen-2-sulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-furan-2-karboxamidinu,

15. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-methylamido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

16. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-3'-methoxybifenyl-4-sulfonové kyseliny

17. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amido-5-pyrid-2-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny,

18. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny,

19. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl dvou mol. kyseliny trifluorsulfonové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-7-aminonaftalen-2-sulfonové kyseliny.

20. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-5-chlor-3-methylbenzo[b]-thiofen-2-sulfonové kyseliny.

21. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $2-[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}]$ -N-fenethylacetamidu.

22. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $2-[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}]$ -N-benzylacetamidu.

23. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $2-[1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}]-7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino}]$ -N-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-acetamidu.

24. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\}$ -amido-4,5-dichlorthiofen-2-sulfonové kyseliny.

25. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\{1-[3-(\text{aminoiminomethyl})\text{-benzyl}]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\}$ -amido-3'-methylbifenyl-4-sulfonové kyseliny.

Sloučenina podle nároku 14, totiž

26. sůl kyseliny trifluoroctové a 3- $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-3-yl}\right\}-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-amino}$ -acetamidu.

27. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxo-3-(S)-pyrrolidin-3-yl}\right\}-(\text{pyridin-2-ylmethyl})\text{-amido-7-methoxy-2-naf-talensulfonové kyseliny}$.

28. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{1-\left[3-(\text{aminoiminomethyl})-\text{benzyl}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}\right\}\text{-amido-chinolin-6-sulfonové kyseliny}$.

29. Sloučenina podle nároku 14, totiž dihydrochlorid 4-amino-3- $\left[3-(S)-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\right]\text{-benzamidinu}$.

30. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3- $\left[3-(S)-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylmethylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\right]\text{-benzamidinu}$.

31. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4-amino-3- $\left[3-(S)-(4.\text{terc.}-\text{butylbenzensulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-yl-methyl}\right]\text{-benzamidinu}$.

32. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a $\left\{4-(4\text{-aminoiminomethyl})-2-\left[3-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino})-2\text{-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\right]\text{-fenoxy}\right\}\text{-octové kyseliny, jako methylesteru}$.

33. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\left[3-(S)-(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl})\right]\text{-thiofen-2-karboxamidu}$,

34. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4- $\left\{3-(S)-\left[(7\text{-methoxynaftalen-2-sulfonyl})\text{-methylamino}\right]-2\text{-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}\right\}\text{-thiofen-2-karboxamidinu}$.

35. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny

trifluorooctové a 2-{[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-yl-methyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino}-acetamidu.

36. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové a 4-[3-(S)-(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

37. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové a 4-[3-(S)-[(5-chlor-3-methylbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu,

38. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové a 2-{[1-(5-karbamimidoylthiofen-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)]-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino-N-fenethylacetamidu.

39. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové a methylesteru kyseliny amino-{4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-thiofen-2-yl}-methylethylen}-karbamové.

40. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové s 4-{3-(S)-[(6-amino-5-chlor-naftalen-2-sulfonyl)-methylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

41. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové a 4-[3-(S)-(6-amino-5-chlor-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-thiofen-2-karboxamidinu.

42. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl dvou mol. kyseliny trifluorooctové a 4-{3-(S)-[(7-aminonaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

43. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluorooctové a 4-[3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyridin-2-karboxamidinu.

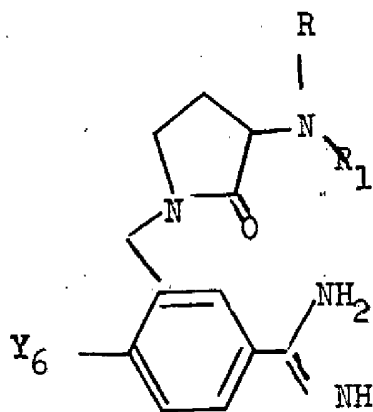
44. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-[(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-benzylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-pyridin-2-karboxamidinu,

45. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 2-{[1-(2-karbamimidoyl-pyridin-4-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-amino]-N-fenethylacetamidu.

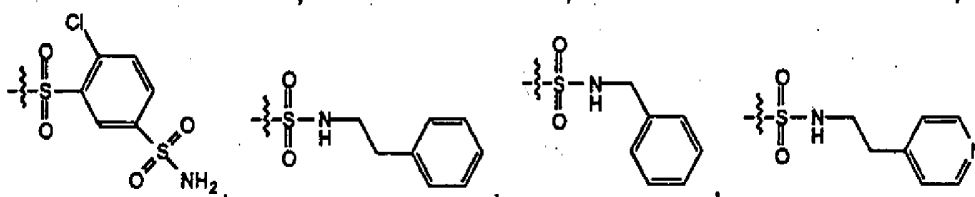
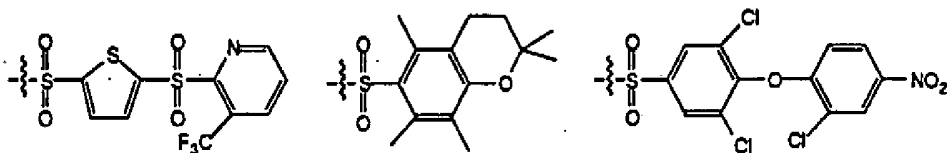
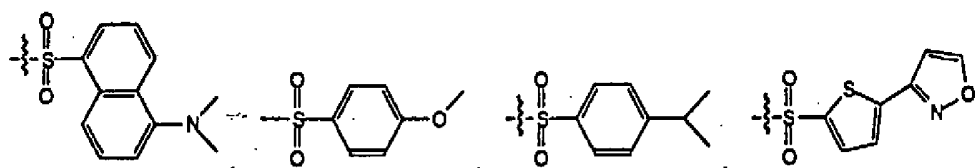
46. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4-{3-(S)-[(7-methoxynaftalen-2-sulfonyl)-thiofen-3-ylmethylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

47. Sloučenina podle nároku 14, totiž sůl kyseliny trifluoroctové a 4-3-(S)-[4-(6-nitro-2-chlorfenoxy)-benzen-sulfonyl)-amino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}-thiofen-2-karboxamidinu.

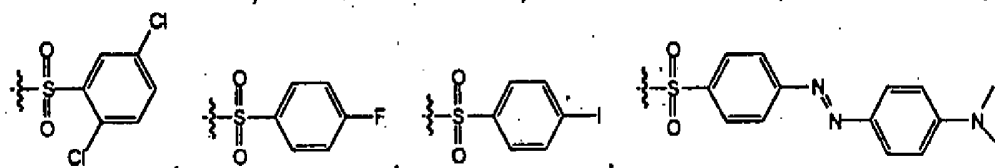
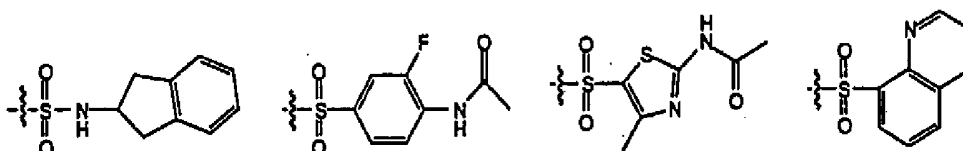
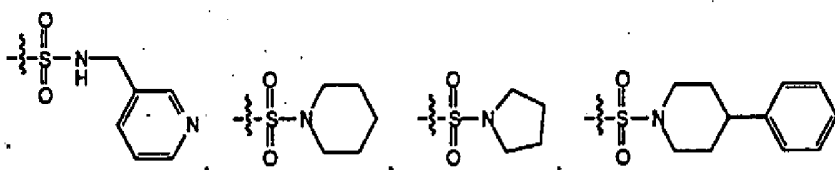
48. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce



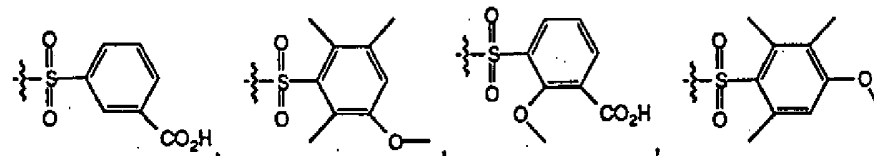
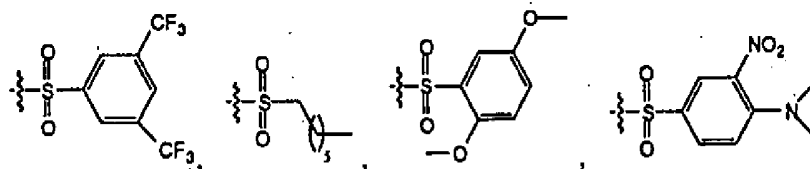
kde R znamená vodík, skupinu methylovou, aralkylovou, heteroaralkylovou, HOOCCH_2 , HOC(O)CH_2 -, $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2$ -, (aralkyl)- HNC(O)CH_2 - nebo heteroaralkyl- HNC(O)CH_2 -, X_6 znamená vodík nebo amino-skupinu, a R_1 je zbytek ze skupin vzorců:

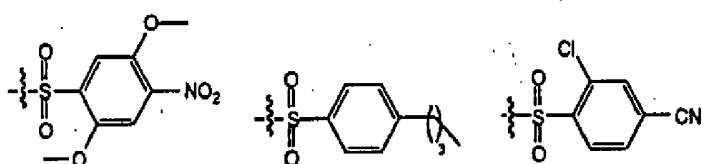
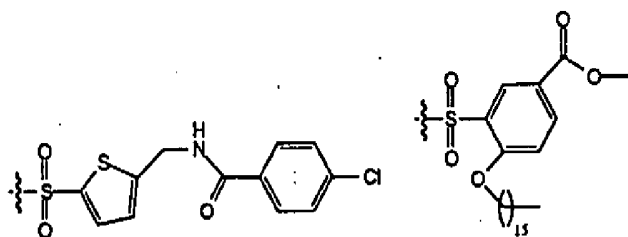
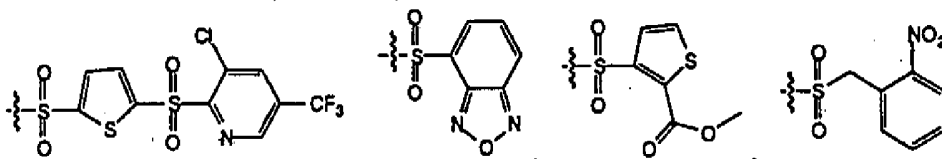
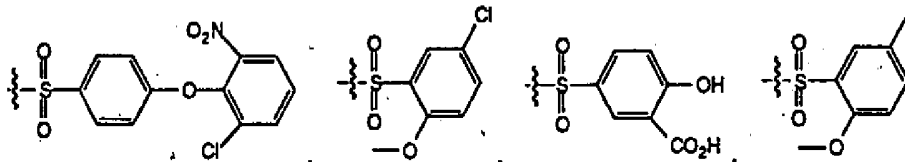
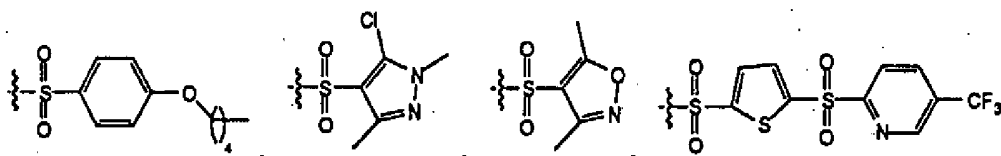
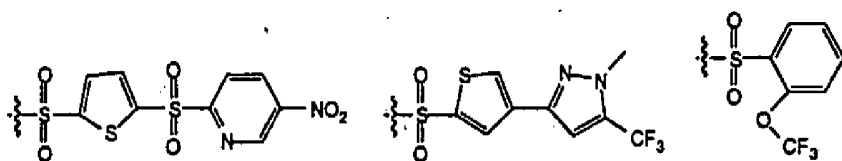
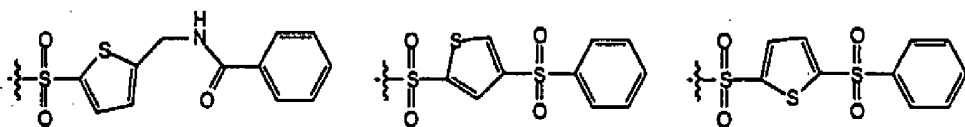
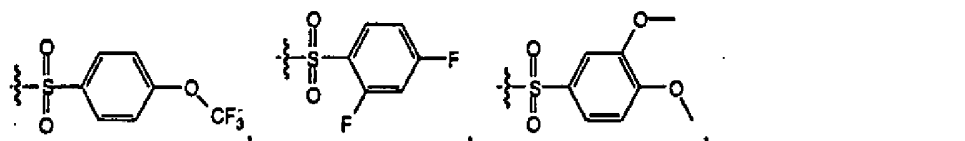


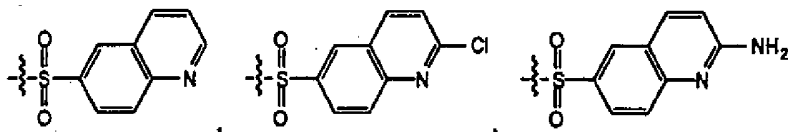
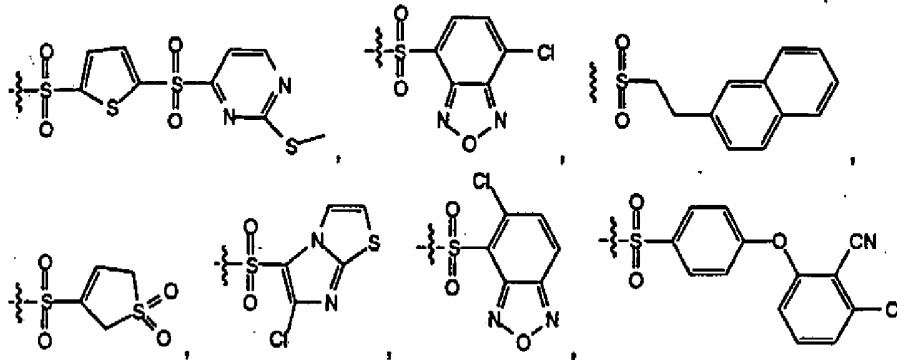
5



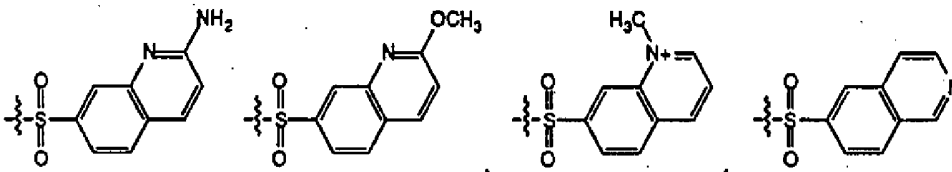
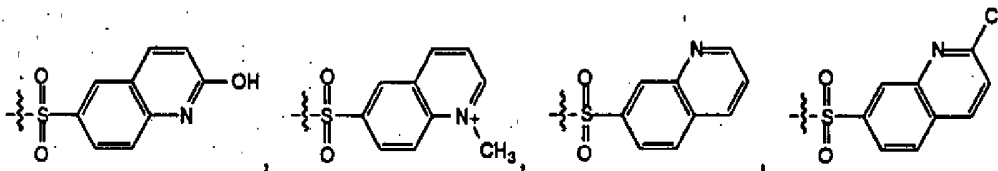
10



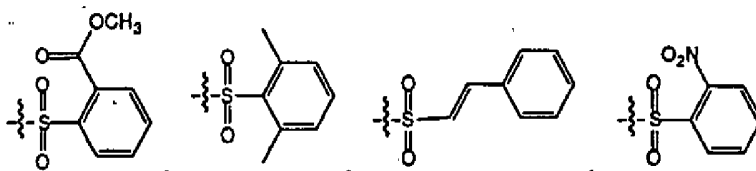
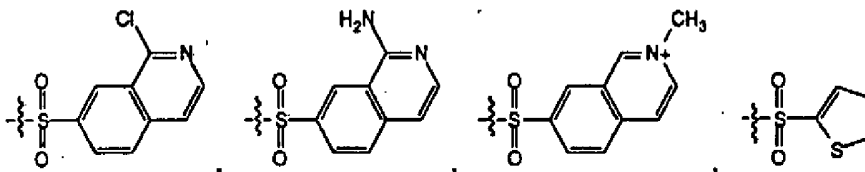
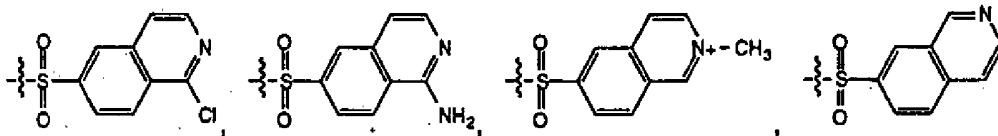




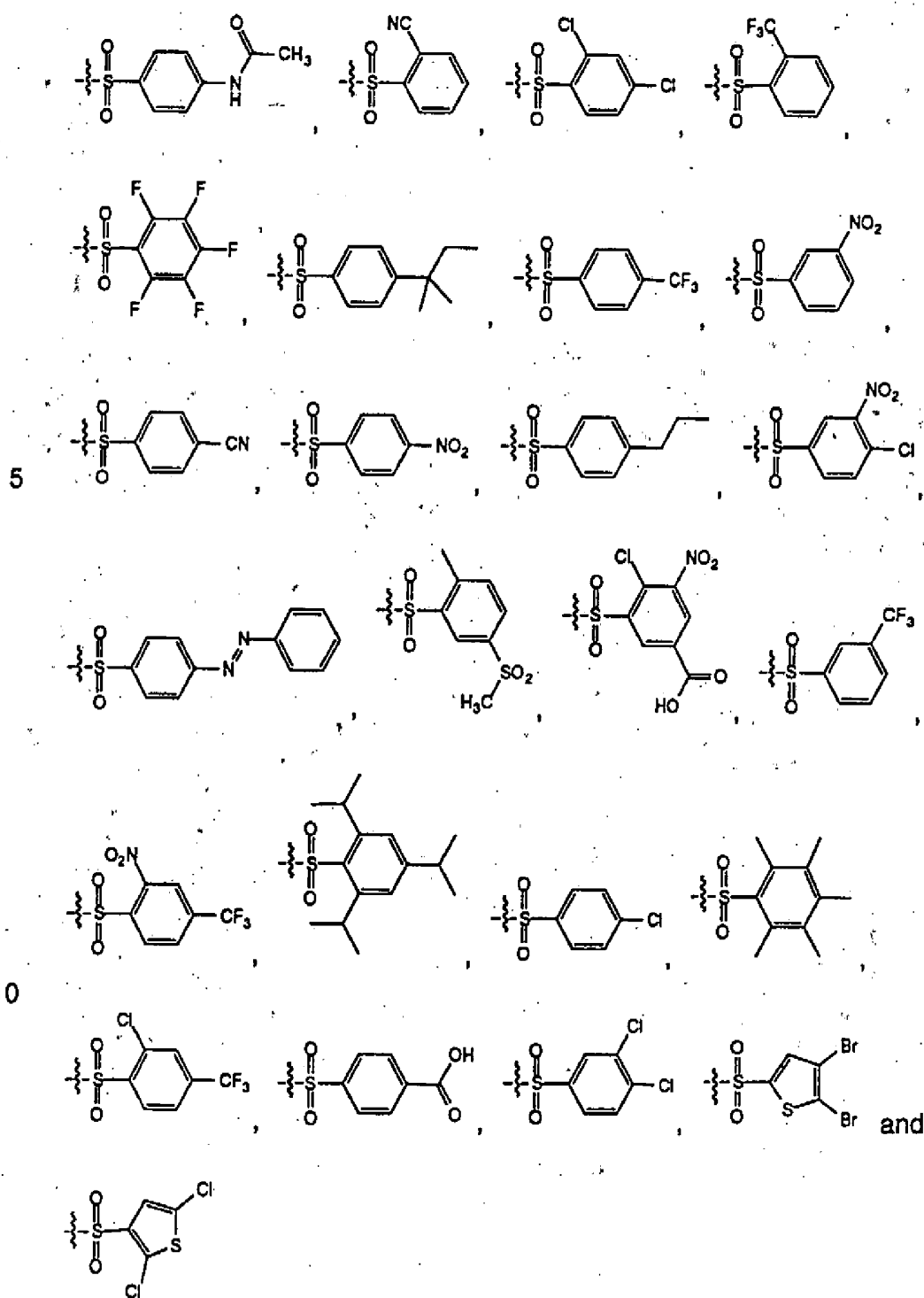
5



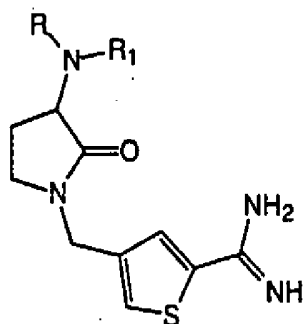
10



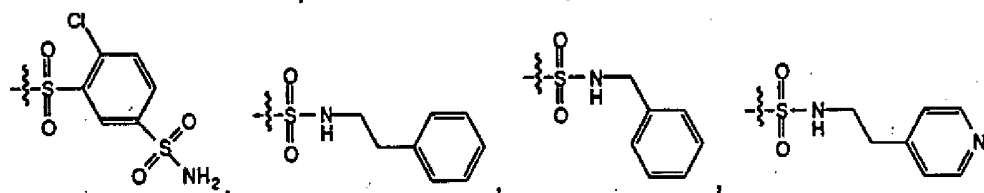
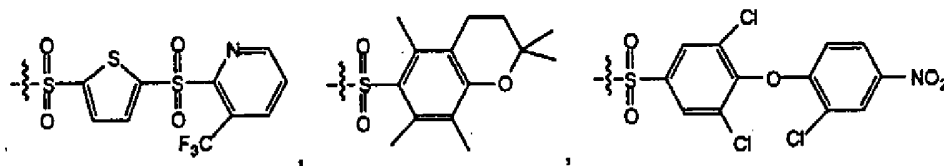
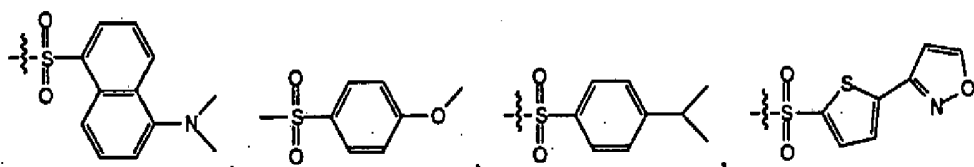
15



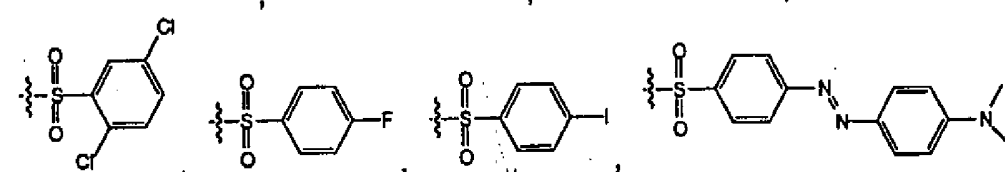
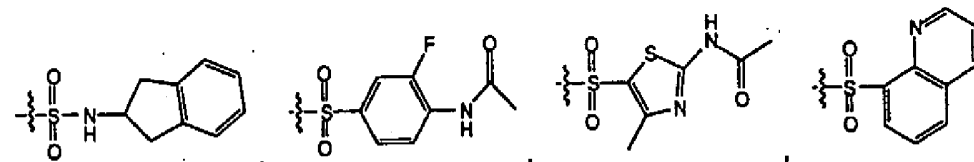
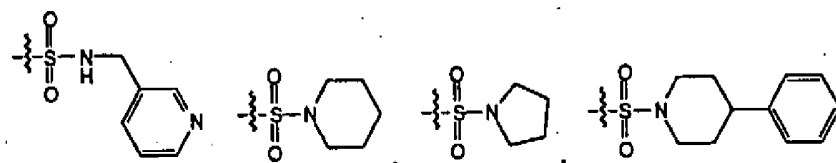
49. Sloučenina obecného vzorce podle nároku 1



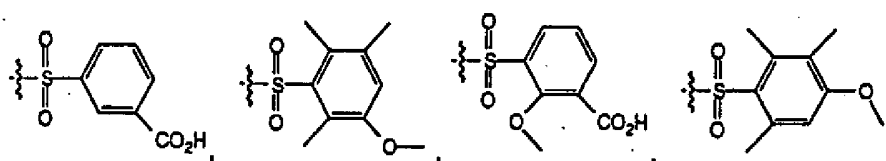
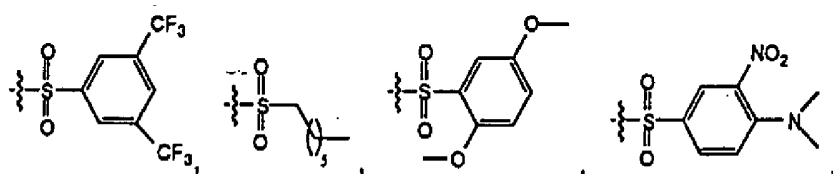
kde R znamená vodík, skupinu methylovou, aralkylovou, hetero-
aralkylovou, HOOCCH_2 , HOC(O)CH_2 , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2$ -, (aralkyl)- HNC(O)CH_2 ,
nebo (heteroaralkyl)- HNC(O)CH_2 a R_1 je skupina, zvolená ze sestavy
vzorců



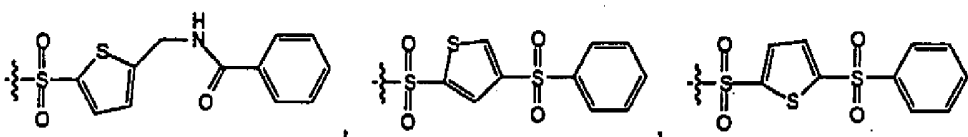
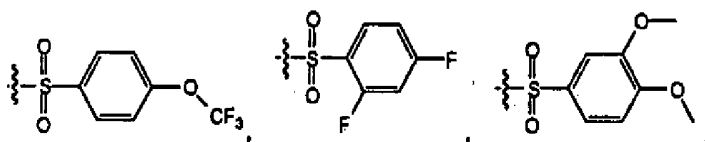
10



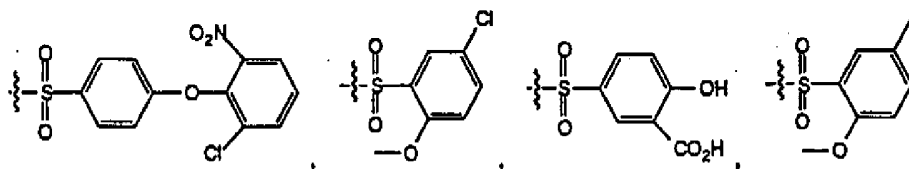
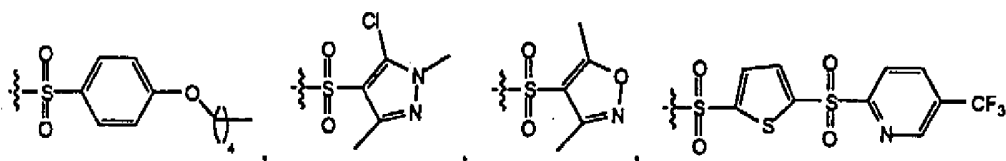
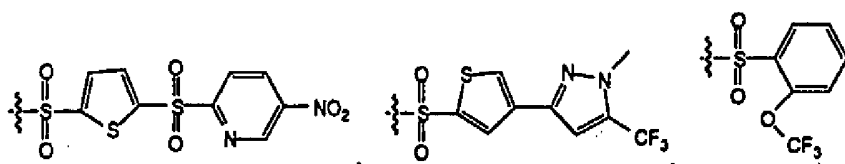
15



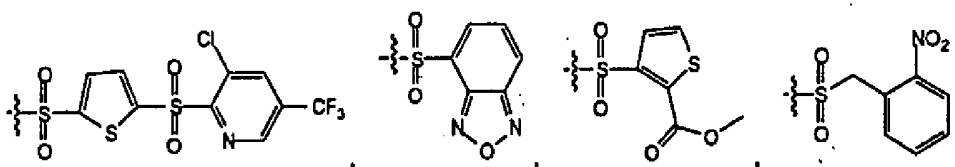
5



10

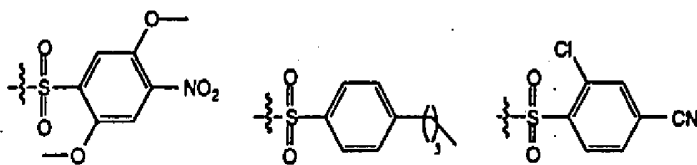
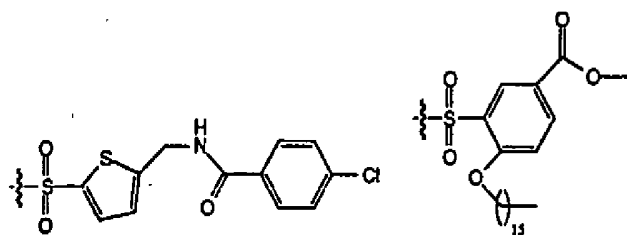


15

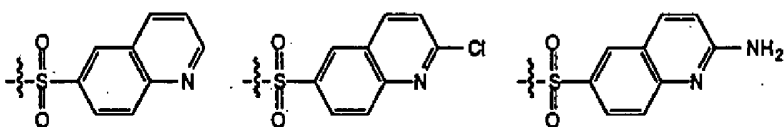
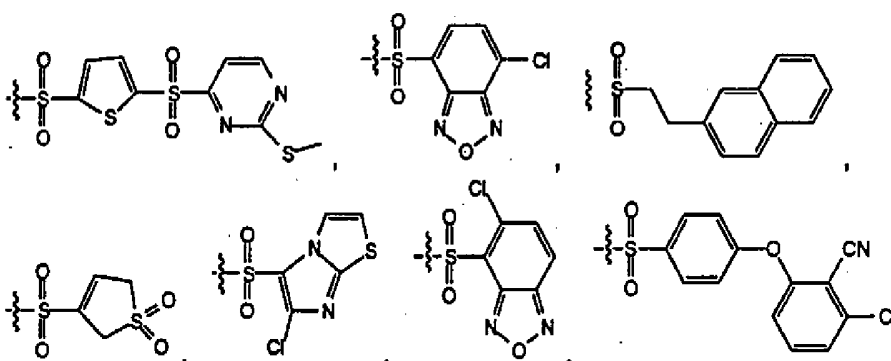


03.12.97

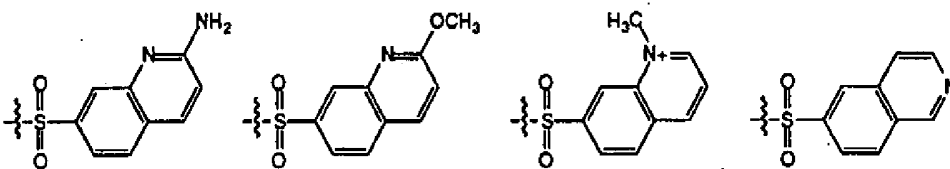
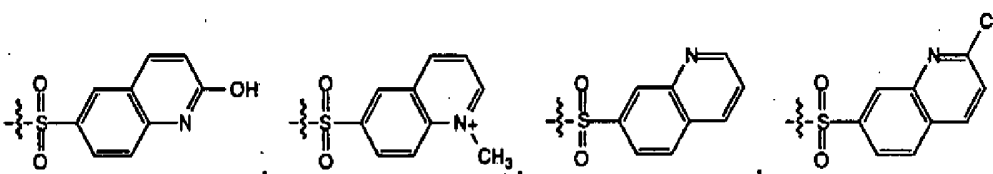
-XXXI-



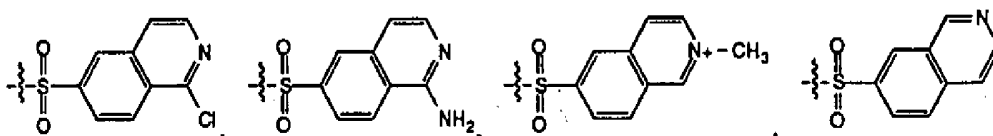
5

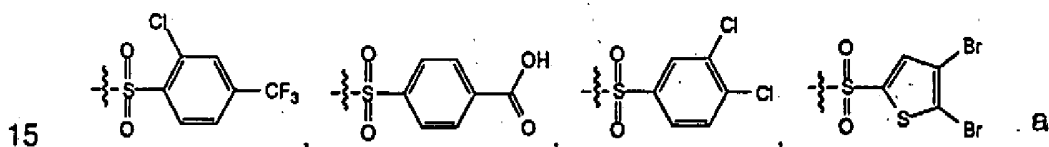
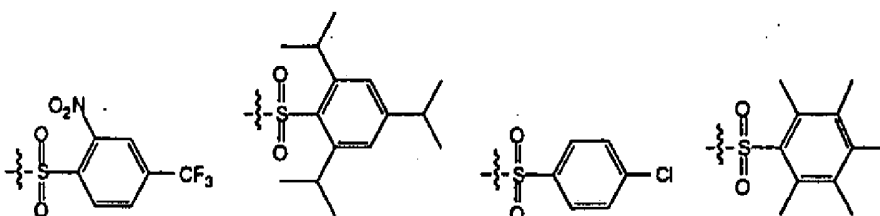
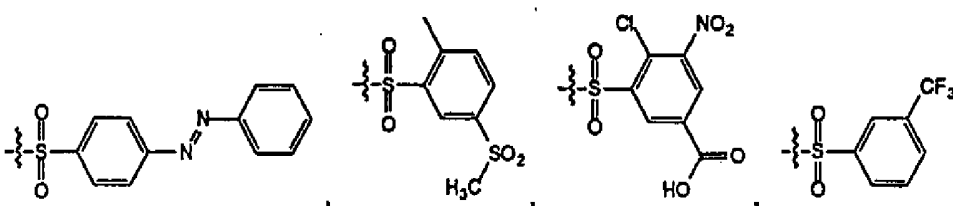
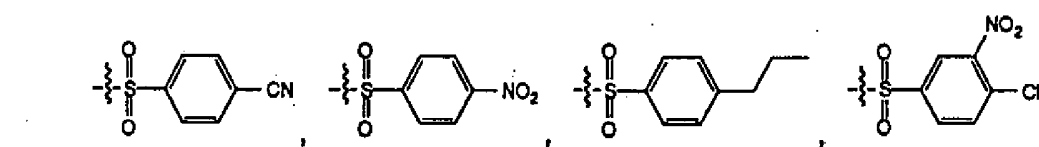
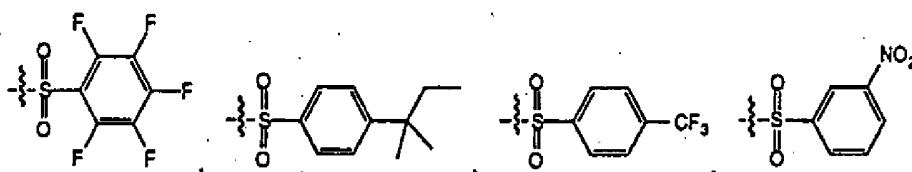
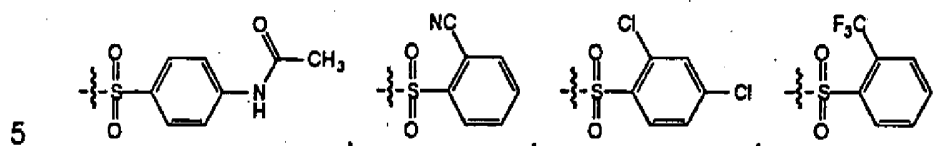
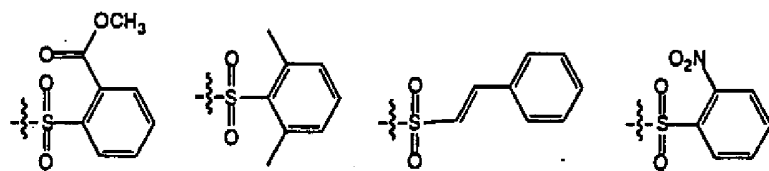
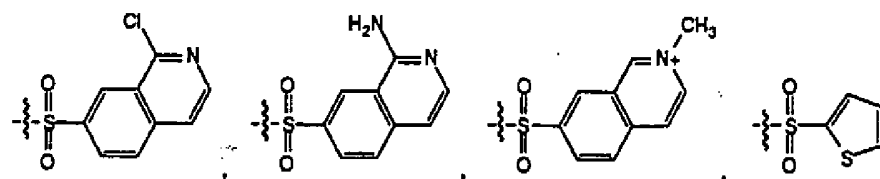


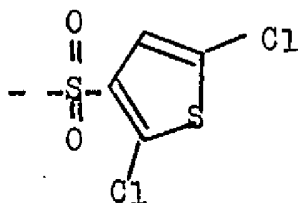
10



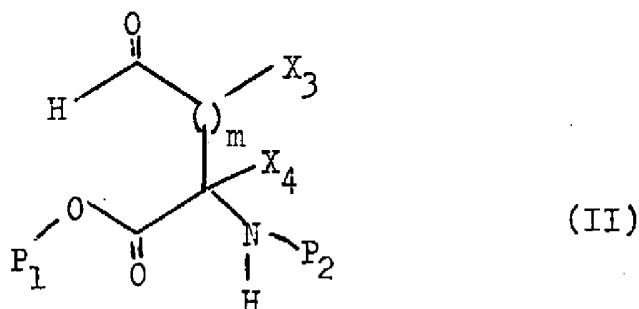
15





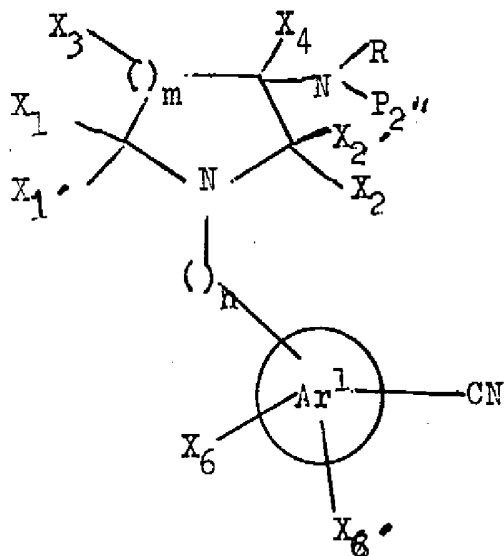


50. Sloučenina obecného vzorce II



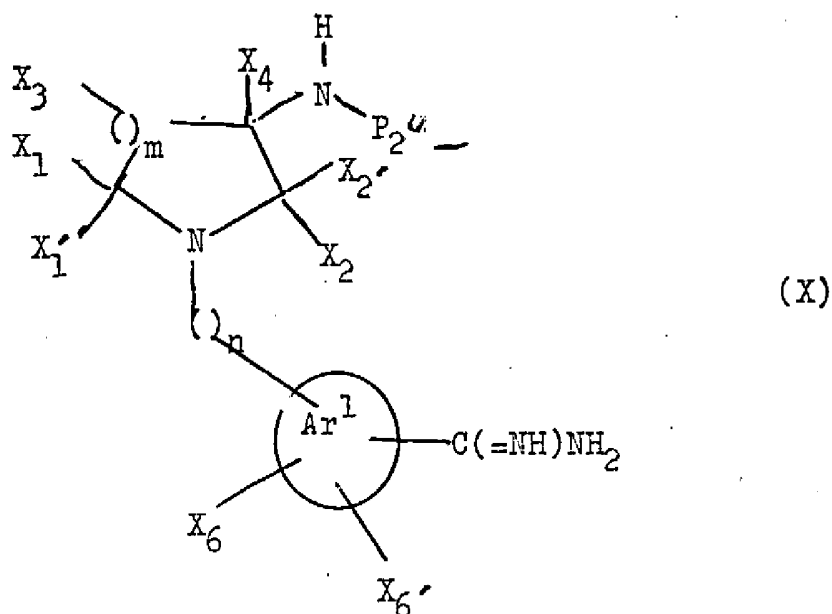
kde X_3 a X_4 , jakož i m mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1, P_1 znamená skupinu alkylovou, aralkylovou nebo arylovou a P_2 znamená alkylester, aralkylester nebo ary-lester kyseliny karbamové.

51. Sloučenina obecného vzorce



kde Ar^1 , R , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m a n mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1, a P_2'' znamená alkylester, aralkylester nebo ary-lester kyseliny karbamové nebo R_1 , jak to bylo uvedené v nároku 1.

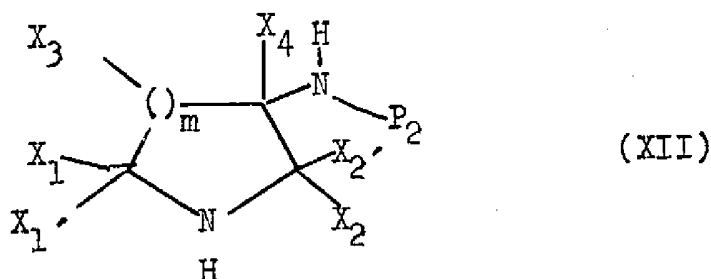
52. Sloučenina obecného vzorce X



kde Ar^1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' a n mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1, a P_2 znamená alkylester, aralkylester nebo aryloster kyseliny karbamové.

????

36. Sloučenina obecného vzorce XII



kde X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' a m mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1 a P_2 znamená alkylester, aralkylester nebo aryloster kyseliny karbamové,

53. Farmaceutický přípravek s obsahem sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky způsobilým nosičem.

54. Způsob léčení pacienta, postiženého fyziologickými nesnázemi, které mohou být modulovány inhibováním aktivity faktoru Xa podáváním terapeuticky účinných množství sloučeniny podle nároku 1.

55. Způsob podle nároku 54, kdy zmíněnými fyziologickými nesnázemi jsou: venozní vaskulatura, arteriální vaskulatura,

abnormální tvorba thrombů, akutní infarkt myokardu, angina, thromboembolismus, akutní uzávěr krevního oběhu spolu s thrombolytickou terapií, perkutanní transluminální koronární angioplastika, přechodný ischemický šok, mrtvice, bezprostřední klaudikace nebo "bypass" na koronárních či periferních arteriích, zúžení cest krevního oběhu, udržení vaskulárního stavu u pacientů s dlouhotrvající haemodialysou, patologická tvorba thrombů ve vénách v dolních částech těla, zahrnuje v to spodní části břicha, kolena, riziko plicního thromboembolizmu nebo roztroušená systemická transvaskulární koagulopathie vaskulárního systému v průběhu septického šoku, některých virových onemocnění nebo rakoviny.

JUDr. Petr KALENSKY
advokát



SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika