

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.06.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.06.2000 17.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00984 2000/01734**

(33) Země priority: **DK DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/DK01/00435**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/000612**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 4105

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C	275/24	A 61 K	31/167
C 07 C	275/28	A 61 K	31/17
C 07 C	237/20	A 61 K	31/429
C 07 C	237/32	A 61 K	31/4035
C 07 D	209/48	A 61 K	31/44
C 07 D	213/36	A 61 P	3/04
C 07 D	277/62	A 61 P	3/10
A 61 K	31/166		

(71) Přihlašovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Jorgensen Anker Steen, Kobenhavn O, DK;

Christensen Inge Thoger, Lyngby, DK;

Kodra Janos Tibor, Kobenhavn O, DK;

Madsen Peter, Bagsvaerd, DK;

Behrens Carsten, Kobenhavn N, DK;

Sams Christian K., Frederiksberg C, DK;

Lau Jesper, Farum, DK;

(74) Zástupce:

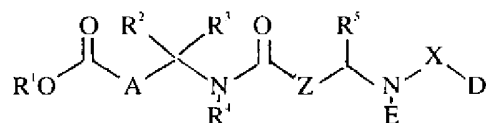
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Glukagonoví antagonisté/inverzní agonisté

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají specifický význam, které antagonizují působení glukagonového hormonu na glukagonový receptor. vzhledem ke svým antagonizujícím účinkům na glukagonový receptor mohou být vhodné pro léčbu a/nebo prevenci jakékoli choroby nebo nemoci, kde je glukagonové antagonistické působení prospěšné, jako jsou hyperglykemie, diabetes typu 1, diabetes typu 2. choroby metabolismu lipidů a obesity.



(I)

Glukagonovi antagonisté/inverzní agonisté

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká činidel, která antagonizují působení glukagonového peptidového hormonu na glukagonový receptor. Zejména se týká glukagonových antagonistů a inverzních agonistů.

Dosavadní stav techniky

Glukagon je klíčové hormonální činidlo, které ve spolupráci s inzulinem zprostředkovává homeostatickou regulaci množství glukózy v krvi. Glukagon primárně působí tak, že stimuluje určité buňky (většinou jaterní buňky), tak, že uvolňuje glukózu v případě, že množství glukózy v krvi poklesne. Působení glukagonu je opačné proti inzulinu, který naopak stimuluje buňky ke spotřebování a skladování glukózy kdykoliv se množství glukózy v krvi zvýší. Jak glukagon, tak insulin jsou peptidové hormony.

Glukagon se produkuje v alfa ostrůvkových buňkách a inzulin v beta ostrůvkových buňkách pankreasu. Diabetes mellitus, běžná porucha metabolismu glukózy, je charakterizován hyperglykemií a je buď charakteru typu I, závislý na inzulinu, nebo typ II, což je forma nezávislá na inzulinu. Osoby s cukrovkou typu I jsou hyperglykemické a hypoinsulinemické a běžným léčením této formy nemoci je podávání inzulinu. Nicméně u některých pacientů s cukrovkou typu I nebo II byla prokázána zvýšená množství glukagonu, která přispívají k hyperglykemickému stavu. U zdravých zvířat, stejně jako u zvířecích modelů typu I nebo II vedlo odstranění oběhového glukagonu selektivními specifickými protilátkami ke snížení glykemického množství (Brand a kol., Diabetologia 37, 985 (1984); Diabetes 43 [dodatek 1], 172A (1994); Am. J. Physiol. 269, E469-E477 (1995), Diabetes 44 [dodatek 1], 134A, Diabetes 45, 1076 (1996). Tyto studie navrhuje, že potlačení glukagonu nebo působení antagonisty glukagonu by bylo užitečné jako doplněk k běžnému protihyperglykemickému léčení cukrovky. Působení glukagonu lze potlačit podáním antagonisty nebo inverzního agonisty, látky, která inhibuje nebo preventivně brání reakci vyvolané glukagonem. Antagonista je peptidové nebo nepeptidové povahy.

Přírodní glukagon je 29 aminokyselin, obsahující peptid, který má sekvenci:

His-Ser-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-NH₂.

Glukagon působí tak, že se váže na svůj receptor a tím jej aktivuje. Tento receptor je částí glukagon vylučující větve 7-transmembránové s G-proteinem spojené receptové rodiny (Jelinek a kol., Science 259, 1614 (1993)). Receptor aktivuje adenylylcyklázový systém druhého přenašeče a výsledkem je zvýšení úrovně cAMP.

Několik publikací popisuje peptidy, které působí jako glukagonové antagonisty.

Pravděpodobně nejvíce charakterizovaný antagonist je DesHis¹[Glu⁹]-glukagonamid (Unson a kol., Peptides 10, 1171 (1989); Post a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1662 (1993)). Další antagonisté jsou například DesHis¹,Phe⁶[Glu⁹]-glukagonamid (Azizh a kol., Bioorganic & Medicinal Chem. Lett. 16, 1849 (1995)) a Nleu⁹, Ala^{11,16}-glukagonamid (Unson a kol., J. Biol. Chem. 269(17), 12548 (1994)).

Peptidoví antagonisté peptidových hormonů jsou často velmi účinné, nicméně jsou orálně nedostupné, protože dochází k jejich degradaci fyziologickými enzymy a jsou také špatně biodistribuvány in vivo. Proto jsou preferovány orálně dostupné nepeptidoví antagonisté peptidových hormonů. Mezi nepeptidovými glukagonovými antagonisty bylo zjištěno, že chinoxalinový derivát, (2-styryl-3-[3-(dimethylamino)-propylmethylamino]-6,7-dichlorchinaxolin, vytěsňuje glukagon z receptoru krysích jater (Collins, J. L. a kol., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2(9); 915-918 (1992)). WO 94/14426 popisuje použití skyrinu, přírodního produktu, který obsahuje pár spojených 9,10-antracendionových skupin a jejich syntetických analogů, jako antagonistů glukagonu. US patent č. 4 359 474 popisuje glukagonové antagonistické vlastnosti 1-fenylpyrazolonových derivátů. US patent č. 4 374 130 popisuje substituované disilacyklohexany jako glukagonové antagonisty. WO 98/04528 (Bayer Corporation) popisuje substituované pyridiny a bifenily jako glukagonové antagonisty. US patent č. 5 776 954 (Merck & Co., Inc.) popisuje substituované pyridylpyrroly jako glukagonové antagonisty a WO 98/21957, WO 98/22108, WO 98/22109 a US 5 880 139 (Merck & Co., Inc.) popisuje 2,4-diaryl-5-pyridylimidazoly

jako glukagonové antagonisty. Dále, WO 97/16442 a US patent č. 5 837 719 (Merck & Co., Inc.) popisuje 2,5-substituované arylpyrroly jako glukagonové antagonisty. WO 98/24780, WO 98/24782, WO 99/24404 a WO 99/32448 (Amgen Inc.) popisuje substituované pyrimidinonové a pyridonové sloučeniny a substituované pyrimidinové sloučeniny, které vykazují glukagonovou antagonistickou účinnost. Madsen a kol. (J. Med. Chem. 1998 (41) 5151-7) popisuje řadu 2-(benzimidazol-2-ylthio)-1-(3,4-dihydroxyfenyl)-1-ethanonů jako kompetitivní lidské glukagonové receptorové antagonisty.

WO 99/01423 a WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S) popisuje různé řady alkylidenhydrazidů jako antagonisty glukagonu/inverzní agonisty.

Tyto známé antagonisty se strukturně liší od předkládaných sloučenin.

Definice

Dále jsou uváděny podrobné definice termínů použitých pro popis sloučenin podle předkládaného vynálezu.

„Halogen“ označuje atom vybraný ze skupiny sestávající z F, Cl, Br a I.

Termín „C₁₋₆-alkyl“ v předkládaném vynálezu označuje nasycenou nebo nenasyce-nou uhlovodíkovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoliv však s omezením, methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, izopentyl, neopentyl, terc-pentyl, n-hexyl, izohexyl a podobně.

Termín „C₂₋₆-alkenyl“ v předkládaném vynálezu označuje uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a alespoň jednu dvojnou vazbu. Příklady takových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, izopropenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 5-hexenyl a podobně.

28.03.03

Termín „C₂₋₆-alkynyl“ v předkládaném vynálezu označuje uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a alespoň jednu trojnou vazbu. Příklady takových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl a podobně.

Termín „C₁₋₆-alkoxy“ v předkládaném vynálezu označuje skupinu -O-C₁₋₆-alkyl, kde C₁₋₆-alkyl je jak je definováno shora. Reprezentativními příklady jsou methoxy, ethoxy, n-propoxy, izopropoxy, butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, pentoxy, izopentoxy, hexoxy, izohexoxy a podobně.

Termín „C₁₋₆-alkanoyl“ v předkládaném vynálezu znamená skupinu -C(O)H nebo -C(O)-C₁₋₅-alkyl. Reprezentativní příklady jsou formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, hexanoyl a podobně.

Termín „C₃₋₈-cykloalkyl“ v předkládaném vynálezu znamená nasycenou karbocyklickou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku. Reprezentativní příklady jsou cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl a podobně.

Termín „C₄₋₈-cykloalkenyl“ v předkládaném vynálezu znamená nearomatickou, karbocyklickou skupinu, obsahující od 4 do 8 atomů uhlíku a obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby. Reprezentativní příklady jsou 1-cyklopentenyl, 2-cyklopentenyl, 3-cyklopentenyl, 1-cyklohexenyl, 2-cyklohexenyl, 3-cyklohexenyl, 2-cykloheptenyl, 3-cykloheptenyl, 2-cyklooktenyl, 1,4-cyklooktadienyl a podobně.

Termín „heterocyklyl“ v předkládaném vynálezu znamená nearomatický 3 až 10 členný kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry, a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby. Reprezentativní příklady jsou pyrrolidiny, piperidyl, piperaziny, morfoliny, thiomorfoliny, aziridiny, tetrahydrofurany a podobně.

Termín „aryl“ v předkládaném vynálezu znamená karbocyklické aromatické kruhové systémy, jako jsou fenyl, bifenyly, naftyl, antraceny, fenantreny, fluoreny, indeny,

pentalenyl, azulenyl a podobně. Aryl také zahrnuje částečně hydrogenované deriváty karbocyklických systémů uvedených shora. Neomezující příklady takových částečně hydrogenovaných derivátů jsou 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, 1,4-dihydronaftyl a podobně.

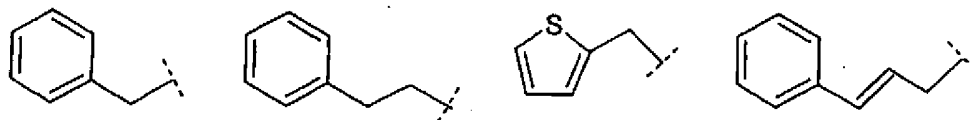
Termín „arylen“ v předkládaném vynálezu znamená dvojmocný karbocyklický aromatický kruhový systém, jako je fenylen, bifenylylen, naftylen, antracenylen, fenantrenylen, fluoronylen, indenylen, pentalenylen, azulenyl a podobně. Arylen také zahrnuje částečně hydrogenované deriváty karbocyklických systémů uvedených shora. Neomezující příklady takových částečně hydrogenovaných derivátů jsou 1,2,3,4-tetrahydronafylen, 1,4-dihydronafylen a podobně.

Termín „aryloxy“ v předkládaném vynálezu znamená skupinu -O-aryl, kde aryl má význam definovaný shora.

Termín „aroyl“ v předkládaném vynálezu znamená skupinu -C(O)-aryl, kde aryl má význam definovaný shora.

Termín „heteroaryl“ v předkládaném vynálezu znamená heterocyklické aromatické kruhové systémy obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku a síry, jako je furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, izoxazolyl, izothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrazolyl, thiadiazinyl, indolyl, izoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzizothiazolyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, purinyl, chinazoliny, chinoliziny, chinoliny, izochinoliny, chinoxaliny, naftyridiny, pteridiny, karbazoly, azepiny, diazepiny, akridiny a podobně. Heteroaryl také zahrnuje částečně hydrogenované deriváty heterocyklických systémů uvedených shora. Neomezující příklady takových částečně hydrogenovaných derivátů jsou 2,3-dihydrobenzofuranyl, pyrrolinyl, pyrazolinyl, indolinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazepinyl a podobně.

„Aryl-C₁₋₆-alkyl“, „heteroaryl-C₁₋₆-alkyl“, „aryl-C₂₋₆-alkenyl“ atd, znamená C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, jak jsou definovány shora, substituované arylem nebo heteroarylem, jak je definováno shora, například:



Termín „případně substituovaný“ v předkládaném vynálezu znamená, že příslušná skupina je buď nesubstituovaná nebo je substituována jedním nebo více specifikovanými substituenty. Jestliže jsou příslušné skupiny substituovány jedním nebo více substituentů, substituenty mohou být stejné nebo různé.

Určité ze shora uvedených termínů se mohou ve strukturním vzorci vyskytovat jednou nebo vícekrát a v každém takovém výskytu je každý termín definován nezávisle na jiném.

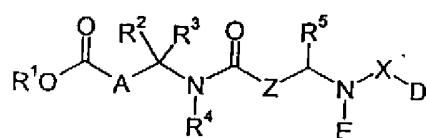
Dále, jestliže se použijí termíny „jsou nezávisle“ a „nezávisle jsou vybrány z“, pak mohou být takové skupiny stejné nebo různé.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález je založen na neočekávaném zjištění, že sloučeniny obecného vzorce I popsané dále antagonizují působení glukagonu.

Sloučeniny jsou výhodné, jelikož jsou selektivní vůči receptoru glukagonu a vykazují vyšší vazebnou afinitu vůči receptoru glukagonu, ve srovnání s vazebnou aktivitou pro strukturně příbuzného GIP (gastrointestinální inhibiční peptid) receptoru a GLP-1 receptoru.

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I:



(I)

28.02.03

kde

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

A je $-C(O)-$, $-CH(OR^6)-$ nebo $-CHF-$,

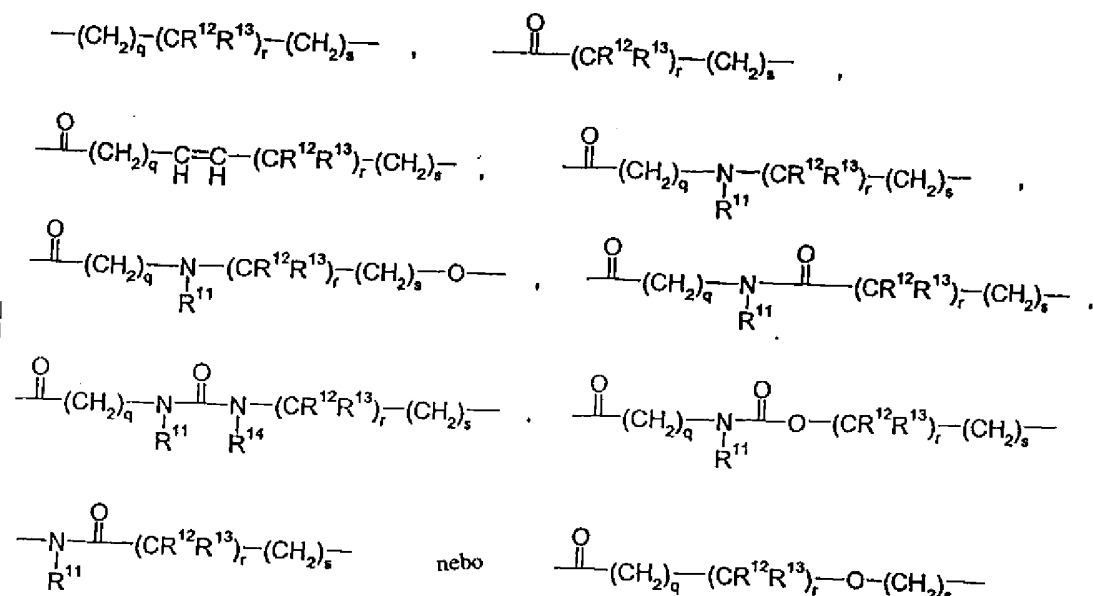
kde R^6 je vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

Z je arylen nebo dvojmočný radikál, odvozený od 5 nebo 6 členného heteroaromatického kruhu, obsahujícího 1 nebo 2 heteroatomy, vybrané z dusíku, kyslíku a síry,

které mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami R^7 a R^8 vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ a C_{1-6} alkylu,

kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

X je



kde

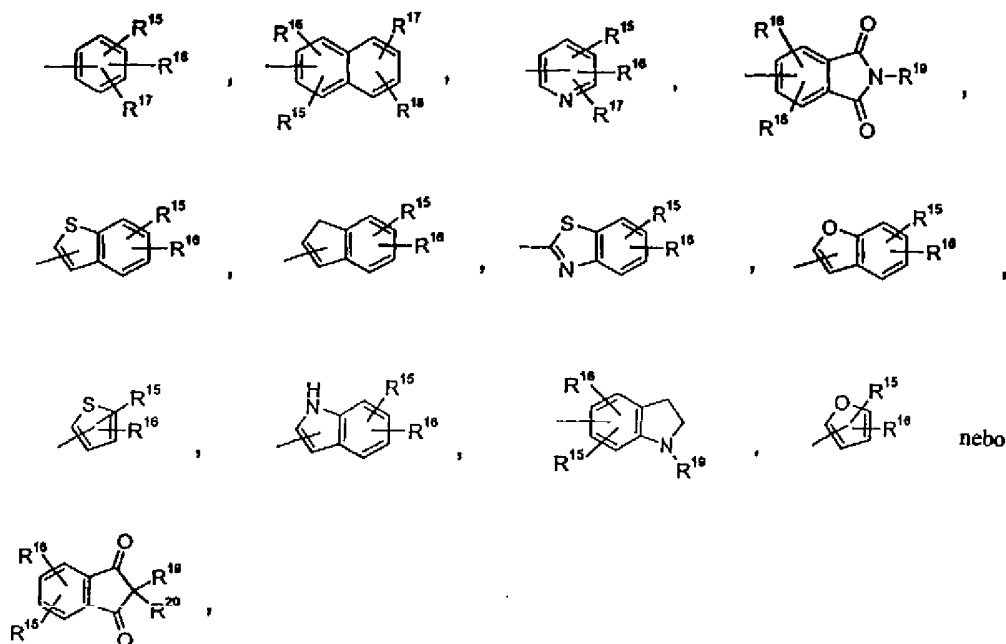
r je 0 nebo 1,

28.02.03

q a s jsou nezávisle 0, 1, 2 nebo 3,

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl,

D je



kde

R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ a

C₁₋₆-alkylu,

C₃₋₈-cykloalkyl, C₄₋₈-cykloalkenyl, heterocyklyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cykloalkyloxy, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₈-cykloalkylthio, C₃₋₈-cykloalkyl-C₂₋₈-alkenyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₂₋₈-alkynyl, C₄₋₈-cykloalkenyl-C₁₋₆-alkyl, C₄₋₈-cykloalkenyl-C₂₋₆-alkenyl, C₄₋₈-cykloalkenyl-C₂₋₆-alkynyl, heterocykiyl-C₁₋₆-alkyl, heterocykiyl-C₂₋₆-alkenyl, heterocykiyl-C₂₋₆-alkynyl, aryl, aryloxy, aryloxykarbonyl, aroyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, aryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₂₋₆-alkenyl, aryl-C₂₋₆-alkynyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkenyl nebo heteroaryl-C₂₋₆-alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -C(O)OR²¹, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR²¹, -NR²¹R²² a C₁₋₆-alkylu,

kde R²¹ a R²² jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R²¹ a R²², pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R¹⁵ až R²¹, pokud jsou umístěny ve stejných vazebných polohách mohou spolu tvořit můstek -C(R²³R²⁴)_a-O-(CR²⁵R²⁶)_c-O-,

kde

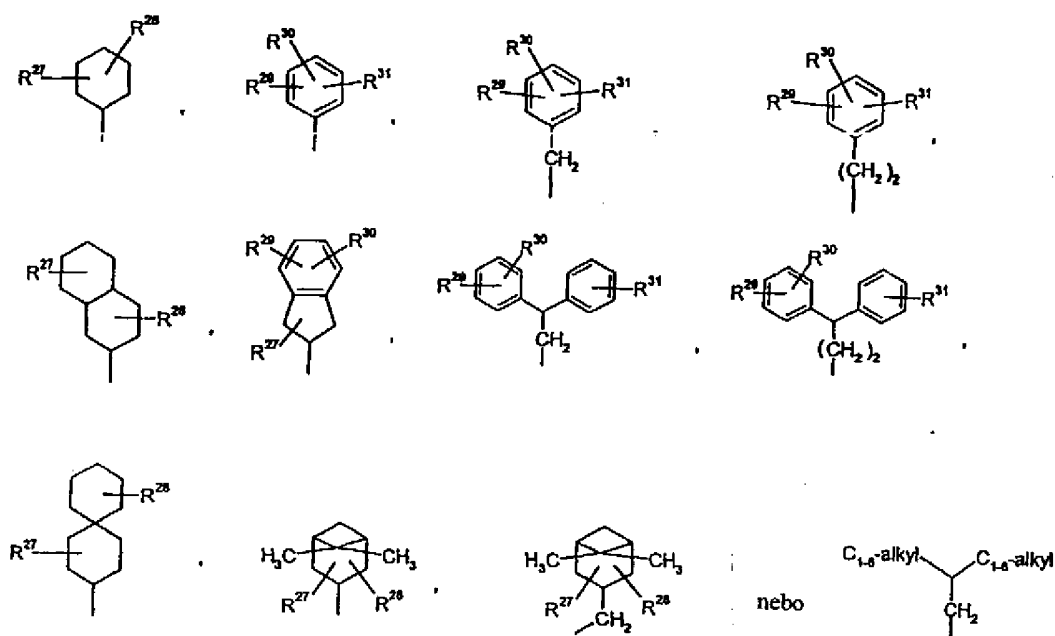
a je 0, 1 nebo 2,

c je 1 nebo 2,

R²³, R²⁴, R²⁵ a R²⁶ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo fluor,

R^{19} a R^{20} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl,

E je



kde

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl nebo aryl,

kde arylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl nebo

R^{32} a R^{33} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$,
 $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{34}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty
 vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -al-
 kylu,

C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl, heterocyklyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cy-
 kloalkyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkynyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{4-}
 8 -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkynyl, heterocyklyl- C_{1-6} -alkyl,
 heterocyklyl- C_{2-6} -alkenyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkynyl, aryl, aryloxy, aroyl, aryl- C_{1-6} -
 alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{2-6} -alkenyl, aryl- C_{2-6} -alkynyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-}
 6 -alkyl, heteroaryl- C_{2-6} -alkenyl nebo heteroaryl- C_{2-6} -alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více
 substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{34} a R^{35} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit
 společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh,
 případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku,
 kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R^{29} , R^{30} a R^{31} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu uhlíku
 nebo různým atomům uhlíku kruhu mohou spolu tvořit skupinu $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-\text{CR}^{36}\text{R}^{37}-$
 $(\text{CH}_2)_t-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_t-\text{CR}^{36}\text{R}^{37}-(\text{CH}_2)_t-$ nebo $-\text{S}-(\text{CH}_2)_t-\text{CR}^{36}\text{R}^{37}-(\text{CH}_2)_t-\text{S}-$,

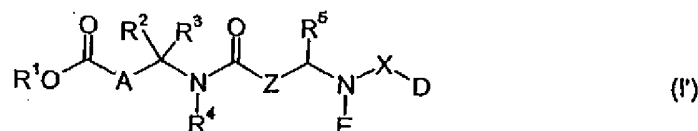
kde

t a l nezávisle jsou 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^{36} a R^{37} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

a rovněž jakéhokoli jejich geometrického izomeru nebo jejich tautomerní formy, včetně jejich směsí nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I'



kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

A je $-C(O)-$, $-CH(OR^6)-$ nebo $-CHF-$,

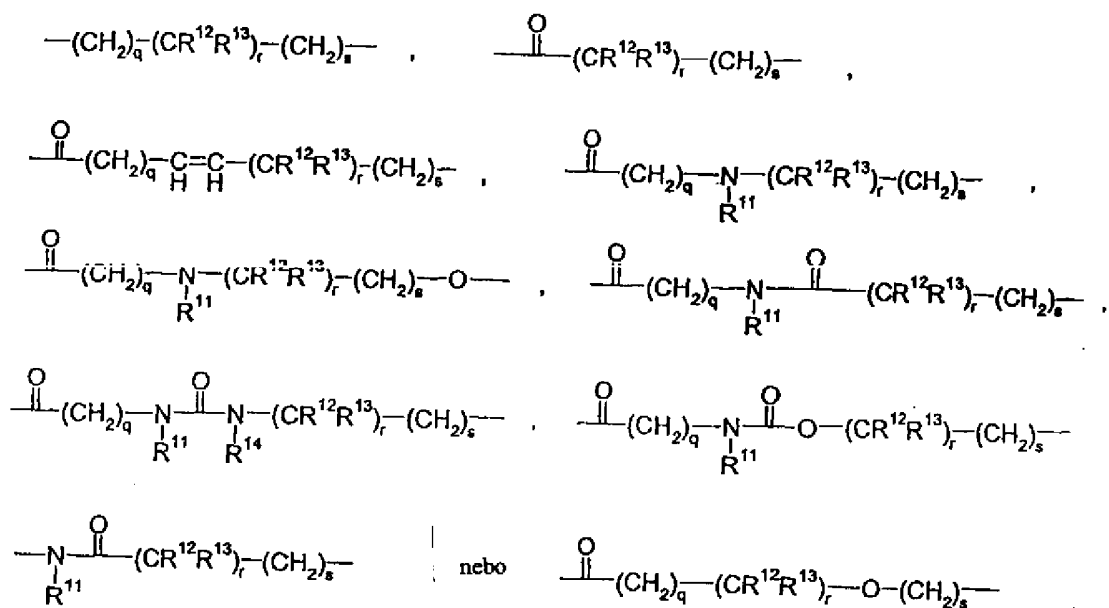
kde R^6 je vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

Z je arylen nebo dvojmocný radikál, odvozený od 5 nebo 6 členného heteroaromatického kruhu, obsahujícího 1 nebo 2 heteroatomy, vybrané z dusíku, kyslíku a síry,

kteřé mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami R^7 a R^8 vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ a C_{1-6} alkylu,

kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

X je



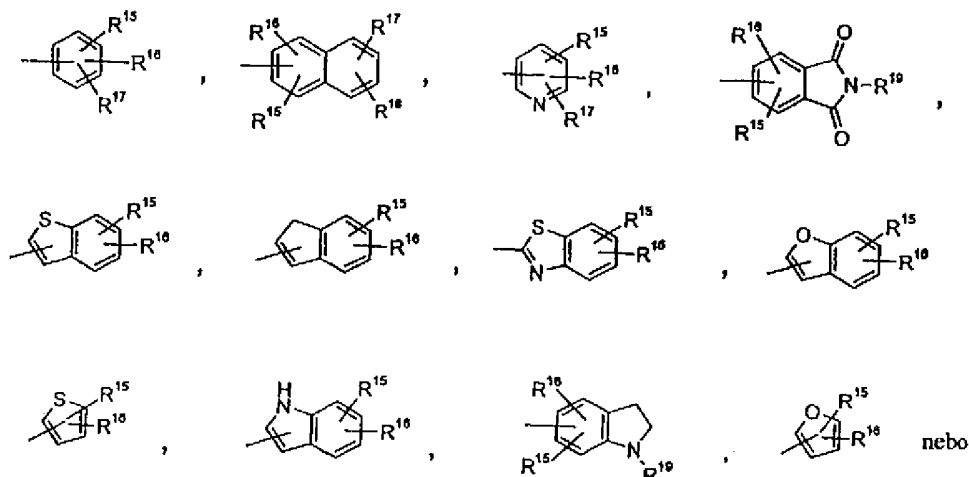
kde

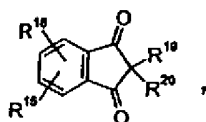
r je 0 nebo 1,

q a s jsou nezávisle 0, 1, 2 nebo 3,

 R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkyl nebo $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cykloalkyl,

D je





kde

R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,
 $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty
 vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ a
 C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl, heterocyklyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl,
 C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cykloalkyloxy, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkylthio,
 C_{3-8} -cykloalkylthio, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkynyl,
 C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{4-8} -cykloalkenyl-
 C_{2-6} -alkynyl, heterocyklyl- C_{1-6} -alkyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkenyl, heterocyklyl- C_{2-6} -
 -alkynyl, aryl, aryloxy, aryloxykarbonyl, aroyl, aryl- C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkyl,
 aryl- C_{2-6} -alkenyl, aryl- C_{2-6} -alkynyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl-
 C_{2-6} -alkenyl nebo heteroaryl- C_{2-6} -alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více
 substituenty vybranými z halogenu, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{21} a R^{22} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{21} a R^{22} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R^{15} až R^{21} , pokud jsou umístěny ve stejných vazebných polohách mohou spolu tvořit můstek $-C(R^{23}R^{24})_a-O-(CR^{25}R^{26})_c-O-$,

kde

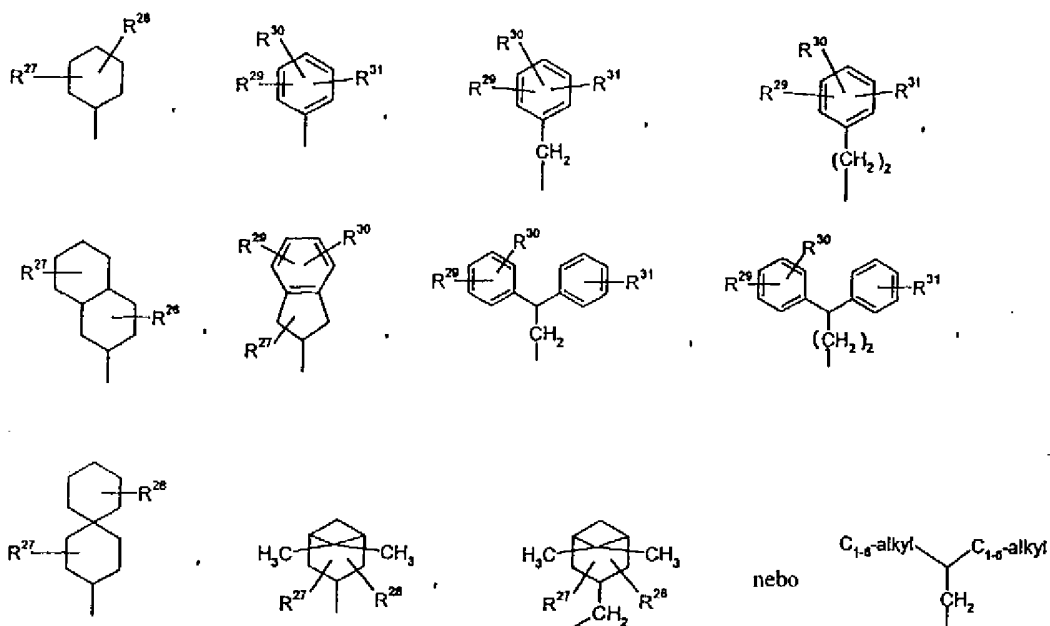
a je 0, 1 nebo 2,

c je 1 nebo 2,

R^{23} , R^{24} , R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo fluor,

R^{19} a R^{20} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl,

E je



kde

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl nebo aryl,

kde arylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl nebo

R^{32} a R^{33} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojné vazby,

R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{34}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl, heterocyklyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkynyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkynyl, heterocyklyl- C_{1-6} -alkyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkenyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkynyl, aryl, aryloxy, aroyl, aryl- C_{1-6} -

25.02.03

alkoxy, aryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₂₋₆-alkenyl, aryl-C₂₋₆-alkynyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkenyl nebo heteroaryl-C₂₋₆-alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R²⁹, R³⁰ a R³¹, pokud jsou vázány ke stejnému atomu uhlíku nebo různým atomům uhlíku kruhu mohou spolu tvořit skupinu -O-(CH₂)_t-CR³⁶R³⁷-(CH₂)_l-O-, -(CH₂)_t-CR³⁶R³⁷-(CH₂)_l- nebo -S-(CH₂)_t-CR³⁶R³⁷-(CH₂)_l-S-,

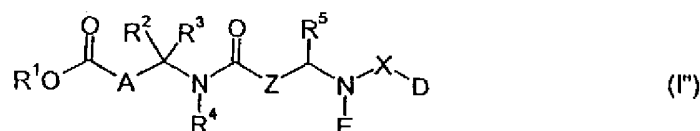
kde

t a l nezávisle jsou 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R³⁶ a R³⁷ jsou nezávisle vodík nebo C₁₋₆-alkyl,

a rovněž jakéhokoli jejich geometrického izomeru nebo jejich tautomerní formy, včetně jejich směsí nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I''



kde

R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

A je $-C(O)-$, $-CH(OR^6)-$ nebo $-CHF-$,

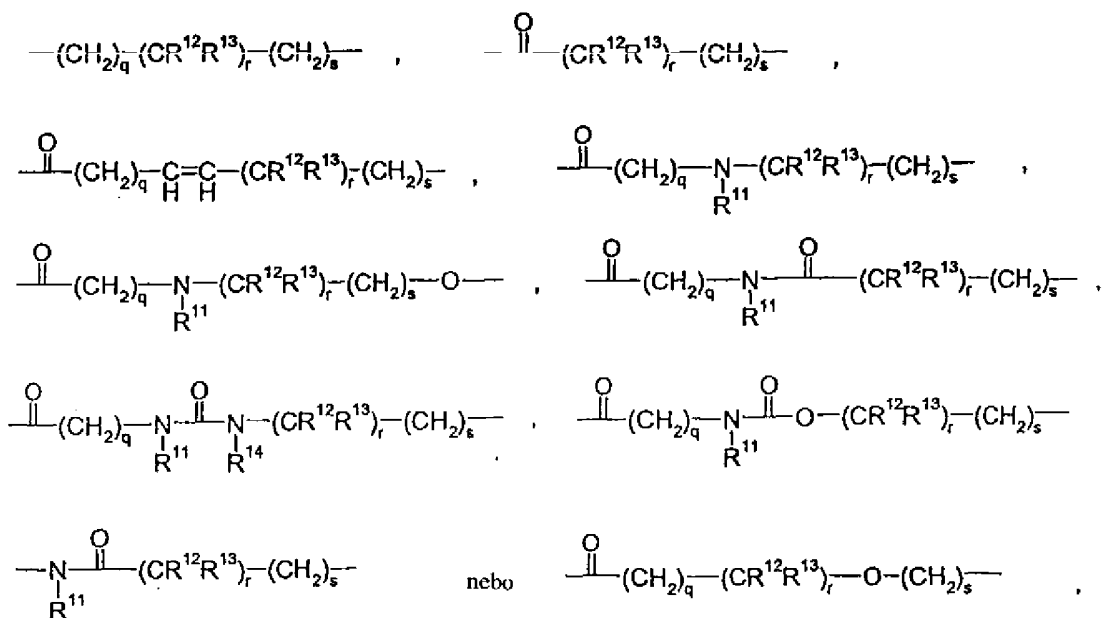
kde R^6 je vodík nebo C_{1-6} -alkyl nebo halogen,

Z je arylen nebo dvojmocný radikál, odvozený od 5 nebo 6 členného heteroaromatického kruhu, obsahujícího 1 nebo 2 heteroatomy, vybrané z dusíku, kyslíku a síry,

kteřé mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami R^7 a R^8 vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ a C_{1-6} alkylu,

kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

X je



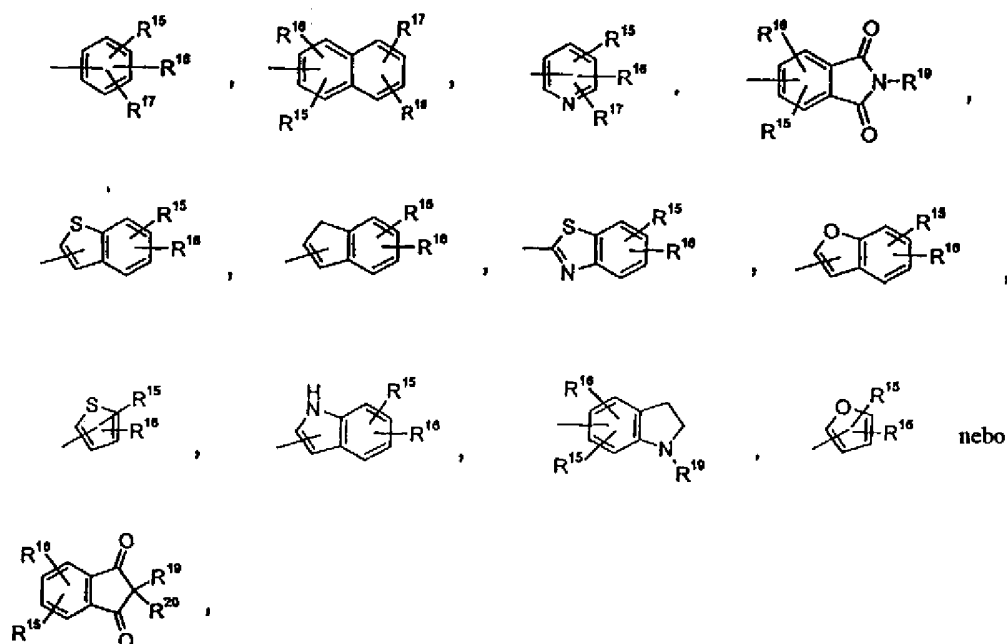
kde

r je 0 nebo 1,

q je nezávisle 0, 1, 2 nebo 3,

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

D je



kde

R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle

vodík, halogen, -CN, -CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃,
-OCF₂CHF₂, -OS(O)₂CF₃, -SCF₃, -NO₂, -OR²¹, -NR²¹R²², -SR²¹, -NR²¹S(O)₂R²²,
-S(O)₂NR²¹R²², -S(O)NR²¹R²², -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -C(O)NR²¹R²²,
-OC(O)NR²¹R²², -NR²¹C(O)R²², -CH₂C(O)NR²¹R²², -OCH₂C(O)NR²¹R²²,
-CH₂OR²¹, -CH₂NR²¹R²², -OC(O)R²¹, -C(O)R²¹ nebo -C(O)OR²¹,

C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl nebo C₂₋₆-alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR²¹, -NR²¹R²² a C₁₋₆-alkylu,

C₃₋₈-cykloalkyl, C₄₋₈-cykloalkenyl, heterocyklyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cykloalkyloxy, C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkylthio, C₃₋₈-cykloalkylthio, C₃₋₈-cykloalkyl-C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-cykloalkyl-C₂₋₆-alkynyl, C₄₋₈-cykloalkenyl-C₁₋₆-alkyl, C₄₋₈-cykloalkenyl-C₂₋₆-alkenyl, C₄₋₈-cykloalkenyl-C₂₋₆-alkynyl, heterocyklyl-C₁₋₆-alkyl, heterocyklyl-C₂₋₆-alkenyl, heterocyklyl-C₂₋₆-alkynyl, aryl, aryloxy, aryloxykarbonyl, aroyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, aryl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₂₋₆-alkenyl, aryl-C₂₋₆-alkynyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₂₋₆-alkenyl nebo heteroaryl-C₂₋₆-alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR²¹, -NR²¹R²² a C₁₋₆-alkylu,

kde R²¹ a R²² jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R²¹ a R²², pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R¹⁵ až R²¹, pokud jsou umístěny ve stejných vazebných polohách mohou spolu tvořit můstek -C(R²³R²⁴)_a-O-(CR²⁵R²⁶)_c-O-,

kde

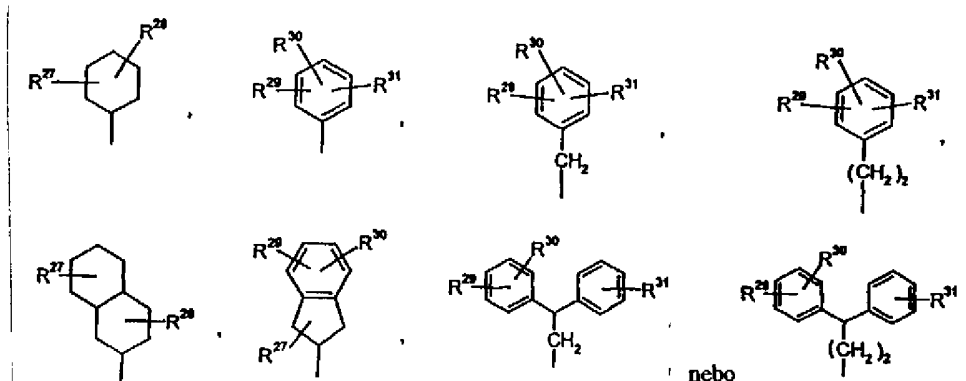
a je 0, 1 nebo 2,

c je 1 nebo 2,

R²³, R²⁴, R²⁵ a R²⁶ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo fluor,

R¹⁹ a R²⁰ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₃₋₈-cykloalkyl-C₁₋₆-alkyl,

E je



kde

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl nebo aryl,

kde arylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl nebo

R^{32} a R^{33} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{34}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl, heterocyklyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkynyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkynyl, heterocyklyl- C_{1-6} -alkyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkenyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkynyl, aryl, aryloxy, aroyl, aryl- C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{2-6} -alkenyl, aryl- C_{2-6} -alkynyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{2-6} -alkenyl nebo heteroaryl- C_{2-6} -alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{34} a R^{35} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R^{29} , R^{30} a R^{31} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu uhlíku nebo různým atomům uhlíku kruhu mohou spolu tvořit skupinu $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-\text{CR}^{36}\text{R}^{37}-$, $(\text{CH}_2)_l-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_t-\text{CR}^{36}\text{R}^{37}-(\text{CH}_2)_l-$ nebo $-\text{S}-(\text{CH}_2)_t-\text{CR}^{36}\text{R}^{37}-(\text{CH}_2)_l-\text{S}-$,

kde

t a l jsou nezávisle 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^{36} a R^{37} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

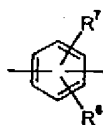
a rovněž jakéhokoli jejich geometrického izomeru nebo jejich tautomerní formy, včetně jejich směsí nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

V jednom provedení jsou R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 vodík.

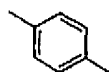
V jednom provedení je A skupina $-\text{CHF}-$.

V dalším provedení A je skupina $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$, kde R^6 má význam definovaný v obecném vzorci I, jako je $-\text{CH}(\text{OH})-$.

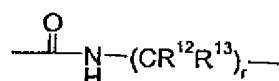
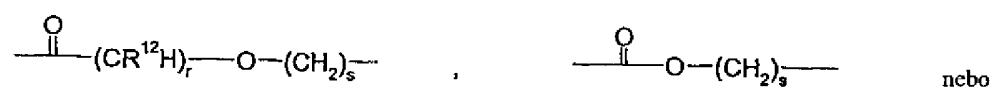
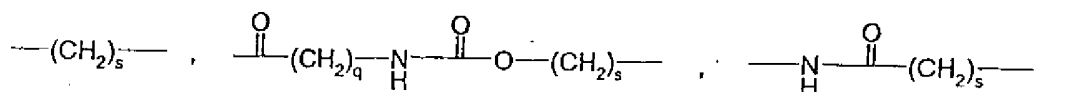
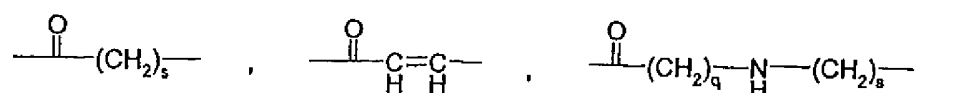
V jednom provedení Z je



kde R^7 a R^8 mají význam uvedený v obecném vzorci I, jako je



V jednom provedení X je



kde q je 0 nebo 1, r je 0 nebo 1, s je 0, 1 nebo 2, a R^{12} a R^{13} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} alkyl.

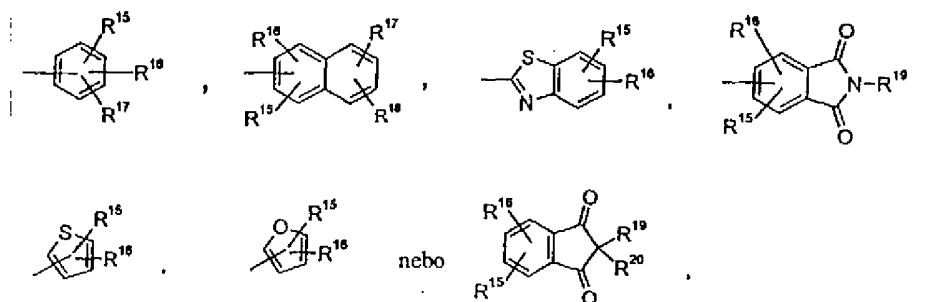
V jiném provedení X je $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)NHCH(CH_3)-$, $-C(O)NHC(CH_3)_2-$, $-C(O)NHCH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)CH=CH-$, $-(CH_2)_s-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ nebo $-NHC(O)-$, kde s je 0 nebo 1.

Ještě v jiném provedení X je $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)NHCH(CH_3)-$, $-C(O)NHCH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH=CH-$, $-(CH_2)_s-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ nebo $-NHC(O)-$, kde s je 0 nebo 1.

Ještě v jiném provedení X je $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)NHCH(CH_3)-$, $-C(O)CH_2-$, $-(CH_2)-$, $-C(O)-$ nebo $-NHC(O)-$,

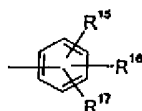
Ještě v jiném provedení X je $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)NHCH(CH_3)-$, $-C(O)CH_2-$, nebo $-C(O)-$ jako $-C(O)NH-$.

V jednom provedení D je



kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} a R^{20} mají význam definovaný v obecném vzorci I.

V dalším provedení D je



kde R^{15} , R^{16} a R^{17} mají význam definovaný v obecném vzorci I.

V jednom provedení jsou R^{15} , R^{16} a R^{17} nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkoxy nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -thioalkyl nebo

aryl, heteroaryl nebo aryloxy, který může být případně substituován s $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, C_{1-6} -alkylem, halogenem nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ nebo

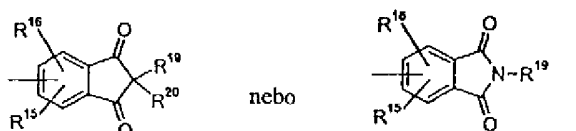
dvě ze skupin R^{15} , R^{16} a R^{17} , které se nacházejí v sousedních polohách spolu tvoří můstek $-(\text{CR}^{23}\text{R}^{24})_a-\text{O}-(\text{CR}^{25}\text{R}^{26})_c-\text{O}-$,

kde R^{21} a R^{22} nezávisle znamenají vodík nebo C_{1-6} -alkyl, přičemž a , c , R^{23} , R^{24} , R^{25} a R^{26} mají význam definovaný v obecném vzorci I.

V jiném provedení jsou R^{15} , R^{16} a R^{17} nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, -nebo C_{1-6} -alkoxy, kde R^{15} a R^{16} spolu tvoří můstek $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ a R^{17} je vodík.

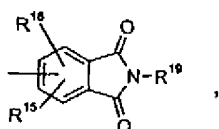
Ještě v jiném provedení jsou R^{15} , R^{16} a R^{17} nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ nebo C_{1-6} -alkoxyskupina.

V jiném provedení D je



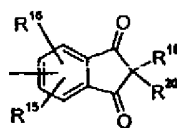
kde R^{15} , R^{16} , R^{19} a R^{20} mají význam definovaný v obecném vzorci I.

Ještě v jiném provedení D je



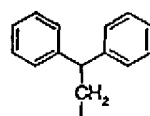
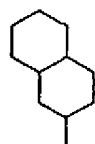
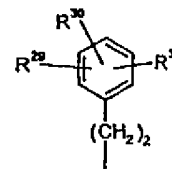
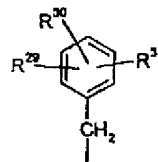
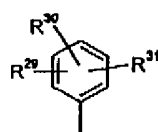
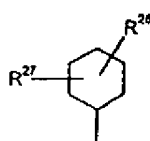
kde R^{15} a R^{16} jsou oba vodík a R^{19} je C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl.

Ještě v dalším provedení D je

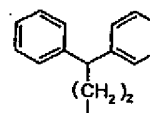


kde R^{15} a R^{16} jsou oba vodík a R^{19} a R^{20} jsou vždy C_{1-6} -alkyl.

V jednom provedení E je

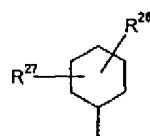


nebo



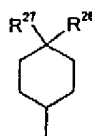
kde R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} a R^{31} mají význam uvedený v obecném vzorci I.

V dalším provedení E je



kde R^{27} a R^{28} mají význam uvedený v obecném vzorci I.

Ještě v dalším provedení E je



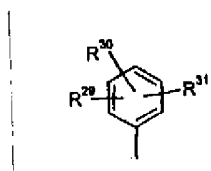
kde R^{27} a R^{28} mají význam uvedený v obecném vzorci I.

V jednom provedení jsou R^{27} a R^{28} nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl nebo fenylová skupina je případně substituována jak je definováno pro obecný vzorec I.

V jiném provedení jsou R^{27} a R^{28} nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl.

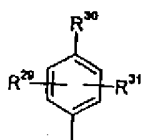
V jiném provedení R^{27} je vodík a R^{28} je C_{1-6} -alkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl, jako terc-butyl, cyklohexyl nebo cyklohexenyl.

V jiném provedení E je



kde R^{29} , R^{30} a R^{31} mají význam uvedený v obecném vzorci I.

Ještě v jiném provedení E je



kde R^{29} , R^{30} a R^{31} mají význam uvedený v obecném vzorci I.

V jednom provedení R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{34}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{34}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{34}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{34}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$,
 $-\text{NR}^{34}\text{C(O)}\text{R}^{35}$, $-\text{OCH}_2\text{C(O)}\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{34}$ nebo $-\text{C(O)}\text{OR}^{34}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{34} a R^{35} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

Ještě v jiném provedení jsou R^{29} , R^{30} a R^{31} nezávisle

vodík, C_{1-6} -alkoxy, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ nebo $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, kde R^{34} a R^{35} mají význam uvedený v obecném vzorci I nebo

C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl, které jsou případně substituovány jak je definováno pro obecný vzorec I.

Ještě v jiném provedení jsou R^{29} , R^{30} a R^{31} nezávisle

vodík nebo

C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl, které jsou případně substituovány jak je definováno pro obecný vzorec I.

Ještě v jiném provedení R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík nebo

C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{34}$, $-NR^{34}R^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{34} a R^{35} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

V jiném provedení R^{29} a R^{31} jsou oba vodík a R^{30} je odlišný od vodíku.

Ještě v jiném provedení R^{29} a R^{31} jsou oba vodík a R^{30} je C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-OR^{34}$, $-NR^{34}R^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{34} a R^{35} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

Ještě v jiném provedení R^{29} a R^{31} jsou oba vodík a R^{30} je C_{4-8} -cykloalkenyl.

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

Ještě v jiném provedení R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je cyklohexenyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

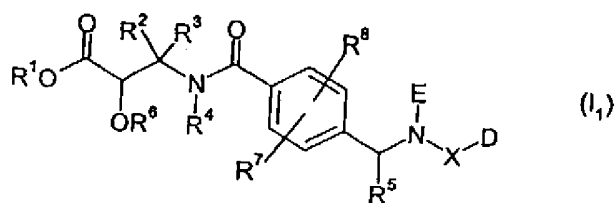
nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

V jiném provedení R³⁰ je substituován s jedním C₁₋₆-alkylovým substituentem, jako je terc-butyl nebo methyl.

Ještě v jiném provedení R²⁹, R³⁰ a R³¹ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl.

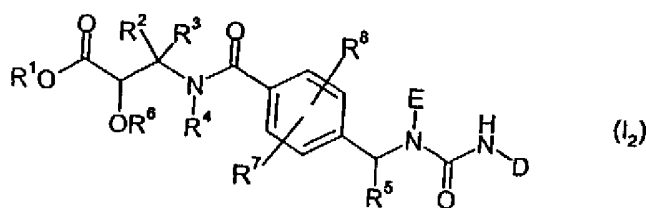
Ještě v jiném provedení R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl, jako je terc-butyl, cyklohexyl nebo cyklohexenyl.

V jednom provedení se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I₁:



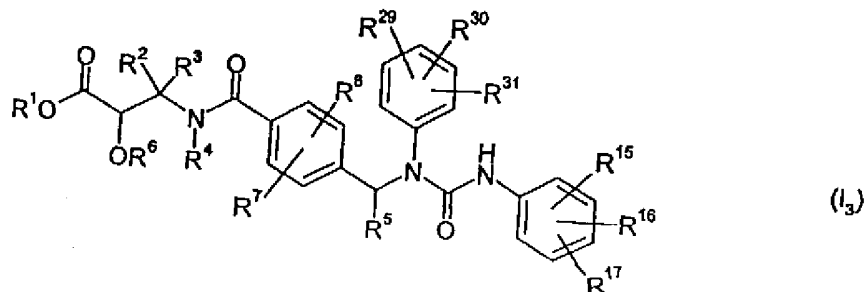
kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, D a E mají význam definovaný v obecném vzorci I nebo v kterémkoli z předchozích provedení.

V jednom provedení se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I₂:



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, D a E mají význam definovaný v obecném vzorci I nebo v kterémkoli z předchozích provedení.

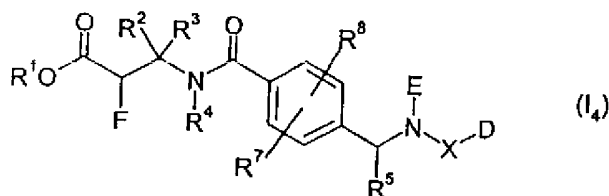
V jednom provedení se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I₃:



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁹, R³⁰ a R³¹ mají význam definovaný v obecném vzorci I nebo v kterémkoli z předchozích provedení.

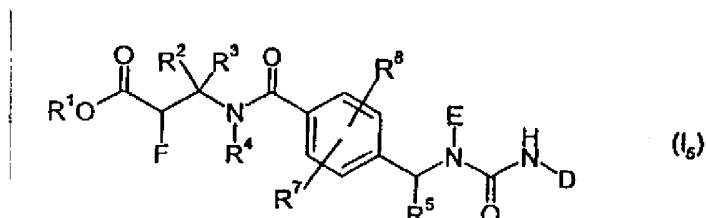
V jednom provedení sloučenin vzorců I₁, I₂ a I₃ R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ jsou vodík.

V jednom provedení se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I₄:



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , X, D a E mají význam definovaný v obecném vzorci I nebo v kterémkoli z předchozích provedení.

V jednom provedení se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I₅:



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , D a E mají význam definovaný v obecném vzorci I nebo v kterémkoli z předchozích provedení.

V jednom provedení se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I₄ a I₅, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 a R^8 jsou vodík.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít jeden nebo více asymetrických center a má se za to, že jakékoli optické izomery, jako jsou oddělené, čisté nebo částečně čisté optické izomery nebo jejich racemické směsi jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

Dále, když jsou v molekule přítomny dvojná vazba nebo zcela či částečně nasycený kruhový systém, mohou se vytvářet optické izomery. Má se za to, že jakékoli geometrické izomery, jako jsou oddělené, čisté nebo částečně čišťené geometrické izomery nebo jejich směsi, jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu. Rovněž molekuly, které obsahují vazbu s omezenou rotací, mohou vytvářet geometrické izomery. Má se za to, že tyto jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

Dále, některé ze sloučenin podle předkládaného vynálezu mohou existovat v různých tautomerních formách a má se za to, že jakékoli tautomerní formy, které jsou tyto sloučeniny schopné vytvořit jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu. Takovéto soli zahrnují farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin, farmaceuticky přijatelné soli kovů, amonné soli a alkylované amoniové soli. Adiční soli kyselin zahrnují soli anorganických kyselin a rovněž soli organických kyselin. Reprezentativní příklady vhodných anorganických kyselin zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou a podobně. Reprezentativní příklady vhodných organických kyselin zahrnují kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu trichloroctovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu propionovou, kyselinu benzoovou, kyselinu skořicovou, kyselinu citronovou, kyselinu fumarovou, kyselinu glykolovou, kyselinu mléčnou, kyselinu maleinovou, kyselinu jablečnou, kyselinu malonovou, kyselinu mandlovou, kyselinu, šťavelovou, kyselinu pikrovou, kyselinu pyrohroznovou, kyselinu salicylovou, kyselinu jantarovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu ethansulfonovou, kyselinu vinnou, kyselinu askorbovou, kyselinu pamoovou, kyselinu bismethylensalicylovou, kyselinu ethandisulfonovou, kyselinu glukonovou, kyselinu citrakonovou, kyselinu aspartovou, kyselinu kyselinu stearovou, kyselinu palmitovou, EDTA, kyselinu glykolovou, kyselinu p-aminobenzoovou, kyselinu glutamovou, kyselinu benzensulfonovou, kyselinu p-toluensulfonovou. Další příklady farmaceuticky přijatelných solí anorganických nebo organických kyselin zahrnují farmaceuticky přijatelné soli uvedené v J. Pharm. Sci. 1997, 66, 2, který je zde uveden jako odkaz. Příklady solí kovů zahrnují soli lithia, sodíku, draslíku, hořčíku a podobně. Příklady amonných solí a alkylovaných amonných solí zahrnují amonné soli, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, n-butyl-, sek-butyl-, terc-butyl-, tetramethylamoniové soli a podobně.

Za farmaceuticky přijatelné soli kyselin jsou také považovány hydráty, které jsou schopné předložené sloučeniny vytvářet.

Dále farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli zásaditých aminokyselin, jako jsou lysin, arginin a ornitin.

Adiční soli kyselin mohou být získány jako přímé produkty syntézy sloučeniny. Jako alternativní možnost existuje to, že volná zásada může být rozpuštěna ve vhodném

rozpouštědla, které obsahuje volnou kyselinu a sůl může být izolována pomocí odpaření rozpouštědla nebo jiného oddělení soli a rozpouštědla.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou tvořit solváty ve standardních rozpouštědlech s nízkou molekulovou hmotností za použití metod, které jsou dobře známy osobám se zkušeností v oboru. Takové roztoky jsou považovány za patřící do rozsahu předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález také zahrnuje prekurzory sloučenin podle vynálezu, u kterých po podání dojde metabolickými procesy k chemické přeměně, dříve než se stanou farmakologicky aktivními sloučeninami. Obecně takové prekurzory budou funkčními deriváty sloučenin obecného vzorce I, které jsou snadno přeměnitelné in vivo na požadovanou sloučeninu obecného vzorce I. Běžné postupy výběru a přípravy vhodných prekursorových derivátů jsou popsány například v „Design of Prodrugs“, vyd. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Vynález také zahrnuje aktivní metabolity sloučenin podle vynálezu.

Vhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu antagonizují působení glukagonu, jsou užitečné pro léčbu a/nebo prevenci chorob a nemocí, u kterých je takový antagonismus prospěšný.

Na základě toho lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu použít pro léčbu a/nebo prevenci hyperglykemie, IGT (zhoršené tolerance ke glukóze), syndromů rezistence vůči inzulinu, syndromu X, cukrovky typu 1, cukrovky typu 2, hyperlipidemie, dyslipidemie, hypertriglyceridemie, hyperlipoproteinemie, hypercholesterolemie, aterosklerózy, včetně aterosklerózy, glukagonomie, akutního zánětu slinivky, kardiovaskulárních nemocí, hypertenze, srdeční hypertrofie, trávicích obtíží, obezity, diabetu, který je následkem obezity, diabetické dyslipidemie, atd.

Dále mohou být použitelné jako diagnostická činidla pro určování pacientů, majících poškození glukagonového receptoru, pro léčbu zaměřenou na zvýšení vylučování žaludeční kyseliny a na napravení snížené mobility střev, která je způsobena podáváním glukagonu.

Tedy z dalšího hlediska se vynález týká sloučeniny podle vynálezu pro použití jako léčiva.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků, obsahujících jako aktivní složku alespoň jednu sloučeninu podle vynálezu, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami.

Farmaceutický prostředek je výhodně v jednotkové dávkové formě, která obsahuje od 0,05 g do 1000 mg, výhodněji od 0,1 mg do 500 mg a zvláště výhodně od 0,5 mg do 200 mg sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Dále se vynález týká použití sloučeniny podle předkládaného vynálezu pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci chorob nebo nemocí, kde je antagonistické působení proti glukagonu prospěšné.

Vynález se také týká způsobů léčení a/nebo prevence nemocí nebo chorob, kde je antagonistické působení proti glukagonu prospěšné, přičemž metoda zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle vynálezu subjektu, který to vyžaduje.

Ve výhodném provedení vynálezu se předkládané sloučeniny použijí pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci jakýchkoli stavů a nemocí, které jsou zprostředkované glukagonem.

Ve výhodném provedení vynálezu se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci hyperglykémie.

V ještě jiném výhodném provedení vynálezu se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu léčiva pro snížení krevní glukózy u savců.

V ještě dalším výhodném provedení vynálezu se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci IGT.

V ještě dalším výhodném provedení vynálezu se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci diabetu typu 2.

V ještě dalším výhodném provedení vynálezu se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro zpoždění nebo prevenci vývoje od IGT k diabetu typu 2.

V ještě dalším výhodném provedení vynálezu se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro zpoždění nebo prevenci vývoje od diabetu 2 nevyžadujícího inzulin k diabetu typu 2, který inzulin vyžaduje.

V ještě dalším výhodném provedení se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci diabetu typu 1. Taková léčba a/nebo prevence je normálně spojena s inzulínovou terapií.

V ještě dalším výhodném provedení se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci obezity.

V ještě dalším výhodném provedení se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci chorob metabolismu lipidů, jako je dyslipidemie.

V ještě dalším provedení se sloučeniny podle vynálezu použijí pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci regulace chuti k jídlu nebo poruch výdeje energie.

V dalším aspektu předkládaného vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu kombinovány s dietou a/nebo cvičením.

V ještě dalším aspektu mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s jednou nebo více farmaceuticky aktivními látkami v jakýchkoli vhodných poměrech. Taková další aktivní činidla mohou být vybrána z antidiabetických činidel, antihyperlipidemických činidel, činidel proti obezitě, antihypertenzivních činidel a činidel pro léčbu komplikací vyplývajících z diabetu nebo s ním spojených.

Vhodná antidiabetická činidla zahrnují inzulin, deriváty GLP-1, jak jsou popsány v EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), například lidský insulin N^{B29}-tetradekanoyl des (B30), EP 214 826 a EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), například lidský insulin Asp^{B28}, US 5 504 188 (Eli Lilly), například lidský insulin Lys^{B28}Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), například Lantus, které jsou zde uváděné jako odkaz, deriváty GLP-1, jako jsou ty, které jsou popsány ve WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), který je zde uváděn jako odkaz, a rovněž orálně aktivní hypoglykemická činidla.

Orálně aktivní hypoglykemická činidla s výhodou obsahují imidazolinu, sulfonylmočoviny, biguanidy, meglitinidy, oxadiazolidindiony, thiazolidindiony, inhibitory glukozidázy, antagonisty glukagonu, agonisty GLP-1, látky působící na draslíkový kanál závislý na ATP u β -buněk například otvírače draslíkového kanálu, jak jsou popsány ve WO 97/26265, WO 99/03861 a WO 00/37474 (Novo Nordisk), které jsou zde uváděné jako odkaz nebo nateglinid nebo blokátory draslíkového kanálu, jak BTS-67582, senzitivátory inzulinu, inhibitory DPP-IV (dipeptidylpeptidázy-IV), inhibitory PTPázy, inhibitory jaterních enzymů zahrnutých ve stimulaci glukogenezy a/nebo glykogenolýzy, inhibitory GSK-3 (glykogensyntáz kinázy-3), sloučeniny modifikující metabolismus lipidů, jako jsou antihyperlipidemická činidla a antilipidemická činidla, činidla snižující příjem potravy, agonisté PPAR (receptor aktivující proliferaci peroxizómu) a RXR (receptor X retinoidu) jako ALRT-268, LG-1268 a LG1069.

V jednom provedení předkládaného vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s insulinem nebo analogem insulinu nebo jeho derivát, jako je lidský insulin N^{B29}-tetradekanoyl des (B30), lidský insulin Asp^{B28}, lidský insulin Lys^{B28}Pro^{B29}, Lantus nebo směs jedné nebo více těchto látek.

V dalším provedení vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny, jako je například tolbutamid, chlorpropamid, tolazamid, glibenclamid, glyburid, glipizid nebo glicazid.

V dalším provedení vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s biguanidem, například metforminem.

Ještě v dalším provedení vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s meglitinidem, například repaglinidem nebo nateglinidem.

Ještě v dalším provedení vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci thiazolidindionovým inzulinovým senzitizerem, jako je například troglitazon, ciglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, isaglitazon, darglitazon, englitazon, CS-011/CI-1037 nebo T174 nebo sloučeniny popsané ve WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 a WO 98/45292 (nadace Dr. Reddyho).

Ještě v dalším provedení vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s insulinovým sensitizérem, jako je například GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 nebo sloučeniny popsané ve WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (nadace Dr. Reddyho) a WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 a WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

Ještě v dalším provedení vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s inhibítozem α -glukozidázy, jako jsou například voglibóza, emiglitát, miglitol nebo acarbóza.

V jiném provedení jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s čínidlem působícím na draslíkový kanál β -buněk, závislý na ATP, jako jsou například tolbutamid, chlorpropamid, tolazamid, glibenclamid, glyburid, glipizid, glicazid, BTS-67582, repaglinid nebo nateglinid.

V ještě jiném provedení jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s antihyperlipidemickým nebo antilipidemickým čínidlem, jako jsou například cholestyramin, colestipol, clofibrát, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, probucol nebo dextrothyroxin.

V dalším aspektu vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s více než jednou ze shora uvedených sloučenin, například v kombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou jako je glibenclamid a glyburid; sulfonylmočovinou a acarbózou; metforminem a meglitinidem jako je repaglinid; acarbózou a metforminem; sulfonylmočovinou, metforminem a troglitazonem; sulfonylmočovinou, metforminem a pioglitazonem; sulfonylmočovinou, metforminem a insulinovým senzitizerem, jak je popsáno v WO 00/63189 nebo WO 97/41097; meglitinidem jako je repaglinid, metforminem a troglitazonem; meglitinidem, jako je repaglinid, metformin a pioglitazon; meglitinidem jako je repaglinid, metformin a insulinový senzitizer, jak je popsáno ve WO 00/63189 nebo WO 97/41097; insulinem s sulfonylmočovinou; insulinem a meglitinidem, jako repaglinid; insulinem a metforminem; insulinem, metforminem a meglitinidem jako je repaglinid; insulinem, metforminem a sulfonylmočovinou; insulinem a troglitazonem; insulinem a pioglitazonem; insulinem a insulinovým senzitizerem, jak je popsán ve WO 00/63189 nebo WO 97/41097; insulinem a lovastatinem; analogem insulinu nebo jeho derivátem, metforminem a meglitinidem jako je repaglinid; analogem insulinu nebo jeho derivátem, metforminem a sulfonylmočovinou; analogem insulinu nebo jeho derivátem a troglitazonem; analogem insulinu nebo jeho derivátem a pioglitazonem; analogem insulinu nebo jeho derivátem a insulinovým senzitizerem, jak je popsán ve WO 00/63189 nebo WO 97/41097; analogem insulinu nebo jeho derivátem a lovastatinem atd.

Dále mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s jedním nebo více činidly, která působí proti obezitě nebo činidly, která regulují chuť k jídlu.

Taková činidla mohou být vybrána ze skupiny zahrnující agonisty CART (kokainový amfetaminový regulovaný přepis), antagonisty NPY (neuropeptid Y), agonisty MC4 (melanocortin 4), orexinové antagonisty, TNF (faktor nekrózy nádoru) modulátory, agonisty CRF (faktor uvolňující kortikotropin), antagonisty CRF BP (protein, vážající se k faktoru uvolňujícímu kortikotropin), agonisty urocortinu, $\beta 3$ adrenergní agonisty, jako CL-316243, AJ-9677, GF-0604, LY 362884, LY 377267 nebo AZ-40140,

agonisty MSH (hormon stimulující melanocyty), antagonisty MSH (hormon koncentrující melanocyty), agonisty CCK (cholecystokinin), inhibitory opětného příjmu serotoninu, jako je fluoxetin, seroxat nebo citalopram, inhibitory opětného příjmu serotoninu a noradrenalinu, agonisty 5HT (serotonin), agonisty bombestinu, antagonisty galaninu, růstový hormon, sloučeniny uvolňující růstový hormon, agonisty TRH (hormon uvolňující thyreotropin), modulátory UCP 2 nebo 3 (nekopulující protein 2 nebo 3), agonisty leptinu, agonisty dopaminu (bromcriptin, doprexin), inhibitory lipázy/amylázy, modulátory PPAR, modulátory RXR nebo β agonisty TR.

V jednom provedení je činidlo působící proti obezitě leptin.

V jiném provedení je činidlo působící proti obezitě dexamfetamin nebo amfetamin.

V jiném provedení je činidlo působící proti obezitě fenfluramin nebo dexfenfluramin.

V ještě jiném provedení je činidlo působící proti obezitě sibutramin.

V dalším provedení je činidlo působící proti obezitě orlistat.

V jiném provedení je činidlo působící proti obezitě mazindol nebo fentermin.

Dále mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány v kombinaci s jedním nebo více činidly, která působí jako antihypertenzivní činidla. Příklady antihypertenzivních činidel jsou β -blokátory, jako je alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, metoprolol, inhibitory ACE (enzym přeměňující angiotensin), jako jsou benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril a ramipril, blokátory vápníkového kanálu, jako jsou nifedipin, felodipin, nicardipin, isradipin, nimodipin, diltiazem a verapamil, a α -blokátory, jako jsou doxazosin, urapidil, prazosin a terazosin. Dále je možno odkázat na Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. vydání, Gennaro, vyd. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Je třeba vzít v úvahu, že jakákoli vhodná kombinace sloučenin podle vynálezu s dietou a/nebo cvičením, s jednou nebo více výše uvedených sloučenin a případně s jednou nebo více farmakologicky aktivními sloučeninami je považována za spadající do rozsahu předkládaného vynálezu.

Farmaceutické prostředky

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány samotné nebo v kombinaci s farmakologicky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami v jedné nebo několika dávkách. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být formulovány spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly a rovněž s jakýmkoli adjuvanty a pomocnými látkami, v souladu s běžně používanými technikami, jak jsou popsány v Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. vydání, Gennaro, vyd. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Farmaceutické prostředky mohou být specificky připraveny pro podávání jakoukoli vhodnou cestou, jako je orální, rektální, nazální, plicní, místní (včetně podání sliznicí a podjazykového podání), kožní, intracisternální, intraperitoneální, vaginální a parenterální (včetně podkožního, nitrosvalevého, intratekálního, intravenózního a intradermálního) cesta, přičemž přednost je dáována cestě orální. Je nutno vzít v úvahu, že výhodný způsob podání bude záviset na všeobecném stavu a věku pacienta, který bude léčen a na vybrané aktivní složce.

Farmaceutické prostředky pro orální podání zahrnují pevné dávkové formy, jako jsou kapsle, tablety, dražé, pilulky, pastilky, prášky a granule. Pokud je to vhodné, mohou být připraveny s povlakem, jako jsou enterické povlaky nebo mohou být připraveny tak, že umožňují kontrolované uvolňování aktivní složky, jako je trvalé nebo prodloužené uvolňování pomocí metod, které jsou v oboru známé.

Tekuté dávkové formy pro orální podávání zahrnují roztoky, emulze, suspenze, sirupy nebo tinktury.

Farmaceutické prostředky pro parenterální podávání zahrnují sterilní vodné nebo nevodné injekční roztoky, disperze, emulze nebo suspenze, rovněž sterilní prášky,

které budou před použitím rozpuštěny ve sterilních injekčních roztocích nebo disperzích. Depotní injekční přípravky jsou také považovány za spadající do rozsahu předloženého vynálezu.

Jiné vhodné formy pro podávání zahrnují čípky, spreje, masti, krémy, gely, inhalační prostředky, kožní náplasti, implantáty atd.

Typická dávka pro orální podávání je v rozsahu od 0,001 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti za den, s výhodou od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den a ještě výhodněji od 0,05 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den, podáváno v 1 až 3 dávkách, jako jsou 1 až 3 dávky. Přesné dávkování bude záviset na frekvenci a způsobu podání, pohlaví, stáří, váze a všeobecném stavu léčeného pacienta, na povaze a vážnosti léčeného stavu a jakýchkoli léčených průvodních nemocech a jiných faktorech, které jsou zřejmé osobám se zkušeností v oboru.

Přípravky mohou být výhodně prezentovány v jednotkové dávkové formě pomocí metod, které jsou známy osobám se zkušeností v oboru. Typická jednotková dávková forma pro orální podávání jednou nebo dvakrát denně, jako je například 1 až 3x denně může obsahovat od 0,05 do 1000 mg, výhodně od 0,01 do 500 mg a ještě výhodněji od 0,5 do 200 mg.

Pro parenterální cesty podávání, jako je intravenózní, intratekální, nitrosvalové a podobné podání, typické dávky jsou řádově asi poloviční oproti dávkám používaným pro orální podání.

Sloučeniny podle vynálezu jsou obecně používány jako volné sloučeniny nebo jako jejich farmaceuticky přijatelná sůl. Jedním příkladem je bazická adiční sůl u sloučeniny, která se běžně používá jako volná kyselina. Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje volnou kyselinu, takové soli se připraví běžným způsobem, zpracováním roztoku nebo suspenze volné kyseliny obecného vzorce I s chemickým ekvivalentem farmaceuticky přijatelné báze. Reprezentativní příklady jsou uvedeny shora.

Pro parenterální podávání mohou být použity roztoky nových sloučenin obecného vzorce I ve sterilním vodném roztoku, vodném roztoku propylenglykolu, vodném vitaminu E, nebo v sezamovém oleji či oleji z podzemnice olejné. Tyto vodné roztoky by měly být, pokud to je nezbytné, vhodně pufovány a tekuté rozpouštědlo by mělo být předem upraveno na izotonické, pomocí dostatečného množství fyziologického roztoku nebo glukózy. Vodné roztoky jsou zvláště vhodné pro intravenózní, nitrosvalové, podkožní a intraperitoneální podávání. Použitá sterilní vodná prostředí jsou snadno dostupná pomocí standardních technik, které jsou známy odborníkům.

Vhodné farmaceutické nosiče zahrnují inertní pevná ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Příklady pevných nosičů jsou laktóza, sádrovec, sacharóza, cyklodextrin, mastek, želatina, agar, pektin, arabská guma, stearat hořečnatý, kyselina stearová nebo nižší alkylové deriváty éterů celulózy. Příklady tekutých nosičů jsou sirup, olej z podzemnice olejné, olivový olej, fosfolipidy, mastné kyseliny, aminy mastných kyselin, polyoxyethylen nebo voda. Podobně, nosič nebo ředidlo může zahrnovat jakýkoli materiál známý v oboru, který je schopen zajistit trvalé uvolňování, jako je monostearát glycerolu nebo distearát glycerolu, ať již samotné nebo smíchané s voskem. Farmaceutické prostředky tvořené kombinováním nových sloučenin obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelných nosičů je potom možné podávat snadno v řadě dávkových forem, které jsou vhodné pro popsané způsoby podávání. Přípravky mohou být vhodně podávány v jednotkových dávkových formách způsoby, které jsou v oboru farmacie známy.

Přípravky, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, vhodné pro orální podávání mohou být podávány jako diskrétní jednotky jako jsou kapsle nebo tablety, z nichž každá obsahuje předem určené množství aktivní složky, a která může obsahovat vhodnou pomocnou látku. Tyto přípravky mohou být ve formě prášku nebo granulí, jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné tekutině nebo jako tekuté emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji.

Pokud se pro orální podání použije pevný nosič, může být přípravek tabletován, umístěn do tvrdé želatinové kapsle ve formě prášku nebo pelety nebo může být ve formě pilulky nebo pastilky. Množství pevného nosiče se může značně lišit, obvykle bude v rozmezí od 25 mg do 1 g. Pokud jsou použity tekuté nosiče, prostředek může

být ve formě sirupu, emulze, měkké želatinové kapsle nebo sterilní injekčně podávané tekutiny, jako jsou vodné nebo nevodné tekuté suspenze nebo roztoky.

Typická tableta, která může být připravena běžnými tabletovacími technikami může obsahovat:

Jádro:

Aktivní sloučenina (jako volná sloučenina nebo její sůl)	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Mikrokrystalická celulóza (Avicel)	31,4 mg
Amberlit® IRP88*	1,0 mg
Stearát hořečnatý Ph. Eur.	q.s.

Povlak:

Hydroxypropylmethylelulóza	přibližně	9 mg
Mywacett 9-40 T**	přibližně	0,9 mg

* Polacrilin draselný NF, tabletový dezintegrátor, Rohm and Haas.

** Acylovaný monoglycerid použitý jako zvláčňovač při povlékání filmem.

Pokud to je žádoucí, farmaceutický prostředek, který je předmětem tohoto vynálezu může obsahovat sloučeninu obecného vzorce I v kombinaci s dalšími farmakologicky aktivními sloučeninami, jako jsou ty, které byly popsány v předešlé části.

Následující příklady a obecné postupy popisují meziprodukty a konečné sloučeniny určené v popise a ve schématech syntézy. Příprava sloučenin podle vynálezu je potom podrobně popsána za pomoci následujících příkladů, ale chemické reakce jsou popsány tak, že jsou obecně použitelné pro přípravu antagonistů glukagonu podle vynálezu. Občas nemusí být reakce, jak je popsána, použitelná pro každou sloučeninu, zahrnutou do rozsahu vynálezu. Sloučeniny, u kterých toto nastává budou odborníkem snadno poznány. V takových případech mohou být reakce snadno provedeny pomocí běžně používaných modifikací, které jsou odborníkům známy, tj vhodnou ochranou interferujících skupin, použitím jiných obvyklých reakčních složek nebo rutinní modifikací reakčních podmínek. Alternativně budou pro

přípravu odpovídajících sloučenin použité jiné, zde popsané reakce nebo jiné obvyklé reakce. Ve všech preparativních postupech jsou všechny výchozí látky známy nebo mohou být snadno připraveny ze známých látek. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia a pokud není uvedeno jinak, všechny části a procenta, týkající se výtěžku se vztahují k hmotnosti a pokud se týkají rozpouštěl a elučních činidel se vztahují k objemu.

Některé NMR údaje uvedené v následujících příkladech jsou pouze vybrané údaje.

V příkladech a farmakologických metodách mají následující termíny tyto významy:

DCM:	dichlormethan
DMF:	N,N-dimethylformamid
DMSO:	dimethylsulfoxid
t.t.:	teplota tání
TFA:	kyselina trifluoroctová
THF:	tetrahydrofuran
EDAC:	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochlorid
HOBt:	1-hydroxybenzotriazol
HOAt:	3-hydroxy-3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]pyridin, také uváděný jako 1-hydroxy-7-azabenzotriazol
EGTA:	ethylenglykolbis(β -aminoethylether), N,N,N',N'-tetraoctová kyselina
BSA:	N,O-bis(trimethylsilyl)acetimidát
IBMX:	izobutylmethylxantin

HPLC-MS (metoda A)

Bylo použito následující přístrojové vybavení:

- čtyřpólový hmotový spektrometr Sciex API 100 Single
- pumpa Perkin Elmer Series 200 Quard
- zařízení pro automatické podávání vzorku Perkin Elmer Series 200
- UV detektor Applied Biosystems 785A
- odpařovací detektor rozptýleného světla Sedex 55
- spínač kolony Valco s poháněcím zařízením Valco s časovou kontrolou z pumpy.

Pro kontrolu přístroje a získávání údajů bylo použito programové vybavení Sciex Sample, které pracovalo na počítači Macintosh PowerPC 7200.

Pumpa HPLC byla připojena ke čtyřem zásobníkům elučních roztoků, které obsahovaly:

- A: acetonitril
- B: vodu
- C: 0,5% TFA ve vodě
- D: 0,02 M octan amonný

U vzorků bylo požadováno, aby obsahovaly přibližně 500 µg/ml analyzované sloučeniny v přijatelném rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, acetonitril, THF, voda a jejich směsi. (Vysoké koncentrace silných elučních rozpouštědel budou interferovat s chromatografií při nízkých koncentracích acetonitrilu.)

Analýza byla provedena při teplotě místnosti tak, že bylo injektováno 20 µl roztoku vzorku na kolonu, která byla eluována pomocí gradientu acetonitrilu buď v 0,05% TFA nebo v 0,002M octanu amonném. V závislosti na detekční metodě byly použity různé eluční podmínky.

Eluát z kolony byl propouštěn přes rozdělovací T-konektor, který propouštěl přibližně 20 µl/minutu přes přibližně 1 m 75 µ kapiláru z křemenného skla do API rozhraní spektrometru API 100.

Zbývajících 1,48 ml/minutu procházelo přes detektor UV k detektoru ELS.

V průběhu LC-analýzy byly detekované údaje získávány současně z hmotového spektrometru, UV detektoru a z ELS detektoru.

Podmínky LC, nastavení detektoru a nastavení hmotového spektrometru, použité pro různé metody jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Kolona	YMC ODS-A 120Å s - 5 μ vnitřní průměr 3 mm x 50 mm		
Gradient	5-90% acetonitril v 0,05% TFA lineárně po dobu 7,5 min. při 1,5 ml/min.		
Detekce	UV: 214 nm	ELS: 40 °C	
MS	Pokus:	Start: 100 amu	Stop: 800 amu
	Prodleva:	0,571 msec	
	Metoda:	skenováno 284x = 9,5 minuty	

HPLC-MS (metoda B)

Použily se následující podmínky

- pumpa Hewlett Packard série 1100 G 1312A Bin
- kolona Hewlett Packard série 1100
- diodový mřížkový detektor Hewlett Packard série 1100 G13 15A DAD
- Hewlett Packard série 1100 MSD

Podmínky byly regulovány software HP Chemstation.

HPLC pumpa byla připojena ke dvěma zásobníkům elučních roztoků, které obsahovaly:

A: 0,01% TFA ve vodě

B: 0,01% TFA v acetonitrilu

Analýza se provedla při teplotě 40 °C tak, že byl injektován vzorek (výhodně 1 μl) do kolony, která byla eluována s gradientem acetonitrilu.

Podmínky HPLC, nastavení detektoru a nastavení hmotového spektrometru jsou uvedeny v následující tabulce.

Kolona	Waters Xterra MS C-18 x 3 mm (vnitřní průměr)
Gradient	10% až 100% acetonitril lineárně po dobu 7,5 minut při 1,0 ml/min.
Detekce	UV: 210 nm (analogový výstup z DAD)
MS	Ionizační mód: API-ES

Sken 100-1000 amu Krok: 0,1 amu

HPLC-MS (metoda C)

Použily se následující podmínky

- pumpa Hewlett Packard série 1100 G 1312A Bin
- diodový mřížkový detektor Hewlett Packard série 1100 G13 15A DAD
- trojitý čtyřpólový hmotový spektrometr Sciex 300
- mikroinjekční zařízení Gilson 215
- odpařovací detektor rozptýleného světla Sedex 55

Pumpy a detektory byly kontrolovány programovým vybavením MassChrom 1.1.1, které pracovalo na počítači Macintosh G3. Automatické injekční zařízení bylo kontrolováno programovým vybavením Gilson Unipoint verze 1,90.

HPLC pumpa byla připojena ke dvěma zásobníkům elučních roztoků, které obsahovaly:

A: 0,01% TFA ve vodě

B: 0,01% TFA v acetonitrilu

Analýza se provedla při teplotě místnosti tak, že byl injektován vzorek (výhodně 1 µl) do kolony, která byla eluována s gradientem acetonitrilu.

Podmínky HPLC, nastavení detektoru a nastavení hmotového spektrometru jsou uvedeny v následující tabulce.

Kolona	YMC ODS-A 120Å s - 5 µ vnitřní průměr 3 mm x 50 mm
Gradient	5% až 90% acetonitril lineárně po dobu 7,5 minut při 1,0 ml/min.
Detekce	UV: 210 nm (analogový výstup z DAD)
MS	Ionizační mód: API-ES Sken 100-1000 amu Krok: 0,1 amu

Příprava stavebních bloků, použitých v následujících příkladech:

Stavební blok 1: Hydrochlorid (RS)-izoserinethylesteru

Suchý ethanol (40 ml) se ochladí v ledové lázni a po kapkách se přidá thionylchlorid (4 ml), přičemž teplota se udržuje pod 5 °C. K tomuto ochlazenému roztoku se přidá (RS)-izoserin (2,5 g, 23,79 mmol) a míchání pokračuje, dokud se nezíská homogenní roztok. Ledová lázeň se odstraní a míchání pokračuje 17 hodin při teplotě místnosti. Roztok se koncentruje ve vakuu a získá se 4,0 g (100 %) hydrochloridu (RS)-izoserinethylesteru jako oleje.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,22 (t, 3H), 3,00 (dm, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,40 (dd, 1H), 6,30 (široký s, 1H), 8,32 (široký s, 2H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 14,7 (q), 42,4 (t), 61,7 (t), 67,7 (d), 171 (s).

Stavební blok 2: Hydrochlorid (R)-izoserinethylesteru

Krok A: (R)-(2,2-Dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)octová kyselina

K suspenzi D-(+)-jablečné kyseliny (15,0 g, 0,1119 mol) v suchém toluenu (150 ml) se přidá 2,2-dimethoxypropan (50 ml, 0,392 mmol). Směs se zahřívá 2 hodiny při zpětném toku při teplotě 100 °C a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v diethyletheru (150 ml) a podrobí se mžikové sloupcové chromatografii za použití diethyletheru jako elučního činidla (200 ml). Čisté frakční složky se spojí a odpaří ve vakuu a zbytek se míchá v n-hexanu. Sraženina se sebere, promyje se n-hexanem, suší se a získá se 15,7 g (81 %) (R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)octové kyseliny jako pevné látky.

^1H NMR (aceton- d_6): δ 1,57 (ds, 6H), 2,85 (m, 2H), 4,80 (dd, 1H), 11,0 (široký s, 1H). ^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ 25,9 (q), 26,8 (q), 36,2 (t), 71,5 (d), 111,2 (s), 170,7 (s), 172,7 (s).

Mikroanalýza: vypočteno pro $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5$:

C, 48,28 %; H, 5,79 %. Nalezeno:

C, 48,31 %; H, 6,09 %.

Krok B: Benzylester (R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)karbamové kyseliny

Směs (R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)octové kyseliny (10,0 g, 57,41 mmol), triethylaminu (10 ml, 68,89 mmol) a difenylfosforylazidu (14 ml, 63,15 mmol) v suchém toluenu (100 ml) se zahřeje a míchá se při teplotě 85 °C. Když skončí vývoj plynu, míchání pokračuje další hodinu. Přidá se benzylalkohol (6,3 ml, 63,15 mmol) a zahřívání pokračuje 17 hodin. Po odpaření ve vakuu se zbytek rozdělí mezi dichlormethan, vodu a solanku. Vodná fáze se dále dvakrát extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Po sušení (síran hořečnatý), filtraci a koncentraci ve vakuu organické fáze se zbytek podrobí mžikové sloupcové chromatografii za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Tak se získá 6,4 g (40 %) benzylesteru (R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)karbamové kyseliny jako oleje.

^1H NMR (aceton- d_6): δ 1,56 (s, 6H), 3,61 (m, 2H), 4,64 (dd, 1H), 5,08 (dd, 2H), 6,51 (široký s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 5H).

Krok C: (R)-3-Benzyloxykarbonylamino-2-hydroxypropionová kyselina

K roztoku benzylesteru (R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)karbamové kyseliny (6,0 g, 25,08 mmol) v acetonitrilu (100 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (1 N, 100 ml). Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 40 °C a koncentruje se ve vakuu na polovinu původního množství. Pevná látka se sebere filtrací a promyje se vodou. Surový produkt se míchá 5 minut v acetonu (100 ml) a filtruje se. K čirému a bezbarvému filtrátu se přidá toluen a celek se koncentruje ve vakuu, dokud se nezíská sraženina. Sraženina se sebere filtrací a suší se a získá se 4,45 g (87 %) (R)-3-benzyloxykarbonylamino-2-hydroxypropionové kyseliny.

^1H -NMR (aceton- d_6): δ 3,45 (ddd, 1H), 3,58 (ddd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,41 (široký s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 5H). ^{13}C -NMR (aceton- d_6): δ 45,1 (t), 66,4 (t), 70,4

(d), 128,3 (d), 128,9 (d), 138,0 (d), 157,2 (s), 173,8 (s); HPLC-MS (metoda C): m/z = 262 ($M+Na^+$); R_t = 2,20 min. T.t. 131 až 132 °C.

Mikroanalýza: vypočteno pro $C_{11}H_{13}NO_6$:

C, 55,23 %; H, 5,48 %; N, 5,85 %. Nalezeno:

C, 55,35 %; H, 5,72 %; N, 5,82 %.

Krok D: (R)-Izoserin

(R)-3-Benzoyloxykarbonylamino-2-hydroxypropionová kyselina (4,4 g, 18,39 mmol) se rozpustí v absolutním ethanolu (150 ml). Pod dusíkovou atmosférou se přidá palladium na aktivním uhlí (10%, 0,5 g) a směs se hydrogenuje při 0,101 MPA 17 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a promyje vodou. Spojený filtrát a promývací kapaliny se koncentrují odpařením ve vakuu na objem zhruba 20 ml. Přidáváním methanolu po kapkách (100 ml) se získá sraženina. Sraženina se odfiltruje, promyje se methanolem a suší se a získá se 1,78 g (92 %) (R)-izoserinu jako pevné látky.

^1H -NMR (D_2O): δ 3,07 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H). ^{13}C -NMR (D_2O): δ 43,0 (t), 68,9 (d), 177,5 (s). T.t. 200 až 201 °C.

Krok E: Hydrochlorid (R)-izoserinethylesteru

Sloučenina se připraví analogickým způsobem k tomu, který byl použit pro výše uvedenou přípravu hydrochloridu (RS)-izoserinethylesteru.

^1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 1,22 (t, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 8,28 (široký s, 2H). ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$): δ 13,9 (q), 41,4 (t), 60,7 (t), 66,9 (d), 170,9 (s).

Stavební blok 3: Trifluoracetát (S)-2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethylammonia

Krok A: (S)-(2,2-Dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)octová kyselina

K suspenzi L-jablečné kyseliny (3 g, 22,4 mmol) v toluenu (25 ml) se přidá 2,2 dimethoxypropan (8,5 g, 81 mmol). Suspenze se zahřívá při zpětném toku 20 minut. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a získá se (S)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]-4-yl)octová kyselina.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,52 (6H, d), 2,75 (2H, t), 4,78 (1H, t), 12,52 (1H, široký s).

Krok B: Benzylester (S)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)karbamové kyseliny

K (S)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)octové kyselině (1 g, 5,7 mmol) a triethylaminu (0,66 g, 6,5 mmol) v toluenu (20 ml) se přidá difenylester fosforazidové kyseliny (1,7 g, 6,2 mmol). Roztok se zahřívá 1 hodinu při zpětném toku. Přidá se benzylalkohol (0,54 g, 5 mmol) a zahřívání při zpětném toku pokračuje dalších 6 hodin. Po ochlazení se roztok rozdělí mezi ethylacetát (2 x 50 ml) a vodný hydrogenuhličitan sodný (10%, 2 x 50 ml). Organické vrstvy se seberou, suší se (síran sodný) a rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a získá se 976 mg surového benzylesteru (S)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)karbamové kyseliny jako oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,53 (6H, d), 3,34 (1H, m), 4,50 (1H, d), 4,64 (1H, t), 5,03 (2H, d), 7,32 (5H, m).

Krok C: Trifluoracetát (S)-2,2-dimethyl-5-oxo-1-[1,3]dioxolan-4-ylmethylammonia

Surový benzylester (S)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)karbamové kyseliny (976 mg, 3,5 mmol) se rozpustí v ethanolu (14 ml), a přidá se palladium (10% na aktivním uhlí, 300 mg) a 1,3-cyklohexadien (2,8 g, 35 mmol) a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a zahřívá se 10 minut při teplotě 40 °C. Po filtraci se přidá TFA (0,4 g, 3,5 mmol) a rozpouštědlo se odstraní odpařováním a získá se surový trifluoracetát (S)-2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethylammonia jako olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,46 (6H, d), 3,40 - 3,70 (2H, m), 4,38 (1H, m), 7,25 (>4H, široký s); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 146$ (M^+); $R_t = 0,38$ min.

Stavební blok 4: Methylester 3-amino-2-fluorpropionové kyseliny

Suchý methanol (5,3 ml) se ochladí v ledové lázni na teplotu $-15\text{ }^\circ\text{C}$ a po kapkách se přidá thionylchlorid (2,5 ml), přičemž teplota se udržuje pod $5\text{ }^\circ\text{C}$. K tomuto ochlazenému roztoku se přidá (RS)-3-amino-2-fluorpropionová kyselina (0,27 g, 2,52 mmol) a míchání pokračuje, dokud se nezíská homogenní roztok. Ledová lázeň se odstraní a míchání pokračuje 17 hodin při teplotě místnosti. Roztok se koncentruje ve vakuu a dále se třikrát odpaří se suchým methanolem. Zbytek se odfiltruje, promyje se DCM a suší se a získá se 0,13 g (33 %) hydrochloridu methylesteru 3-amino-2-fluorpropionové kyseliny jako pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,36 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 5,51 (d, 2H), 8,59 (široký s, 3H).

Stavební blok 5: Hydrochlorid methylesteru 3-amino-2(R)-methoxypropionové kyseliny

Krok A: Dimethylester (R)-2-hydroxyjantarové kyseliny

K ledově ochlazenému roztoku methanolu (250 ml) se přidá acetylchlorid (12,5 ml) a roztok se míchá 1 hodinu při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$. Přidá se (R)-jablečná kyselina (20,0 g) a roztok se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a získá se kvantitativní výtěžek dimethylesteru (R)-2-hydroxyjantarové kyseliny jako olej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,52 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (bs, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H).

Krok B: Dimethylester (R)-2-methoxyjantarové kyseliny

Výše uvedený dimethylester (R)-2-hydroxyjantarové kyseliny se znovu rozpustí v methyljodidu (100 ml), přidá se čerstvě připravený oxid stříbrný (30,2 g) a směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí acetonitrilem (200 ml) a filtruje se přes celit, aby se odstranily stříbrné soli a přebytek hydroxidu stříbrného. Filtrát se vysuší do sucha a získá se dimethylester (R)-2-methoxyjantarové kyseliny jako olej (23,2 g, 88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,20 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,80 (dd, 2H).

Krok C: 1-Methylester methoxyjantarové kyseliny

Výše uvedený dimethylester (R)-2-methoxyjantarové kyseliny se suspenduje v 2N vodné kyselině chlorovodíkové a zahřívá se 30 minut při zpětném toku. Získá se čirý roztok. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá kvantitativní množství 2(R)-methoxyjantarové kyseliny jako olej. Olej se znovu rozpustí v anhydridu kyseliny octové (120 ml) a zahřívá se 2 hodiny při teplotě 110 °C. Rozpouštědlo se odstraní rotačním odpařováním a zůstane olej. Přidá se ledově ochlazený methanol a směs se míchá 3 hodiny při teplotě 0 °C a následně dalších 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní a získá se 1-methylester (R)-2-methoxyjantarové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,30 (bs, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Krok D: Methylester 3-terc-butoxykarbonylamino-2(R)-methoxypropionové kyseliny

Bez dalšího čištění se výše uvedený 1-methylester (R)-2-methoxyjantarové kyseliny (5,0 g, 30,8 mmol) rozpustí v thionylchloridu (16 ml) a zahřívá se 2 hodiny při zpětném toku. Thionylchlorid a jeho stopy se odstraní rotačním odpařováním a následným opařováním s acetonitrilem.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,27 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,22 (dd, 1H).

Čistý chlorid kyseliny se rozpustí v toluenu (50 ml). Přidá se trimethylsilylazid (5,0 ml, 38,2 mmol) a směs se zahřívá přes noc při teplotě 100 °C. Poté se přidá terc-butanol (30 ml) a zahřívání pokračuje dalších 16 hodin. Reakční směs se ochladí a nerozpustný materiál se odstraní filtrací. Organická fáze se promyje vodou (100 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml), 10% roztokem kyseliny citrónové (100 ml), vodou (100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml). Poté se suší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní rotačním odpařováním. Zbytkový olej se dále čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 20% ethylacetát/heptan jako elučního činidla. Čisté frakční složky (TLC destičky byly zbarveny směsí molybdenan amoný/síran ceritý/kyselina sírové) se spojí a vysuší se. Výsledný výtěžek methylesteru 3-terc-butoxykarbonylamino-2(R)-methoxypropionové kyseliny je 600 mg (9 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,93 (t, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (dd, 2H), 1,36 (s, 9H).

Krok E: Hydrochlorid methylesteru 3-amino-2(R)-methoxypropionové kyseliny

Methylester 3-terc-butoxykarbonylamino-2-methoxypropionové kyseliny (500 mg, 2 mmol) se rozpustí v 10% TFA v DCM (20 ml), a reakční směs se míchá 30 minut při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se dvakrát odpaří z 30 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové v etheru. Výtěžek: 320 mg (88 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,25 (s, 3H), 4,21 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,98 (m, 1H).

Stavební blok 6: (R)-Fmoc-izoserin (R)-3-(9H-fluoren-9-ylmethylkarbonylamino)-2-hydroxypropionové kyseliny

K (R)-(2,2-dimethyl-5-oxo[1,3]dioxolan-4-yl)octové kyselině (5,88 g, 33,8 mmol) se přidá toluen (100 ml), triethylamin (4,7 ml, 33,8 mmol) a difenoxyfosforylazid (8,0 ml, 37,2 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu 100 °C a míchá se při této teplotě

pod dusíkem 1,5 hodiny. Přidá se 9-fluorenmethanol (5,1 g, 26 mmol) a reakční směs se zahřívá 6 hodin při zpětném toku. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs přenese do dělicí nálevky a promyje se vodou (2 x 50 ml). Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a odpaří acetonitrilem (100 ml). Zbývající světle hnědý olej se rozpustí v DCM (20 ml) a čistí se na sloupci silikagelu za použití DCM jako elučního činidla. DCM se odstraní odpařením a získá se světle žlutý olej, který se znovu rozpustí v acetonitrilu (150 ml) a přidá se vodná kyselina chlorovodíková (1 N, 75 ml). Žlutá reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, přidá se toluen (100 ml) a suspenze se zahřívá při zpětném toku a nechá se ochladit na teplotu místnosti. (R)-Fmoc-izoserin (3,1 g, 28 %) se izoluje filtrací jako prášek. T.t.: 165 až 166 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 12,5 (široký s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,50 - 7,30 (m, 4H), 5,45 (široký s, 1H), 4,23 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 3,17 (m, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 350 (M+Na); R_t = 3,20 min.

Stavební blok 7: 3-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyfenylamin

Krok A: Methylester 5-nitro-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny

V tříhrdlé zkumavce s kulatým dnem, vybavené teploměrem a dělicí nálevkou se ochladí v ledové lázni HNO₃ (5 ml, dýmavá, 100%). K ochlazené HNO₃ se pomalu přidá během 0,5 hodiny methyl-2-(trifluormethoxy)benzoát (5 g, 22,7 mmol), přičemž teplota je udržována pod 15 °C. Reakční směs se poté míchá 1 hodinu při teplotě 60 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Směs se přidá do ledové vody a oddělí se olej. Olejový zbytek se přidá do vody (50 ml), neutralizuje vodným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a poté se extrahuje ethylacetátem (25 ml). Vodná fáze se extrahuje ještě jednou ethylacetátem (15 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným chloridem sodným (2 x 15 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu a získá se 5,69 g methylesteru 5-nitro-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,93 (3H, s), 7,82 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,67 (1H, s).

Krok B: Methylester 5-amino-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny

Methylester 5-nitro-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny (5,69 g, 21,5 mmol) se rozpustí v 99,9% ethanolu (80 ml) a přidá se dihydrát chloridu cínatého (24,2 g, 107 mmol). Suspenze se míchá 2 hodiny při teplotě 75 °C a poté se koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se přidá ethylacetát (100 ml) a voda (50 ml) a pH se okyselí na 8 4N hydroxidem sodným (50 ml). Tekutina se dekantuje z jemné sraženiny, která se utvořila, a sraženina se promyje roztokem vody a nasyceného chloridu sodného (1:1)(2 x 100 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (120 g oxidu křemičitého) za použití směsi ethylacetát/heptan (1:1) jako elučního činidla a získá se 3,8 g methylesteru 5-amino-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3,82 (3H, s), 5,63 (2H, s), 6,79 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,11 (1H, d).

Krok C: (5-Amino-2-trifluormethoxyfenyl)methanol

Methylester 5-amino-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny (3,0 g, 12,8 mmol) se rozpustí pod dusíkem v THF (20 ml) v tříhrdlé zkumavce vybavené teploměrem a dělicí nálevkou. Během míchání a ochlazování se po kapkách během 10 minut přidá lithiualuminiumhydrid (1 M in THF, 15 ml). Míchání pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti a reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se suspenduje v DCM (150 ml) a ve vodě (50 ml) a filtruje se přes celit. Filtrát se rozdělí mezi DCM a vodu. Spojené organické fáze se promyjí vodou (2 x 20 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu a získá se 2,47 g (5-amino-2-trifluormethoxyfenyl)methanolu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3,92 (2H, d), 5,18 (1H, t), 5,28 (2H, s), 6,45 (1H, d), 6,91 (1H, d).

Krok D: 3-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyfenylanilin

(5-Amino-2-trifluormethoxyfenyl)methanol (1,2 g, 5,8 mmol) se rozpustí v DMF (5 ml) a přidá se imidazol (0,48 g, 7,1 mmol) a terc-butyldimethylsilylchlorid (0,99 g, 6,6 mmol) a směs se míchá 16 hodin. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (50 ml) a vodou (20 ml). Vodná fáze se ještě jednou extrahuje ethylacetátem (20 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (10 ml), vodnou kyselinou citrónovou (10 ml, 10%) a vodou (2 x 10 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (110 g, silikagel) za použití ethylacetátu a heptanu (1:3) jako elučního činidla a získá se 1,2 g 3-(terc-butyldimethylsilanyloxy-methyl)-4-trifluormethoxyfenylanilinu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (9H, s), 3,25 (6H, s), 4,52 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,86 (1H, d).

Stavební blok 8: 4-Cyklohex-1-enylanilin

Tato sloučenina se připraví postupem podobným k tomu, který popsal v J. V. Braun et al., J. Liebigs Ann. Chem., 472 (1929), 1-89, z při zpětném toku zahříváním anilinu (2 ekvivalenty), cyklohexanonu (1 ekvivalent) v ethanolu a 37% kyselině chlorovodíkové po dobu 4-5 dnů a následným přidáním ethylacetátu, vody, a hydroxidu sodného. Směs se poté neutralizuje 85% kyselinou fosforečnou, fázově se separuje a organická fáze se destiluje. Ke zbytku se přidá katalytické množství kyseliny sírové a zbytek se destiluje (180 °C, 0,505-0,707 kPa). Destilát se znovu destiluje (120 °C, 0,303 kPa) a získá se (ve zbytku) žádaný 4-cyklohex-1-enylanilin.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 2,10 - 2,15 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (brd s, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,90 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 7,10 (d, 2H).

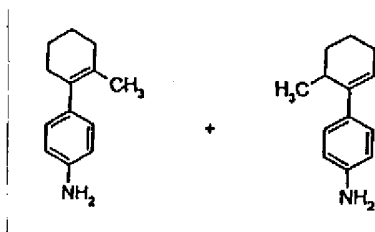
Stavební blok 9: 4-Cyklohexylanilin

Tato sloučenina je obchodně dostupná (např. Lancaster nebo Avocado).

Stavební blok 10: 4-Cyklohexylcyklohexylamin

Příprava této sloučeniny je popsána v literatuře, viz H. Booth et al., J. Chem. Soc. (B), 1971, 1047 - 1050.

Stavební blok 11: 4-(2-Methylcyklohex-1-enyl)anilin a (R,S)-4-(6-methylcyklohex-1-enyl)anilin



Směs 2-methylcyklohexanonu (112 g, 1,0 mol), anilinu (186 g, 8 mol) a ethanolu (26 ml) se míchá při teplotě místnosti a během 30 minut se přidá 12 M kyselina chlorovodíková (167 ml). Tmavý žlutý roztok se zahřívá při zpětném toku 7 dní při teplotě 85 °C. Roztok se ochladí a zředí se ethylacetátem. Směs se míchá v ledové lázni a alkalizuje se (pH=9) 27% roztokem hydroxidu sodného, přičemž teplota se udržuje pod 30 °C. Organická vrstva se oddělí a promyje solankou (3 x), suší se nad síranem hořečnatým, a koncentruje se a získá se hnědý olej (131 g). Přebytek anilinu se odstraní za sníženého tlaku. Přidá se katalytické množství 12 M kyseliny chlorovodíkové (1 ml) a zbytek se frakcionuje ve vysokém vakuu. Frakce destilující při teplotě 145 - 175 °C (0,2 mmHg) sebere a podrobí se sloupcové chromatografii (silikagel) a eluuje 30% směsí ethylacetát/toluen a získá se směs (8,7 g) 4-(2-methylcyklohex-1-enyl)anilinu a (R,S)-4-(6-methoxycyklohex-1-enyl)anilinu 9:1.

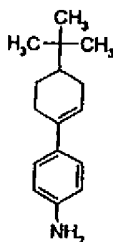
4-(2-Methylcyklohex-1-enyl)anilin:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,53 (s, 3H), 1,61 (m, 4H), 2,00 (bs, 2H), 2,13 (bs, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,50 (d, 2H), 6,79 (d, 2H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 188 (M^+); R_t = 2,96 min.

(R,S)-4-(6-Methylcyklohex-1-enyl)anilin:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,88 (d, 3H), 1,61 (m, 4H), 2,00 (bs, 2H), 2,13 (bs, 2H), 2,74 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,68 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,79 (d, 2H).

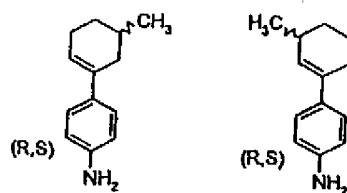
Stavební blok 12: 4-(4-terc-Butylcyklohex-1-enyl)anilin



4-(4-*tert*-Butylcyclohex-1-enyl)anilin se připraví analogickým způsobem k tomu, který je použit pro přípravu stavebního bloku 11, za použití 4-*tert*-butylcyclohexanonu (0,59 mol) a anilinu.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (s, 9H), 1,21 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,10 - 2,50 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,50 (d, 2H), 7,06 (d, 2H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 230 (M^+); R_t = 4,07 min.

Stavební blok 13: (R,S)-4-(5-Methylcyclohex-1-enyl)anilin a (R,S)-4-(3-methylcyclohex-1-enyl)anilin



Směs (R,S)-3-methylcyclohexanonu (123 ml, 1,0 mol), anilinu (182 ml, 2,0 mol), 12 M kyseliny chlorovodíkové (167 ml, 2,0 mol), a ethanolu (26 ml) se zahřívá při zpětném toku při teplotě 90 °C 10 dní. Roztok se ochladí a zředí se ethylacetátem. Vodná vrstva se alkalizuje (pH = 10) 6 M roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí a promyje se solankou (3 x), suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se a získá se hnědý olej. Přbytek anilinu se odstraní za sníženého tlaku. Přidá se katalytické množství 12 M kyseliny chlorovodíkové (1 ml), a zbytek se frakcionuje ve vysokém vakuu. Frakce destilující při teplotě 123 - 128 °C se sebere (0,15 - 0,20 mmHg) a získá se 21,0 g oleje. ^1H -NMR vykazuje přítomnost směsi (R,S)-4-(5-methylcyclohex-1-enyl)anilinu a (R,S)-4-(3-methylcyclohex-1-enyl)anilinu 3:2.

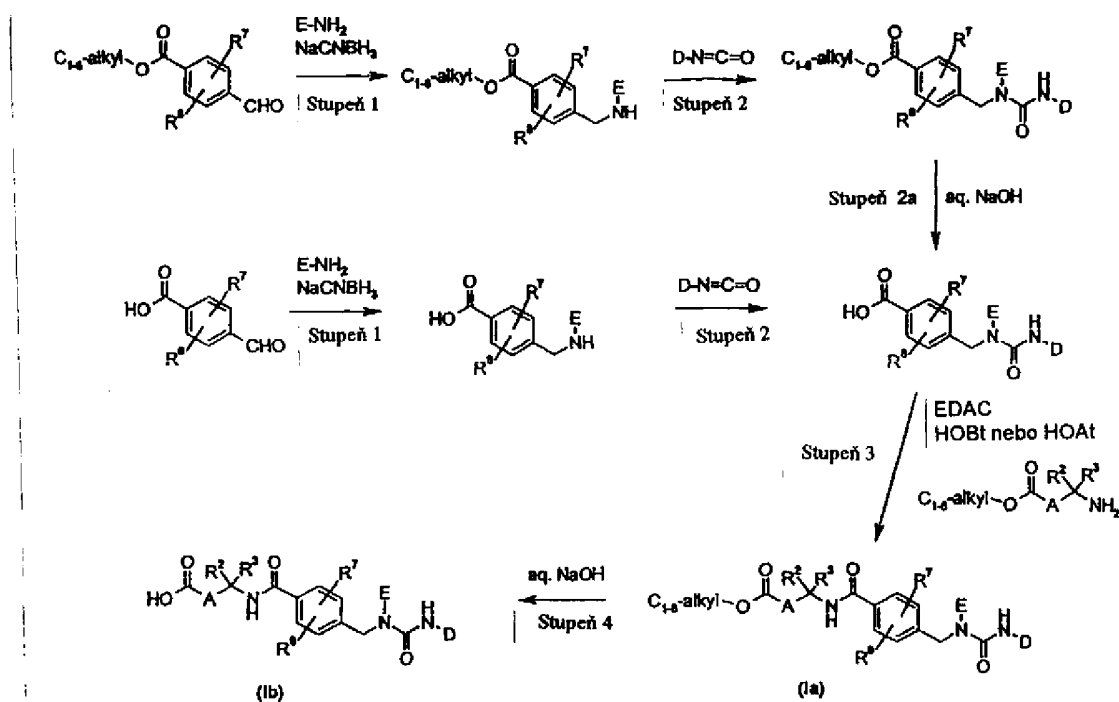
(R,S)-4-(5-Methylcyclohex-1-enyl)anilin:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,00 (d, 3H), 1,45 - 1,95 (m, 3H), 2,10 - 2,45 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 5,86 (t, 1H), 6,48 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

(R,S)-4-(3-Methylcyklohex-1-enyl)anilin:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,00 (d, 3H), 1,45 - 1,95 (m, 3H), 2,10 - 2,45 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,48 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

Obecný postup A pro syntézu sloučenin obecného vzorce 1a a 1b v roztokové fázi



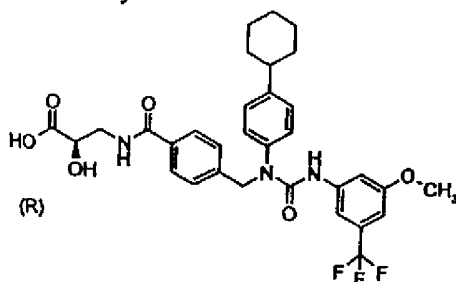
kde R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , A, E a D mají význam uvedený v obecném vzorci I.

Sloučeniny připravené podle obecného postupu A se mohou připravit buď přes ester nebo přes karboxylovou kyselinu. Rozdíl mezi těmito dvěma cestami je v ochraně benzoové kyseliny jako esteru. Odstraněním chránicí skupiny esteru (stupeň 2a) se získají meziprodukty, které jsou shodné s těmi, které se získají cestou přes karboxylovou kyselinu.

Postup přes esterovou cestu je ilustrován v příkladech 1 a 2 a postup přes karboxylovou kyselinu je ilustrován v příkladu 3.

Příklad 1 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1: Methylester 4-((4-cyklohexylfenylamino)methyl)benzoové kyseliny

Methylester 4-formylbenzoové kyseliny (6,65 g, 40,5 mmol) se rozpustí v horkém methanolu (175 ml). K této směsi se přidá 4-cyklohexylanilin (7,1 g, 40,5 mmol). K výsledné suspenzi se přidá větší množství methanolu (75 ml) a směs se zahřívá 1 hodinu při zpětném toku. Po ochlazení na teplotu 0 °C se směs filtruje a pevná látka se promyje ledovým methanolem a suší se ve vakuu při teplotě 40 °C 16 hodin a získá se 10,95 g methylesteru 4-[(4-cyklohexylfenylimino)methyl]benzoové kyseliny. Tato sloučenina (10,93 g, 34 mmol) se suspenduje v methanolu (200 ml) a přidá se ledová kyselina octová (27 ml) a následně kyanborhydrid sodný (1,9 g, 30 mmol) v malých dávkách. Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v DCM (200 ml) a promyje se 5% vodným uhličitánem sodným (5 x 80 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se ve vakuu. Ke zbytku se přidá ethylacetát (100 ml) a n-heptan (200 ml) a koncentruje se ve vakuu na polovinu původního množství. Pevná látka se filtruje, promyje se n-heptanem a suší se ve vakuu při teplotě 40 °C 16 hodin a získá se 9,52 g (87 %) methylesteru 4-((4-cyklohexylfenylamino)methyl)benzoové kyseliny.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,2 - 1,4 (5H, m), 1,65 (5H, m), 2,30 (1H, t), 3,84 (3H, s), 4,30 (2H, d), 6,18 (1H, t), 6,50 (2H, d), 6,87 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,92 (2H, d); HPLC-MS (metoda B): m/z = 324 (M+1); R_t = 7,18 min.

Krok 2: Methylester 4-[1-(cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)-ureidomethyl]benzoové kyseliny

5-Methoxy-3-(trifluormethyl)anilin (2,0 g, 10,5 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a přidá se suchá HCl v ethylacetátu (15 ml) a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Pevná látka se odpaří toluenem (3 x 15 ml). Přidá se toluen (75 ml) a difosgen (13 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku pod atmosférou dusíku 2,5 hodiny. Přebytek difosgenu se odstraní ve vakuu a čirý olej se odpaří s toluenem. Získaný izokyanát se použije bez dalšího čištění.

Výše uvedený izokyanát se rozpustí v DCM (75 ml) a přidá se methylester 4-((4-cyklohexylfenylamino)methyl)benzoové kyseliny (2,3 g, 7,1 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytkový olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí heptanu a ethylacetátu (7:3). Tak se získají 3 g methylesteru 4-[1-(cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny jako oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,22 (široký, 1H), 1,37 (široký, 4H), 1,7 (široký, 1H), 1,79 (široký, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,53 (s, 1H), 10,01 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 541 ($M+1$); R_t = 8,98 min.

Krok 2a: 4-[1-(Cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]-benzoová kyselina

Methylester 4-[1-(cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny (3,0 g) se rozpustí v absolutním ethanolu (50 ml), přidá se hydroxid sodný (4 N, 15 ml) a reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Organické rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a přidá se další voda (50 ml), pH se okyslí přidáním kyseliny chlorovodíkové (4 N) ke kyselé reakční směsi a poté se přidá ethylacetát (200 ml). Organická fáze se promyje vodou (5 x 50 ml), suší se (síran hořečnatý), filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se znovu krystalizuje z acetonitrilu (25 ml) a získá se 4-[1-(cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (1,83 g) jako krystalky.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,22 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 12,90 (s, 1H); HPLC-MS (metoda a): m/z = 527 ($M+1$); R_t = 8,23 min; t.t. 148 až 150 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4$:

C, 66,15 %; H, 5,55 %; N, 5,32 %. Nalezeno:

C, 66,65 %, H, 5,70 %; N, 5,33 %.

Krok 3: Ethylester (R)-3-{4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

4-[1-(Cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (420 mg, 0,8 mmol) se rozpustí v DMF (10 ml) a poté se přidá HOBt (160 mg, 1,2 mmol) a EDAC (230 mg, 1,2 mmol). Reakční směs se nechá stát 30 minut a poté přidá se ethylester (R)-izoserinu (260 mg, 1,2 mmol) a diizopropylethylamin (210 ml, 1,2 mmol), rozpuštěný v DMF (5 ml), a reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Přidá se voda (50 ml) a ethylacetát (100 ml) a organická fáze se promyje vodou (5 x 50 ml), suší se (síran hořečnatý), filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním směsí heptanu a ethylacetátu (1:3) a získá se 510 mg ethylesteru (R)-3-{4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny jako amorfnní pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,12 (t, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,79 (široký, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,06 (q, 2H), 4,21 (q, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,68 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,47 (t, 1H), 8,53 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 658 ($M+1$); R_t = 8,17 min.

Krok 4

Ethylester (R)-3-{4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny se rozpustí v ethanolu (15 ml) a přidá se hydroxid sodný (2 N, 2 ml). Reakční směs se míchá 60 minut při teplotě místnosti. Poté se odstraní ve vakuu ethanol, přidá se voda (50 ml) a pH se upraví přidáním 4 N kyseliny chlorovodíkové na kyselou reakci. Filtrací a promytím vodou (5 x 5 ml) a sušením ve vakuu se získá 460 mg sloučeniny uvedené v názvu jako krystalické pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,22 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,79 (široký, 4H), 3,37 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,09 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,47 (t, 1H), 8,53 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): $m/z = 614$ (M+1); $R_t = 7,67$ min.

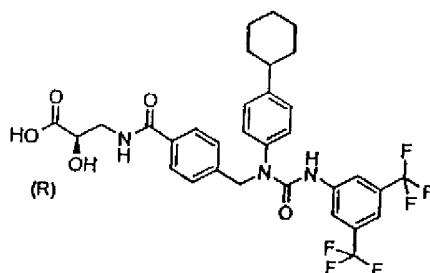
Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{F}_3\text{O}_6$ (+ 1,25 H_2O):

C, 60,42 %; H, 5,78 %; N, 6,61 %. Nalezeno:

C, 60,25 %; H, 5,55 %; N, 6,50 %.

Příklad 2 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[3-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 2: Methylester 4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureido-methyl]benzoové kyseliny

Methylester 4-((4-cyklohexylfenylamino)methyl)benzoové kyseliny (2,38 g, 7,36 mmol) se rozpustí v DCM (150 ml) a přidá se 3,5-bis(trifluormethyl)fenylizokyanát (1,36 ml, 8,10 mmol) a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs

se promyje vodou (3 x 15 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se ve vakuu a získá se 4,3 g methylesteru 4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)-ureidomethyl]benzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,17 - 1,44 (m, 5H), 1,66 - 1,82 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 2H), 8,94 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 579 (M+1); R_t = 9,50 min.

Krok 2a: 4-[3-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoová kyselina

Methylester 4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny (4,2 g, 7,36 mmol) se suspenduje v ethanolu (80 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 11 ml) a směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se koncentruje ve vakuu do sucha a ke zbytku se přidá voda (50 ml) a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (4N, 12 ml). Vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem (75 ml a 25 ml) a spojené organické fáze se promyjí vodou (3 x 15 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu a získá se 4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,32 - 1,43 (m, 5H), 1,7 (m, 1H), 1,75 - 1,85 (5H), 4,98 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,25 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 12,90 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 565 (M+1); R_t = 8,65 min; T.t. 148,5 až 149,5 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$:

C, 61,70 %; H, 4,64 %; N, 4,96 %. Nalezeno:

C, 61,54 %; H, 4,71 %; N, 4,92 %.

Krok 3: Ethylester (R)-3-{4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

4-[3-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (0,22 g, 0,39 mmol) se rozpustí v DMF (3 ml) a přidá se 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (0,06 g, 0,47 mmol) a EDAC (0,09 g, 1,2 mmol). Směs se míchá 1,5 hodiny a přidá se ethylester (R)-izoserinu (0,10 g, 0,59 mmol) a diizopropylethylamin (0,10 ml, 0,59 mmol) v DMF (2 ml). Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí vodou (10 ml) a extrahuje ethylacetátem (25 ml). Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (10 ml). Spojené organické fáze se promyjí kyselinou chlorovodíkovou (0,2 N, 3 x 10 ml) a směsí vody a nasyceného chloridu sodného (1:1), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (35 g silikagel) za použití ethylacetátu a n-heptanu (6:4) jako elučního činidla a získá se 0,27 g ethylesteru (R)-3-{4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,14 (t, 3H), 1,19 - 1,42 (m, 5H), 1,67 - 1,85 (m, 5H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 3,49 - 3,57 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 5,67 (d, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 4H), 7,36 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,24 (s, 2H), 8,48 (t, 1H), 8,90 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 680 (M+1); R_t = 8,42 min.

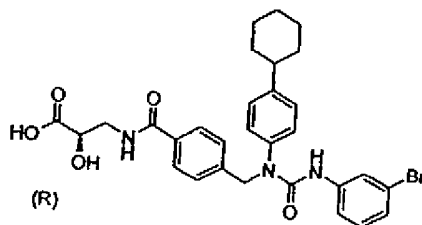
Krok 4:

Ethylester (R)-{4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,26 g, 0,38 mmol) se rozpustí v ethanolu (96%, 15 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 0,57 ml, 2,3 mmol). Po 1-hodinovém míchání při teplotě 25 °C se směs odpaří ve vakuu a ke zbytku se přidá voda (30 ml) a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 0,62 ml). Vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem (25 ml a 10 ml) a spojené organické fáze se promyjí nasyceným chloridem sodným/vodou (1:1), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu a získá se 0,21 g sloučeniny uvedené v názvu.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,21 - 1,45 (m, 5H), 1,66 - 1,86 (m, 5H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,24 (s, 2H), 8,44 (t, 1H), 8,90 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 652 (M+1); R_t = 7,93 min.

Příklad 3 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[3-(3-Bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1: 4-[(4-Cyklohexylfenylamino)methyl]benzoová kyselina

4-Cyklohexylanilin (8,0 g, 53 mmol) se rozpustí v methanolu (200 ml) a po částech se přidá suspenze 4-formylbenzoové kyseliny (9,4 g, 53 mmol) v ledové kyselině octové (12 ml) a výsledná reakční směs se zahřívá při zpětném toku 1,5 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se po částech přidá směs kyanborhydridu sodného (5,0 g, 80 mmol) v methanolu (100 ml) a výsledná reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se filtruje a důkladně se promyje vodou a suší se ve vakuu 3 hodiny při teplotě 50 °C a získá se 12,8 g (78 %) 4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,1 - 1,35 (5H, m), 1,65 - 1,75 (5H, m), 2,29 (1H, m), 4,31 (2H, s), 6,15 (1H, bs), 6,45 (2H, d), 6,89 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,88 (2H, d).

Krok 2: 4-[3-(3-Bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina

3-Bromanilin (1,4 g, 8,1 mmol) se rozpustí v diethyletheru (50 ml) a přidá se 3,5 M suché HCl v ethylacetátu (2,3 ml). Směs se koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se přidá toluen (100 ml) a koncentruje se ve vakuu. Ke zbytku se přidá toluen (100 ml) a difosgen (8,1 g, 41 mmol) a výsledná směs se zahřívá při zpětném toku 1,5 hodiny. Po ochlazení se směs koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v toluenu (100 ml) a koncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v DMF (30 ml) a přidá se 4-[(4-

-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoová kyselina (1,3 g, 4,1 mmol). Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá ethylacetát a promyje se vodou:solankou (1:1) (2 x 100 ml). Organická fáze se suší nad síranem sodným a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním nejprve směsí ethylacetát/n-heptan/triethylamin (7:2:1), poté ethylacetátem a nakonec methanolem a získá se 1,95 g (94 %) 4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,2 - 1,4 (5H, m), 1,7 - 1,8 (5H, m), 4,94 (2H, s), 7,1 - 7,25 (6H, m), 7,30 (2H, d), 7,44 (1H, d), 7,78 (1H, t), 7,83 (2H, d), 8,38 (1H, s); HPLC-MS (metoda B): m/z = 507 ($M+1$); R_t = 5,52 min.

Krok 3: Ethylester (R)-3-{4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

4-[3-(3-Bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (0,20 g, 0,39 mmol) se rozpustí v DMF (2,5 ml) a přidá se EDAC (0,12 g, 0,6 mmol) a HOBt (0,089 mg, 0,6 mmol) a směs se míchá 10 minut při teplotě místnosti. Přidá se ethylesterhydrochlorid (R)-izoserinu (0,10 g, 0,6 mmol) a *N,N*-diizopropylethylamin (130 μl), rozpuštěný v DMF (2,5 ml), a výsledná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá ethylacetát (70 ml) a promyje se vodou (2 x 100 ml), organická fáze se suší nad síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním směsí ethylacetát:n-heptanu (1:2), která obsahuje 10% kyselinu octovou. Tak se získá 100 mg ethylesteru (R)-3-{4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

HPLC-MS (metoda B): m/z = 624 ($M+1$); R_t = 5,33 min.

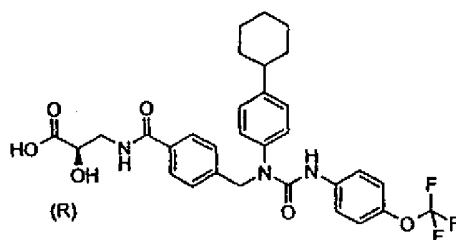
Krok 4: (R)-3-{4-[3-(3-Bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina

Ethylester (R)-3-{4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoyl-amino}-2-hydroxypropionové kyseliny (100 mg) se rozpustí v ethanolu (10 ml), přidá se 1 N hydroxid sodný (480 μ l) a výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Přidá se 1 N kyselina chlorovodíková (480 μ l) a směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve vodě (50 ml) a filtruje a získá se 38 mg sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,2 - 1,4 (5H, m), 1,7 - 1,85 (5H, m), 2,45 (1H, s), 3,7 (2H, m), 4,30 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,23 (1H, s), 6,95 - 7,3 (8H, m), 7,42 (1H, s), 7,60 (2H, d); HPLC-MS (metoda A): m/z = 595 (M+1); R_t = 7,48 min.

Příklad 4 (obecný postup (A))

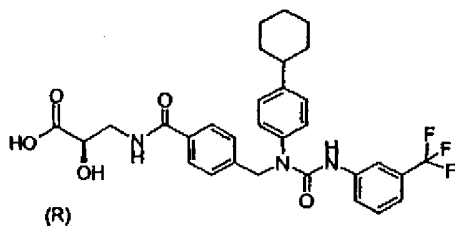
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoyl-amino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,2 - 1,4 (5H, m), 1,7 - 1,8 (5H, m), 3,40 (1H, m), 3,56 (1H, dt), 4,18 (1H, t), 4,97 (2H, s), 5,5 (1H, široký d), 7,14 - 7,25 (6H, m), 7,34 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,79 (2H, d), 8,38 (1H, s), 8,44 (1H, t); HPLC-MS (metoda A: m/z = 600 (M+1); R_t = 7,38 min.

Příklad 5 (obecný postup (A))

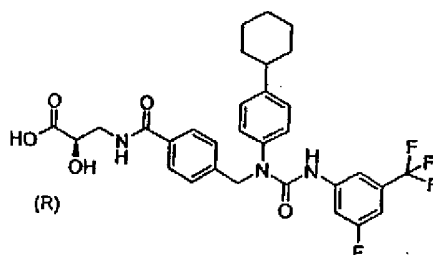
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 - 1,45 (m, 5H), 1,60 - 1,90 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,75 (široký s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,58 (široký s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 584 ($M+1$); R_t = 4,99 min.

Příklad 6 (obecný postup (A))

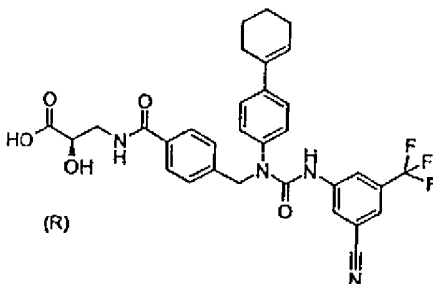
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3-fluor-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-D_6): δ 1,15 - 1,45 (m, 5H), 1,60 - 1,85 (m, 5H), 3,25 - 3,65 (m, 3H), 4,13 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 7,75 (m, 3H), 8,45 (t, 1H), 8,78 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 602 ($M+1$); R_t = 7,83 min.

Příklad 7 (obecný postup (A))

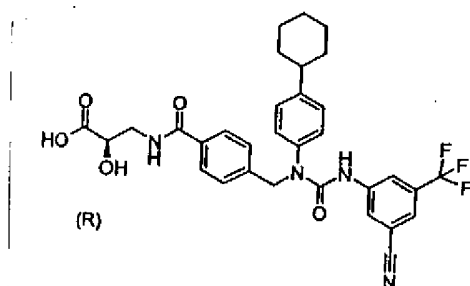
(R)-3-{4-[3-(3-Kyan-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexy-1-enylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 - 1,70 (m, 4H), 2,12 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 6H), 7,78 (m, 3H), 8,20 (d, 2H), 8,90 (s, 1H);
HPLC-MS (metoda A): m/z = 607 ($M+1$); R_t = 7,42 min.

Příklad 8 (obecný postup (A))

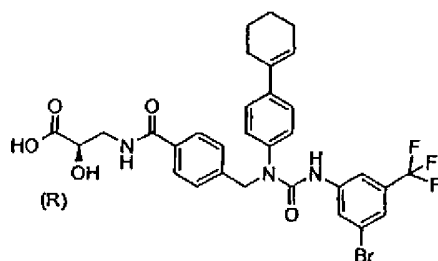
(R)-3-{4-[3-(3-Kyan-5-trifluormethylfenyl)-1-cyklohexylfenyl]ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 - 1,45 (m, 5H), 1,60 - 1,85 (m, 5H), 3,45 - 3,60 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,95 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 690 ($M+1$); R_t = 7,58 min.

Příklad 9 (obecný postup (A))

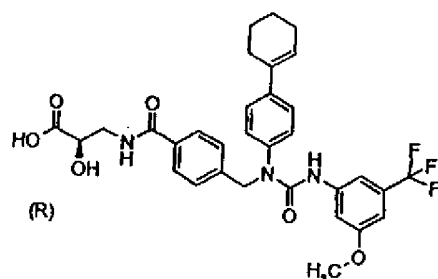
(R)-3-{4-[3-(3-Brom-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50 - 1,76 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,17 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,66 (s, 1H).

Příklad 10 (obecný postup (A))

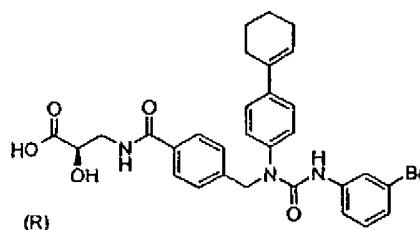
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3-methoxy-5-trifluormethylfenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,51 - 1,76 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,16 (t, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 8,44 (t, 1H), 8,51 (s, 1H).

Příklad 11 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[3-(3-Bromfenyl)-1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Sloučenina uvedená v názvu se připraví v souladu s obecným postupem (A), modifikací kroku 2 následovně:

Krok 2: Methylester 4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny

Ke kyselině 3-brombenzoové (1,2 g, 5,7 mmol) v toluenu (20 ml) se přidá triethylamin (0,91 ml, 6,5 mmol) a difenoxyfosforylazid (1,3 ml, 6,2 mmol) a směs se za míchání zahřeje na teplotu 100 °C. Po 1 hodině se přidá methylester 4-[(4-cyklohex-1-enylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny (přípravený podobným postupem k tomu, který je popsán v příkladě 1, krok 1) (1,6 g, 5 mmol) a zahřívání pokračuje další 1,5 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs přenese ethylacetátem do dělicí nálevky. Organická směs se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (2 x 50 ml) a znovu se promyje ethylacetátem (50 ml). Organické fáze se seberou, suší se (síran sodný) a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se hnědý olej, který se čistí na sloupci oxidu křemičitého eluováním DCM a získá se 700 mg methylesteru 4-[3-(3-bromfenyl)-1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny.

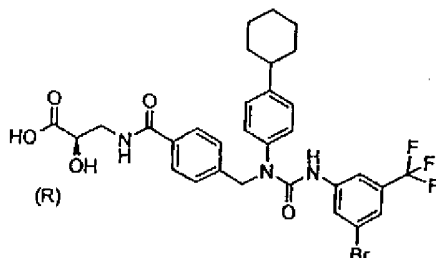
HPLC-MS (metoda B): $m/z = 521$ ($M+1$); $R_t = 6,1$ min.

Data pro sloučeninu uvedenou v názvu:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,54 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 3,56 (široký s, 2H), 4,19 (široký s, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,90 - 7,18 (m, 6H), 7,30 - 7,70 (m, 6H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 592,5$ ($M+1$); $R_t = 4,73$ min.

Příklad 12 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[3-(3-Brom-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina

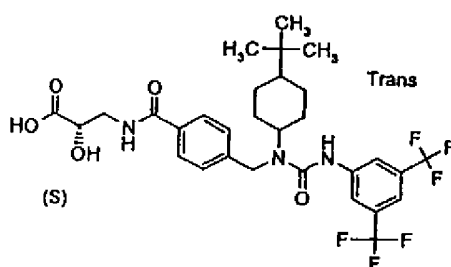


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,14 - 1,43 (m, 5H), 1,64 - 1,83 (m, 5H), 3,40 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,53 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,48

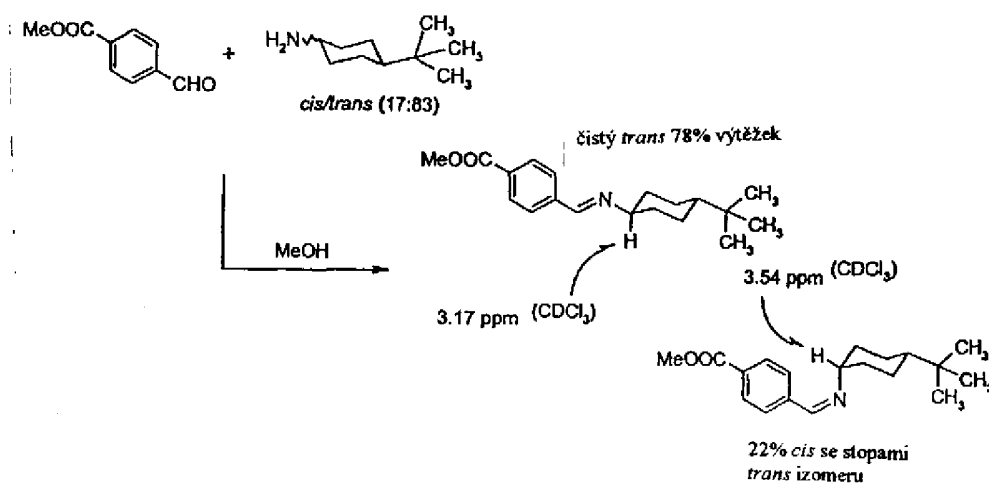
(s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 8,71 (s, 1H); HPLC-MS (metoda A): $m/z = 662$ (M+1); $R_t = 8,17$ min.

Příklad 13 (obecný postup (A))

(S)-Trans-3-{4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-terc-butylcyklohexyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1: Methylester trans-4-[(4-terc-butylcyklohexylamino)methyl]benzoové kyseliny



Methylester 4-formylbenzoové kyseliny (10,6 g, 64,4 mmol) se rozpustí v methanolu (200 ml). Přidá se 17:83 směs 4-terc-butylcyklohexylaminu cis/trans v poměru 17:83 (1,0 g, 64,4 mmol, Aldrich), což vede k okamžitému sražení bílých krystalků. Směs se zahřívá při zpětném toku 30 minut, čímž dojde k dokončení tvorby iminu, a poté se směs v ledové lázni ochladí na 0 °C. Krystalicky čistý methylester trans-4-[(4-terc-butylcyklohexylimino)methyl]benzoové kyseliny se poté sebere filtrací a suší se přes noc ve vakuu. Výtěžek: 15,3 g (78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), 300 MHz: δ 8,37 (s, 1H); 8,06 (d, 2H); 7,77 (d, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,17 (m, 1H); 1,83 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 1,09 (m, 3H); 0,87 (s, 9H).

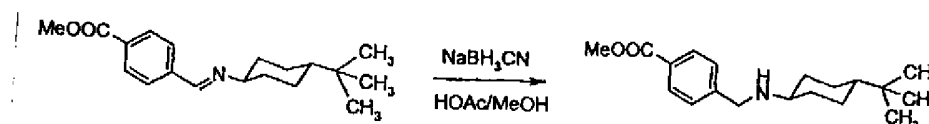
Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

C, 75,71 %; H, 9,03 %; N, 4,65 %. Nalezeno:

C, 75,60 %; H, 9,37 %; N, 4,68 %.

Matečný louh se vysuší do sucha a získá se 4,2 g (22 %) bílé pevné látky, která se skládá podle NMR zejména z imino cisizomeru.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), 300 MHz: δ 8,36 (s, 1H); 8,07 (d, 2H); 7,81 (d, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,54 (m, 1H); 1,55 - 1,92 (m, 8H); 1,14 (m, 1H); 0,90 (s, 9H).



Methylester trans-4-[(4-terc-butylcyklohexylimino)methyl]benzoové kyseliny (21,0 g, 69,2 mmol) se suspenduje v methanolu (300 ml) a přidá se kyselina octová (50 ml). K výslednému čirému roztoku se přidá kyanborhydrid sodný (3,5 g, 55,5 mmol), a směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Reakční objem se poté rotačním odpařováním redukuje na jednu třetinu a přidá se ethylacetát (500 ml). Organická fáze se promyje roztokem uhličitanu sodného (5%, 500 ml), a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní rotačním odpařováním a získá se materiál uvedený v názvu jako bílá krystalická pevná látka, dostatečně čistá k použití v dalších reakcích. Výtěžek: 21,1 g (100 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), 300 MHz: δ 7,98 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,86 (s, 2H); 2,39 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,51 (bs, 1H); 0,93 - 1,18 (m, 5H); 0,82 (s, 9H); HPLC-MS (metoda B): $R_t = 4,87$ m/z = 304 (M+1).

Krok 2: Methylester trans-4-[1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)-ureidomethyl]benzoové kyseliny

Methylester trans-4-[(4-terc-butylcyklohexylamino)methyl]benzoové kyseliny (1,0 g, 3,3 mmol) se rozpustí v acetonitrilu (40 ml), přidá se 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl-izokyanát (0,9 g, 3,6 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se koncentruje ve vakuu na 5 - 10 ml a krystalky se izolují filtrací a získá se 1,45 g (81 %) methylesteru trans-4-[1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,08 (s, 1H); 8,25 (s, 2H); 7,91 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,40 (d, 2H); 4,65 (s, 2H); 4,07 (široký, 1H); 3,83 (s, 3H); 1,71 (široký, 4H); 1,42 (široký, 2H); 1,11 (široký, 2H); 0,93 (široký, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 559 (M+1); R_t = 9,40 min; T.t. 188 až 190 °C (CH_3CN).

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_3$:

C, 60,21 %; H, 5,77 %; N, 5,02 %. Nalezeno:

C, 60,46 %; H, 5,94 %; N, 5,00 %.

Krok 2a: Trans-4-[1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoová kyselina

Methylester trans-4-[1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny (1,4 g) se suspenduje v absolutním methanolu (20 ml), přidá se hydroxid sodný (2N, 11 ml) a reakční směs se opatrně zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Ethanol se odstraní ve vakuu, přidá se další voda (40 ml), pH se okyselí přidáním hydrochloridu (4 N) ke kyselé reakční směsi a poté se přidá ethylacetát (200 ml). Organická fáze se izoluje, promyje se vodou (4 x 50 ml), suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří ve vakuu a získá se 1,1 g (85 %) trans-4-[1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoová kyselina jako pevná látka.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12,85 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,25 (s, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,38 (d, 2H); 4,65 (s, 2H); 4,07 (m, 1H); 1,73 (m, 4H); 1,43 (m, 2H); 1,11 (m, 2H); 0,93 (m, 1H); 0,82 (s, 9H); T.t. 239 až 241 °C (MeCN).

Mikroanalýza: Vypočteno pro $C_{27}H_{30}N_2F_6O_3$:

C, 59,55 %; H, 5,55 %; N, 5,14 %. Nalezeno:

C, 59,58 %; H, 5,65 %; N, 5,11 %.

Následujícími kroky 3 a 4 se získá sloučenina uvedená v názvu.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,83 (s, 9H), 0,90 - 0,99 (m, 1H), 1,06 - 1,15 (m, 2H), 1,37 - 1,50 (m, 2H), 1,64 - 1,80 (m, 4H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 4,01 - 4,11 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,63 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,27 (s, 2H), 8,43 (t, 1H), 9,07 (s, 1H), 12,46 (široký, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 632 (M+1); R_t = 8,00 min; T.t. 185 až 187 °C.

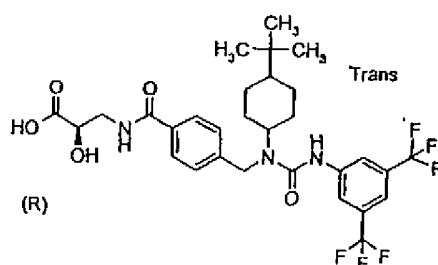
Mikroanalýza: Vypočteno pro $C_{30}H_{35}F_6N_3O_5$:

C, 57,05 %; H, 5,59 %; N, 6,65 %. Nalezeno:

C, 57,32 %; H, 5,70 %; N, 6,27 %.

Příklad 14 (obecný postup (A))

(R)-Trans-3-{4-[3-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1-(4-terc-butylcyklohexyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (s, 9H), 0,93 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,63 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,43 (t, 1H); HPLC-MS (metoda A): m/z = 632 (M+1); R_t = 8,17 min; T.t. 184 až 187 °C.

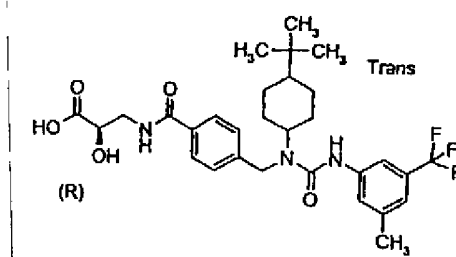
Mikroanalýza: Vypočteno pro $C_{30}H_{35}N_3F_6O_5$ (+ 0,5 ethylacetát):

C, 56,88 %; H, 5,82 %; N, 6,22 %. Nalezeno:

C, 56,63 %; H, 5,66 %; N, 6,47 %.

Příklad 15 (obecný postup (A))

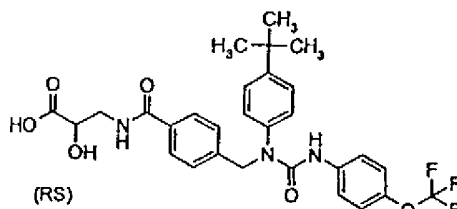
Trans-(R)-3-{4-[3-(3-methyl-5-trifluormethylfenyl)-1-(4-terc-butylcyklohexyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (s, 9H), 0,93 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,63 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,43 (t, 1H), 8,62 (s, 1H);
HPLC-MS (metoda A): $m/z = 578$ ($M+1$); $R_t = 7,45$ min.

Příklad 16 (obecný postup (A))

(RS)-3-{4-[1-(4-terc-Butylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1: 4-[1-(4-tercButylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina

Methylester 4-formylbenzoové kyseliny (10,6 g, 64 mmol) se rozpustí v methanolu (200 ml). Přidá se 4-terc-butylanilin (9,61 g, 64 mmol) a výsledná suspenze se

zahřívá při zpětném toku 15 minut. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá TFA (5,18 ml, 68 mmol) a následně po částech kyanborhydrid sodný (3,26 g, 52 mmol). Výsledná směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (200 ml) a 1N vodný hydroxid sodný (150 a 100 ml). Organická fáze se suší (síran hořečnatý) a odpaří se ve vakuu a získá se 19,0 g (99 %) methylesteru 4-[(4-terc-butylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny jako pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28 (9H, s), 3,92 (3H, s), 4,39 (2H, s), 6,57 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,44 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Krok 2:

Výše uvedený methylester benzoové kyseliny (0,73 g, 2,44 mmol) se rozpustí v acetonitrilu (7 ml) a přidá se 4-trifluormethoxyfenylizokyanát (405 μl , 2,68 mmol). Výsledná směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté se zahřívá při zpětném toku 1,5 hodiny. Po ochlazení a koncentraci ve vakuu se zbytek čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, eluováním nejprve směsí ethylacetátu a heptanu (1:6), a poté směsí ethylacetátu a heptanu (1:3) a získá se 1,14 g (94 %) methylesteru 4-[1-(4-terc-butylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny jako olej.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,35 (9H, s), 3,91 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,1 (4H, m), 7,32 - 7,43 (6H, m), 7,96 (2H, d). TLC: R_f = 0,11 (SiO_2 ; ethylacetát/heptan (1:6)); HPLC-MS (metoda B): m/z = 501 ($M+1$); R_t = 9,05 min.

Krok 2a

Výše uvedený methylester ureidomethylbenzoové kyseliny (1,14 g, 2,28 mmol) se rozpustí v 1,4-dioxanu (25 ml) a přidá se 1 N vodný hydroxid sodný (5 ml). Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Přidá se ethanol (15 ml) a 1N vodný hydroxid sodný (5 ml) a výsledná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Směs se koncentruje ve vakuu a rozdělí se mezi 1 N kyselinu chlorovodíkovou (100 ml) a ethylacetát (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se suší (síran hořečnatý) a

koncentrují ve vakuu a získá se 847 mg (76 %) 4-[1-(4-terc-butylfenyl)-3-(4-trifluor-methoxyfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny jako pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,33 (9H, s), 3,91 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,1 (4H, m), 7,33 (2H, d), 7,43 (4H, m), 8,03 (2H, d).

Krok 3: Ethylester (RS)-3-{4-[1-(4-terc-butylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

K roztoku [1-(4-terc-butylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny (1,0 g, 2,06 mmol) v DMF (1 ml) a DCM (10 ml) se přidá 1-hydroxy-7-aza-benzotriazol (0,33 g, 2,47 mmol). Po hodinovém míchání při teplotě místnosti se postupně přidá EDAC (0,47 g, 2,47 mmol), ethylesterhydrochlorid (RS)-izoserinu (0,52 g, 3,09 mmol) a diizopropylethylamin (1,1 ml, 6,18 mmol). Po 17-hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs rozdělí mezi vodu, solanku a ethylacetát. Vodná fáze se dále extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodou a solankou. Po sušení (síran hořečnatý) a filtraci se organická fáze odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním směsí toluenu a ethylacetátu (6:4). Tak se získá 1,2 g (97 %) ethylesteru (RS)-3-{4-[1-(4-terc-butylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny jako olej.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,12 (t, 3H), 1,27 (s, 9H), 3,45 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,21 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 5,67 (d, 1H), 7,20 (dd, 4H), 7,35 (dd, 4H), 7,55 (d, 2H), 5,77 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,48 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 602 ($\text{M}+1$); R_t = 3,38 min.

Krok 4

Roztok ethylesteru 3-{4-[1-(4-terc-butylfenyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny se míchá v absolutním ethanolu (20 ml) a přidá se 1 M hydroxid sodný (6 ml). Míchání pokračuje 17 hodin a roztok se okyselí vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Rozpouštědlo se dekantuje a zbývající

olej se zahřátím rozpustí v acetonitrilu (20 ml) Za prudkého míchání se po kapkách přidá voda (20 ml) a směs se nechá ochladit na teplotu místnosti. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a suší se a získá se 0,51 g (43 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,25 (s, 9H), 3,50 (ddd, 2H), 4,18 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (dd, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,46 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 574$ ($M+1$); $R_t = 3,07$ min.

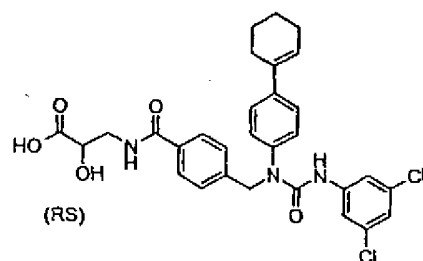
Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$:

C, 60,73 %; H, 5,27 %; N, 7,33 %. Nalezeno:

C, 60,77 %; H, 5,37 %; N, 7,26 %.

Příklad 17 (obecný postup (A))

(RS)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 3: Ethylester (RS)-3-{4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

Výtěžek: 0,33 g (89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,41 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,37 (dd, 1H), 4,92 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,51 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

Krok 4: (RS)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina

Roztok ethylesteru (RS)-3-{4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,99 g, 1,61 mmol) v ethanolu (15 ml) a THF (15 ml) se míchá a přidá se 1 M hydroxid sodný (6 ml). Směs se míchá 4 hodiny při teplotě 40 °C a okyselí se 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Po odpaření ve vakuu se zbytek čistí semipreparativní HPLC (Gilson systém). Čisté frakční složky se spojí a odpaří ve vakuu a získá se 0,74 g (79 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,43 (t, 1H), 8,55 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 582 (M+1); R_t = 5,13 min.

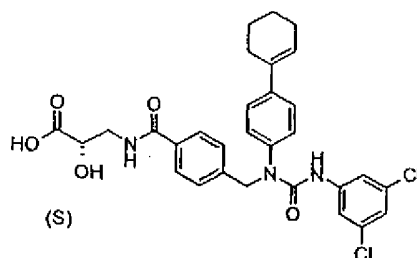
Mikroanalýza: Vypočteno pro C₂₉H₃₀Cl₂N₃O₅:

C, 61,86 %; H, 5,02 %; N, 7,21 %. Nalezeno:

C, 61,10 %; H, 5,05 %; N, 7,03 %.

Příklad 18

(S)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



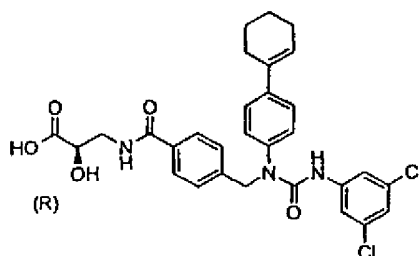
4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (130 mg, 0,26 mmol) se rozpustí v DMF (2 ml), a poté se přidá EDAC (50 mg, 0,26 mmol) a HOBt (43 mg, 0,32 mmol) a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě

místnosti. Výše uvedený surový (S)-2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl-ammoniumtrifluoracetát se rozpustí v DMF (1 ml) a přidá se k reakční směsi společně s diizopropylethylaminem (450 mg, 3,5 mmol). Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se přenese na sloupec silikagelu a eluováním DCM se získá surový (S)-4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]-N-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)benzamid jako olej po odpaření. Tento olej se znovu rozpustí v acetonitrilu (5 ml), přidá se kyselina chlorovodíková (1 N, 5 ml) a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a surový produkt se čistí semipreparativní HPLC (gradient acetonitril/voda) a získá se sloučenina uvedená v názvu.

HPLC-MS (metoda B): $m/z = 582 (M+1)$; $R_t = 5,10$ min.

Příklad 19 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 3: Ethylester (R)-3-{4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6): δ 1,20 (t, 3H), 1,70 (dm, 4H), 2,31 (dm, 4H), 3,70 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,35 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,22 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (dd, 4H), 7,61 (ds, 2H), 7,80 (d, 3H), 7,89 (s, 1H).

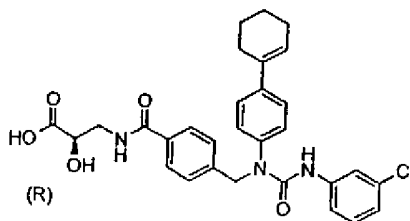
Krok 4

Roztok ethylesteru (R)-3-{4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,60 g, 0,98 mmol) v ethanolu (5 ml) a THF (5 ml) se míchá a přidá se 4 N hydroxid sodný (0,76 ml, 2,94 mmol). Roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté se okyselí 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Odpařením ve vakuu se získá olej, který se rozdělí mezi ethylacetát, vodu a solanku. Vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se promyjí vodou a solankou. Sušením (síran hořečnatý), filtrací, a odpařením ve vakuu se získá 0,43 g (73 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 1,50 - 1,80 (4H, m), 2,08 - 2,38 (4H, m), 3,36 - 3,65 (2H, m), 4,14 - 4,24 (1H, m), 4,96 (2H, m), 6,17 (1H, t), 7,14 (1H, t), 7,18 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,78 (2H, d), 8,48 (1H, t), 8,55 (1H, s); HPLC-MS (metoda B): m/z = 582 ($M+1$); R_t = 5,11 min.

Příklad 20 (obecný postup (A))

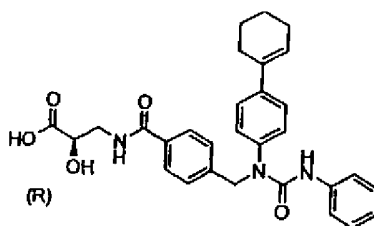
(R)-3-{4-[3-(3-Chlorfenyl)-1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,56 - 1,71 (m, 4H), 2,15 - 2,33 (m, 4H), 3,37 - 3,51 (m, 2H), 4,14 - 4,17 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 6,17 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 8H), 7,62 (t, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,38 - 8,43 (m, 3H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 548 ($M+1$); R_t = 4,69 min.

Příklad 21 (obecný postup (A))

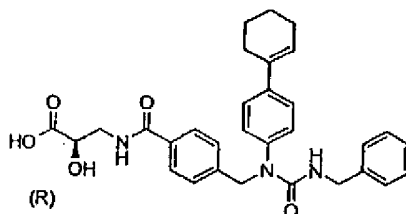
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-fenylureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,56 - 1,71 (m, 4H), 2,15 - 2,40 (m, 4H), 3,30 - 3,51 (m, 2H), 4,14 - 4,19 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,16 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,12 - 7,48 (m, 10H), 7,79 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (t, 1H).

Příklad 22 (obecný postup (A))

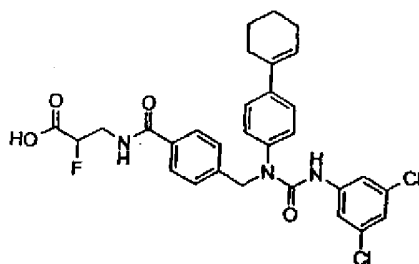
(R)-3-{4-[3-Benzyl-1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,50 - 1,75 (m, 4H), 1,86 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 3,30 - 3,60 (m, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,18 (t, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,08 - 7,42 (m, 11H), 7,77 (d, 2H), 8,48 (t, 1H).

Příklad 23 (obecný postup (A))

(RS)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-fluorpropionová kyselina



Kroky 1 a 2: 4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorofenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,52 - 1,77 (m, 4H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,18 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,64 (dd, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,55 (s, 1H).

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$:

C, 65,46 %; H, 4,88 %; N, 5,65 %. Nalezeno:

C, 65,43 %; H, 5,10 %; N, 5,66 %.

Krok 3: Methylester (RS)-3-{4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorofenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-fluorpropionové kyseliny

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,52 - 1,75 (m, 4H), 2,10 - 2,40 (m, 4H), 3,60 - 3,81 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 5,04 - 5,35 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,10 - 7,80 (m, 11H), 8,55 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 13,45 (široký s, 1H).

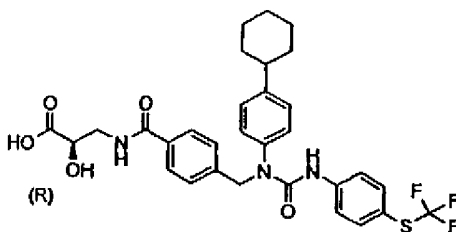
Krok 4

Hydrolýzou methylesteru (RS)-3-{4-[1-(4-cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorofenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-fluorpropionové kyseliny ve směsi THF a methanolu se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,59 - 1,72 (m, 4H), 2,15 - 2,33 (m, 4H), 3,58 - 3,81 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,17 - 5,23 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,13 - 7,80 (m, 11H), 8,54 (s, 1H), 8,73 (t, 1H), 13,45 (široký s, 1H).

Příklad 24 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethylsulfanylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Methylester 4-((4-cyklohexylfenylamino)methyl)benzoové kyseliny (0,32 g, 1 mmol) se suspenduje v acetonitrilu (5 ml) a přidá se 4-(trifluormethylthio)fenylizokyanát (0,24 g, 1,1 mmol). Po prvním dni se přidá další množství izokyanátu (0,05 g), stejně tak po druhém dnu (0,05 g). Reakce se třetí den zastaví a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (30 g) za použití směsi ethylacetát/n-heptan (400 ml 1:4 a 100 ml 1:1) jako elučního činidla a získá se 0,53 g methylesteru 4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethylsulfanylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,16 - 1,43 (m, 5H), 1,65 - 1,82 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 8,62 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 543 ($M+1$); R_t = 9,35 min.

Krok 2a: 4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethylsulfanylfenyl)ureidomethyl]-benzoová kyselina

Methylester 4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethylsulfanylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny (0,53 g, 0,98 mmol) se rozpustí v ethanolu (96%, 11 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 1,47 ml). Směs se míchá přes noc. Reakční směs se koncentruje do sucha a přidá se voda (15 ml) a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 1,6 ml) na pH 2-3 a extrahuje se ethylacetátem (25 ml). Vodná fáze se ještě jednou extrahuje ethylacetátem (15 ml) a spojené organické fáze se třikrát promyje vodou (10 ml), suší se nad síranem sodným, filtrují a koncentrují ve vakuu. Krystalizací ze směsi ethylacetát/n-heptan se získá 0,34 g 4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethylsulfanylfenyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny.

Methylester (R)-3-{4-[1-(4-cyklohexylfenyl)-3-(4-trifluormethylsulfanylfenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,32 g, 0,508 mmol) se rozpustí v ethanolu (15 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 0,76 ml, 3,05 mmol). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny. Reakční směs se odpaří a přidá se voda (15 ml) a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 0,8 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (20 ml). Vodná fáze se extrahuje ještě jednou ethylacetátem (15 ml) a spojené organické fáze se promyjí vodou (3 x 10 ml), suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a koncentrují ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,12 - 1,42 (m, 5H), 1,66 - 1,82 (m, 5H), 2,45 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 4,17 (q, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,45 (široký, 1H), 7,20 (dd, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,60 (dd, 4H), 7,78 (d, 2H), 8,45 (t, 1H), 8,60 (s, 1H), 12,53 (široký, 1H);
HPLC-MS (metoda B): m/z = 616 ($M+1$); R_t = 7,68 min.

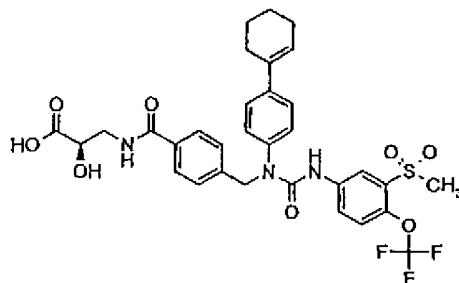
Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

C, 60,48 %; H, 5,24 %; N, 6,83 %. Nalezeno:

C, 60,25 %; H, 5,52 %; N, 6,53 %.

Příklad 25 (obecný postup (A))

(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexan-1-ylfenyl)-3-(3-methansulfonyl-4-trifluormethoxyfenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Příprava 3-methylsulfonyl-4-trifluormethoxyfenylizokyanátu, meziprodukt D-N=C=O použitý v kroku 2.

K roztoku methyljodidu (59,0 g, 0,41 mol) v DMF (150 ml) se přidá uhličitan draselný (23,0 g, 0,16 mol). Během 30 minut se po částech přidá 2-(trifluormethoxy)thiofenol (16,0 g, 0,08 mol). Reakční směs se poté prudce míchá přes noc. Přidá se voda (250 ml). Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí 50% nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (4 x 100 ml), suší se (síran hořečnatý), a koncentrují se ve vakuu a získá se 15,0 g 1-methylsulfanyl-2-trifluormethoxybenzenu.

1-Methylsulfanyl-2-trifluormethoxybenzen (15,0 g, 72 mmol) se rozpustí v DCM (200 ml) a během 30 minut se po malých částech přidá m-chlorperoxybenzoová kyselina (39,0 g, 216 mmol). Reakční směs se poté nechá stát přes noc. Přidá se DCM (200 ml) a poté se pomalu přidá hydroxid sodný (2 N, 200 ml). Organická fáze se oddělí a promyje vodou s hydroxidem sodným (2 N, 3 x 150 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje ve vakuu a získá se 15,8 g 1-methylsulfonyl-2-trifluormethoxybenzenu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,23 (s, 1H); T.t. 44 až 46 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro C₈H₇F₃O₃S:

C, 40,00 %; H, 2,94 %. Nalezeno:

C, 40,22 %; H, 2,92 %.

1-Methylsulfonyl-2-trifluormethoxybenzen (15,7 g, 65 mmol) se rozpustí v koncentrované kyselině sírové (27 ml) a roztok se zahřeje na teplotu 40 °C. Během 45 minut se po kapkách přidá kyselina dusičná (100%, 27 ml). Reakční směs se nechá stát přes noc při teplotě 60 °C, ochladí se, a poté se nalije do drceného ledu (300 ml). Sražený produkt se izoluje filtrací, promyje se vodou (10 x 50 ml) a suší se (síran hořečnatý). Získá se 17,5 g 3-methylsulfonyl-4-trifluormethoxynitrobenzenu.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 3,45 (s, 3H); T.t. 102 až 104 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro C₈H₆F₃NO₅S:

C, 33,69 %; H, 2,12 %; N, 4,91 %. Nalezeno:

C, 33,91 %; H, 2,08 %; N, 4,92 %.

3-Methylsulfonyl-4-trifluormethoxynitrobenzen (17,5 g) se rozpustí v methanolu (400 ml), a následně se přidá palladium na uhlíku (10%, 50 % vody, 3,2 g). Reakční směs se hydrogenuje 17 hodin pod 0,101 MPa vodíku, filtruje se a koncentruje ve vakuu a získá se 14,3 g 3-methylsulfonyl-4-trifluormethoxyanilinu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,26 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,21 (s, 3H); T.t. 106 až 109 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$:

37,65 %; C, 3,16 %; H, 5,49 %; N. Nalezeno:

37,65 %; C, 3,14 %; H, 5,45 %; N.

K 3-methylsulfonyl-4-trifluormethoxyanilinu (2,0 mmol, 500 mg), rozpuštěném v ethylacetátu (6 ml), se přidá 3 N kyselina chlorovodíková v ethylacetátu (5 ml), a následuje koncentrace ve vakuu. Zbytek se zpracuje toluenem (3 x 5 ml) a vždy se koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se pod atmosférou dusíku přidá toluen (10 ml) a difosgen (6 mmol, 0,73 ml) a suspenze se opatrně zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Přidá se další difosgen (6 mmol, 0,73 ml) a míchání při zpětném toku pokračuje přes noc. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a získá se 3-methylsulfonyl-4-trifluormethoxyfenylizokyanát.

Krok 3: Methylester (R)-3-{4-[1-(4-cyklohexen-1-ylfenyl)-3-(3-methansulfonyl-4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

Tento meziprodukt se připraví za použití obecného postupu (A) (kroky 1, 2, 2a, a 3).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,60 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,23 (q, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,75 (d, 2H),

8,00 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,85 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 690 (M+1); R_t = 6,92 min.

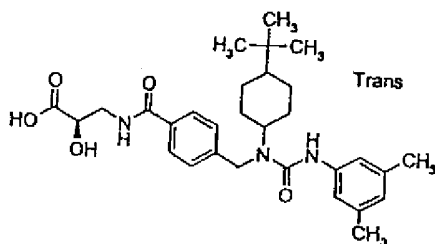
Krok 4:

Hydrolyzou methylesteru (R)-3-{4-[1-(4-cyklohexen-1-ylfenyl)-3-(3-methansulfonyl-4-trifluormethoxyfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1,60 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,50 (široký, 1H), 6,18 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,55 (široký, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 676 (M+1); R_t = 6,50 min.

Příklad 26 (obecný postup (A))

Trans-(R)-3-{4-[3-(3,5-bis(methyl)fenyl)-1-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Kroky 1 a 2: Methylester trans-4-[3-(3,5-bis(methyl)fenyl)-1-(terc-butylcyklohexyl)-ureidomethyl]benzoové kyseliny

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,82 (s, 9H), 0,93 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,20 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 451 (M+1); R_t = 8,93 min.

Krok 2a: Trans-4-[3-(3,5-bis(methyl)fenyl)-1-(terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]-benzoová kyselina

Sloučenina se připraví hydrolýzou methylesteru trans-4-[3-(3,5-bis(methyl)fenyl)-1-(terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoové kyseliny.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (s, 9H), 0,93 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 4,09 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 12,82 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 437 ($M+1$); R_t = 8,00 min.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$:

C, 74,28 %; H, 8,31 %; N, 6,42 %. Nalezeno:

C, 74,31 %; H, 8,40 %; N, 6,35 %.

Krok 3: Methylester trans-(R)-3-{4-[3-(3,5-bis(methyl)fenyl)-1-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (s, 9H), 0,93 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 3,42 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,23 (q, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,47 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 538 ($M+1$); R_t = 7,43 min; T.t. 159 až 160 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$:

C, 69,25 %; H, 8,06 %; N, 7,81 %. Nalezeno:

C, 69,03 %; H, 8,15 %; N, 7,79 %.

Krok 4

Hydrolýzou methylesteru trans-(R)-3-{4-[3-(3,5-bis(methyl)fenyl)-1-(4-terc-butylcyklohexyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (s, 9H), 0,93 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 3,40 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,47 (t, 1H);
HPLC-MS (metoda B): $m/z = 524$ ($M+1$); $R_t = 7,08$ min.

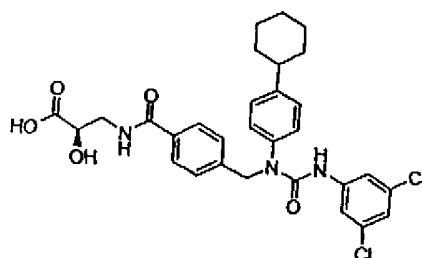
Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$, $1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$:

C, 65,43 %; H, 8,05 %; N, 7,63 %. Nalezeno:

C, 65,54 %; H, 7,93 %; N, 7,44 %.

Příklad 27 (obecný postup (A))

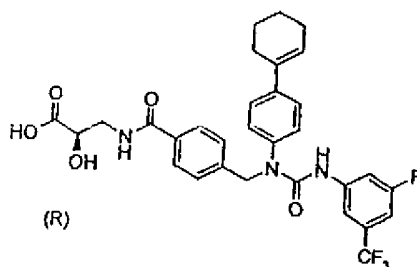
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,64 (d, 2H), 7,49 (široký s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 6H), 7,03 (d, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (široký s, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 5H), 1,45 - 1,25 (m, 5H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 584$ ($M+1$); $R_t = 5,28$ min.

Příklad 28 (obecný postup (A))

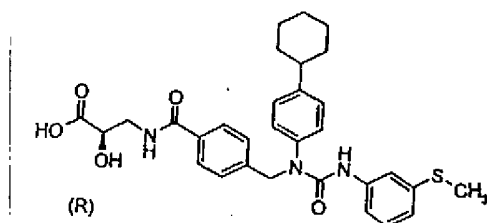
(R)-(3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3-fluor-5-trifluormethylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,75 (d, 4H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,20 (d, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,15 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,35 (široký s, 2H), 2,15 (široký s, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 4H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 600$ ($M+1$); $R_t = 5,01$ min.

Příklad 29 (obecný postup (A))

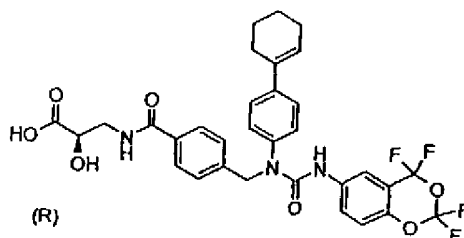
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3-methylsulfanylfenyl)ureidomethyl]benzoyl-amino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12,2 (široký s, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,25 - 7,10 (m, 6H), 6,84 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,85 - 1,65 (m, 5H), 1,40 - 1,15 (m, 5H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 562$ ($M+1$); $R_t = 4,77$ min.

Příklad 30 (obecný postup (A))

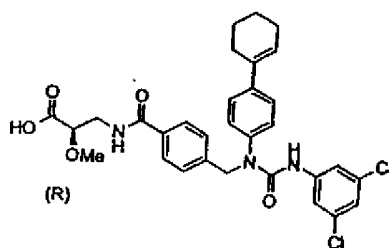
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(2,2,4,4-tetrafluor-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,70 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 6,85 (m, 6H), 6,12 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,40 - 2,00 (m, 4H), 1,70 - 1,55 (m, 4H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 644$ ($M+1$); $R_t = 5,13$ min.

Příklad 31 (obecný postup (A))

3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-
-2(R)-methoxypropionová kyselina



Krok 3

4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (500 mg, 1,0 mmol), HOBt (184 mg, 1,2 mmol) a EDAC (232 mg, 1,2 mmol) se rozpustí ve směsi DCM (4,0 ml) a DMF (1,0 ml). Čirý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Přidá se nejprve roztok hydrochloridu methylesteru 3-amino-2(R)-methoxypropionové kyseliny (257 mg, 1,5 mmol) v DCM (2,0 ml) a DMF (0,2 ml) a poté diizopropylethylamin (515 μ l). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se zředí DCM (40 ml) a jednou se promyje směsí nasycený chlorid sodný/voda (1:2). Organická fáze se suší nad bezvodým síranem sodným a ve vakuu se vysuší.

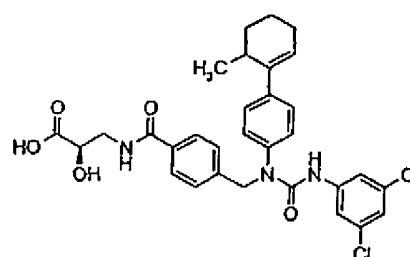
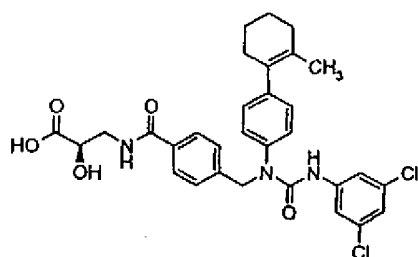
Krok 4:

Olej se rozpustí ve směsi THF (4,0 ml) a methanolu (4,0 ml). Přidá se 4 N vodný hydroxid sodný (625 μ l, 2,5 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, pH se upraví na 3,0 1 N kyselinou chlorovodíkovou, a poté se odstraní rozpouštědlo. Produkt se znovu rozpustí v ethylacetátu (20 ml) a promyje se jednou vodou (20 ml). Vodná fáze se ještě jednou extrahuje ethylacetátem (10 ml) a spojené organické extrakty se promyjí chloridem sodným (2 x 20 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla se získá 230 mg (67 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12,90 (široký s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 596,2 ($M+1$); R_t = 5,93 min.

Příklad 32 (obecný postup (A))

3-(4-{3-(3,5-Dichlorfenyl)-1-[4-(2-methylcyklohex-1-enyl)fenyl]ureidomethyl}benzoylamino)-2-(R)-hydroxypropionová kyselina a (R,S)-3-(4-{3-(3,5-dichlorfenyl)-1-[4-(6-methylcyklohex-1-enyl)fenyl]ureidomethyl}benzoylamino)-(R)-hydroxypropionová kyselina



Za použití směsi 4-(2-methylcyklohex-1-enyl)anilinu a (R,S)-4-(6-methylcyklohex-1-enyl)anilinu (stavební blok 11) a methylesteru (R)-3-amino-2-hydroxypropionové kyseliny (stavební blok 5), v souladu s obecným postupem (A), se získají sloučeniny uvedené v názvu.

(R,S)-3-(4-{3-(3,5-Dichlorfenyl)-1-[4-(6-methylcyklohex-1-enyl)fenyl]ureidomethyl}-benzoylamino)-2(R)-hydroxypropionová kyselina

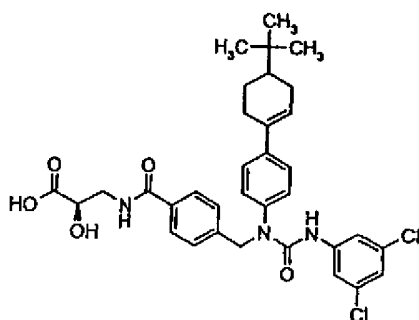
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55 (s, 3H), 1,63 (bs, 4H), 2,03 (bs, 2H), 2,19 (bs, 2H), 3,47 (dm, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,49 (bs, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,33 (d, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,45 (t, 1H), 8,65 (s, 1H), 12,53 (bs, 1H); T.t.: 105 až 107 °C; HPLC-MS (metoda B): m/z = 596 (M^+); R_t = 5,34 min.

3-(4-{3-(3,5-Dichlorfenyl)-1-[4-(6-methylcyklohex-1-enyl)fenyl]ureidomethyl}-benzoylamino)-2(R)-hydroxypropionová kyselina:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,90 (ds, 3H), 1,63 (bs, 4H), 2,03 (bs, 2H), 2,19 (bs, 2H), 3,47 (dm, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,49 (bs, 1H), 5,93 (t, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,33 (d, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,45 (t, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,53 (bs, 1H).

Příklad 33 (obecný postup (A))

3-{4-[1-[4-(4-*tert*-Butylcyklohex-1-enyl)fenyl]-3-(3,5-dichlorfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-(*R*)-hydroxypropionová kyselina

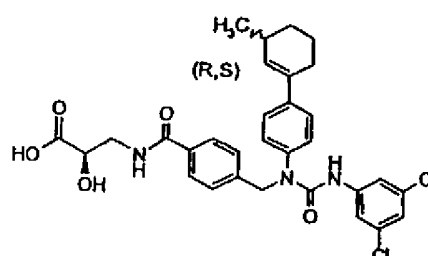
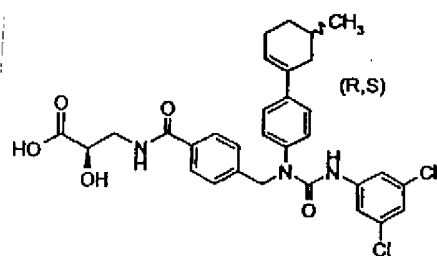


Za použití 4-(4-*tert*-butylcyklohex-1-enyl)anilinu (stavební blok 12) a methylesteru (*R*)-3-amino-2-hydroxypropionové kyseliny (stavební blok 5), v souladu s obecným postupem (A), se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,88 (s, 9H), 1,23 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 3,47 (dm, 2H), 4,16 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,44 (t, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,53 (bs, 1H); T.t.: 151 až 155 °C; HPLC-MS (metoda B): m/z = 638 (M^+); R_t = 6,04 min.

Příklad 34 (obecný postup (A))

(*R,S*)-3-(4-(3-(3,5-Dichlorfenyl)-1-(4-(5-methylcyklohex-1-enyl)fenyl)ureidomethyl)-benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina a (*R,S*)-3-(4-(3-(3,5-dichlorfenyl)-1-(4-(3-methylcyklohex-1-enyl)fenyl)ureidomethyl)benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



Za použití směsi (R,S)-4-(5-methylcyclohex-1-enyl)anilinu a (R,S)-4-(3-methylcyclohex-1-enyl)anilinu (stavební blok 13), v souladu s obecným postupem (A), se získá směs (6:4) sloučenin uvedených v názvu.

(R,S)-3-(4-(3-(3,5-Dichlorofenyl)-1-(4-(5-methylcyclohex-1-enyl)fenyl)ureidomethyl)-benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina:

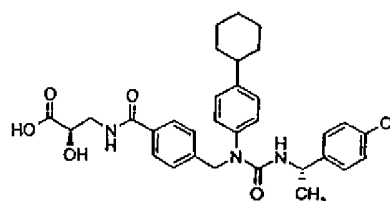
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 1,02 (d, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 1H), 1,61 - 1,96 (m, 3H), 2,14 - 2,44 (m, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,47 - 3,62 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,16 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,44 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 12,08 (s široký, 1H).

(RS)-3-(4-(3-(3,5-Dichlorofenyl)-1-(4-(3-methylcyclohex-1-enyl)fenyl)ureidomethyl)-benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ 1,02 (d, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 1H), 1,61 - 1,96 (m, 3H), 2,14 - 2,44 (m, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,47 - 3,62 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,04 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,44 (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,08 (s široký, 1H).

Příklad 35

3-{4-[3-[1(S)-(4-Chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2(R)-hydroxypropionová kyselina



Methylester 4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny

Methyl-4-formylbenzoát (47 g, 285 mmol) se rozpustí v methanolu (400 ml) a za mechanického míchání se pomalu přidá roztok 4-cyklohexylanilinu (50 g, 0,285 mmol) v methanolu (200 ml). Přidá se další methanol (1 l) a suspenze se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Filtrací, promytím a sušením ve vakuu se získá 90,7 g (99 %) methylesteru 4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny. Ten se rozpustí v N-methylpyrrolidonu (855 ml) a methanolu (45 ml). Za mechanického míchání se po částech přidají pelety borhydridu sodného (42,4 g, 1,12 mol), přičemž teplota se udržuje pod 40 °C. Směs se poté míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a 16 hodin při teplotě 40 °C. Směs se ochladí na teplotu 5 °C a pomalu se přidá voda (2 l). Poté se přidá aceton (350 ml) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 5 °C. Filtrací, promytím vodou (2 x 500 ml) a sušením ve vakuu se získá 78 g (86 %) methylesteru 4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny ve formě pevné látky.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,2 - 1,4 (5H, m), 1,7 - 1,85 (5H, m), 2,39 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,04 (1H, bs), 4,39 (2H, s), 6,55 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,44 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Methylester N-chlorkarbamoyl-4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny

Methylester 4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny (75 g, 0,23 mol) se rozpustí v THF (750 ml). Přidá se diizopropylethylamin (56,0 ml, 0,32 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (1,0 g, 8,1 mmol). Roztok se ochladí na teplotu 5 °C. Po malých dávkách se přidá bis(trichlormethyl)karbonát (28,0 g, 0,093 mol), přičemž interní teplota reakce je udržována pod 10 °C. Směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 10 °C a poté se přenese do dělicí nálevky. Přidá se ethylacetát (800 ml) a voda (1000 ml). Po smíchání se organická vrstva oddělí, suší se nad bezvodým síranem sodným a koncentruje se do sucha rotačním odpařením ve vakuu. Produkt se získá kvantitativně jako stabilní tvrdý krystalický materiál.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,92 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,17 (d, 2H); 4,98 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,5 (m, 1H); 1,65 - 1,80 (m, 5H); 1,15 - 1,40 (m, 5H).

Methylester N-chlorkarbamoyl-4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny

Methylester 4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny (75 g, 0,23 mol) se rozpustí v THF (750 ml). Přidá se diizopropylethylamin (56,0 ml, 0,32 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (1,0 g, 8,1 mmol). Roztok se ochladí na teplotu 5 °C. V malých dávkách se přidá bis(trichlormethyl)karbonát (28,0 g, 0,093 mol), přičemž interní teplota reakce je udržována pod 10 °C. Směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 10 °C a poté se přenesse do dělicí nálevky. Přidá se ethylacetát (800 ml) a voda (1000 ml). Po míchání se organická vrstva oddělí, suší se nad bezvodým síranem sodným a koncentruje se do sucha rotačním odpařením ve vakuu. Produkt se získá kvantitativně jako stabilní tvrdý krystalický materiál.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,92 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 1,65 - 1,80 (m, 5H), 1,15 - 1,40 (m, 5H).

Methylester 4-[3-[1(S)-(4-chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny

Dvoulitrová reakční baňka, vybavená mechanickým míchačem, se naplní methylesterem N-chlorkarbamoyl-4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové kyseliny (94 g, 0,244 mol), N-methyl-2-pyrrolidinonem (1,0 l) a triethylaminem (68 ml, 0,487 mol). K tomuto čirému roztoku se po kapkách přidá (S)-1-(4-chlorfenyl)ethylamin (38,0 g, 0,244 mol), přičemž interní teplota reakce je udržována pod 30 °C. Míchání pokračuje 2 hodiny, poté se reakční směs rozdělí mezi vodu (1,0 l) a ethylacetát (1,0 l). Po extenzivním míchání se organická vrstva oddělí a promyje 5% vodným roztokem kyseliny citrónové (500 ml) a nasyceným chloridem amonným (500 ml). Poté se suší nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní a zbytkový olej se jednou odpaří z acetonitrilu. Tento produkt je dostatečně čistý pro další syntézu. Výtěžek: 103 g (84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,88 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,30 (d, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,88 (dd, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 1,65 - 1,80 (m, 5H), 1,15 - 1,40 (m, 5H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 505 ($M+1$); R_t = 6,17 min.

4-[3-[1(S)-(4-Chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina

Methylester 4-[3-[1(S)-(4-chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoové kyseliny (35,0 g, 69,3 mmol) se rozpustí v ethanolu (400 ml). Přidá se 4N vodný hydroxid sodný (100 ml) a čirý roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se neutralizuje 4 N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), a umístí se do ledové lázně, aby začala krystalizace. Krystaly se seberou, důkladně se promyjí vodou a suší se přes noc ve vakuu. Výtěžek: 34,25 g (100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12,85 (bs, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,30 (d, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 4,85 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 1,65 - 1,80 (m, 5H), 1,15 - 1,40 (m, 5H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 491 ($M+1$); R_t = 5,50 min.

Methylester 3-{4-[3-[1(S)-(4-chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxypropionové kyseliny

4-[3-[1(S)-(4-chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoová kyselina (200 mg, 0,4 mmol), HOBt (75 mg, 0,5 mmol) a EDAC (94 mg, 0,5 mmol) se rozpustí ve směsi DMF (200 μl) a DCM (2 ml). Čirý roztok se míchá 90 minut při teplotě místnosti. Přidá se roztok hydrochloridu methylesteru R-izoserinu (95 mg, 0,6 mmol) ve směsi DCM (1,0 ml) a DMF (0,4 ml) a reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi DCM (20 ml) a vodu (20 ml). Organická fáze se oddělí a promyje směsí solanky a vody (1:2), suší se nad bezvodým síranem sodným a odpaří se do sucha. Zbytek se následně odpaří z acetonitrilu a získá se kvantitativní výtěžek materiálu uvedeného v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,48 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,32 (d, 2H),

4,22 (q, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,65 - 1,80 (m, 5H), 1,10 - 1,40 (m, 9H).

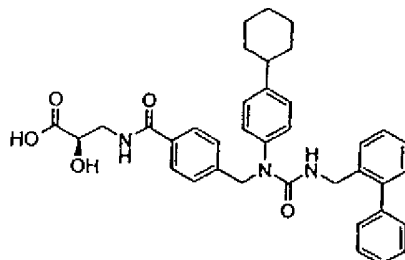
3-{4-[3-[1(S)-(4-Chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2(R)-hydroxypropionová kyselina

Methylester 3-{4-[3-[1(S)-(4-chlorfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2(R)-hydroxypropionové kyseliny (280 mg, 0,473 mmol) se rozpustí ve směsi THF (2,5 ml) a methanolu (2,5 ml) a přidá se 4 N vodný hydroxid sodný (0,355 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pH směsi se upraví na 3,0 přidáním 1 N kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odstraní rotačním odpařením ve vakuu a zbytek se znovu rozpustí v ethylacetátu (10 ml). Organická fáze se dvakrát promyje vodou a jednou solankou a poté se koncentruje ve vakuu do sucha a získá se sloučenina uvedená v názvu jako prášek. Výtěžek: 168 mg (89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,46 (t, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,28 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,65 - 1,80 (m, 5H), 1,10 - 1,40 (m, 9H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 579 (M+1); R_t = 5,27 min.

Příklad 36

3-{4-[3-Bifenyl-2-ylmethyl-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2(R)-hydroxypropionová kyselina

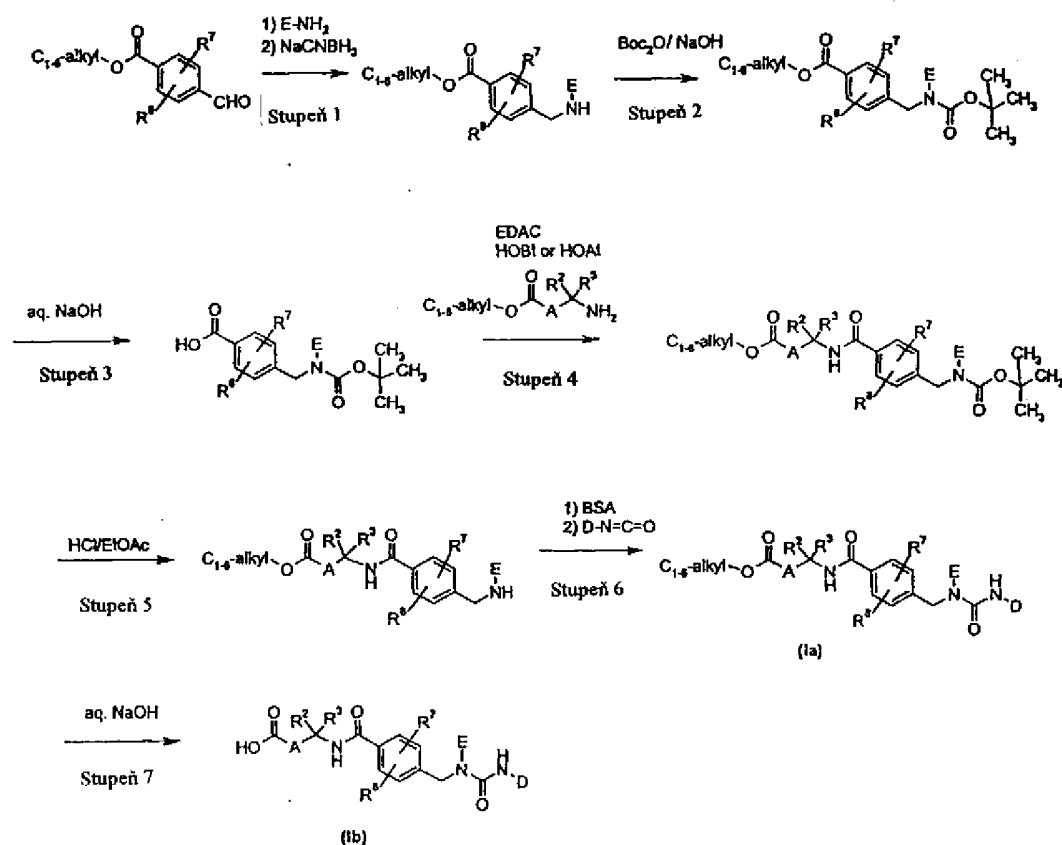


Tato sloučenina se připraví podobným způsobem k tomu, který je popsán v příkladě 35 z methylesteru N-chlorkarbamoyl-4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoové

kyseliny a methylesteru bifeny-2-ylmethylaminu, a následnou hydrolýzou methyl-
esteru benzoové kyseliny a kondenzací s ethylesterhydrochloridem (R)-izoserinu.
Hydrolýzou se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 12,6 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,45 - 7,20 (m, 14H),
7,05 (d, 2H), 6,10 (t, 1H), 5,50 (bs, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,2 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,45
(m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 5H), 1,40 - 1,20 (m, 6H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 606
($M+1$); R_t = 5,08 min.

Oběcný postup B pro přípravu sloučenin obecného vzorce Ia a Ib v roztokové fázi



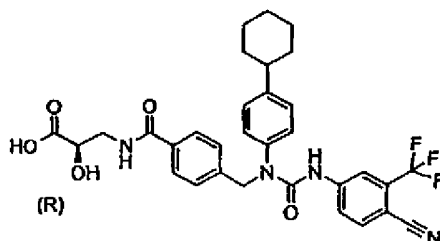
kde R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , A, E a D mají význam definovaný pro obecný vzorec I

Když A je $-\text{CHOH}-$ stupeň 6 se provede za použití 1) BSA a 2) D-N=C=O . Jinak se
stupeň 6 provede za použití pouze D-N=C=O .

Postup je ilustrován dále uvedenými příklady.

Příklad 37 (obecný postup (B))

(R)-3-{4-[3-(4-Kyan-3-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1 je proveden za použití stejné metody jako v obecném postupu (A).

Krok 2: Methylester 4-{{terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}-benzoové kyseliny

Methylester 4-((4-cyklohexylfenylamino)methyl)benzoové kyseliny (2,0 g, 6,18 mmol) se suspenduje v hydroxid sodném (1 N, 6,18 ml) a po kapkách se přidá roztok di-terc-butyldikarbonátu (1,67 g, 7,42 mmol) v THF (10 ml). Reakční směs se míchá přes noc a koncentruje se ve vakuu a zůstane pevná látka, která se znovu rozpustí v diethyletheru (50 ml) a promyje se vodou (25 ml) a přidá se hydroxid sodný (1,3 ml, 1 N). Vodná fáze se znovu extrahuje diethyletherem (25 ml) na pH 11-12. Spojené organické fáze se promyjí hydrogensíranem sodným (30 ml, 10%) a vodou (3 x 20 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu. Krystalizací z ethylacetátu a n-heptanu se získá 1,98 g methylesteru 4-{{terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}benzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,13 - 1,44 (m, 14H), 1,63 - 1,81 (m, 5H), 2,46 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 7,12 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,92 (d, 2H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 424 (M+1); R_t = 9,10 min; T.t. 99,5 až 101,0 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$:

C, 73,73 %; H, 7,85 %; N, 3,31 %. Nalezeno:

C, 73,30 %; H, 8,07 %; N, 3,26 %.

Krok 3: 4-{{terc-Butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}benzoová kyselina

Methylester 4-{{terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}benzoové kyseliny se suspenduje v ethanolu (30 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 8,1 ml). Reakční směs se míchá přes noc. Směs se koncentruje do sucha, suspenduje ve vodě (100 ml), okyselí kyselinou chlorovodíkovou (8,5 ml, 4 N) a extrahuje ethylacetátem (100 ml). Vodná fáze se ještě jednou extrahuje ethylacetátem (30 ml) a spojené organické fáze se promyjí vodou (3 x 50 ml), suší nad síranem hořečnatým a koncentrují ve vakuu. Zbytek se krystalizuje ze směsi ethylacetátu a n-heptanu a získá se 1,75 g 4-{{terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}benzoová kyselina.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ 1,18 - 1,42 (m, 14H), 1,68 - 1,87 (m, 5H), 2,46 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,47 (d, 2H), 8,07 (d, 2H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 410 ($M+1$); R_t = 8,15 min; T.t. 192,5 až 194,5 °C.

Mikroanalýza: Vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4$:

C, 73,32 %; H, 7,63 %; N, 3,42 %. Nalezeno:

C, 73,03 %; H, 7,86 %; N, 3,36 %.

Krok 4: Methylester (R)-3-(4-{{terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}-benzoylamino)-2-hydroxypropionové kyseliny

4-{{terc-Butoxykarbonyl-4-cyklohexylfenyl}amino}methyl}benzoová kyselina se rozpustí v DMF (10 ml) a přidá se HOBt (0,40 g, 2,93 mmol) a EDAC (0,52 g, 2,73 mmol). Reakční směs se míchá 45 minut. Poté se přidá roztok methylesteru (R)-3-amino-2-hydroxypropionové kyseliny v DMF (8 ml) a diizopropylethylamin (0,46 ml). Směs se míchá přes noc. Reakční směs se zředí vodou (40 ml) a extrahuje ethylacetátem (75 ml). Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (30 ml). Spojené organické fáze se promyjí kyselinou chlorovodíkovou (0,2 N, 3 x 30 ml), nasyceným vodným chloridem sodným (3 x 30 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (100 g)

za použití směsí ethylacetátu a n-heptanu (1 l (1:1) a 0,5 l (7:3)) jako elučních činidel a získá se 0,77 g methylesteru (R)-3-(4-{[terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino]methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,16 - 1,41 (m, 14H), 1,63 - 1,81 (m, 5H), 2,46 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,28 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,51 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 511 (M+1); R_t = 7,63 min.

Krok 5: Methylester (R)-3-{4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

Methylester (R)-3-(4-{[terc-butoxykarbonyl-(4-cyklohexylfenyl)amino]methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionové kyseliny se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a přidá se suchý chlorovodík v ethylacetátu (3 M, 10 ml). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se koncentruje ve vakuu. Zbytek se suspenduje v ethylacetátu (15) a koncentruje. Toto se opakuje dvakrát. Zbytek se poté suspenduje v ethylacetátu (10 ml) a nechá se přes noc při teplotě 5 °C. Sraženina se filtruje a promyje se ledovým ethylacetátem a suší se ve vakuu a získá se 0,62 g methylesteru (R)-3-{4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,12 - 1,43 (m, 5H), 1,63 - 1,82 (m, 5H), 2,45 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,25 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,58 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 411 (M+1); R_t = 4,93 min.

Krok 6: Methylester (R)-3-{4-[3-(4-kyan-3-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

5-Amino-2-kyanbenzotrifluorid (0,07 g, 0,36 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (2 ml) a přidá se suchý chlorovodík v ethylacetátu (3,5 M, 5,5 ml). Po 15 minutách se roztok koncentruje do sucha a třikrát se odpařuje z toluenu (3 x 5 ml). Ke zbytku se přidá toluen (2,5 ml) a 10 minut se proplachuje dusíkem, a poté se přidá difosgen (0,43

ml). Poté se směs opatrně zahřívá při zpětném toku 1 hodinu pod atmosférou dusíku. Směs se ochladí a koncentruje do sucha ve vakuu a poté se dvakrát odpaří z toluenu, aby se odstranil přebytek difosgenu. Tak se získá 4-kyan-3-trifluormethyl-fenylizokyanát.

Hydrochlorid methylesteru (R)-3-{4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,13 g, 0,3 mmol) se rozpustí v DCM (5 ml) a přidá se BSA (0,22 ml, 0,9 mmol). Směs se míchá 0,5 hodiny a přidá se diizopropylethylamin (0,052 ml, 0,3 mmol). Reakční směs se přidá k výše uvedenému izokyanátu a reakční směs se míchá přes noc. Reakční směs se přenesse do dělicí nálevky a dvakrát se promyje vodou (10 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (30 g) za použití směsi ethylacetát/n-heptan (4:6) (400 ml) a poté ethylacetátu (200 ml) jako elučních činidel a získá se 0,085 g methylesteru (R)-3-{4-[3-(4-kyan-3-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,12 - 1,44 (m, 6H), 1,66 - 1,82 (m, 5H), 3,41 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,98 (s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,48 (t, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 623 ($M+1$); R_t = 6,02 min.

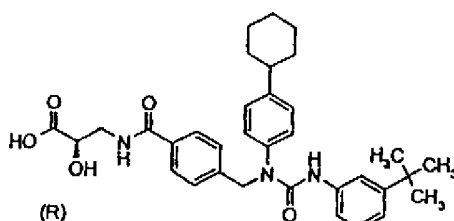
Krok 7:

Methylester (R)-3-{4-[3-(4-kyan-3-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,07 g, 0,124 mmol) se suspenduje v ethanolu (3 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 0,19 ml, 0,742 mmol). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny a koncentruje se, aby se odstranil ethanol. Zbytek se zředí vodou (10 ml) a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 0,21 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 10 ml) a spojené organické fáze se promyjí vodou (3 x 10 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,68 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,16 - 1,42 (m, 6H), 1,66 - 1,82 (m, 5H), 3,40 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,99 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,44 (t, 1H), 9,1 (s, 1H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 609$ ($M+1$); $R_t = 7,27$ min.

Příklad 38 (obecný postup (B))

(R)-3-{4-[3-(3-*tert*-Butylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 6: Methylester (R)-3-{4-[3-(3-*tert*-butylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

3-(*tert*-Butyl)anilin (0,054 g, 0,36 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (2 ml) a dvakrát se přidá suchý hydrogenchlorid v ethylacetátu (3,5 M, 3 ml + 2,5 ml). Po 15 minutách se směs koncentruje do sucha a třikrát se odpařuje z toluenu (3 x 5 ml). Ke zbytku se přidá toluen (2,5 ml) a 10 minut se proplachuje dusíkem, a poté se přidá difosgen (0,43 ml). Poté se směs opatrně zahřívá 1 hodinu při zpětném toku pod atmosférou dusíku. Směs se ochladí a koncentruje ve vakuu. Toto se opakuje dvakrát, aby došlo k odstranění přebytku difosgenu. Směs se koncentruje do sucha a třikrát se odpařuje z toluenu (pokaždé 5 ml). Zbytek se koncentruje do sucha a dvakrát se odpařuje z toluenu. Poté se znovu rozpustí v toluenu (2,5 ml) a zhruba 10 minut se proplachuje dusíkem, a poté se přidá difosgen (0,43 ml). Směs se opatrně zahřívá při zpětném toku 1 hodinu pod dusíkem. Po ochlazení se směs koncentruje a dvakrát se odpaří z toluenu, aby došlo k odstranění nadbytku difosgenu a získá se 3-*tert*-butylfenylizokyanát.

Hydrochlorid methylesteru (R)-3-{4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,13 g, 0,3 mmol) se rozpustí v DCM (5 ml) a přidá se BSA (0,22 ml, 0,9 mmol). Směs se míchá 0,5 hodiny a přidá se diizopropylethylamin (0,052 ml, 0,3 mmol). Reakční směs se přidá k výše uvedenému izokyanátu a míchá se přes noc. Reakční směs se přenese do dělicí nálevky a dvakrát se promyje vodou (10 ml), suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (30 g) za použití ethylacetátu a n-heptanu (6:4) (400 ml) a poté ethylacetátu (100 ml) jako elučního činidla a získá se 0,12 g methylesteru (R)-3-{4-[3-(3-terc-butylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,23 (s, 11H), 1,28 - 1,42 (m, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 5H), 2,47 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,71 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,50 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = (585+1); R_t = 8,30 min.

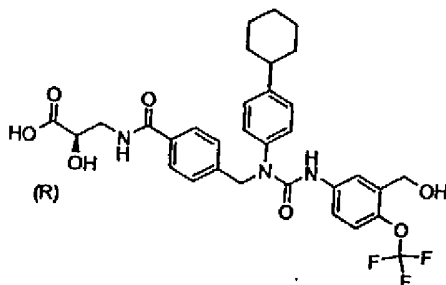
Krok 7:

Methylester (R)-3-{4-[3-(3-terc-butylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,11 g, 0,188 mmol) se rozpustí v ethanolu (4 ml) a přidá se hydroxid sodný (4 N, 0,28 ml, 1,128 mmol). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny a koncentruje se ve vakuu, aby došlo k odstranění ethanolu. Zbytek se zředí vodou (10 ml), okyselí kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 0,3 ml) a extrahuje ethylacetátem (2 x 10 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (3 x 10 ml) a suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,10 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,23 (s, 9H), 1,28 - 1,42 (m, 4H), 1,65 - 1,82 (m, 5H), 2,47 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 6H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,46 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 572 ($M+1$); R_t = 7,78 min.

Příklad 39 (obecný postup (B))

(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3-hydroxymethyl-4-trifluormethoxyfenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Příprava 3-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyanilinu, který bude použit v kroku 6:

Dýmavá kyselina dusičná (5 ml) se ochladí v ledové lázni. Během 30 minut se pomalu přidá methyl 2-(trifluormethoxy)benzoát (5 g, 22,7 mmol), přičemž teplota je udržována pod 15 °C. Reakční směs se poté míchá 1 hodinu při teplotě 60 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Směs se vlije do ledové vody, přičemž se oddělí olej. Vodný supernatant nad sedlinou se dekantuje a k oleji se přidá další voda (50 ml). Po neutralizaci hydrogenuhličitanem sodným se směs extrahuje ethylacetátem (25 ml). Vodná fáze se extrahuje ještě jednou ethylacetátem (15 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným chloridem sodným (2 x 15 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují ve vakuu a získá se 5,69 g methylesteru 5-nitro-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,93 (3H, s), 7,82 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,67 (1H, s); HPLC-MS (metoda B): m/z : 266; R_t = 6,0 min.

Methylester 5-nitro-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny (5,69 g, 21,5 mmol) se rozpustí v ethanolu 99,9% (80 ml) a přidá se dihydrát chloridu cínatého (24,2 g, 107 mmol). Suspenze se míchá 2 hodiny při teplotě 75 °C v olejové lázni a koncentruje se ve vakuu. Přidá se ethylacetát (100 ml) a voda (50 ml) a pH se upraví na pH 8 4N hydroxidem sodným (50 ml). Kapalina se dekantuje ze sraženiny. Sraženina se dvakrát promyje ethylacetátem. Vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem (60 ml). Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x

100 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu. Čištěním sloupcovou chromatografií (120 g oxidu křemičitého) za použití ethylacetátu a heptanu (1:1) jako elučního činidla se získá 3,8 g methylesteru 5-amino-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3,82 (3H, s), 5,63 (2H, s), 6,79 (1H, d), 7,07 (1H, s), 7,11 (1H, d); HPLC-MS (metoda B): m/z : 236, R_t = 4,6 min.

Methylester 5-amino-2-trifluormethoxybenzoové kyseliny (3,0 g, 12,8 mmol) se pod dusíkem rozpustí v THF (20 ml) v tříhrdlé baňce vybavené teploměrem a adiční nálevkou. Za míchání a ledového chlazení se během 10 minut přidá po kapkách lithiualuminiumhydrid (1 M v THF, 15 ml). Míchání pokračuje 1 hodinu při teplotě místnosti a reakční směs se koncentruje ve vakuu. Zbytek se suspenduje v DCM (150 ml) a vodě (50 ml), poté se filtruje přes celit, promyje se DCM a vodou. Filtrát se oddělí a vodná fáze se ještě jednou extrahuje DCM (30 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (2 x 20 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují ve vakuu a získá se 2,47 g (5-amino-2-trifluormethoxyfenyl)methanol.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3,92 (2H, d), 5,18 (1H, t), 5,28 (2H, s), 6,45 (1H, d), 6,91 (1H, d); HPLC-MS (metoda B): m/z : 208, R_t = 7,2 min.

5-Amino-2-trifluormethoxyfenyl)methanol (1,2 g, 5,8 mmol) se rozpustí v DMF (5 ml) a přidá se imidazol (0,48 g, 7,1 mmol) a terc-butyldimethylsilylchlorid (0,99 g, 6,6 mmol). Reakční směs se míchá 16 hodin a přidá se voda (20 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml) a spojené organické fáze se promyjí vodou (10 ml), kyselinou citrónovou (10 ml, 10%) a vodou (2 x 10 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (110 g, oxid křemičitý) za použití ethylacetátu a heptanu (1:3) jako elučního činidla a získá se 1,2 g 3-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyanilinu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,82 (9H, s), 3,25 (6H, s), 4,52 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,41 (1H, d), 6,61 (1H, s), 6,86 (1H, d); HPLC-MS (metoda B): m/z : 322; R_t = 7,17 min.

Krok 6: Methylester (R)-3-{4-[3-[3-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluoromethoxyfenyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny

Bis(trichlormethyl)karbonát (trifosgen)(0,09 g, 0,31 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml) a pod dusíkem se ochladí v ledové lázni. 3-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyanilin (0,3 g, 0,93 mmol) se dvakrát odpaří z toluenu, aby došlo k odstranění vlhkosti, a poté se rozpustí v DCM (2 ml) a přidá se diizopropylethylamin (0,32 ml). Tento roztok se přidá k ochlazenému roztoku trifosgenu a směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě 20 °C. Hydrochlorid methylesteru (R)-3-{4-[(4-cyklohexylfenylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (0,37 g, 0,83 mmol) se dvakrát odpaří z toluenu a rozpustí se v DMF (3 ml) a přidá se diizopropylethylamin (0,141 ml, 0,83 mmol). Roztok se přidá k výše uvedenému izokyanátu a za míchání se pod dusíkem zahřívá 2 hodiny při teplotě 80 °C. Reakční směs se odpaří ve vakuu a zbytek se extrahuje DCM (80 ml), a vodnou kyselinou citrónovou (10%, 25 ml). Vodná fáze se extrahuje DCM (30 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodnou kyselinou citrónovou (10%, 3 x 25 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (58 g) za použití ethylacetátu a n-heptanu (940 ml, 1:1 a 300 ml ethylacetátu) jako elučního činidla a získá se 0,03 g methylesteru (R)-3-{4-[3-[3-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyfenyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

HPLC-MS (metoda B): $m/z = 758 (M+1)$; $R_t = 9,57$ min.

Krok 7

Methylester (R)-3-{4-[3-[3-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyfenyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny (24 mg, 0,032 mmol) se rozpustí v ethanolu (1 ml) a přidá se hydroxid sodný (0,05 ml, 0,19 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny a koncentruje se, aby došlo k odstranění ethanolu. Zbytek se zředí vodou (10 ml), okyselí kyselinou chlorovodíkovou (4 N, 0,3 ml) a extrahuje ethylacetátem (2 x 10 ml). Spojené organické fáze

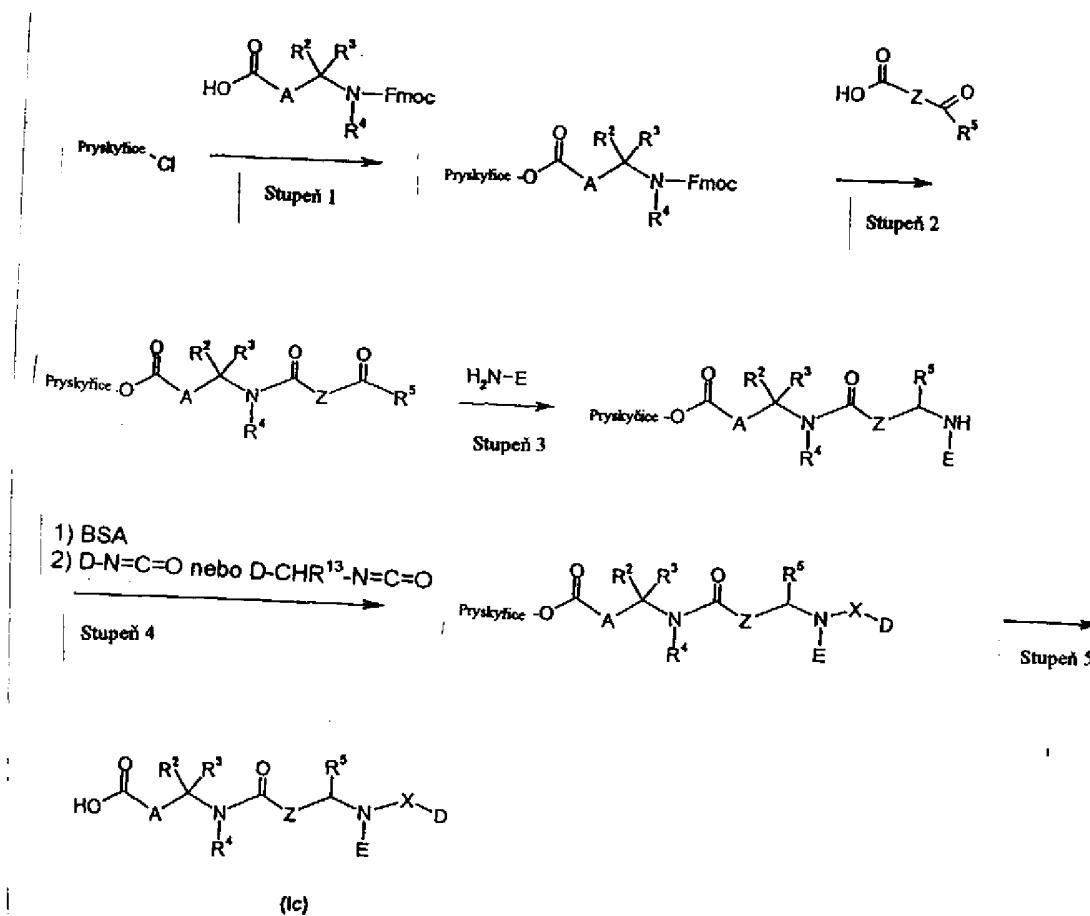
se promyje vodou (3 x 10 ml) a suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se ve vakuu a získá se 17 mg (R)-3-{4-[3-[3-(terc-butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluoromethoxyfenyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyseliny.

HPLC-MS (metoda B): $m/z = 744$ ($M+1$); $R_t = 9,35$ min.

(R)-3-{4-[3-[3-(terc-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-4-trifluormethoxyfenyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina (17 mg, 0,023 mmol) se rozpustí ve směsi acetonitrilu a vody (9:1) (2 ml) a přidá se fluorid cesný (35 mg, 0,35 mmol). Reakční směs se míchá 6 hodin při teplotě 80 °C a přidá se další množství fluoridu cesného (35 mg). Směs se míchá přes noc při teplotě 60 °C, koncentruje se ve vakuu a zředí se ethylacetátem (10 ml) a vodou (5 ml). Organická fáze se promyje vodou (3 x 5 ml) a suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí preparativní HPLC a získá se sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,35 (m, 5H), 1,79 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 6H), 7,34 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,42 (t, 1H); HPLC-MS (metoda B): $m/z = 630$ ($M+1$); $R_t = 6,62$ min.

Obecný postup C pro syntézu sloučenin obecného vzorce Ic v pevné fázi



kde

$R^2, R^3, R^4, R^5, A, Z, D$ a E mají význam uvedený v obecném vzorci I,

X je $-C(O)NH-$ nebo $-C(O)NHCR^{12}R^{13}-$ kde R^{12} a R^{13} mají význam uvedený pro obecný vzorec I a

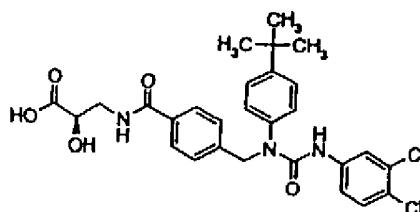
Resin je polystyrenová pryskyřice plněná 2-chlortritylovým linkerem.

Když A je $-CHOH-$ stupeň 4 se provede za použití 1) BSA a 2) $D-N=C=O$ nebo $D-CHR^{13}-N=C=O$. Jinak se stupeň 4 provede za použití pouze $D-N=C=O$ nebo $D-CHR^{13}-N=C=O$.

Postup je ilustrován v následujících příkladech.

Příklad 40 (obecný postup (C))

(R)-3-{4-[1-(4-*tert*-Butylfenyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1: (R)-Fmoc-Izoserin vázaný na pryskyřici

50 mg polystyrenové pryskyřice, funkcionalizované 2-chlortritylchloridovým linkerem, se víří 1 hodinu s N-methyl-2-pyrrolidinonem (500 μ l) a 1,2-dichlorpropanem (500 μ l). Pryskyřice se filtruje a promyje se směsí N-methyl-2-pyrrolidinonu a 1,2-dichlorpropanu (1:1, 2 x 1 ml). Přidá se N-methyl-2-pyrrolidinon (500 μ l) a 1,2-dichlorpropan (500 μ l) a poté 150 μ mol (R)-fmoc-izoserinu a 100 μ l diizopropylethylaminu. Po třepání suspenzí 4 hodiny při teplotě 25 °C se pryskyřice izoluje filtrací a promyje se směsí DCM, methanolu a diizopropylethylaminu v poměru 17:2:1 (2 x 1 ml) a N-methyl-2-pyrrolidinonem (2 x 1 ml).

Krok 2: (R)-3-(4-Formylbenzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici

K výše uvedenému (R)-Fmoc-izoserinu vázanému na pryskyřici se přidá 500 μ l 20% roztoku piperidinu v DMF. Po 30-minutovém třepání se pryskyřice nechá okapat a promyje N-methyl-2-pyrrolidinonem (6 x 1 ml). Poté se rozpustí 200 μ mol 4-formylbenzoové kyseliny (30 mg) a 200 μ mol HOBt (31 mg) v N-methyl-2-pyrrolidinonu (500 μ l) a přidá se k pryskyřici, a poté se přidá 200 μ mol diizopropylkarbodiimidu (25,2 mg), rozpuštěným v acetonitrilu (500 μ l). Směs se třepe 4 hodiny při teplotě 25 °C a poté se filtruje a pryskyřice se promyje N-methyl-2-pyrrolidinonem (3 x 1 ml).

Krok 3: (R)-3-{4-[(4-*tert*-Butylfenylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici

Výše uvedená (R)-3-(4-formylbenzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici se zpracuje s 0,5 M roztokem 4-terc-butylnilinu (0,25 mmol) ve směsi N-methyl-2-pyrrolidinonu (1:1, 0,5 ml) a ledové kyseliny octové (50 μ l) 1 hodinu při teplotě 25 °C. Přidá se kyanborhydrid sodný (250 μ l, 16 mg), rozpuštěný ve směsi N-methyl-2-pyrrolidinonu a methanolu (1:1, 0,25 ml) a směs se víří 4 hodiny při teplotě 25 °C. Poté se směs filtruje a promyje směsí N-methyl-2-pyrrolidinonu a methanolu (1:1, 2 x 1 ml) 3 x 1 ml N-methyl-2-pyrrolidinonu a směsí 1,2-dichlorpropanu a diizopropylethylaminu (7:1, 2 x 0,75 ml).

Krok 4: (R)-3-{4-[1-(4-terc-Butylfenyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici

K výše uvedené (R)-3-{4-[(4-terc-butylnilamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyselině vázané na pryskyřici se přidá 1,2-dichlorpropan (500 μ l) a BSA (100 μ l) a směs se víří 1 hodinu při teplotě 25 °C. Přidá se 200 μ mol 3,4-dichlorfenylizokyanátu a následuje třepání směsi 5 hodin při teplotě 25 °C a filtrace a promytí pryskyřice 2 x 1 ml DCM, 4 x 1 ml N-methyl-2-pyrrolidinonu, 2 x 1 ml H₂O, 3 x 1 ml THF a 5 x 1 ml DCM. Tak se získá sloučenina uvedená v názvu vázaná na pryskyřici.

Krok 5: (R)-3-{4-[1-(4-terc-butylnil)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina

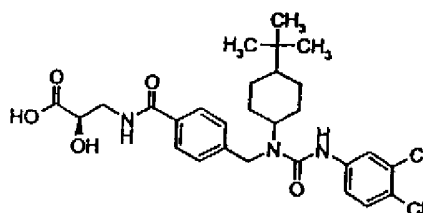
Výše uvedená (R)-3-{4-[1-(4-terc-butylnil)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici se zpracuje 1 hodinu při teplotě 25 °C s 1 ml 20% TFA v DCM. Produkt se odfiltruje a pryskyřice se promyje 1 ml DCM. Spojené extrakty se koncentrují ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,65 (d, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 4H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 1,32 (s, 9H); HPLC-MS (metoda B): m/z = 558 (M+1); R_t = 4,71 min.

Následující příklady se provedou tak, jak je popsáno výše.

Příklad 41 (obecný postup (C))

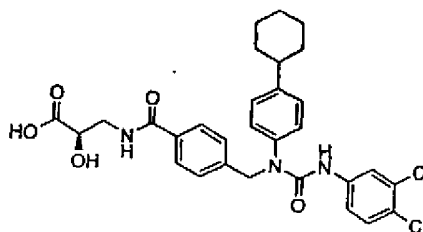
(R)-3-{4-[1-(4-*tert*-Butylcyklohexyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 564$ ($M+1$); $R_t = 4,92$ min/ $5,02$ min.

Příklad 42 (obecný postup (C))

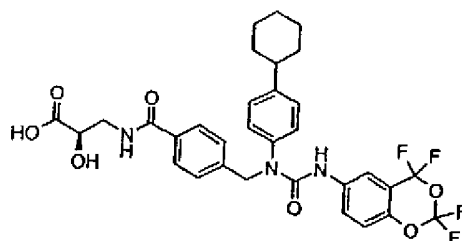
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 584$ ($M+1$); $R_t = 5,12$ min.

Příklad 43 (obecný postup (C))

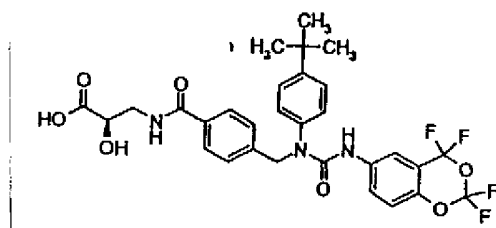
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(2,2,4,4-tetrafluor-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 646$ ($M+1$); $R_t = 5,24$ min.

Příklad 44 (obecný postup (C))

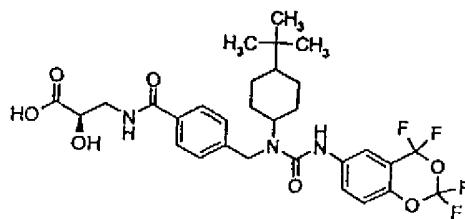
(R)-3-{4-[1-(4-terc-Butylfenyl)-3-(2,2,4,4-tetrafluor-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 620$ ($M+1$); $R_t = 4,88$ min.

Příklad 45 (obecný postup (C))

(R)-3-{4-[1-(4-terc-Butylcyklohexyl)-3-(2,2,4,4-tetrafluor-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina

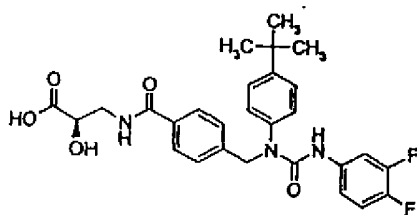


HPLC-MS (metoda B): $m/z = 606$ ($M+1$); $R_t = 5,11$ min/5,20 min.

Příklad 46 (obecný postup (C))

(R)-3-{4-[1-(4-terc-Butylfenyl)-3-(3,4-difluorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina

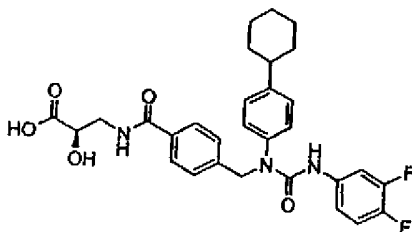
25.02.03



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 526 (M+1)$; $R_t = 4,24$ min.

Příklad 47 (obecný postup (C))

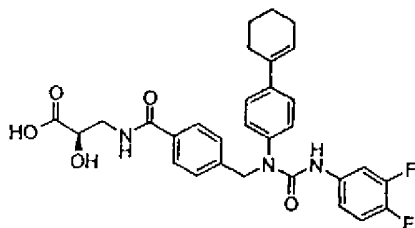
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3,4-difluorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 552 (M+1)$; $R_t = 4,65$ min.

Příklad 48 (obecný postup (C))

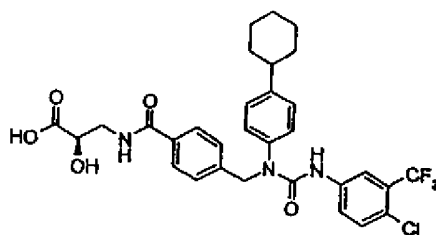
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,4-difluorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 550 (M+1)$; $R_t = 6,77$ min.

Příklad 49 (obecný postup (C))

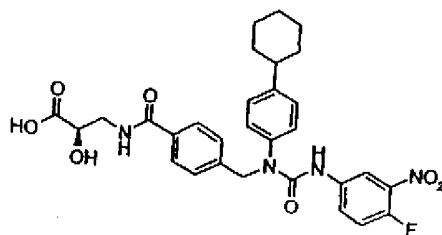
(R)-3-{4-[3-(4-Chlor-3-trifluormethylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]-benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 618 (M+1)$; $R_t = 7,58$ min.

Příklad 50 (obecný postup (C))

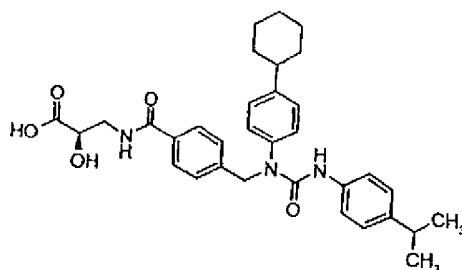
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(4-fluor-3-nitrofenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 579 (M+1)$; $R_t = 6,85$ min.

Příklad 51 (obecný postup (C))

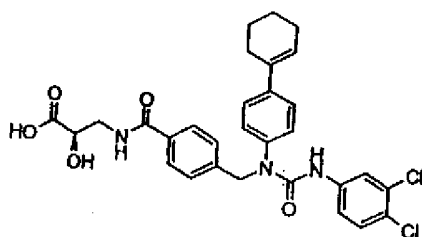
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(4-izopropylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 558 (M+1)$; $R_t = 7,73$ min.

Příklad 52 (obecný postup (C))

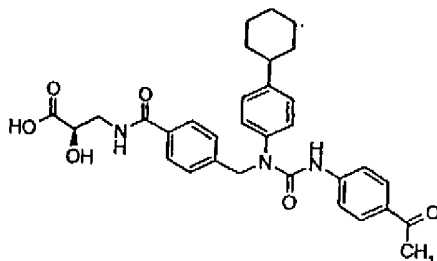
(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohex-1-enylfenyl)-3-(3,4-dichlorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 582 (M+1)$; $R_t = 4,99$ min.

Příklad 53 (obecný postup (C))

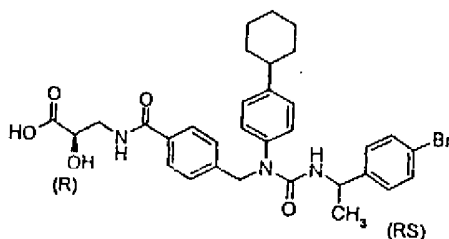
(R)-3-{4-[3-(4-Acetylfenyl)-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 558 (M+1)$; $R_t = 6,42$ min.

Příklad 54 (obecný postup (C))

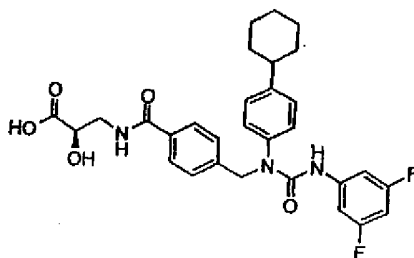
3-{4-[3-[1(RS)-(4-Bromfenyl)ethyl]-1-(4-cyklohexylfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2(R)-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 624 (M+1)$; $R_t = 7,45$ min.

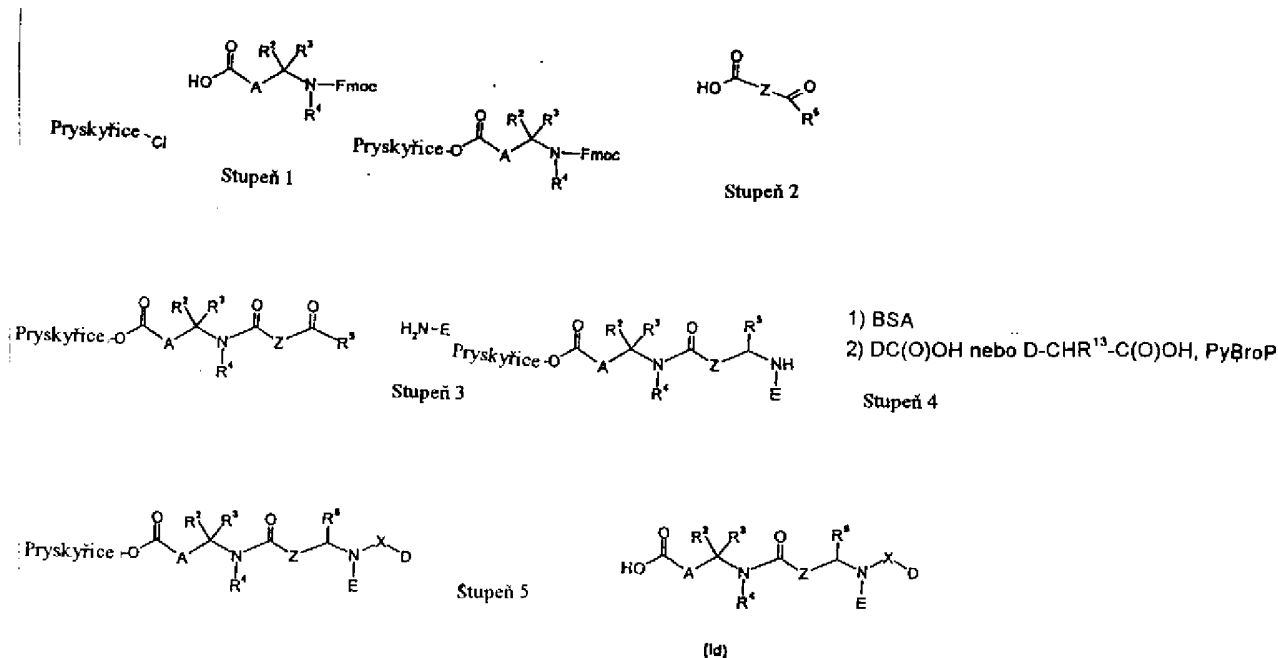
Příklad 55 (obecný postup (C))

(R)-3-{4-[1-(4-Cyklohexylfenyl)-3-(3,5-difluorfenyl)ureidomethyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 552 (M+1)$; $R_t = 4,76$ min.

Obecný postup D pro syntézu sloučenin obecného vzorce 1d v pevné fázi:



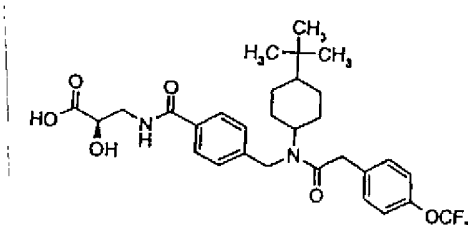
kde R², R³, R⁴, R⁵, A, Z, D a E jsou jak je definováno pro obecný vzorec I,

X je $-C(O)-(CR^{12}R^{13})_r-(CH_2)_s-$, kde r , s , R^{12} a R^{13} jsou jak je definováno pro obecný vzorec I, a pryskyřice je polystyrenová pryskyřice plněná 2-chlortritylovým linkerem.

Když A je $-CHOH-$ krok 4 je proveden za použití 1) BSA a 2) $D-C(O)OH$ nebo $D-CHR^{13}-C(O)OH$. Jinak je krok 4 proveden pouze za použití $D-C(O)OH$ nebo $D-CHR^{13}-C(O)OH$.

Příklad 56 (obecný postup (D))

(R)-3-[4-((4-terc-Butylcyklohexyl)-[2-(4-trifluormethoxyfenyl)acetyl]amino)methyl)-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



Krok 1: (R)-Fmoc-izoserin vázaný na pryskyřici

50 mg polystyrenové pryskyřice, funkcionalizované 2-chlortritylchloridovým linkerem se víří 1 hodinu s N-methyl-2-pyrrolidinonem (500 μ l) a 1,2-dichlorpropanem (500 μ l). Pryskyřice se filtruje a promyje směsí N-methyl-2-pyrrolidinonu a 1,2-dichlorpropanu (1:1, 2 x 1 ml). Přidá se N-methyl-2-pyrrolidinon (500 μ l) a 1,2-dichlorpropan (500 μ l) a poté 150 μ mol (R)-fmoc-izoserinu a 100 μ l diizopropylethylaminu. Po třepání suspenze 4 hodiny při teplotě 25 °C se pryskyřice izoluje filtrací a promyje se směsí DCM, methanolu a diizopropylethylaminu (17:2:1)(2 x 1 ml) a N-methyl-2-pyrrolidinonem (2 x 1 ml).

Krok 2: (R)-3-(4-Formylbenzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici

K výše uvedenému (R)-fmoc-izoserinu, vázaném na pryskyřici, se přidá 500 μ l 20% roztoku piperidinu v DMF. Po 30-minutovém třepání se pryskyřice nechá odkapat a promyje N-methyl-2-pyrrolidinonem (6 x 1 ml). Poté se rozpustí 200 μ mol 4-formyl-

benzoové kyseliny (30 mg) a 200 μ mol HOBt (31 mg) v N-methyl-2-pyrrolidinonu (500 μ l) a přidá se k pryskyřici a poté se přidá 200 μ mol diizopropylkarbodiimidu (25,2 mg), rozpuštěného v acetonitrilu (500 μ l). Směs se třepe 4 hodiny při teplotě 25 °C a poté se pryskyřice filtruje a promyje N-methyl-2-pyrrolidinonem (3 x 1 ml).

Krok 3: (R)-3-{4-[(4-terc-Butylcyklohexylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici

Výše uvedená (R)-3-(4-formylbenzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina, vázaná na pryskyřici, se zpracuje 1 hodinu při teplotě 25 °C 0,5 M roztokem 4-terc-butylcyklohexylaminu (0,25 mmol) ve směsi N-methyl-2-pyrrolidinonu a trimethylorthoformátu (1:1, 0,5 ml) a ledové kyseliny octové (50 μ l). Přidá se kyanborhydrid sodný (250 μ mol, 16 mg), rozpuštěný ve směsi N-methyl-2-pyrrolidinonu a methanolu (1:1, 16 mg) a směs se víří 4 hodiny při teplotě 25 °C. Následuje filtrace a promytí směsí N-methyl-2-pyrrolidinonu a methanolu (1:1, 2 x 1 ml), 3 x 1 ml N-methyl-2-pyrrolidinonu a směsí 1,2-dichlorpropanu a diizopropylethylaminu (7:1, 2 x 0,75 ml).

Krok 4: (R)-3-[4-[(4-terc-butylcyklohexyl)-[2-(4-trifluormethoxyfenyl)acetyl]amino]-methyl]benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina vázaná na pryskyřici

K výše uvedeně (R)-3-{4-[(4-terc-butylcyklohexylamino)methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionové kyselině, vázané na pryskyřici, se přidá 1,2-dichlorpropan (500 μ l) a BSA (100 μ l) a směs se víří 1 hodinu při teplotě 25 °C. Následuje filtrace. K pryskyřici se přidá roztok 4-(trifluormethoxy)fenyloctové kyseliny (400 μ mol) ve směsi N-methyl-2-pyrrolidinonu, 1,2-dichlorpropanu a diizopropylethylaminu (4,5:4,5:1, 1 ml) a poté roztok brom-tris(pyrrolidin)fosfoniumhexafluorofosfátu (400 ml) v 1,2-dichlorpropanu (500 μ l). Směs se nechá reagovat 3 hodiny při teplotě 50 °C a pryskyřice se nechá ochladit na teplotu 25 °C, přičemž se promyje N-methyl-2-pyrrolidinonem (4 x 1 ml) a DCM (10 x 1 ml) a získá se sloučenina uvedená v názvu.

Krok 5: (R)-[4-[(4-terc-Butylcyklohexyl)-[2-(4-trifluormethoxyfenyl)acetyl]amino]-methyl]benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina

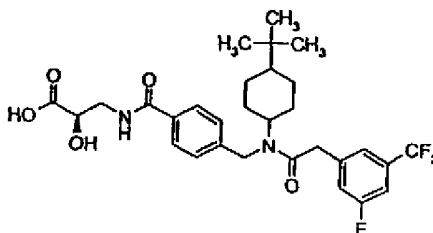
Výše uvedená (R)-3-{4-[1-(4-terc-butylcyklohexyl)-3-(4-trifluormethoxyfenyl)ureido-methyl]benzoylamino}-2-hydroxypropionová kyselina, vázaná na pryskyřici, se zpracuje při teplotě 25 °C 1 hodinu s 1 ml 20% TFA v DCM. Produkt se odfiltruje a pryskyřice se promyje 1 ml DCM. Spojené extrakty se koncentrují ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu.

HPLC-MS (metoda A): $m/z = 579 (M+1)$; $R_t = 7,20$ min.

Následující příklady se provedou tak, jak je popsáno výše.

Příklad 57 (obecný postup (D))

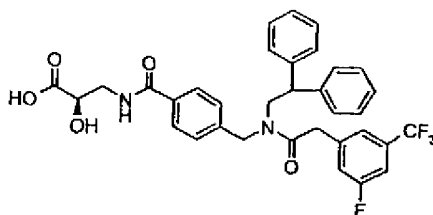
(R)-3-[4-({(4-terc-Butylcyklohexyl)-[2-(3-fluor-5-trifluormethylfenyl)acetyl]amino}-methyl)benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 581 (M+1)$; $R_t = 7,22$ min.

Příklad 58 (obecný postup (D))

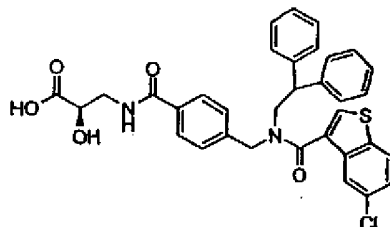
(R)-3-[4-({(2,2-Difenylethyl)-[2-(3-fluor-5-trifluormethylfenyl)acetyl]amino}methyl)-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 623 (M+1)$; $R_t = 6,87$ min.

Příklad 59 (obecný postup (D))

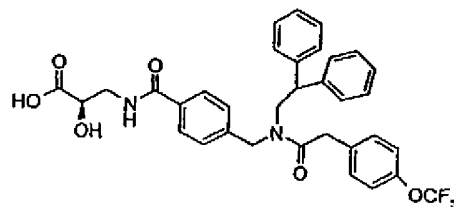
(R)-3-(4-{{[(5-Chlorbenzo[b]thiofen-3-karbonyl)-(2,2-difenylethyl)amino]methyl}-benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 613$ ($M+1$); $R_t = 6,50$ min.

Příklad 60 (obecný postup (D))

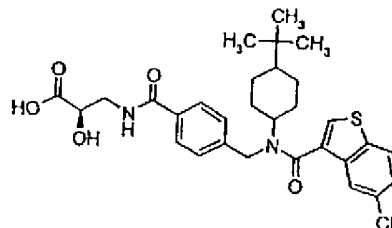
(R)-3-[4-{{(2,2-Difenylethyl)-[2-(4-trifluormethoxyfenyl)acetyl]amino}methyl)benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 621$ ($M+1$); $R_t = 6,90$ min.

Příklad 61 (obecný postup (D))

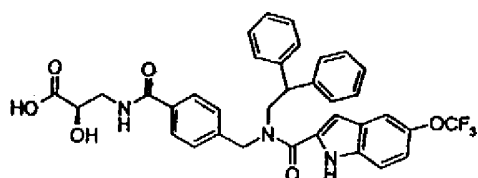
(R)-3-(4-{{[(4-terc-Butylcyklohexyl)-(5-chlorbenzo[b]thiofen-3-karbonyl)amino]-methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 571$ ($M+1$); $R_t = 7,15$ min.

Příklad 62 (obecný postup (D))

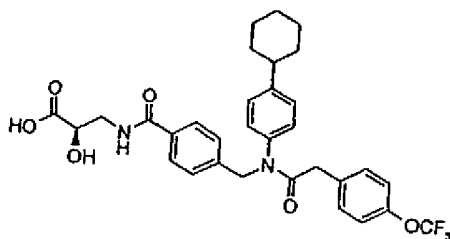
(R)-3-[4-{{(2,2-Difenylethyl)-(5-trifluormethoxy-1H-indol-2-karbonyl)amino}methyl}-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda A): $m/z = 646$ ($M+1$); $R_t = 6,93$ min.

Příklad 63 (obecný postup (D))

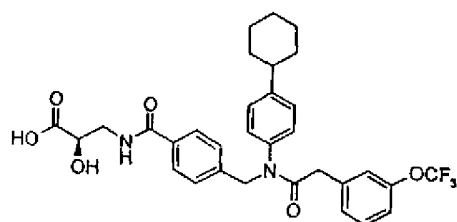
(R)-3-[4-{{(4-Cyklohexylfenyl)-[(4-trifluormethoxyfenyl)acetyl]amino}methyl}-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 599$ ($M+1$); $R_t = 5,19$ min.

Příklad 64 (obecný postup (D))

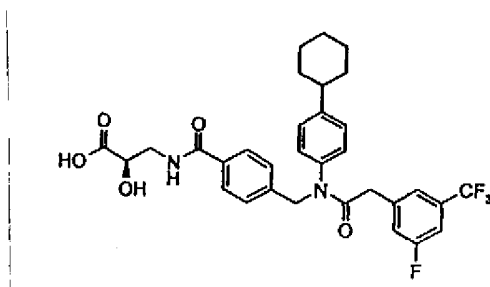
(R)-3-[4-{{(4-Cyklohexylfenyl)-[(3-trifluormethoxyfenyl)acetyl]amino}methyl}-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 599$ ($M+1$); $R_t = 5,17$ min.

Příklad 65 (obecný postup (D))

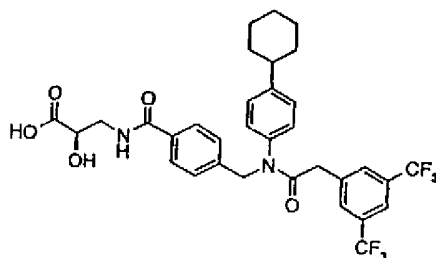
(R)-3-[4-({(4-Cyklohexylfenyl)-[(3-fluor-5-trifluormethylfenyl)acetyl]amino}methyl)-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 601$ ($M+1$); $R_t = 5,19$ min.

Příklad 66 (obecný postup (D))

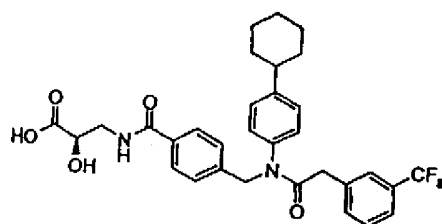
(R)-3-(4-({[(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)acetyl]-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl)-benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 651$ ($M+1$); $R_t = 5,50$ min.

Příklad 67 (obecný postup (D))

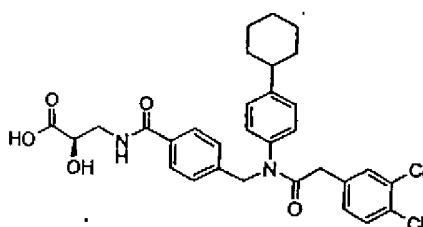
(R)-3-[4-({(4-Cyklohexylfenyl)-[(3-trifluormethylfenyl)acetyl]amino}methyl)-benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 583$ ($M+1$); $R_t = 5,08$ min.

Příklad 68 (obecný postup (D))

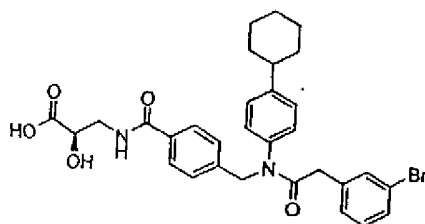
(R)-3-[4-({(4-Cyklohexylfenyl)-[(3,4-dichlorofenyl)acetyl]amino}methyl)benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 583$ ($M+1$); $R_t = 5,26$ min.

Příklad 69 (obecný postup (D))

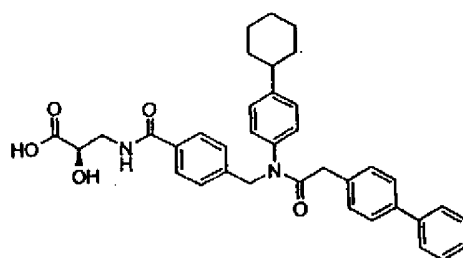
(R)-3-(4-({[(3-Bromfenyl)acetyl]-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 595$ ($M+1$); $R_t = 5,01$ min.

Příklad 70 (obecný postup (D))

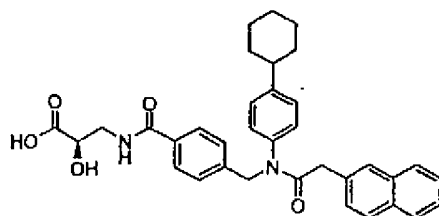
(R)-3-(4-({[(Bifenyl-4-yl)acetyl]-(4-cyklohexylfenyl)amino}methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 591$ ($M+1$); $R_t = 5,38$ min.

Příklad 71 (obecný postup (D))

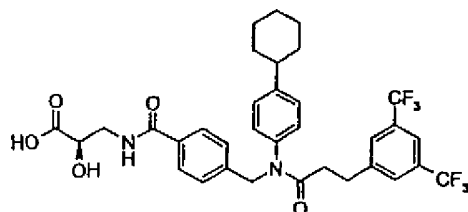
(R)-3-(4-{{[(4-Cyklohexylfenyl)-(2-naftylacetyl)amino]methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina



HPLC-MS (metoda B): $m/z = 565$ ($M+1$); $R_t = 5,10$ min.

Příklad 72 (obecný postup (D))

(R)-3-(4-{{[(3-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)propionyl)-(4-cyklohexylfenyl)amino]methyl}benzoylamino)-2-hydroxypropionová kyselina

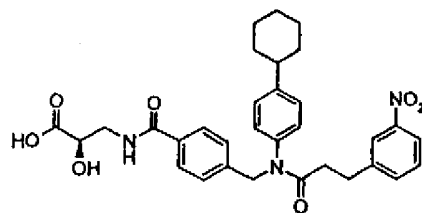


HPLC-MS (metoda B): $m/z = 665$ ($M+1$); $R_t = 5,51$ min.

Příklad 73 (obecný postup (D))

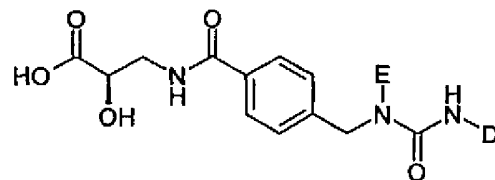
(R)-3-[4-{{(4-Cyklohexylfenyl)-[3-(3-nitrofenyl)propionyl]amino}methyl}benzoylamino]-2-hydroxypropionová kyselina

28.02.03

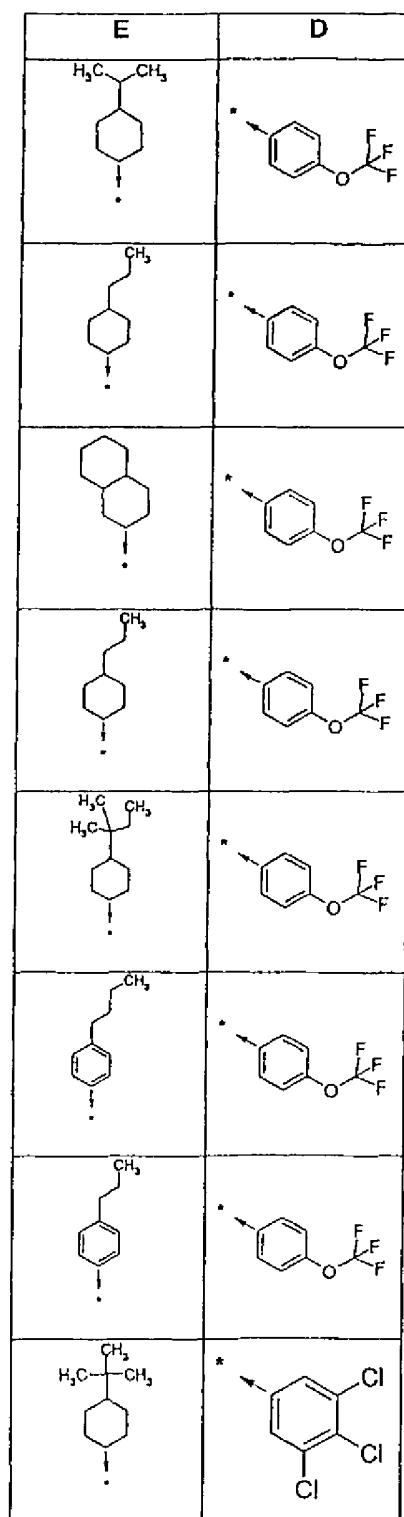
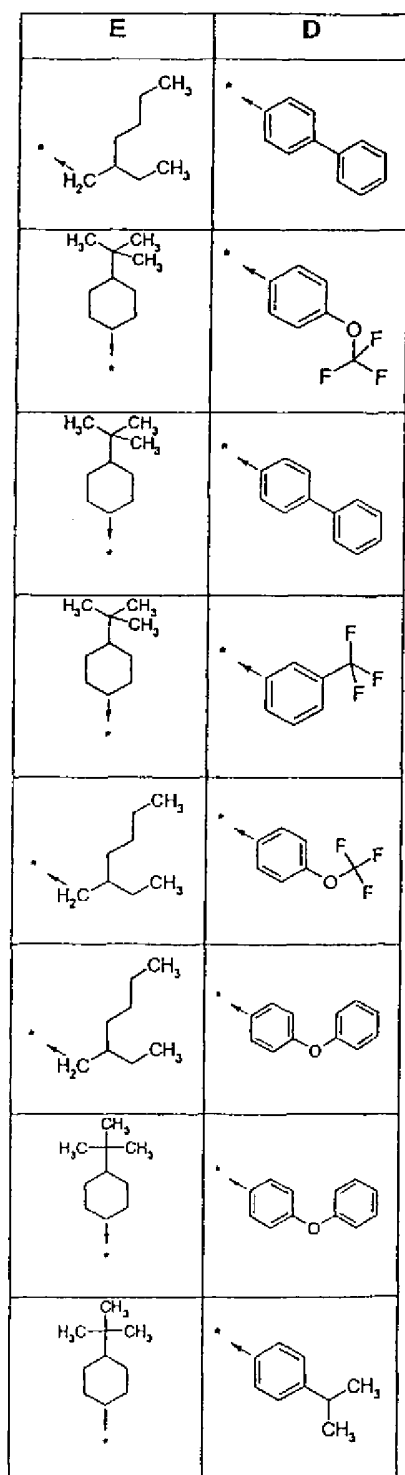


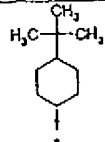
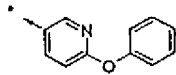
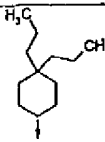
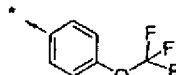
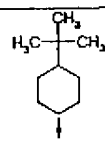
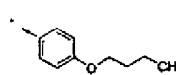
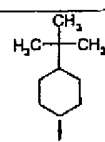
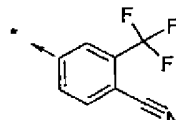
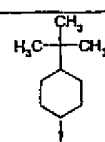
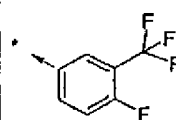
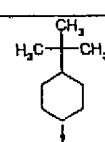
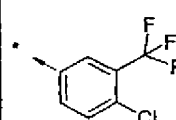
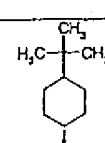
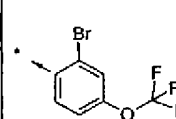
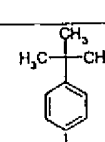
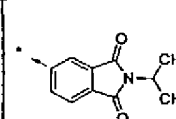
HPLC-MS (metoda B): $m/z = 665$ ($M+1$); $R_t = 5,51$ min.

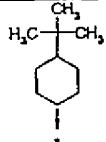
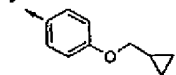
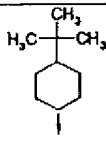
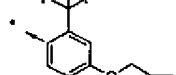
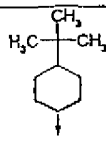
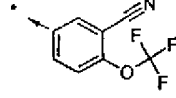
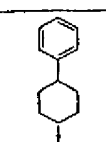
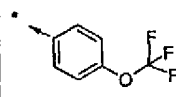
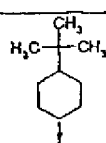
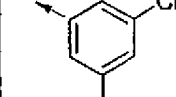
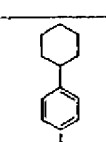
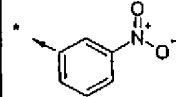
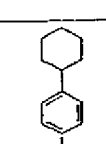
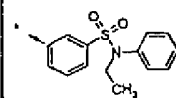
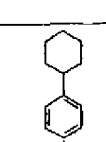
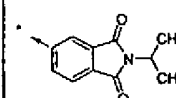
Dále jsou uvedeny výhodné sloučeniny podle vynálezu a které spadají do rozsahu předkládaného vynálezu a které mohou být připraveny postupy popsány v předloženém vynálezu. Další výhodné sloučeniny jsou:

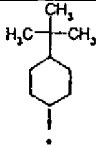
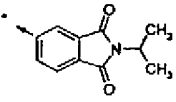
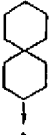
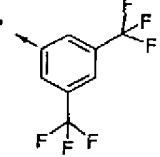
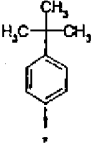
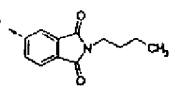
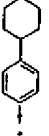
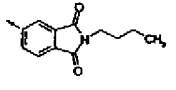
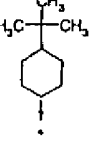
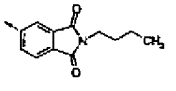
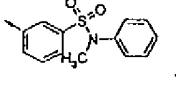
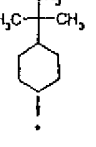
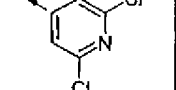
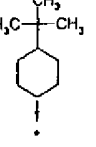
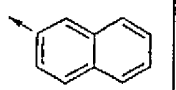


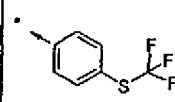
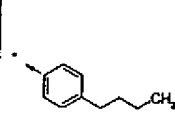
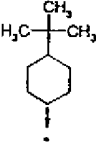
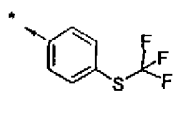
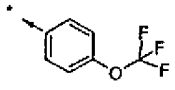
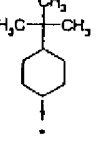
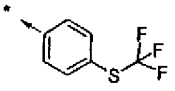
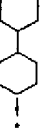
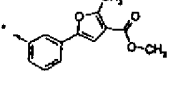
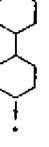
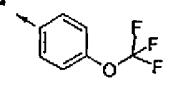
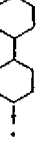
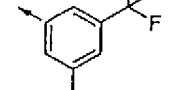
kde

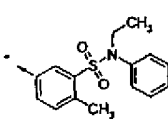
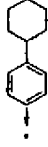
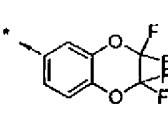
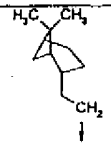
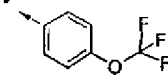
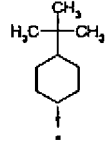
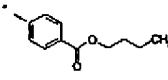
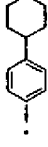
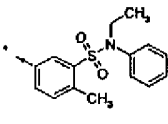
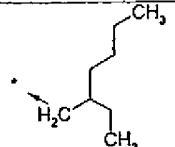
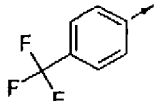
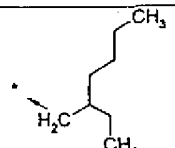
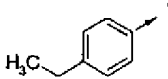
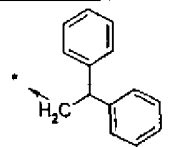
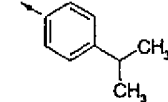


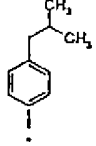
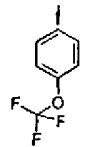
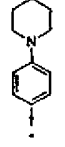
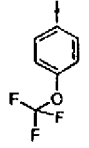
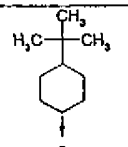
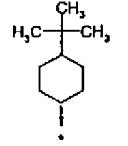
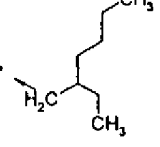
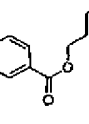
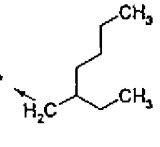
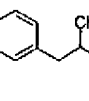
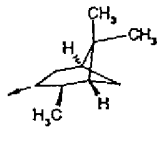
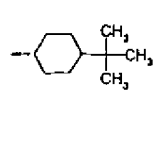
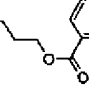
E	D
	
	
	
	
	
	
	
	

E	D
	
	
	
	
	
	
	
	

E	D
	
	
	
	
	
	
	
	

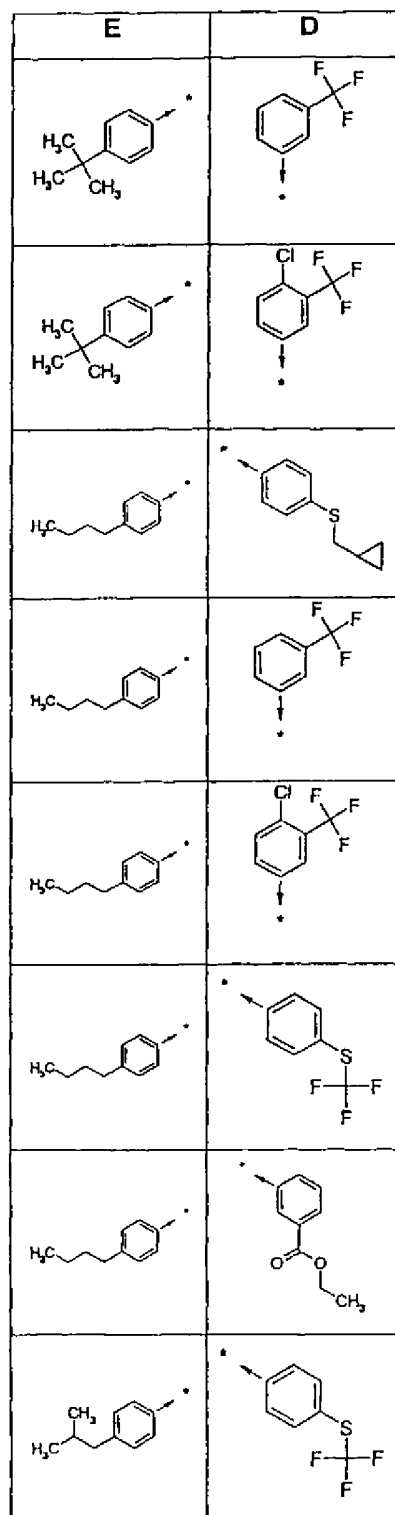
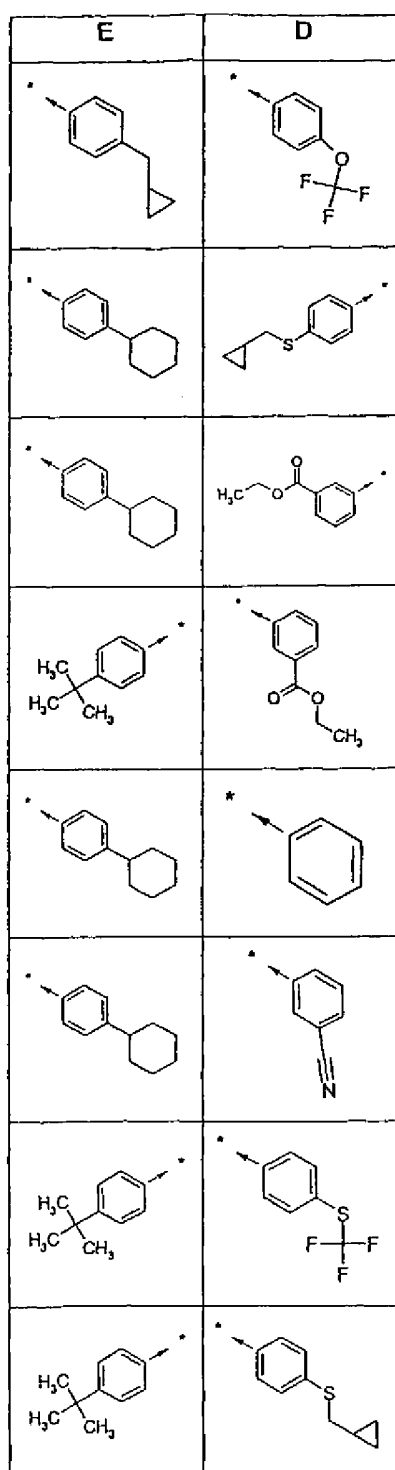
E	D
	
	
	
	
	
	
	
	

E	D
	
	
	
	
	
	
	
	

E	D
	
	
	
	
	
	
	
	

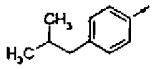
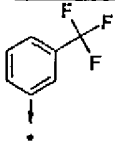
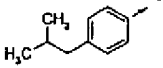
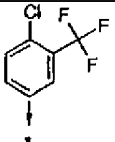
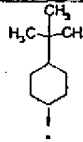
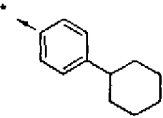
25.02.03

138

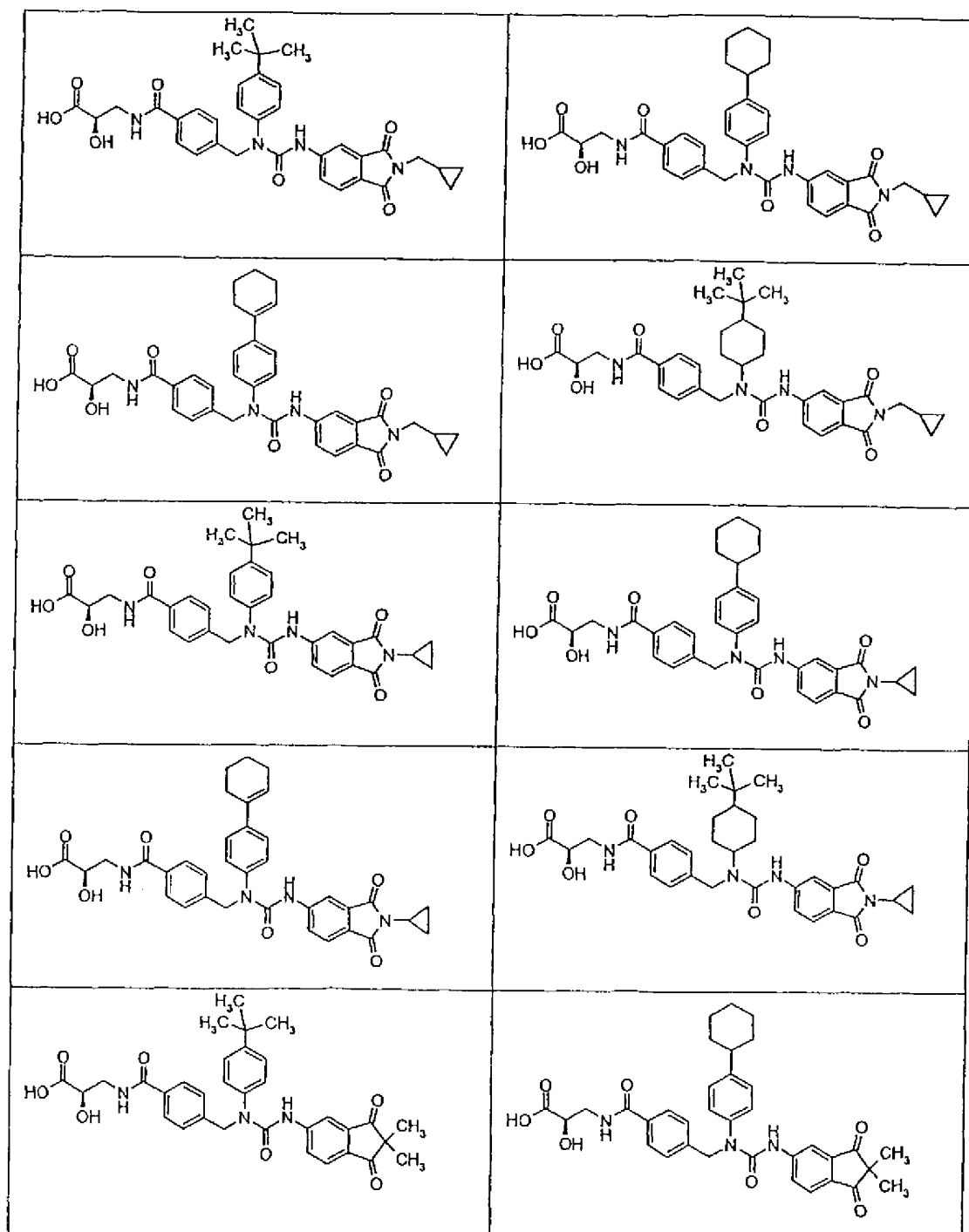


25.02.03

139

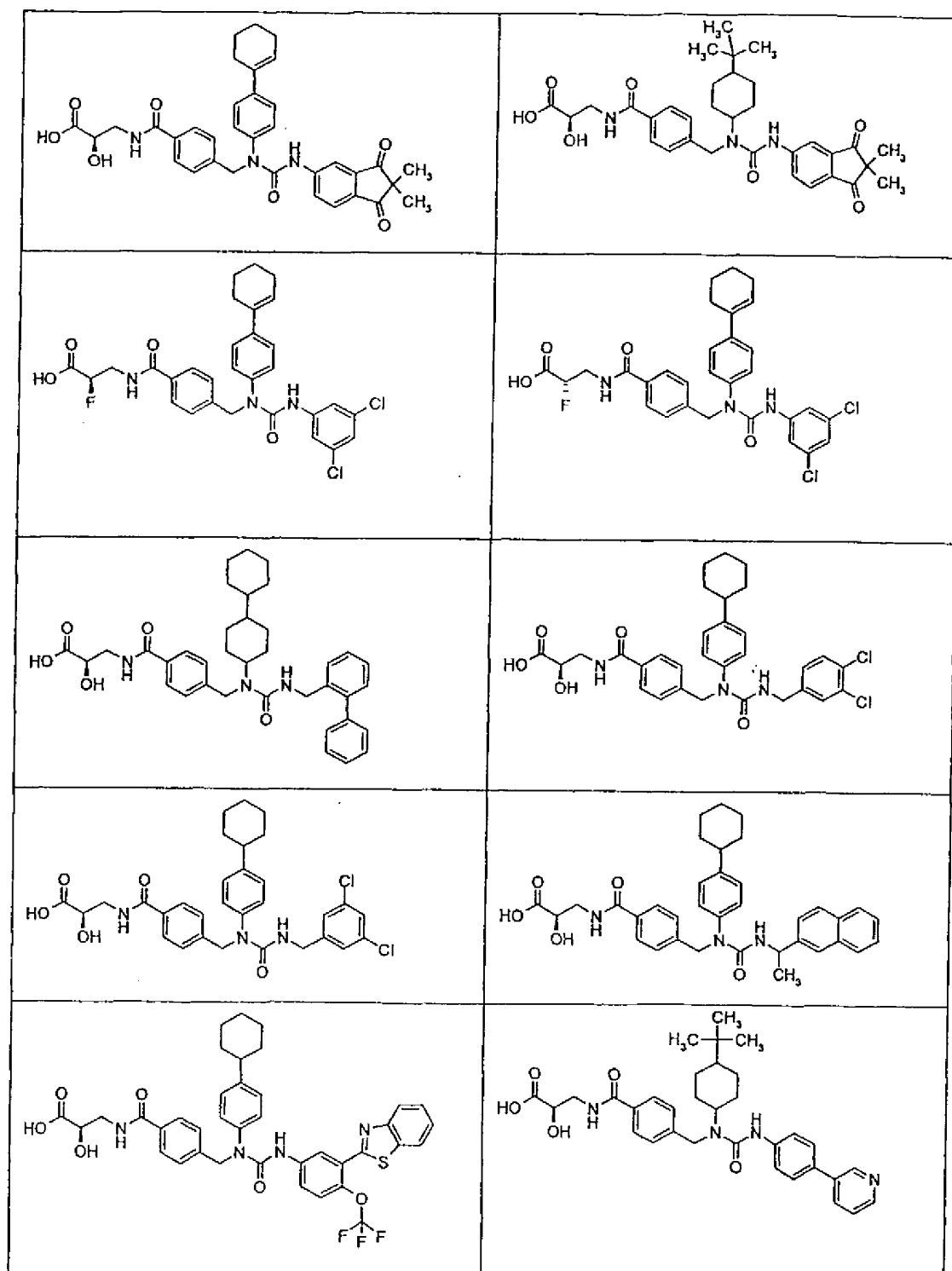
E	D
 <chem>CC(C)S1=CC=C(C=C1)</chem>	 <chem>CC(C)S1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>
 <chem>CC(C)S1=CC=C(C=C1)</chem>	 <chem>CC(C)S1=CC=C(C=C1)C(F)(F)FCl</chem>
 <chem>CC(C)(C)C1(S)CCCCC1</chem>	 <chem>CC(C)S1=CC=C(C=C1)C2=CCCCC2</chem>

Dále, do rozsahu předkládaného vynálezu spadají následující sloučeniny, které se mohou připravit postupy, popsány v tomto dokumentu



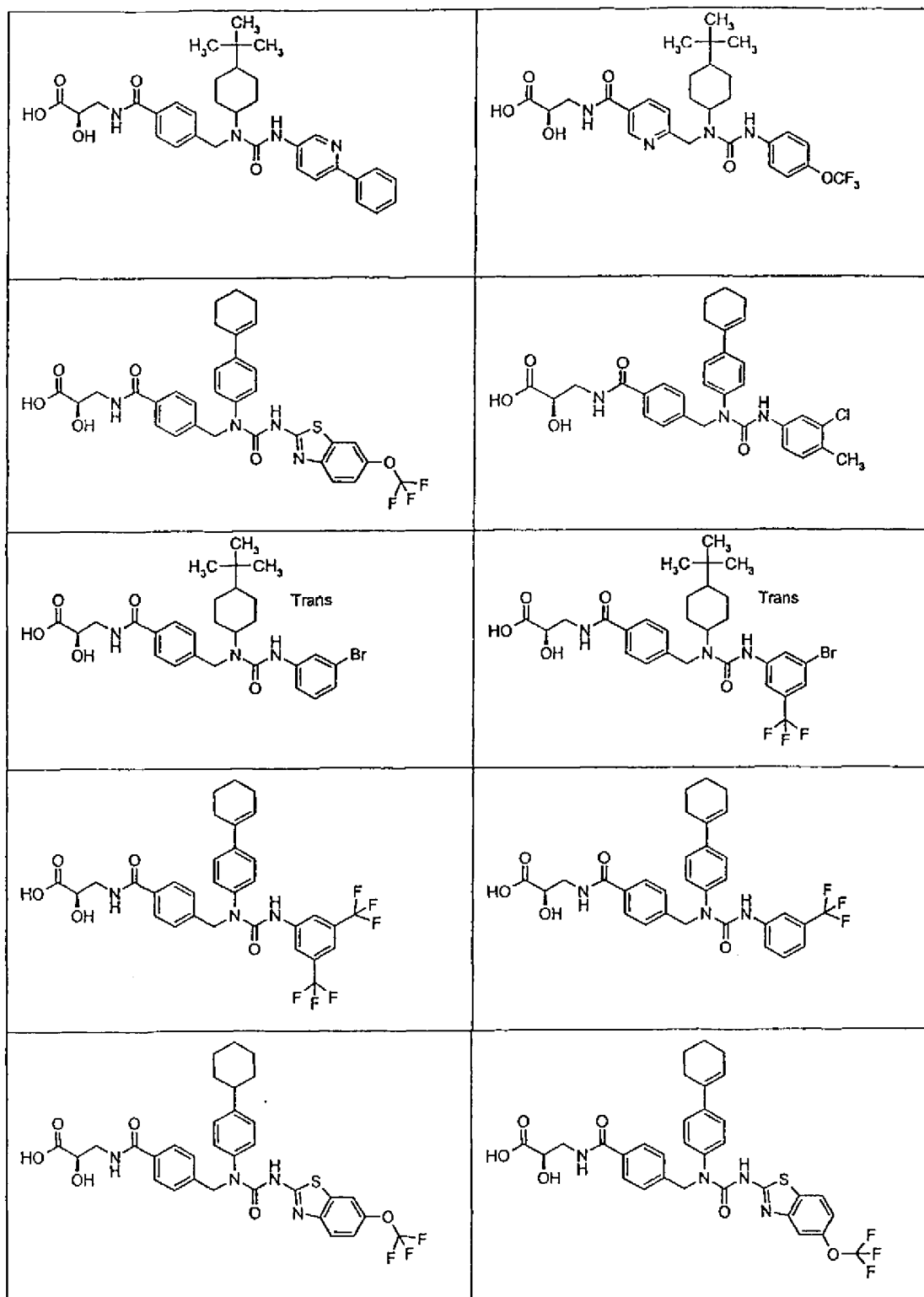
20.02.03

141



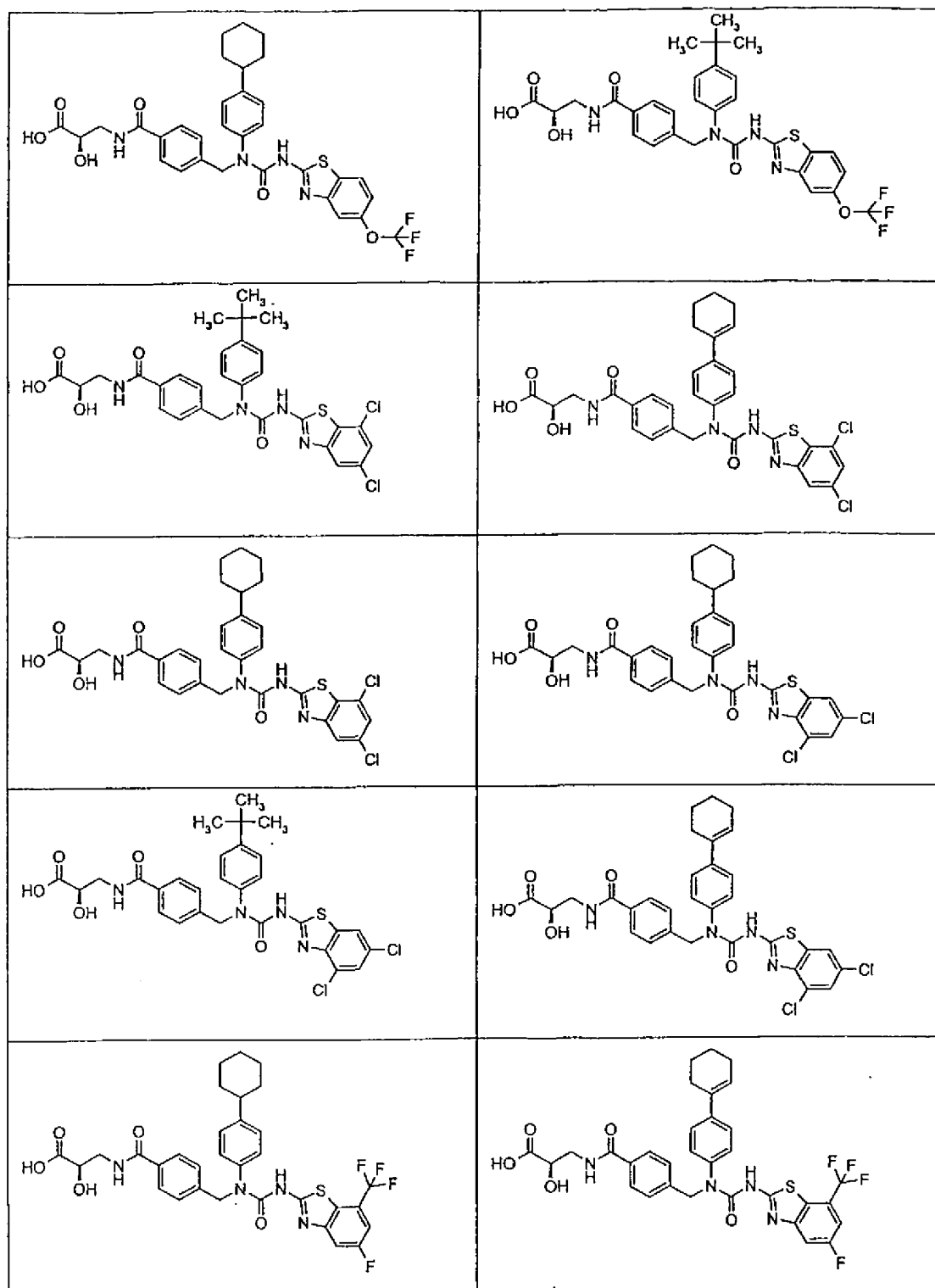
26.02.03

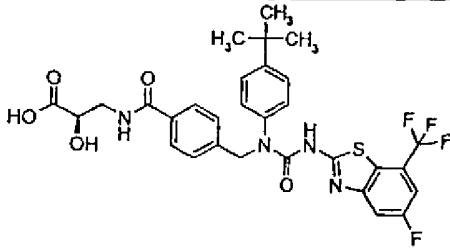
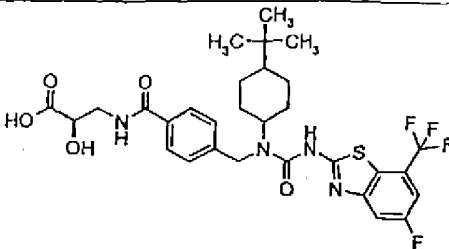
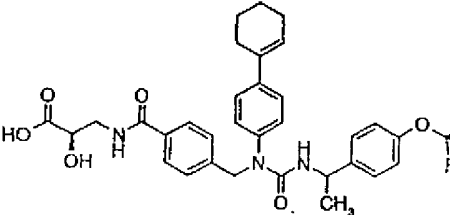
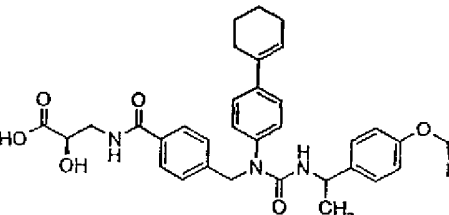
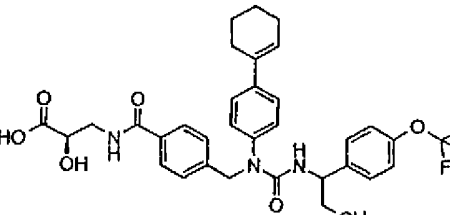
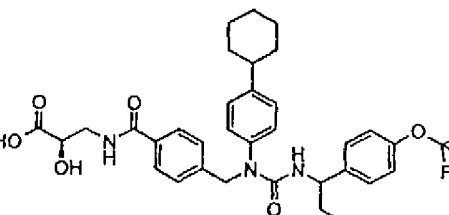
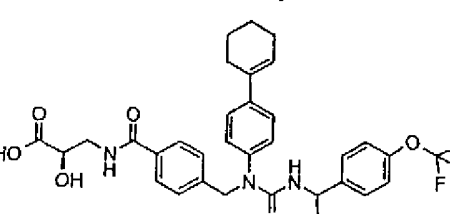
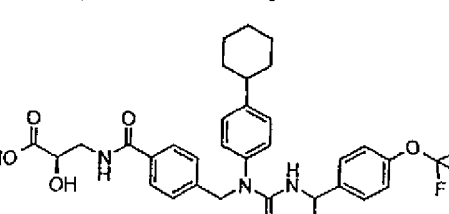
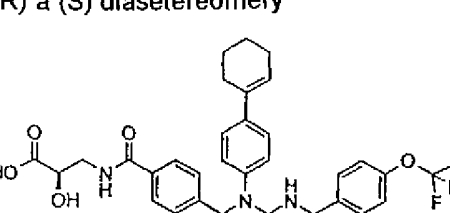
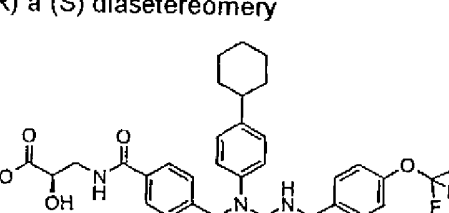
143

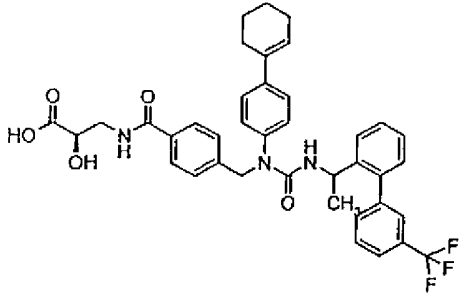
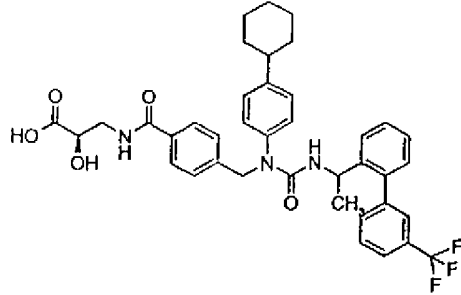
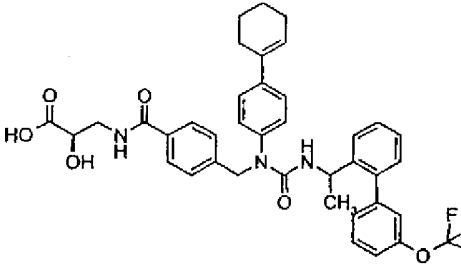
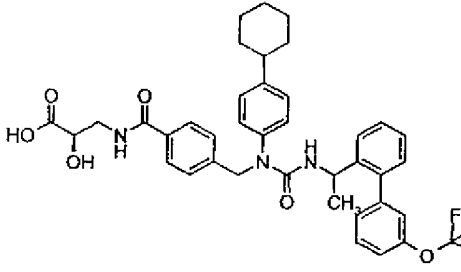
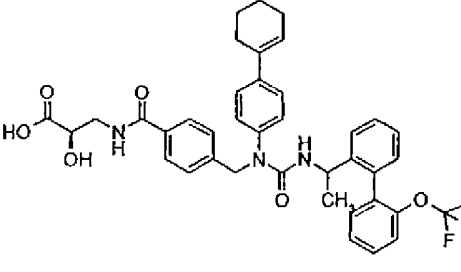
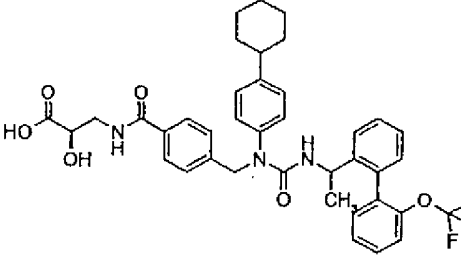
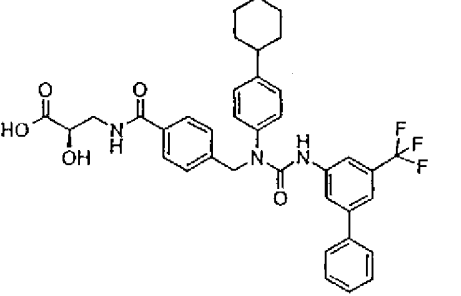
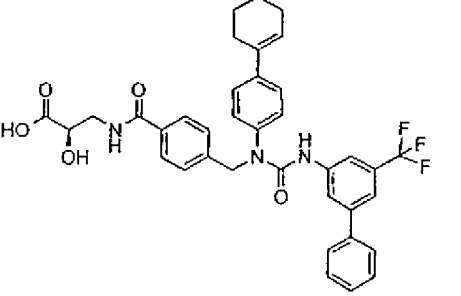


25.02.03

144

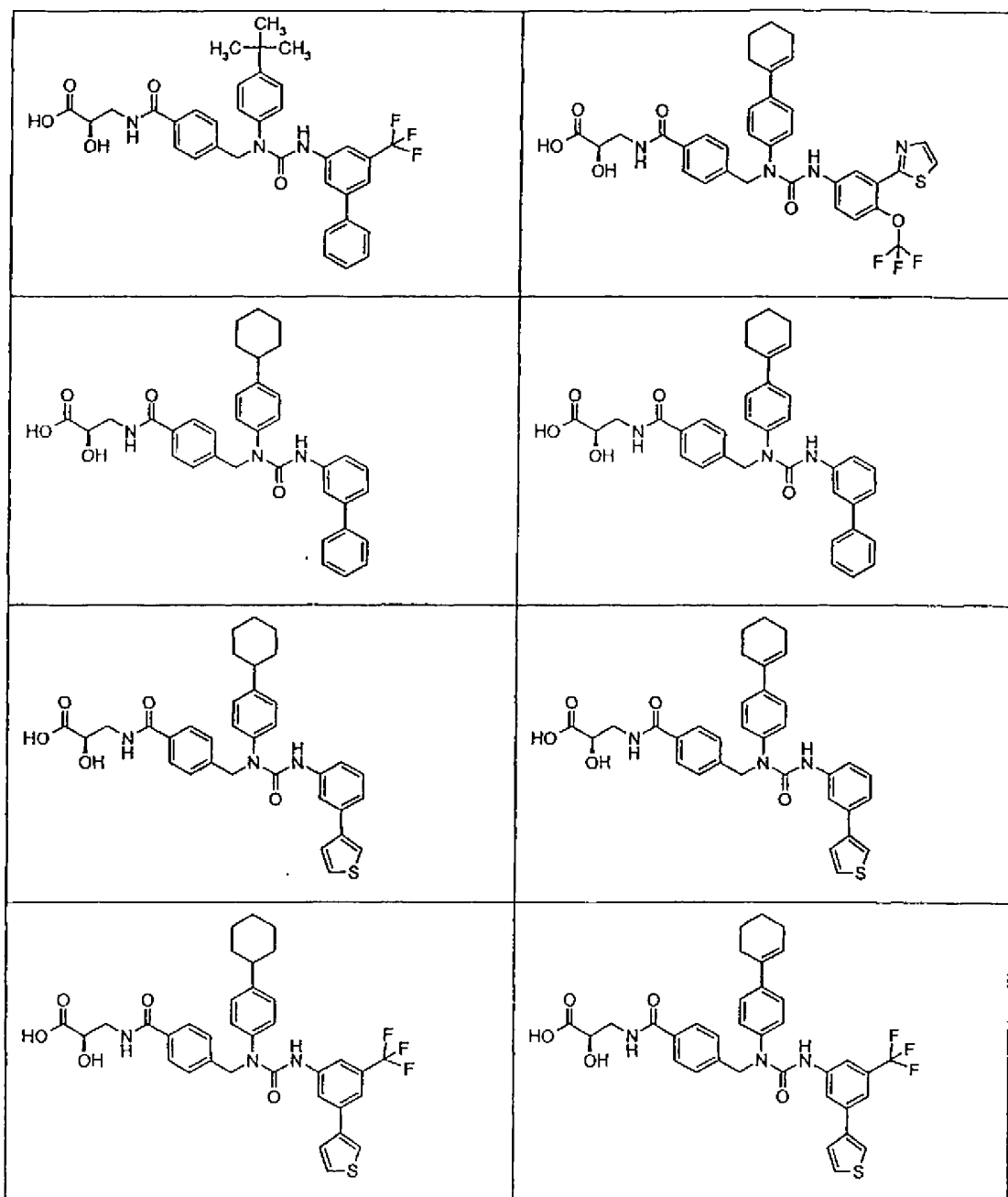


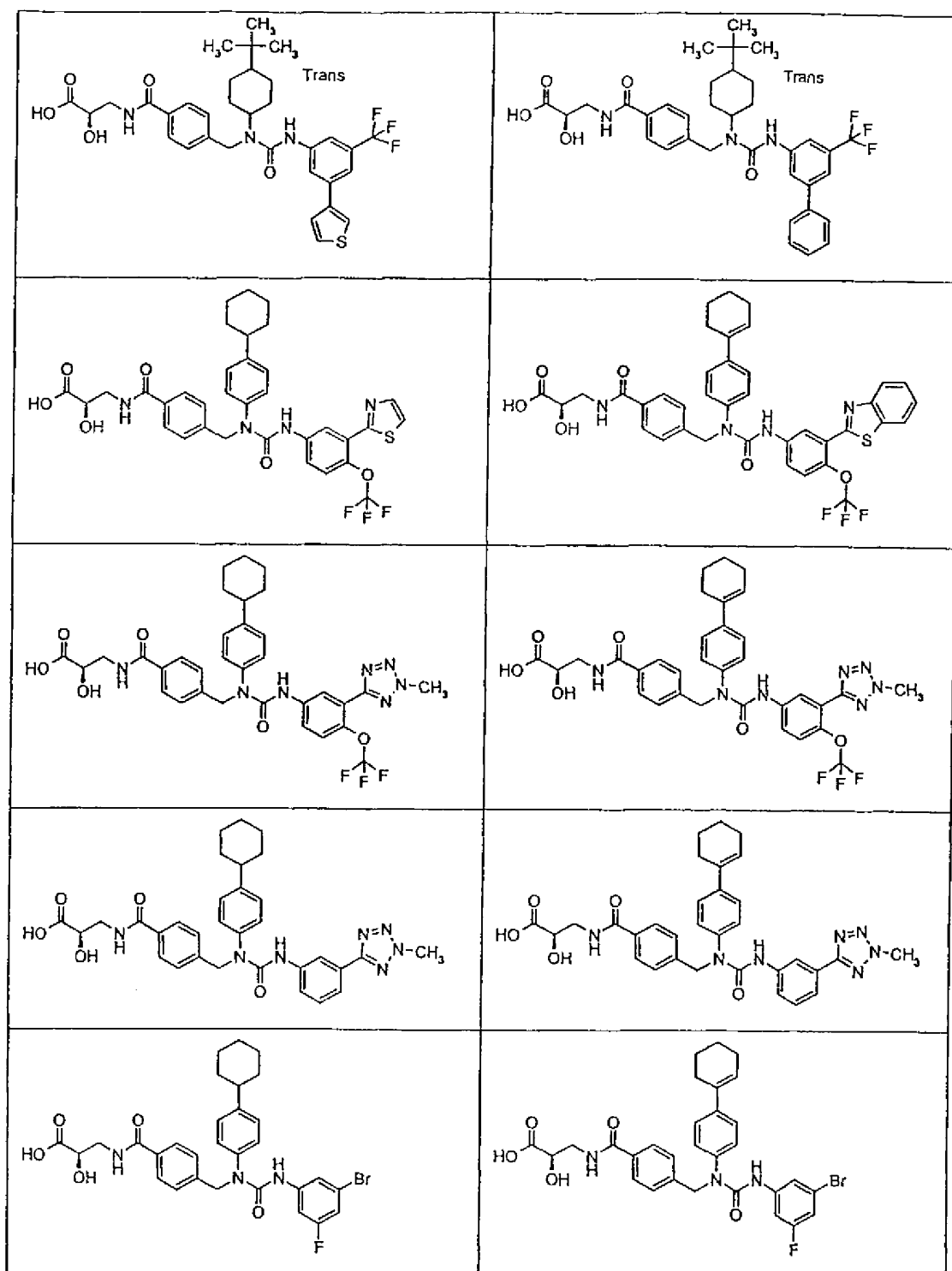
	
(R) a (S) diastereomery	l(R) a (S) diastereomery
	
(R) a (S) diastereomery	(R) a (S) diastereomery
	
(R) a (S) diastereomery	(R) a (S) diastereomery
	
(R) a (S) diastereomery	(R) a (S) diastereomery
	
(R) a (S) diastereomery	(R) a (S) diastereomery

(R) a (S) diastereomery 	(R) a (S) diastereomery 
(R) a (S) diastereomery 	(R) a (S) diastereomery 
(R) a (S) diastereomery 	(R) a (S) diastereomery 
	

28.02.03

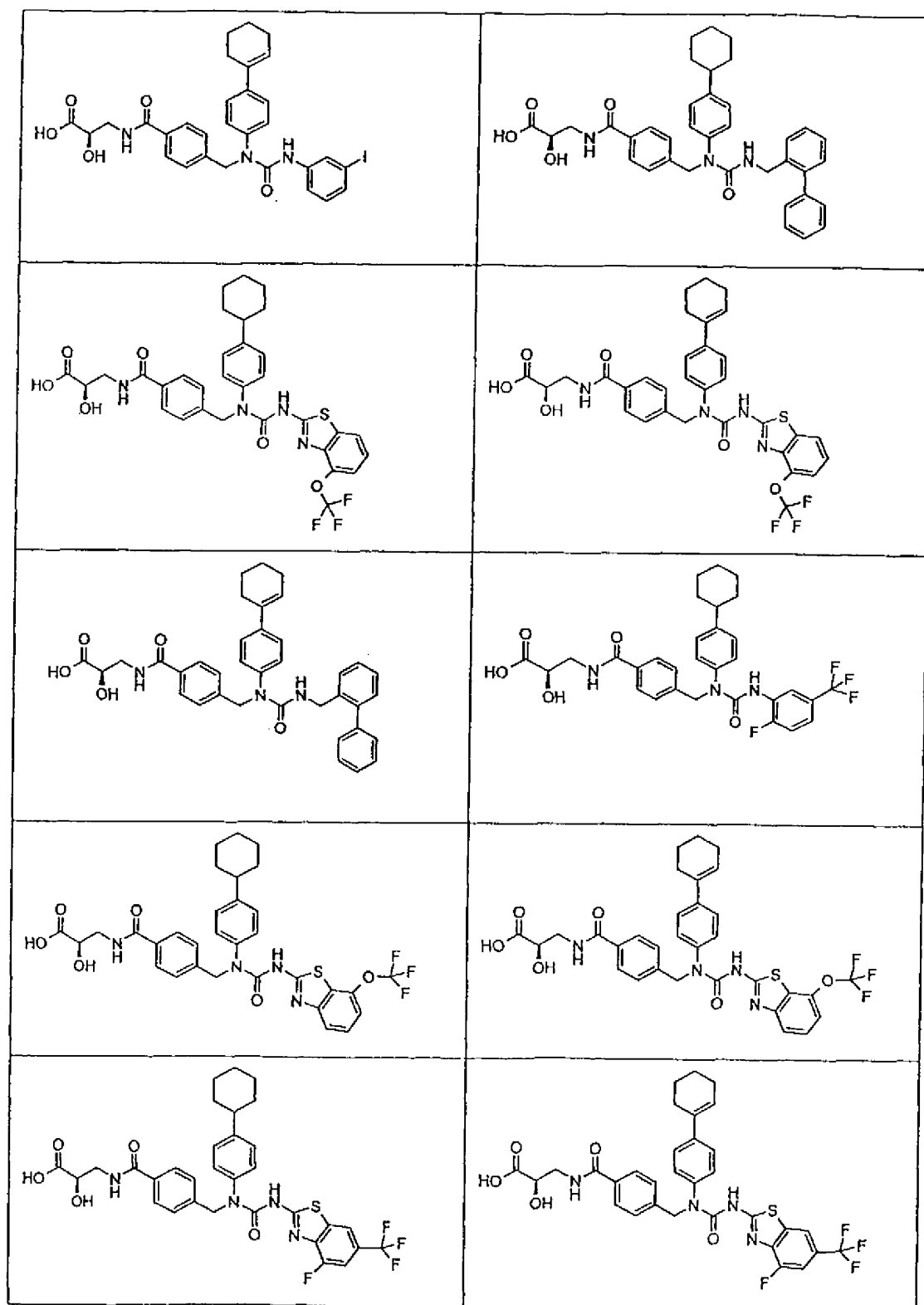
148





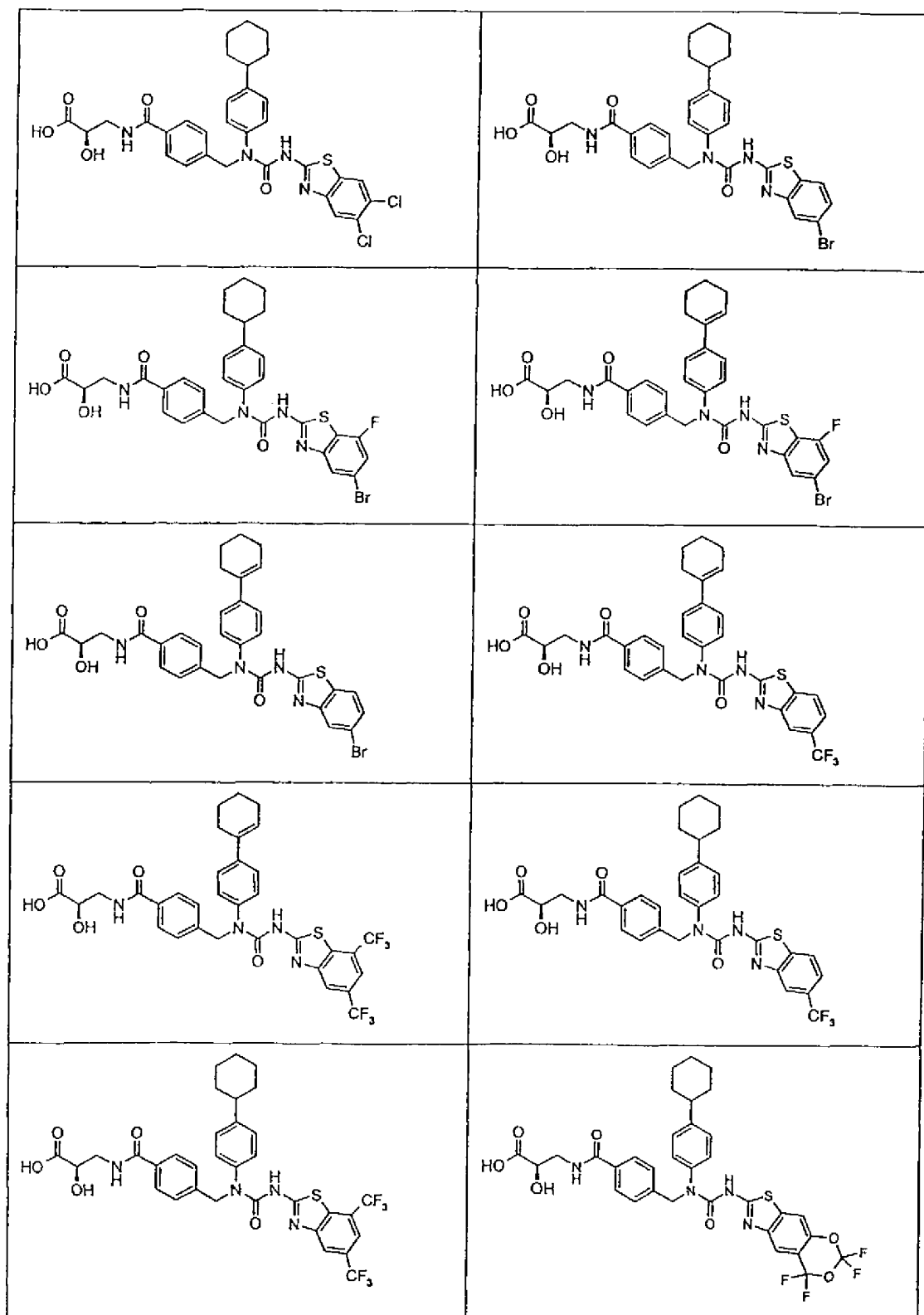
28.02.03

150



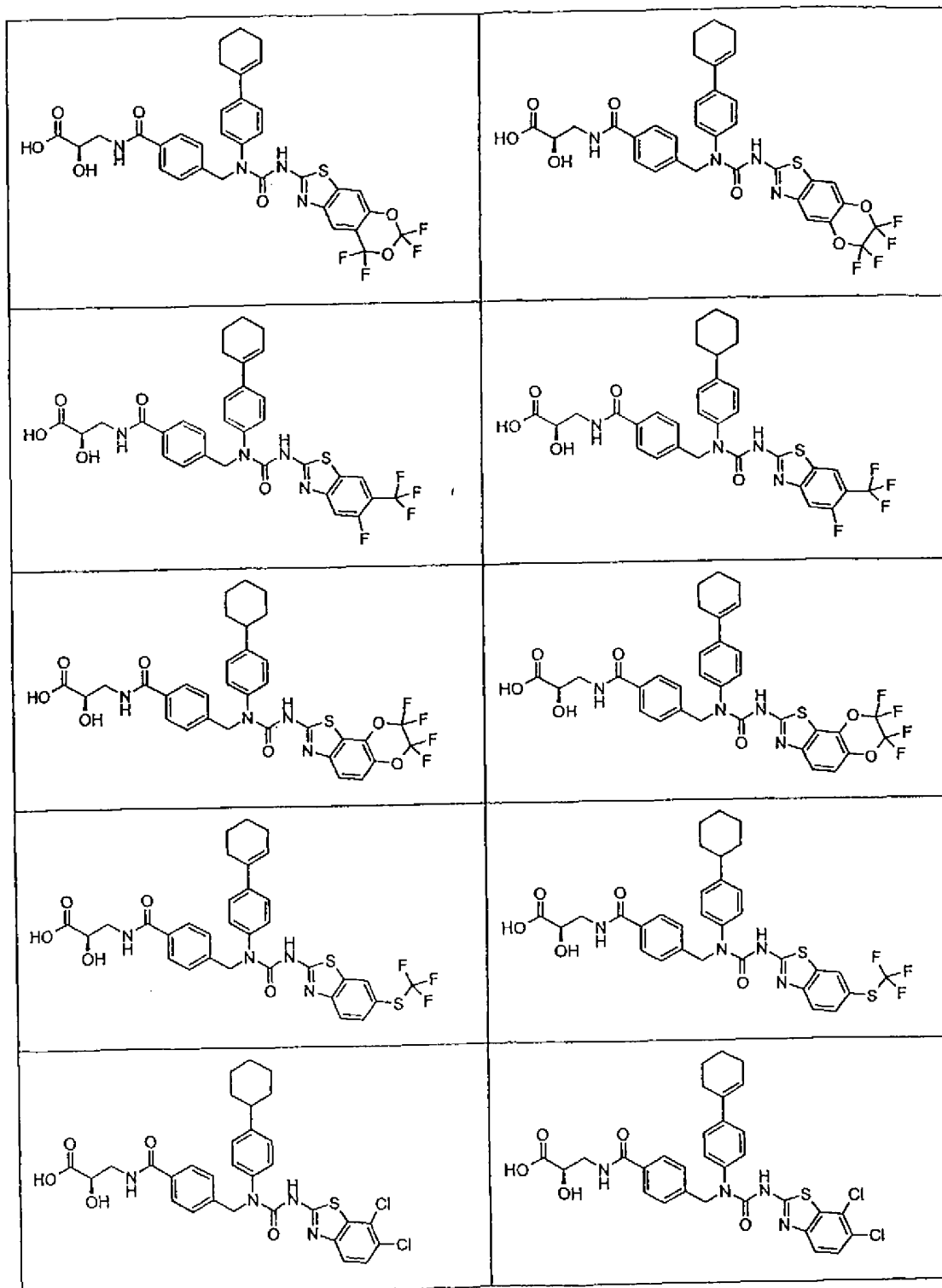
20-02-03

151



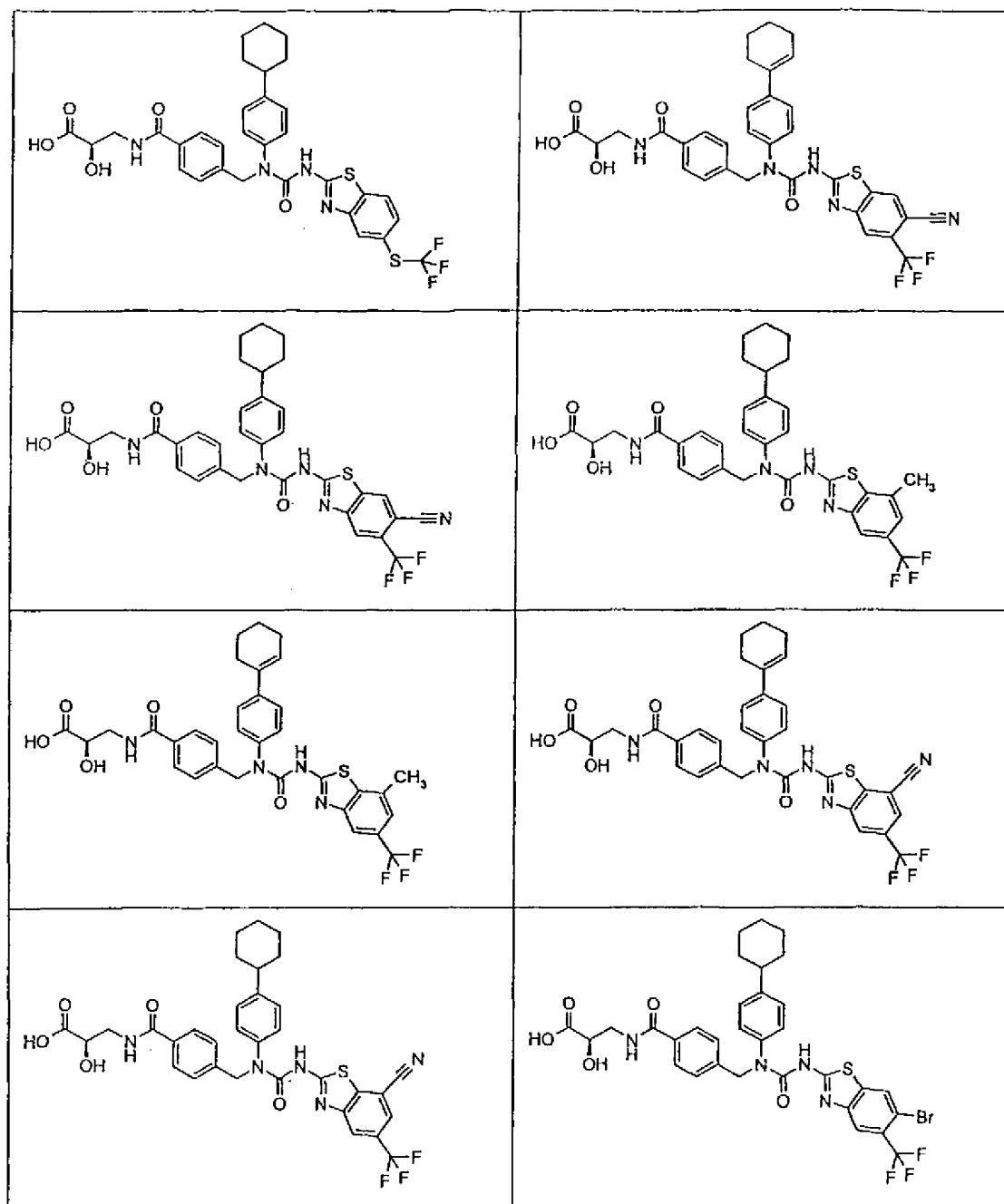
26.02.03

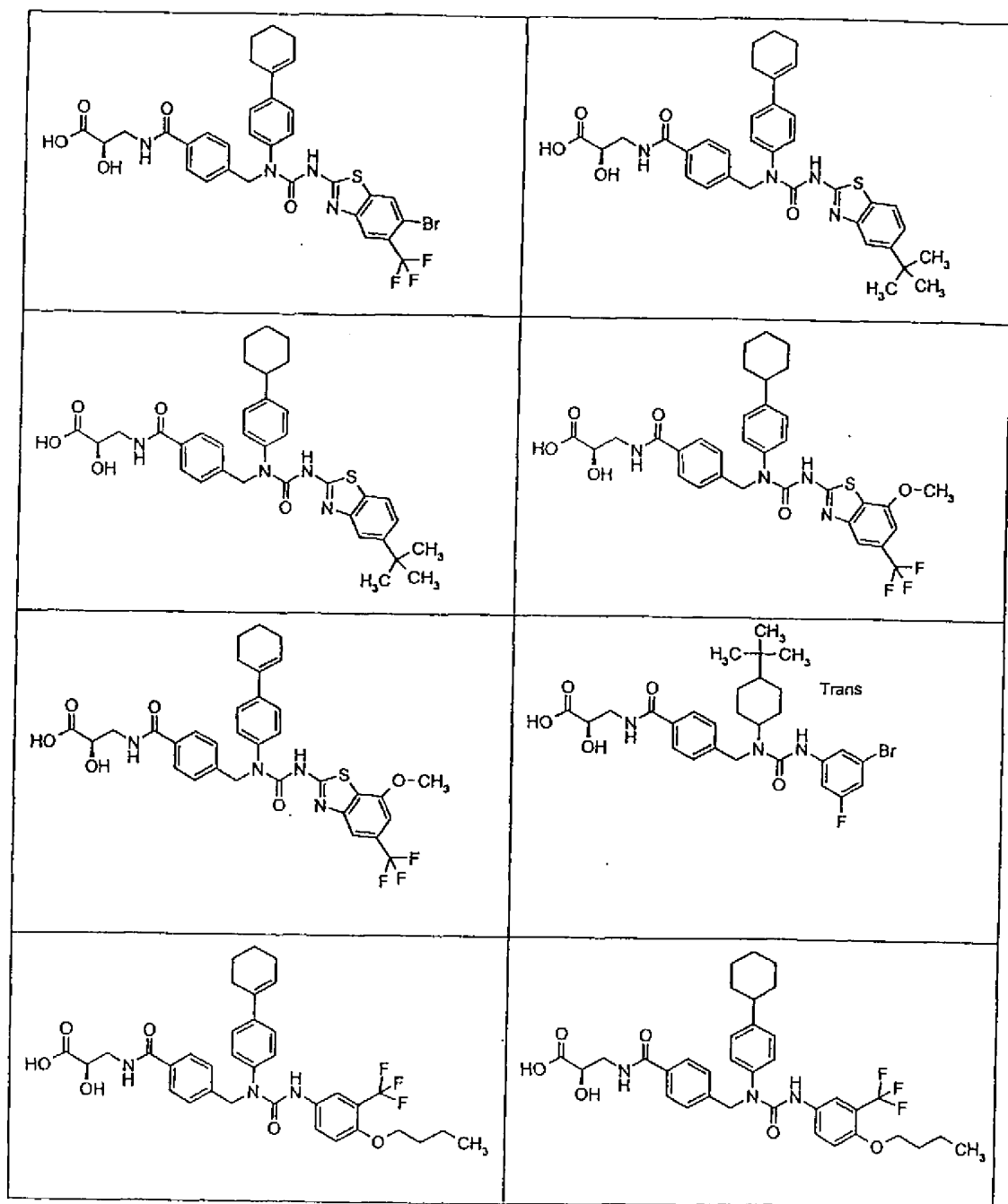
152

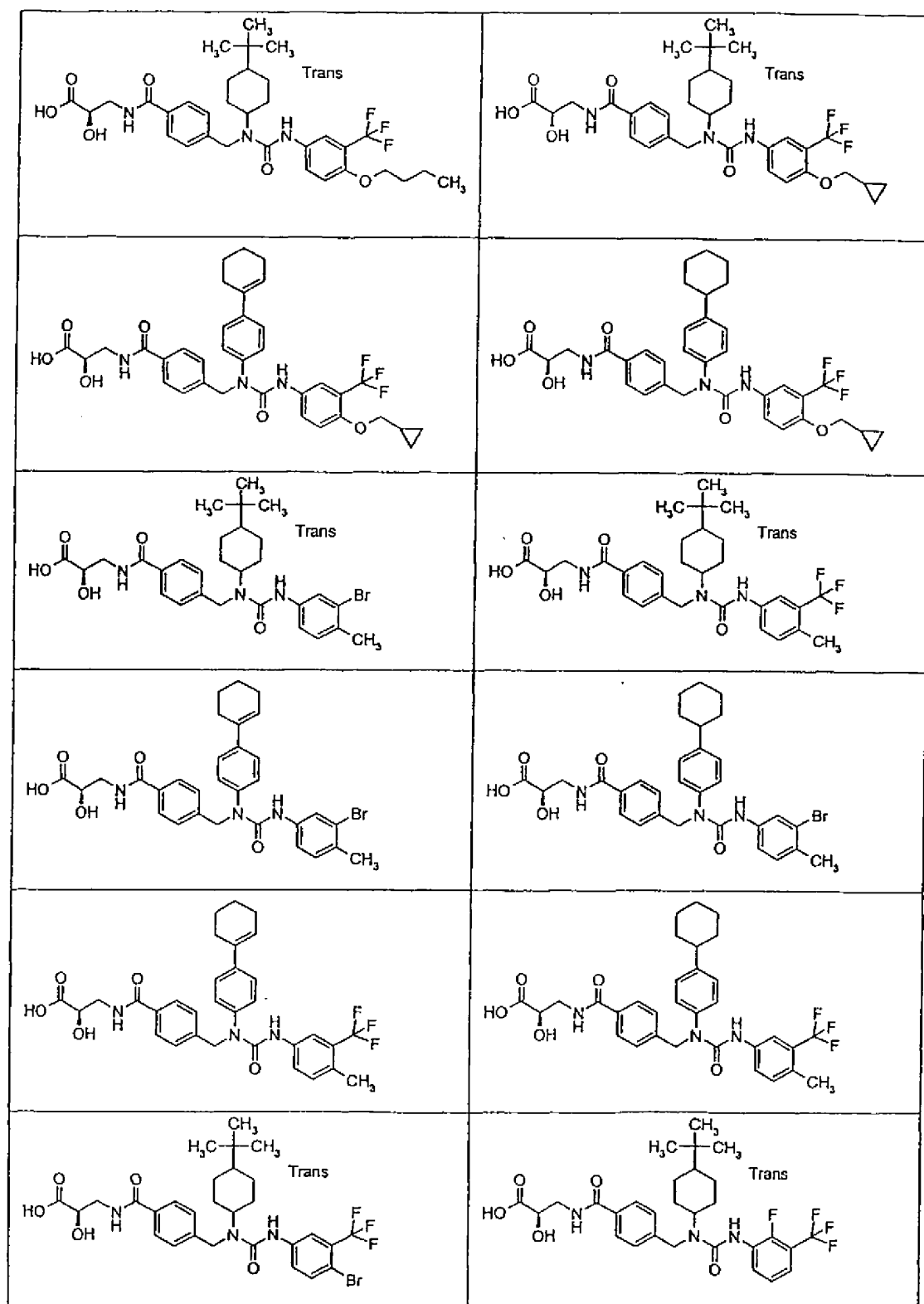


26.02.03

153

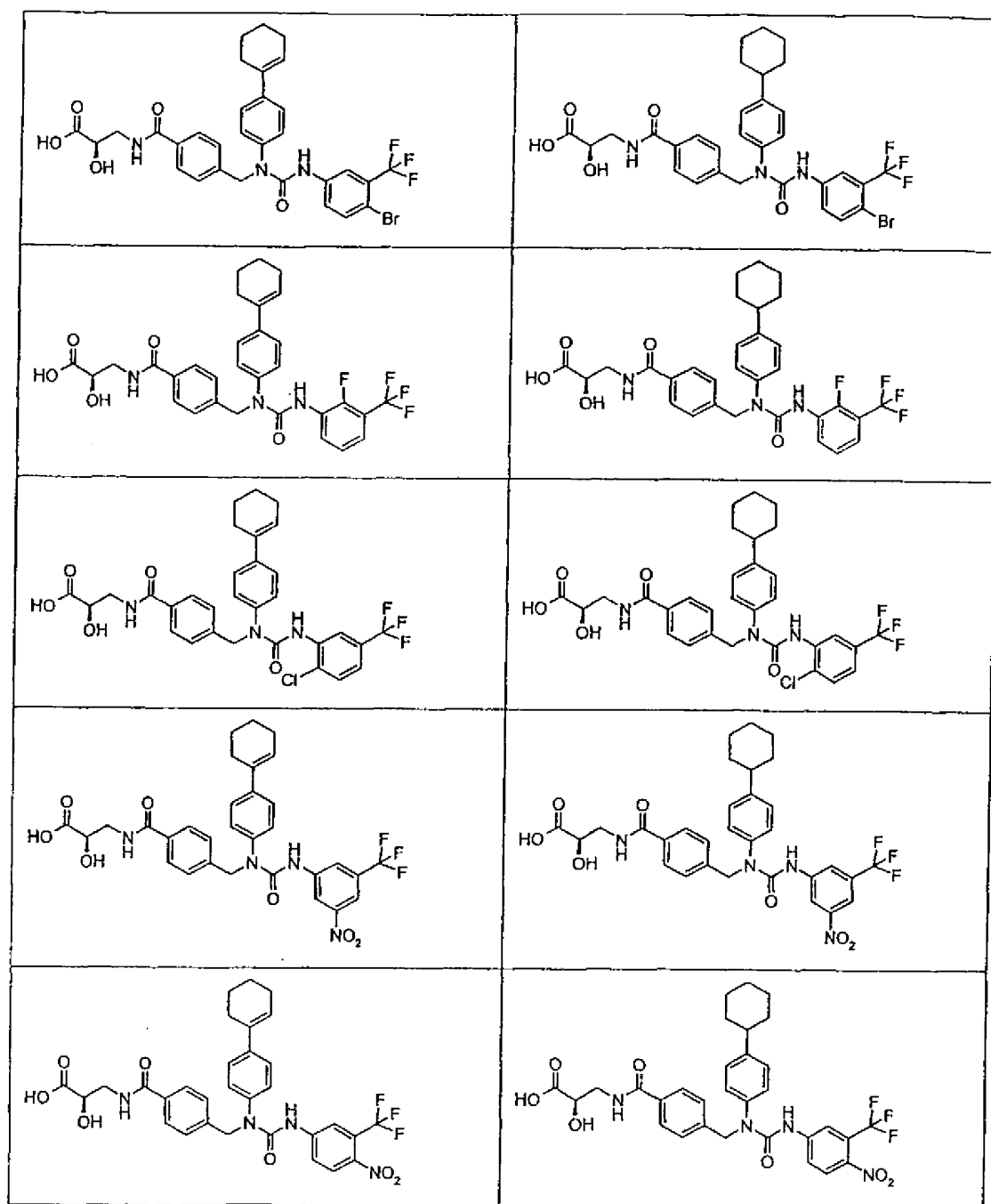


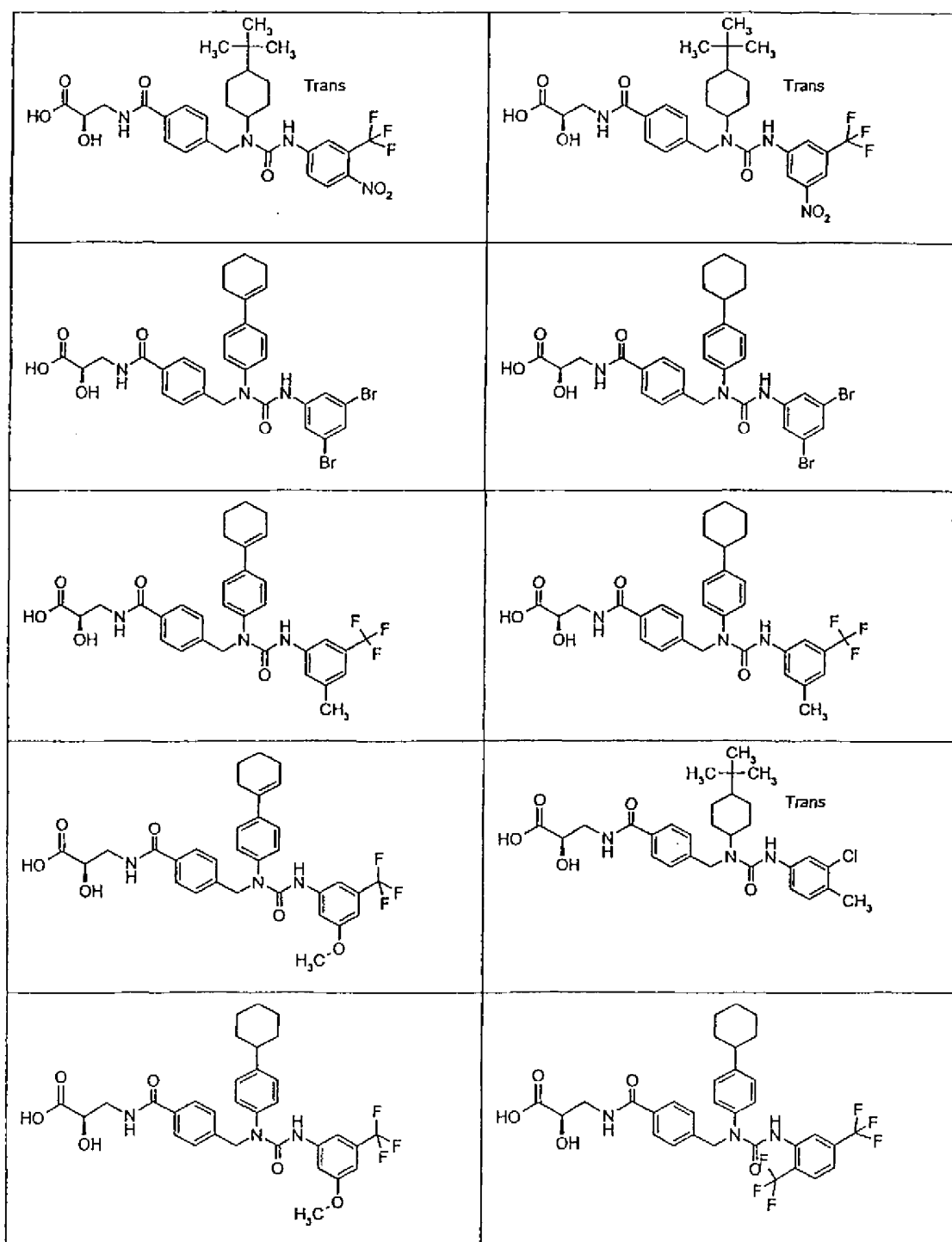




28.02.03

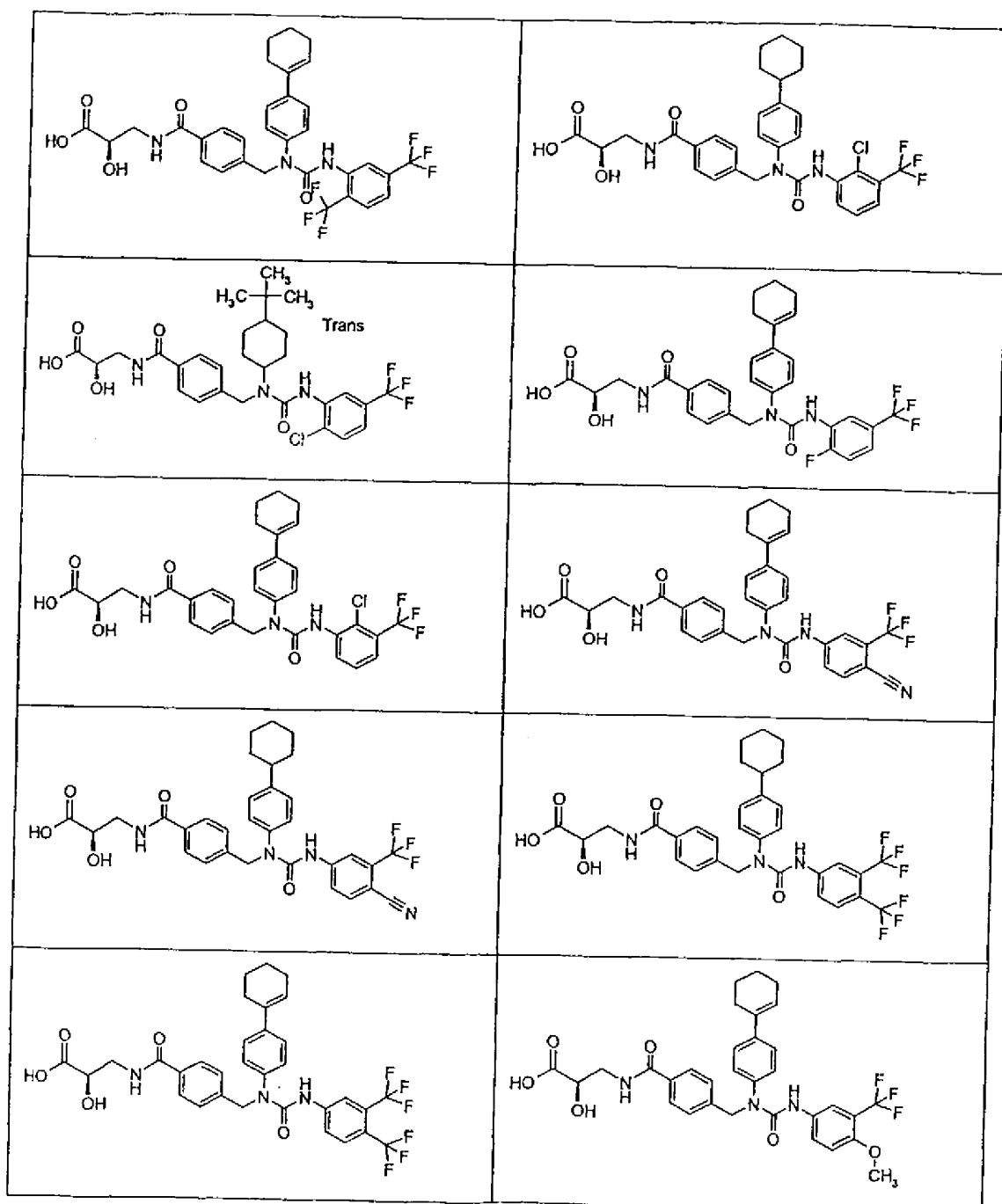
156





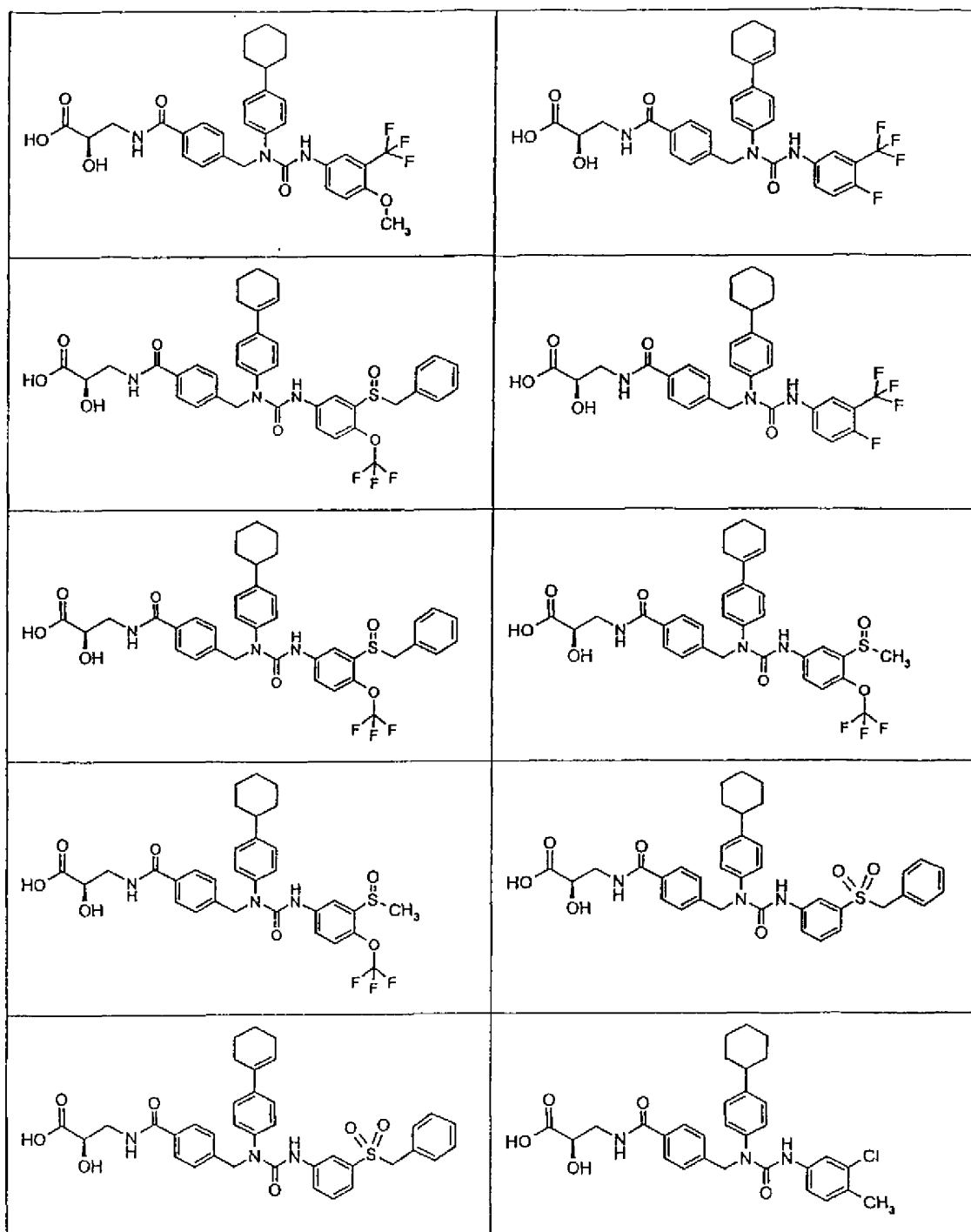
28.02.03

158



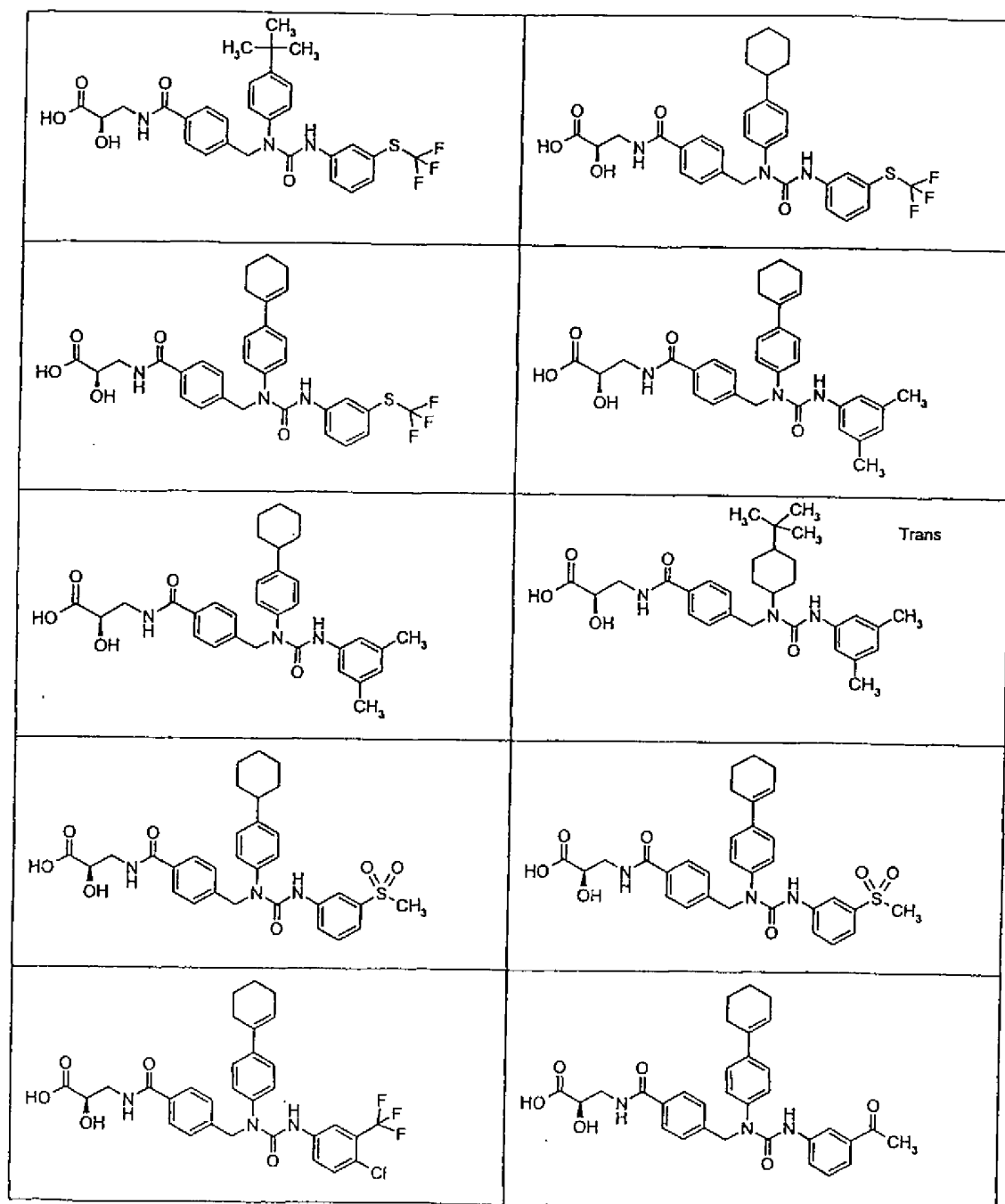
26.02.03

159



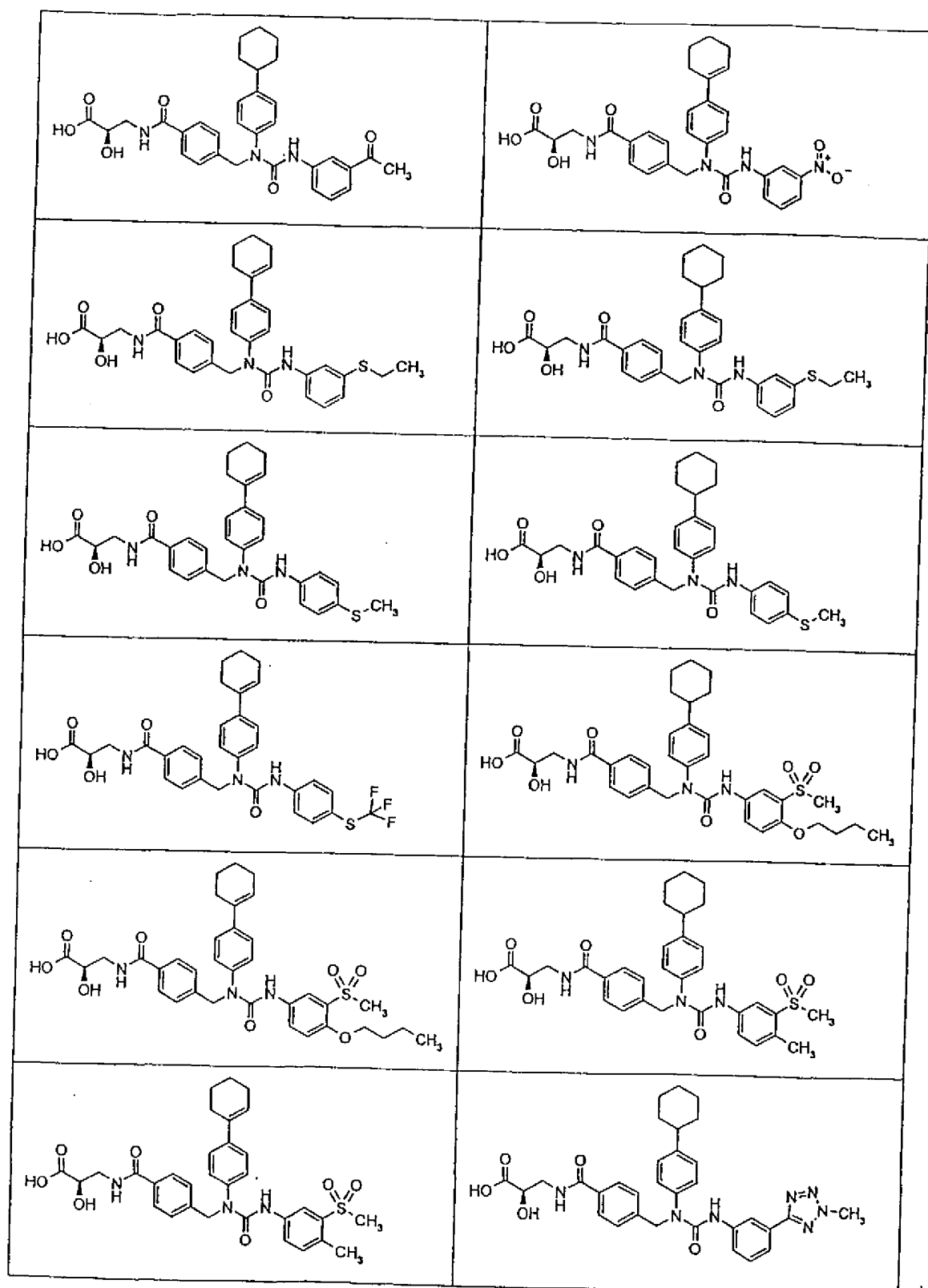
28.02.03

160



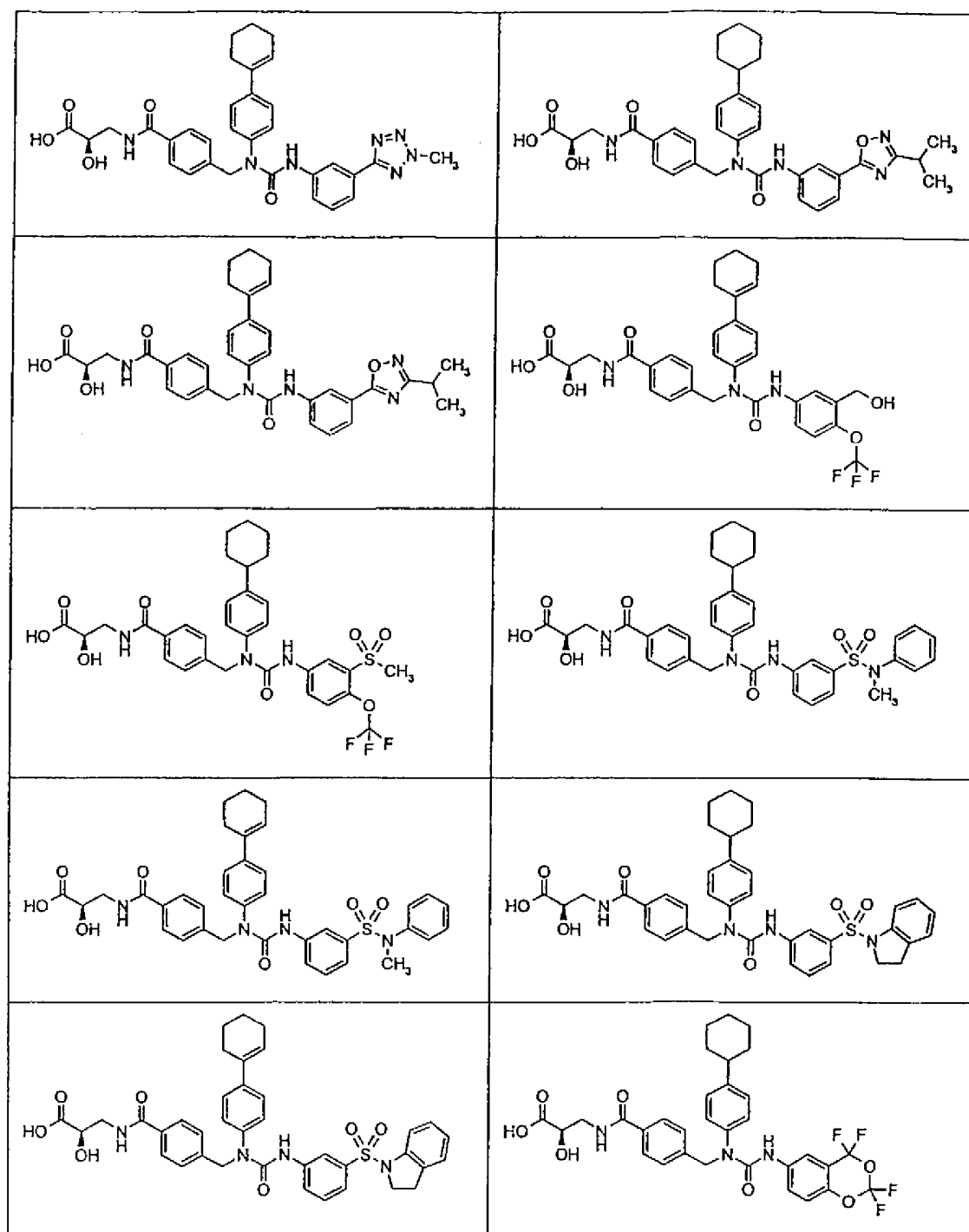
25.02.03

161



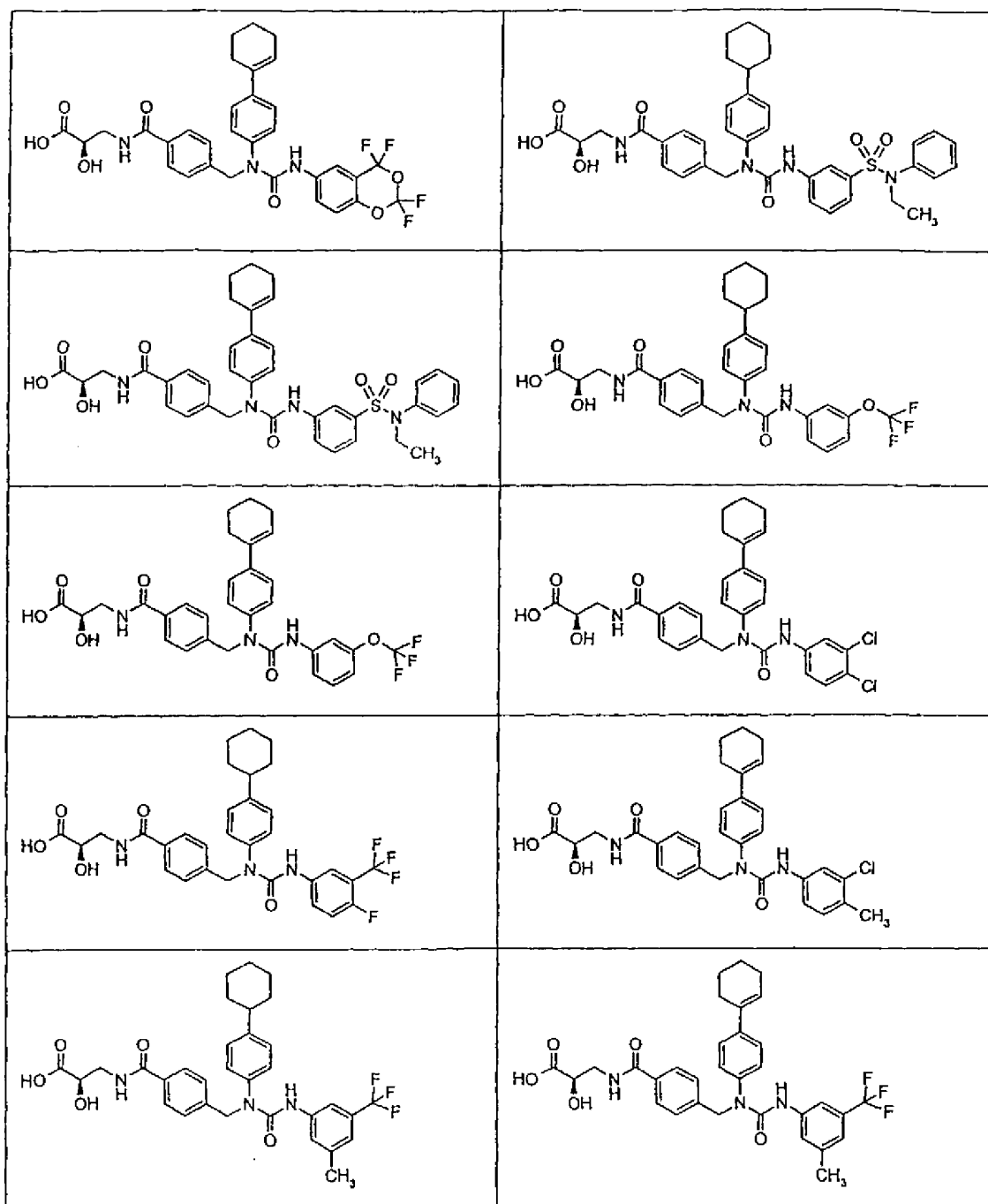
25.02.03

162



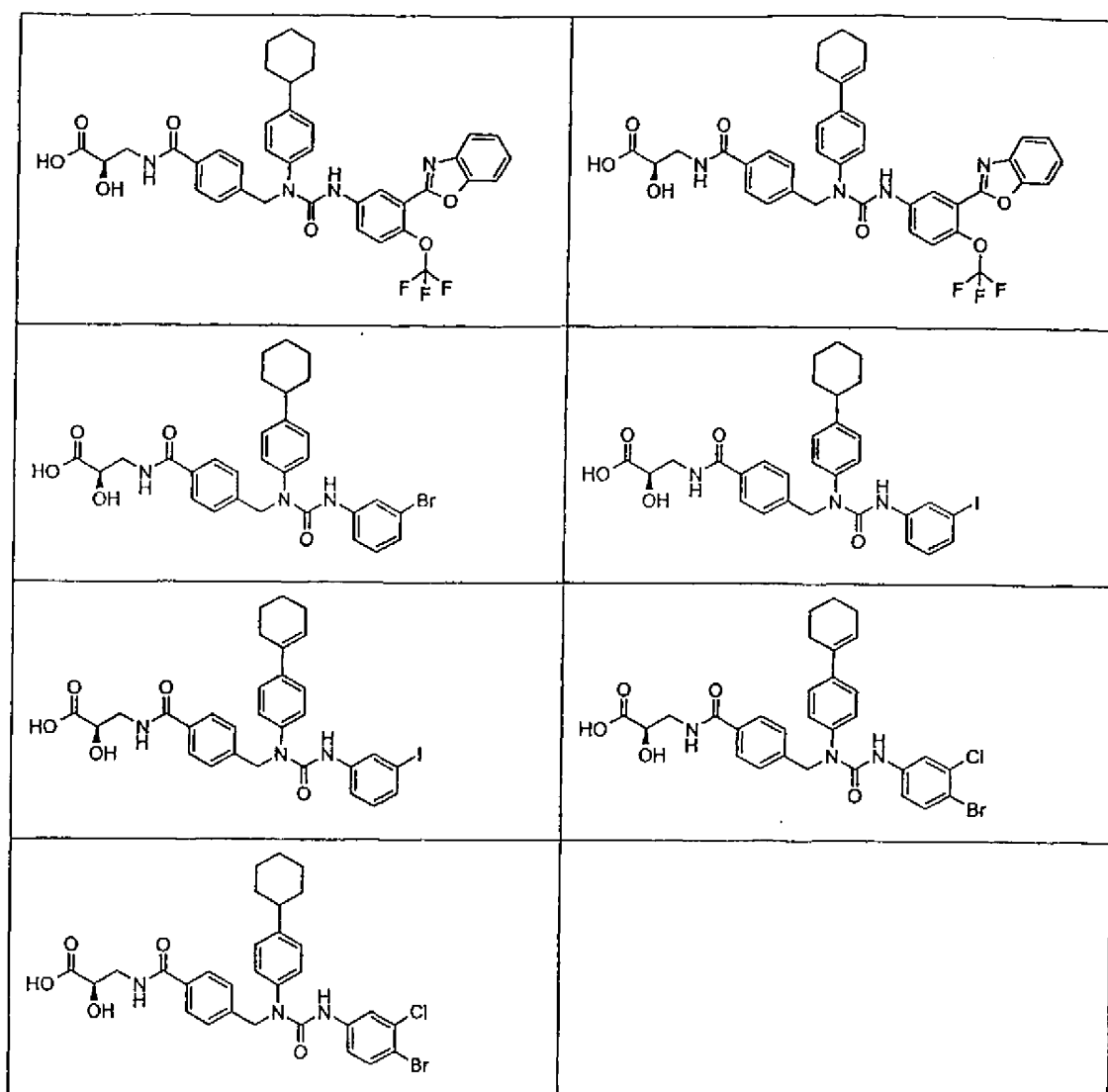
26.02.03

163

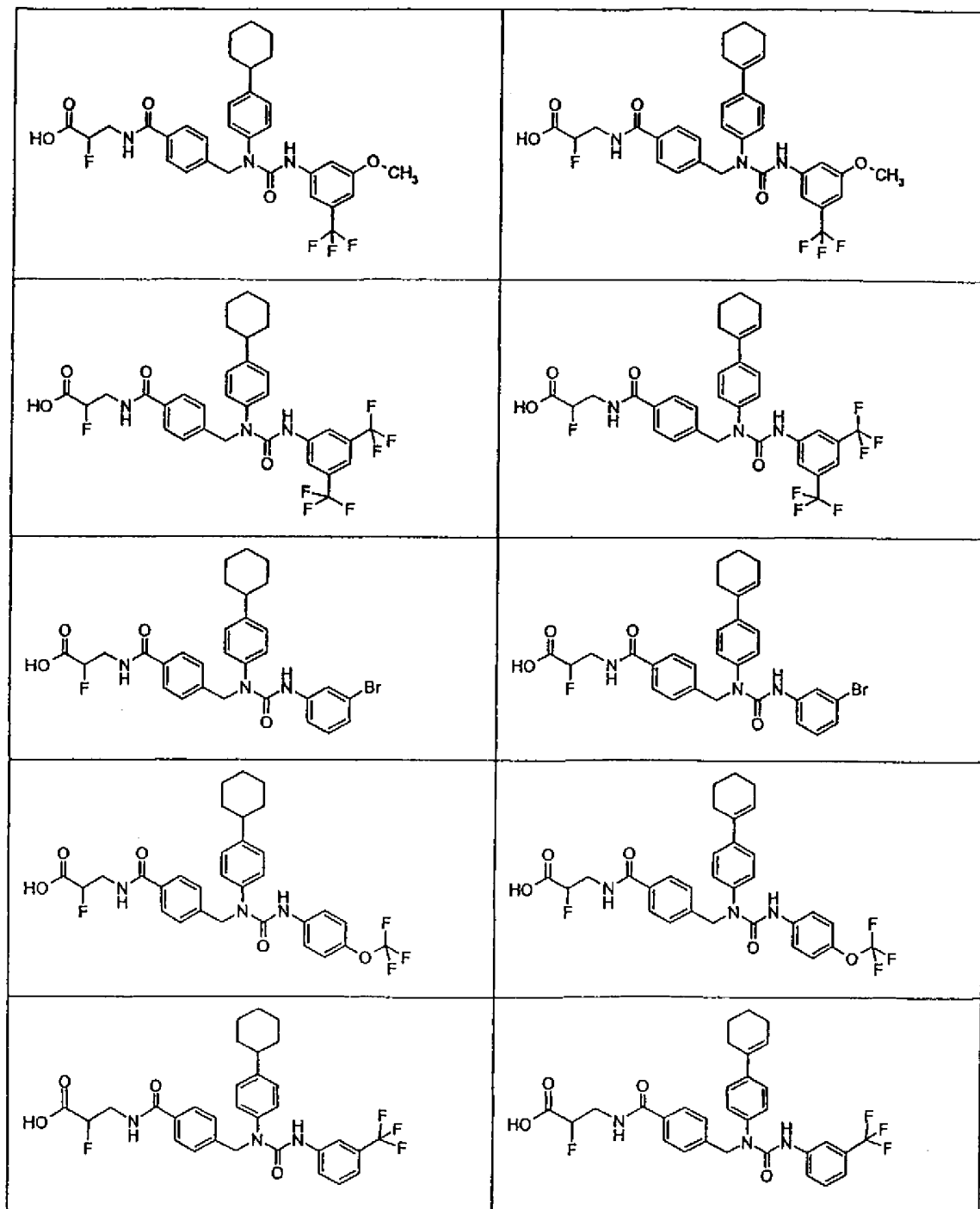


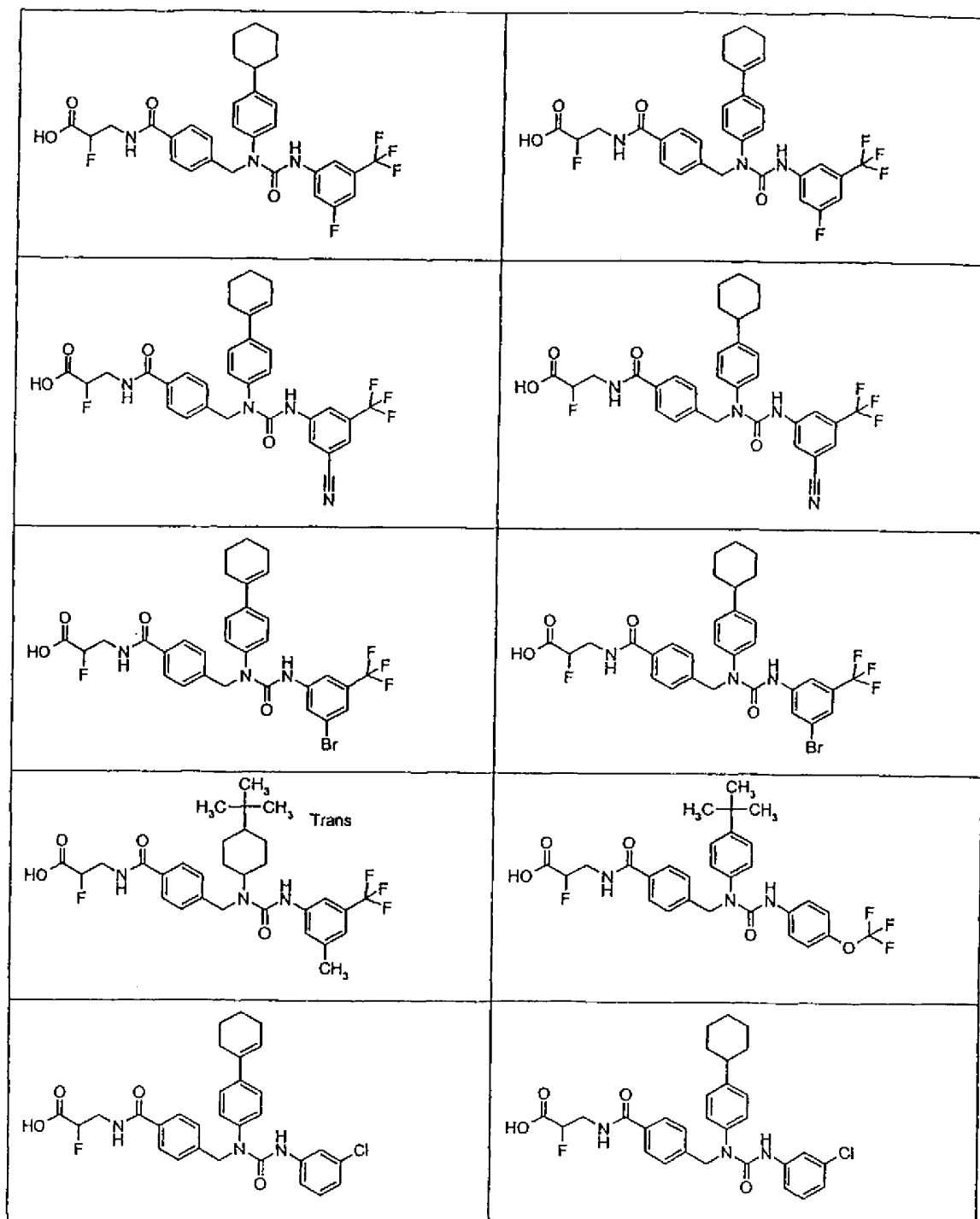
28.02.03

164



Dále, do rozsahu předkládaného vynálezu spadají následující sloučeniny (jako čisté enantiomery nebo jako konfigurace (R) nebo (S) nebo jejich směsi, včetně racemátů) a mohou se připravit podle postupů uvedených ve shora uvedeném popisu:

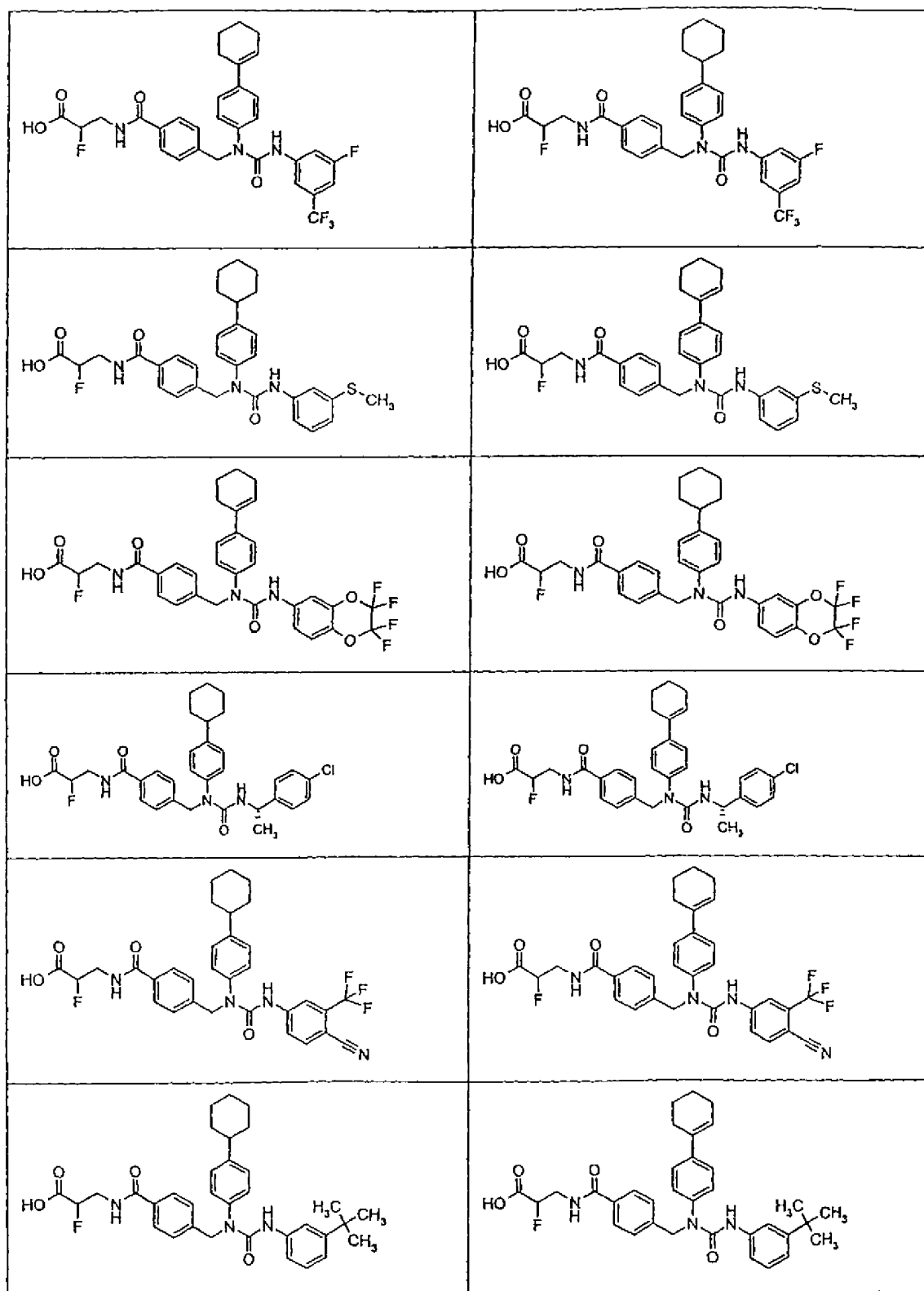


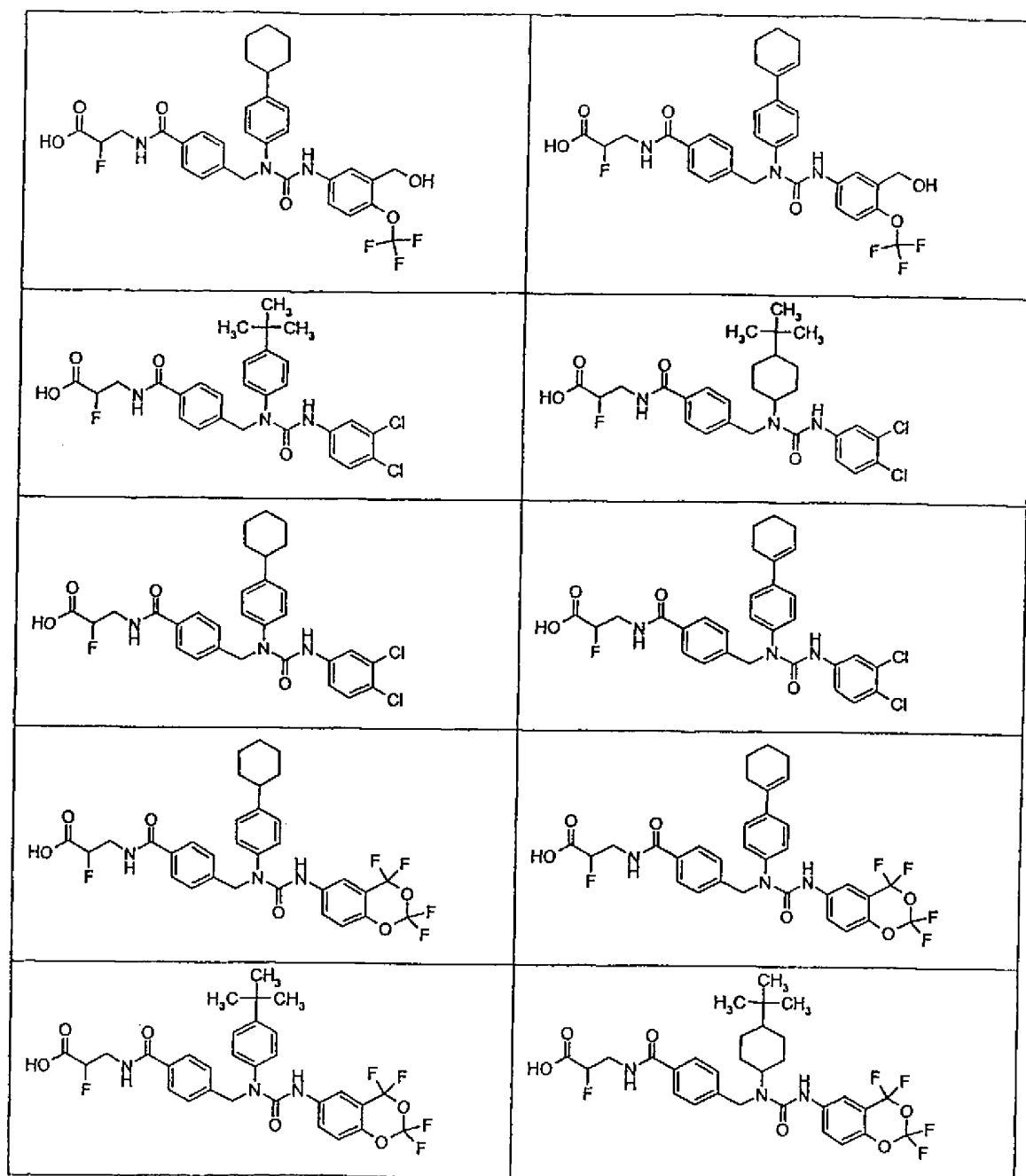


25.02.03

167

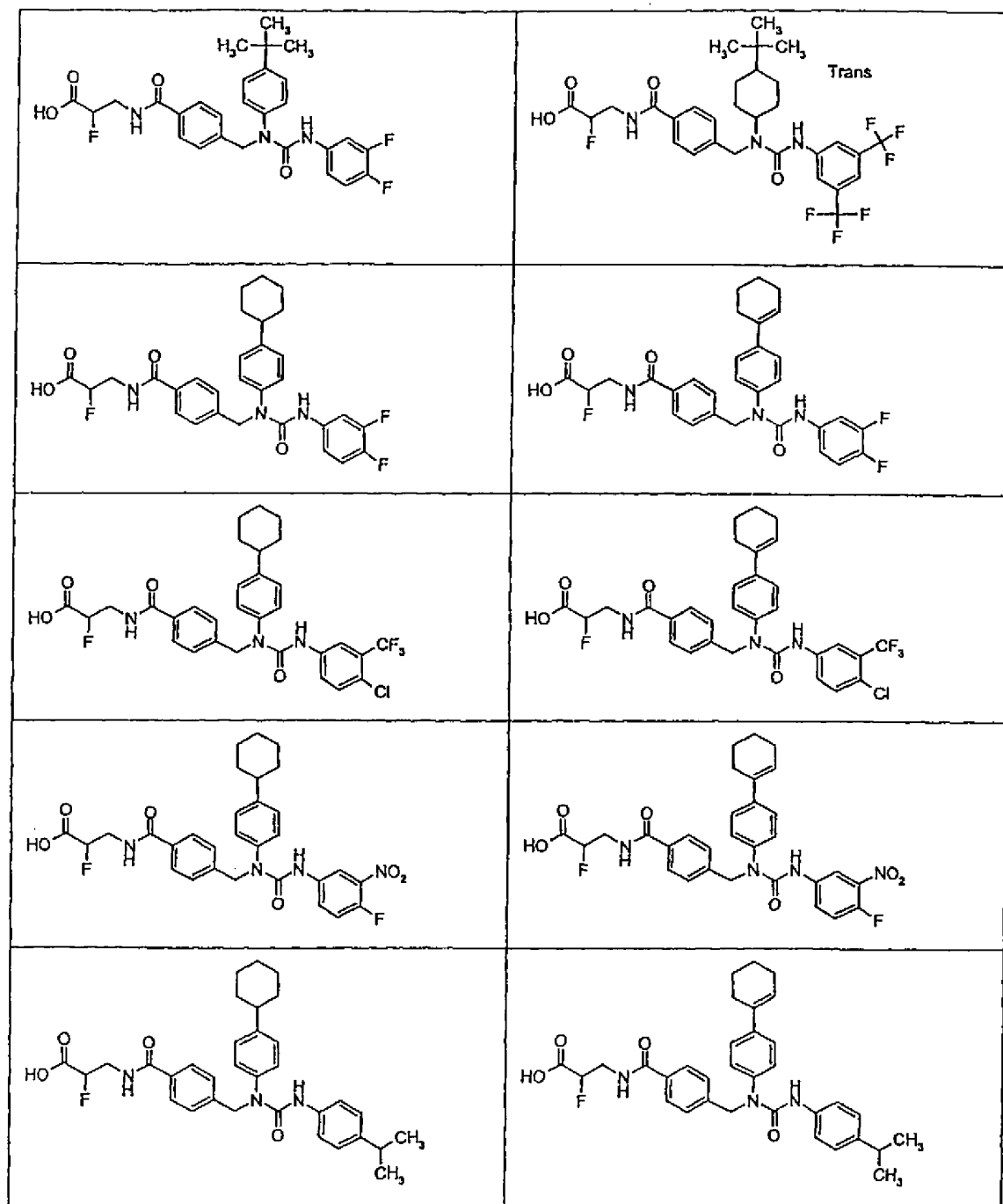
<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2ccc(cc2)C3=CC=CC=C3)c4ccc(cc4)C5=CC=CC=C5</chem>	<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2ccccc2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2ccccc2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>	<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2ccccc2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2ccc(cc2)S(C(F)(F)F)F)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>	<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2ccc(cc2)S(C(F)(F)F)F)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2cc(OC(F)(F)F)cc(S(=O)(=O)C)c2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>	<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2cc(OC(F)(F)F)cc(S(=O)(=O)C)c2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>
<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2cc(C)cc(C)c2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>	<chem>OC(=O)C(F)NC(=O)c1ccc(cc1)CN(C(=O)Nc2cc(Cl)cc(Cl)c2)c3ccc(cc3)C4=CC=CC=C4</chem>





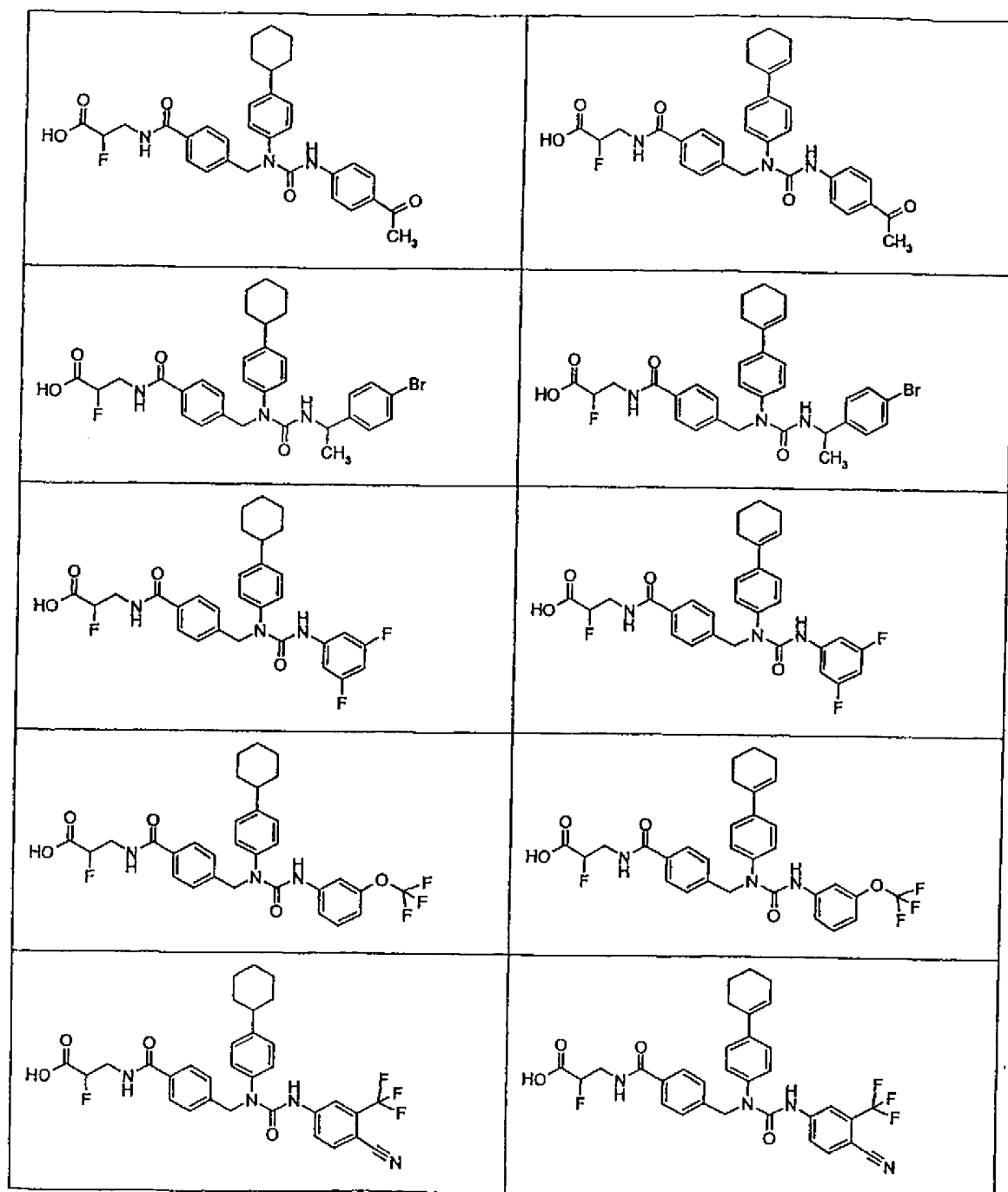
25.02.03

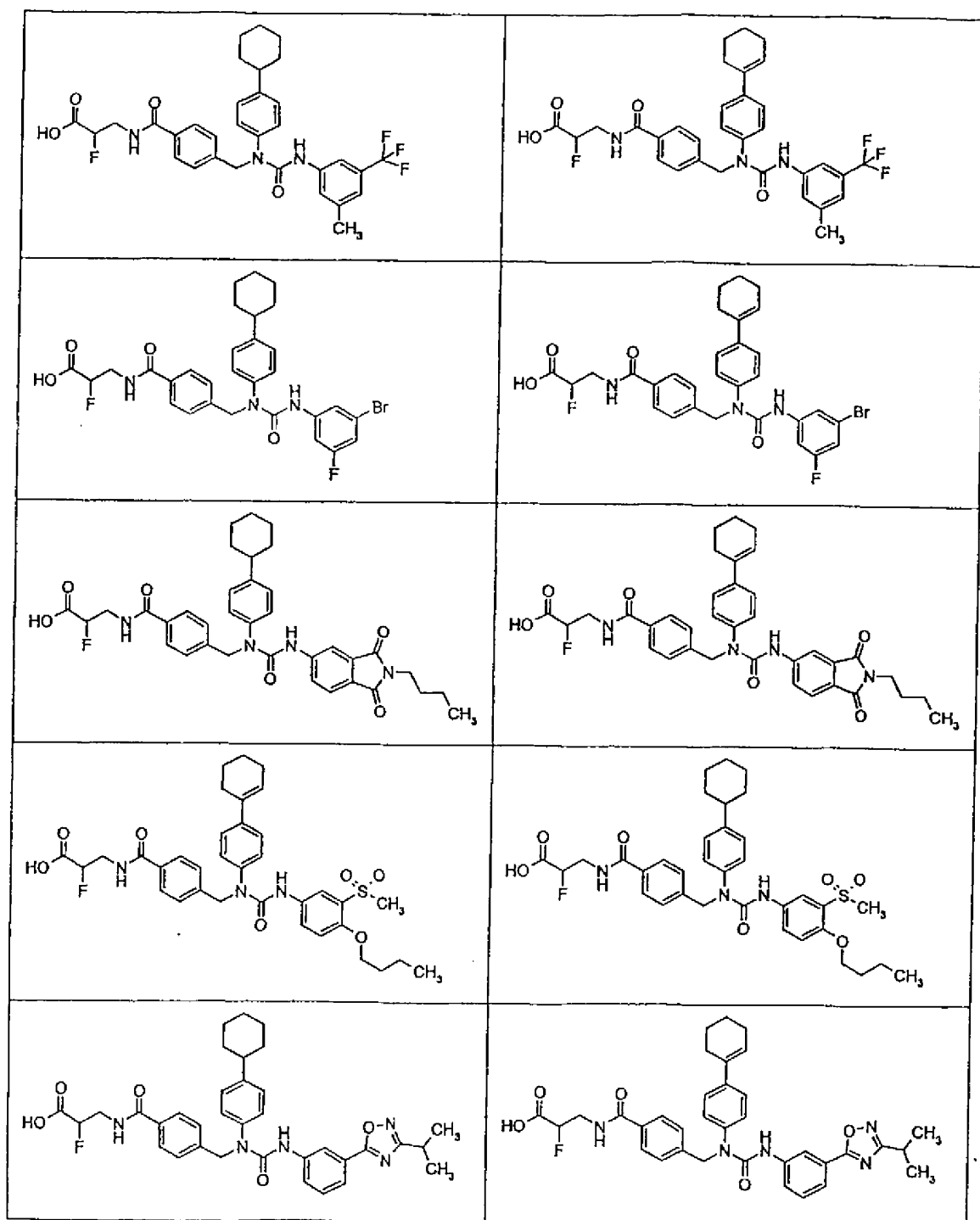
170



28.02.03

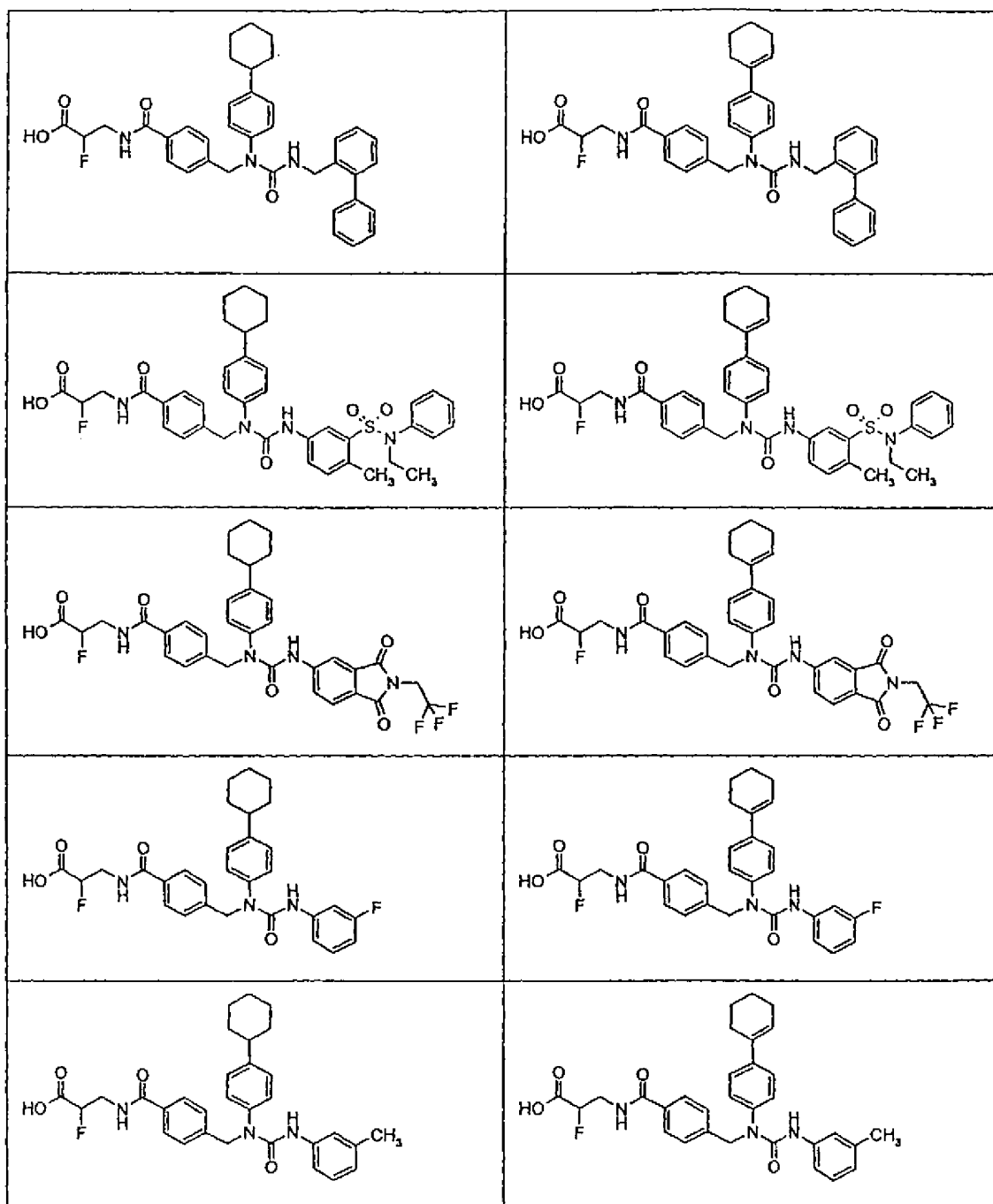
171

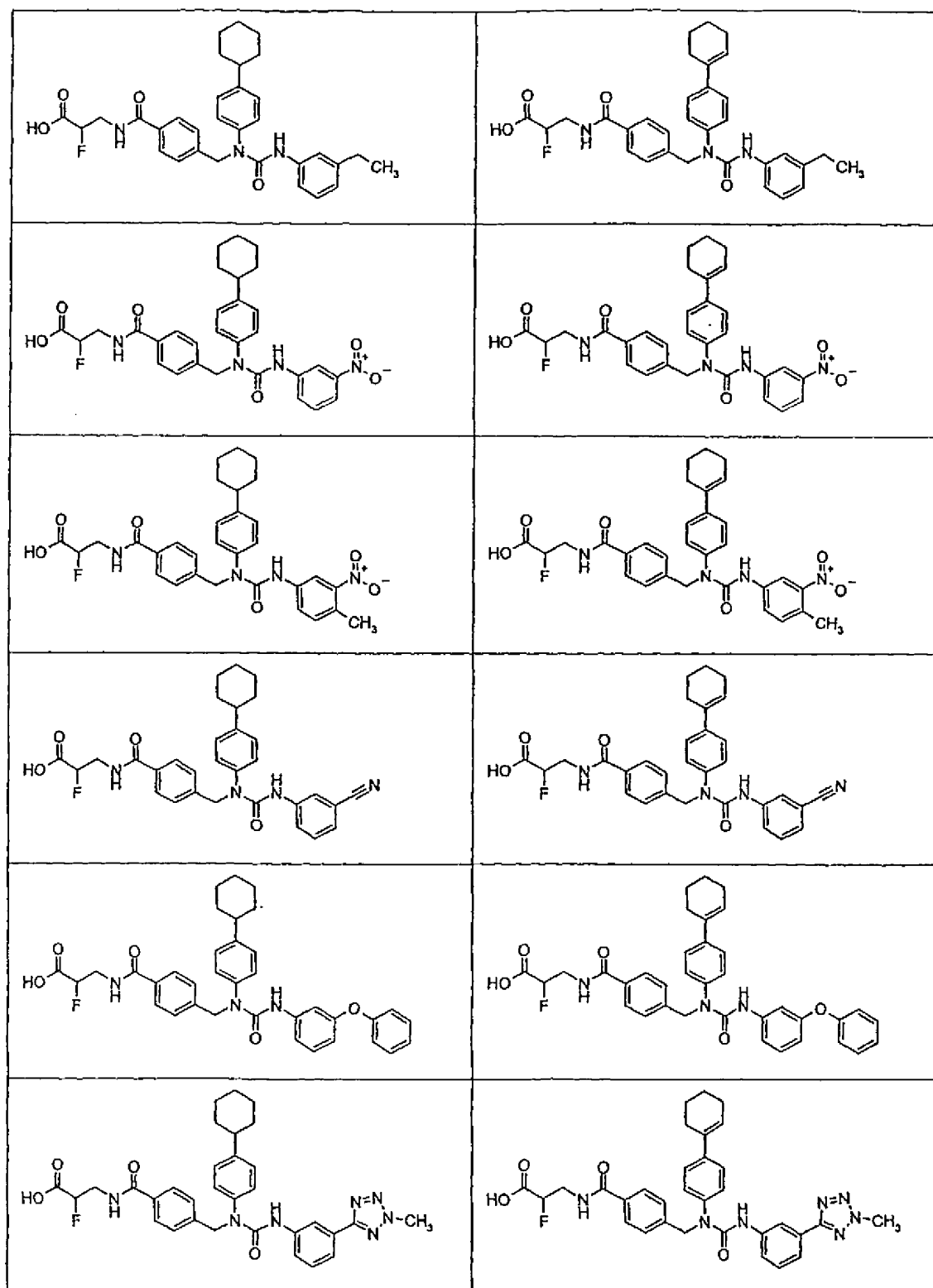




25.02.03

175





Farmakologické metody

V následujícím oddíle jsou popsány vazebné testy a rovněž funkční testy, vhodné pro hodnocení sloučenin, které jsou předmětem předkládaného vynálezu.

Vazba sloučenin na glukagonový receptor byla určována kompetičním testem za pomoci klonovaného lidského glukagonového receptoru.

Antagonismus se byl určován jako schopnost sloučenin inhibovat množství cAMP, vytvářeného v přítomnosti 5 nM glukagonu.

Test vazby glukagonu (I)

Vazba na receptor byla testována za pomoci klonovaného lidského receptoru (Lok a kol., Gene 140, 203-209 (1994)). Receptor vložený do expresního vektoru pLJ6' pomocí restrikčních míst EcoRI/SstI (Lok a kol.) byl exprimován v buněčné linii z ledvin novorozených křečků (A3 BHK 570-25). Klony byly vybírány v přítomnosti 0,5 mg/ml G-418 a byl prokázáno, že jsou stabilní po dobu delší než 40 pasáží. Bylo zjištěno, že K_d je 0,1 nM.

Plazmatické membrány byly připraveny tak, že buňky byly ponechány narůst do souvislého nárůstu, odděleny od povrchu a resuspendovány v chladném pufru (10 mM tris/HCl, pH 7,4, obsahující 30 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol, 5 mg/ml leupeptinu (Sigma), 5 mg/ml pepsatinu (Sigma), 100 mg/ml bacitracinu (Sigma) a 15 mg/ml rekombinantního aprotininu (Novo Nordisk A/S)), homogenizovány dvěma cykly v trvání 10 sekund v homogenizátoru Polytron PT 10-35 (Kinematica) a centrifugovány na vrstvě 41% sacharózy (hmotnost/objem) při 95 000 po dobu 75 minut. Bílá zóna umístěná mezi dvěma vrstvami byla zředěna pufrem a centrifugována při 45 000 po dobu 75 minut. Sraženina obsahující plazmatické membrány byla suspendována v pufru a byla uložena při -80 °C do okamžiku použití.

Glukagon byl jódován pomocí metody s chloraminem (Hunter a Greenwood, Nature 1994, 495 (1962)) a čištěn pomocí aniontové výměnné chromatografie (Jørgensen a

kol., *Hormone and Metab. Res.*, 4, 223-224 (1972). Specifická aktivita v den jódování byla $460 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$. radioaktivní indikátor byl uložen v alikvotech při -18°C a byl použit bezprostředně po rozmražení.

Vazebné testy byly provedeny ve třech paralelách na filtračních mikrotitračních destičkách (MADV N65, Millipore). Pufr použitý v tomto testu byl 50 mM HEPES, 5 mM EGTA, 5 mM MgCl_2 , 0,005% Tween 20, pH 7,4. Glukagon byl rozpuštěn v 0,05 HCl, bylo přidáno stejné množství (hmotnost) HSA a za mrazu vysušen. V den použití byl rozpuštěn ve vodě a zředěn v pufru na požadovanou koncentraci.

Testované sloučeniny byly rozpuštěny a zředěny v DMSO. Do každé jamky bylo přidáno 140 μl pufru, 25 μl glukagonu nebo pufru a 10 μl DMSO nebo testované sloučeniny. Radioaktivní indikátor (50 000 cpm) byl zředěn v pufru a do každé jamky byl přidán v objemu 25 μl . Poté bylo 1 až 4 μl čerstvě rozmraženého proteinu plazmatické membrány zředěno v pufru a přidáno do každé jamky v alikvotech 25 μl . Plotny byly inkubovány při 30°C po dobu 2 hodin. Nespecifická vazba byla určována pomocí 10^{-6} M glukagonu. Vázaný radioaktivní indikátor a nevázaný radioaktivní indikátor byly poté odděleny vakuovou filtrací (Millipore vacuum manifold). Plotny byly poté promyty pomocí 2 x 100 μl pufru/jamku. Plotny byly sušeny na vzduchu po dobu několika hodin a potom byly filtry odděleny z destiček pomocí děrovače Millipore. Radioaktivita na filtrech byla měřena pomocí měřiče záření gama.

Funkční test (I)

Funkční test byl proveden v 96jamkových mikrotitračních destičkách (destičky pro pěstování tkáňových kultur, Nunc). Výsledné koncentrace pufru použitého v testu byly 50 mM tris/HCl, 1 mM EGTA, 1,5 mM MgSO_4 , 1,7 mM ATP, 20 μM GTP, 2 mM IBMX, 0,02 % Tween 20 a 0,1 % lidský sérum albumin. pH bylo 7,4. Glukagon a předpokládaný antagonisty byly přidány v alikvotech 35 μl , zředěné v 50 mM tris/HCl, 1 mM EGTA, 1,85 mM MgSO_4 , 0,0222 % Tween 20 a 0,111 % lidský sérum albumin, pH 7,4. bylo přidáno 20 μl 50 mM tris/HCl, 1 mM EGTA, 1,5 mM MgSO_4 , 11,8 mM ATP, 0,14 mM GTP, 14 mM IBMX a 0,1 % lidský sérum albumin, pH 7,4. GTP byl rozpuštěn bezprostředně před testem.

Bylo přidáno 50 μ l obsahujících 5 μ g proteinu plazmatické membrány v pufru obsahujícím Tris/HCl, EGTA, $MgSO_4$, lidský sérum albumin (skutečné koncentrace závisely na koncentraci proteinu v uložených plazmatických membránách).

Test byl prováděn v celkovém objemu 140 μ l. Testovaná směs byla inkubována po dobu 2 hodin při 37 °C za stálého třepání. Reakce byla zakončena přidáním 0,25 μ l 0,5 N HCl. Množství cAMP bylo měřeno za použití scintilační soupravy Amersham.

Test vazby glukagonu (II)

Buňky linie BHK (buněčná linie z ledvin novorozených křečků) byla transfekována lidským glukagonovým receptorem a byl připraven preparát buněčných membrán. Membrány se vážou na perličky SPA s navázaným aglutinem z pšeničných klíčků, které obsahují scintilační činidlo (WGA perličky) (Amersham). ^{125}I -glukagon, vázaný na lidský glukagonový receptor na membránách vybuzuje scintilační činidlo v perličkách WGA k emisi světla. Glukagon nebo vzorky vázající se na receptor kompetují s ^{125}I -glukagonem.

Všechny kroky při přípravě membrán byly provedeny na ledu nebo při 4 °C. Buňky BHK byly sebrány a centrifugovány. Sediment byl resuspendován v homogenizačním pufru (25 mM HEPES pH = 7,4, 2,5 mM $CaCl_2$, 1,0 mM $MgCl_2$, 250 mg/l bacitracin), homogenizován dvěma cykly v trvání 10 sekund v homogenizátoru Polytron 10-35 (Kinematica) a poté bylo přidáno stejné množství homogenizačního pufru, jaké bylo použito pro resuspendování. Po odstředění (15 minut při 2000 g) byl supernatant přenesen do vychlazených centrifugačních zkumavek a odstředován po dobu 45 minut při 40 000 g. Sediment byl suspendován v homogenizačním pufru, byl homogenizován dvěma cykly v trvání 10 sekund (Polytron) a byl přidán další homogenizační pufr. Suspenze byla centrifugována po dobu 45 minut při 40 000 g a sediment byl suspendován v pufru pro resuspendování (25 mM HEPES pH 7,4, 2,5 mM $CaCl_2$, 1,0 mM $MgCl_2$) a homogenizován dvěma cykly v trvání 10 sekund (Polytron). Koncentrace proteinu byla obvykle okolo 1,75 mg/ml. byl přidán

stabilizační pufr (25 mM HEPES pH 7,4, 2,5 mM CaCl_2 , 1,0 mM MgCl_2 , 1 % BSA, 500 mg/l bacitracin, 2,5 M sacharóza) a preparát byl uložen při -80°C .

Test vazby glukagonu byl proveden v destičkách „opti“ (polystyrenové mikrotitrační destičky, Packard). Do každé jamky bylo přidáno 50 μl testovacího pufru (25 mM HEPES pH 7,5, 2,5 mM CaCl_2 , 0,003 % Tween-20, 0,005 % bacitracin, 0,05 % azid sodný) a 5 μl glukagonu nebo testované sloučeniny (v DMSO). Do každé jamky bylo poté přidáno 50 μl radioaktivního indikátoru (vepřový glukagon značený ^{125}I , 50 000 cpm) a 50 μl membrán (12,5 μg), obsahující lidský glukagonový receptor. Na závěr bylo do jamky přeneseno 50 μl perliček WGA, obsahujících 1 mg perliček. Destičky opti byly inkubovány po dobu 4 hodin na třepačce a poté v klidu po dobu 8 až 48 hodin. „Opti“ destičky byly odečítány přístrojem Topcounter. Nespecifická vazba byla stanovena pomocí 500 nM glukagonu.

Sloučeniny podle příkladů vykazovaly hodnoty IC_{50} pod 1500 nM a řada z nich pod 250 nM, při testu vazby glukagonu (II).

Test vazby GIP

Buňky linie BHK (buněčná linie z ledvin novorozených křečků) byla transfektována lidským glukagonovým receptorem a byl připraven preparát buněčných membrán. Membrány se vážou na perličky SPA s navázaným aglutinem z pšeničných klíčků, které obsahují scintilační činidlo (WGA perličky) (Amersham). ^{125}I -GIP, vázaný na lidský receptor GIP na membránách vybujuje scintilační činidlo v perličkách WGA k emisi světla. GIP nebo vzorky vázající se na receptor kompetují s ^{125}I -GIP

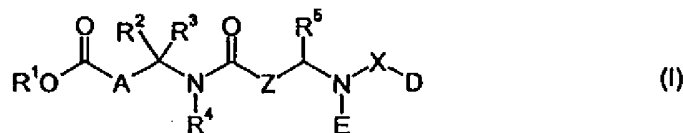
Všechny kroky při přípravě membrán byly provedeny na ledu nebo při 4°C . Buňky BHK byly sebrány a centrifugovány. Sediment byl resuspendován v homogenizačním pufru (25 mM HEPES pH = 7,4, 2,5 mM CaCl_2 , 1,0 mM MgCl_2 , 250 mg/l bacitracin), homogenizován dvěma cykly v trvání 10 sekund v homogenizátoru Polytron 10-35 (Kinematica) a poté bylo přidáno stejné množství homogenizačního pufru, jaké bylo použito pro resuspendování. Po odstředění (15 minut při 2000 g) byl supernatant přenesen do vychlazených centrifugačních zkumavek a odstřeďován po dobu 45

minut při 40 000 g. Sediment byl suspendován v homogenizačním pufru, byl homogenizován dvěma cykly v trvání 10 sekund (Polytron) a byl přidán další homogenizační pufr. Suspenze byla centrifugována po dobu 45 minut při 40 000 g a sediment byl suspendován v pufru pro resuspendování (25 mM HEPES pH 7,4, 2,5 mM CaCl_2 , 1,0 mM MgCl_2) a homogenizován dvěma cykly v trvání 10 sekund (Polytron). Koncentrace proteinu byla obvykle okolo 1,75 mg/ml. byl přidán stabilizační pufr (25 mM HEPES pH 7,4, 2,5 mM CaCl_2 , 1,0 mM MgCl_2 , 1 % BSA, 500 mg/l bacitracin, 2,5 M sacharóza) a preparát byl uložen při -80°C .

Test vazby GIP byl proveden v destičkách „opti“ (polystyrenové mikrotitrační destičky, Packard). Do každé jamky bylo přidáno 50 μl testovacího pufru (25 mM HEPES pH 7,5, 2,5 mM CaCl_2 , 0,003 % Tween-20, 0,005 % bacitracin, 0,05 % azid sodný) a 5 μl GIP nebo testované sloučeniny (v DMSO). Do každé jamky bylo poté přidáno 50 μl radioaktivního indikátoru (vepřový GIP značený ^{125}I , 50 000 cpm) a 50 μl membrán (12,5 μg), obsahující lidský receptor GIP. Na závěr bylo do jamky přeneseno 50 μl perliček WGA, obsahujících 1 mg perliček. Destičky opti byly inkubovány po dobu 4 hodin na třepačce a poté v klidu po dobu 8 až 48 hodin. „Opti“ destičky byly odečítány přístrojem Topcounter. Nespecifická vazba byla stanovena pomocí 500 nM GIP.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I:



kde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

A je $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OR}^6)-$ nebo $-\text{CHF}-$,

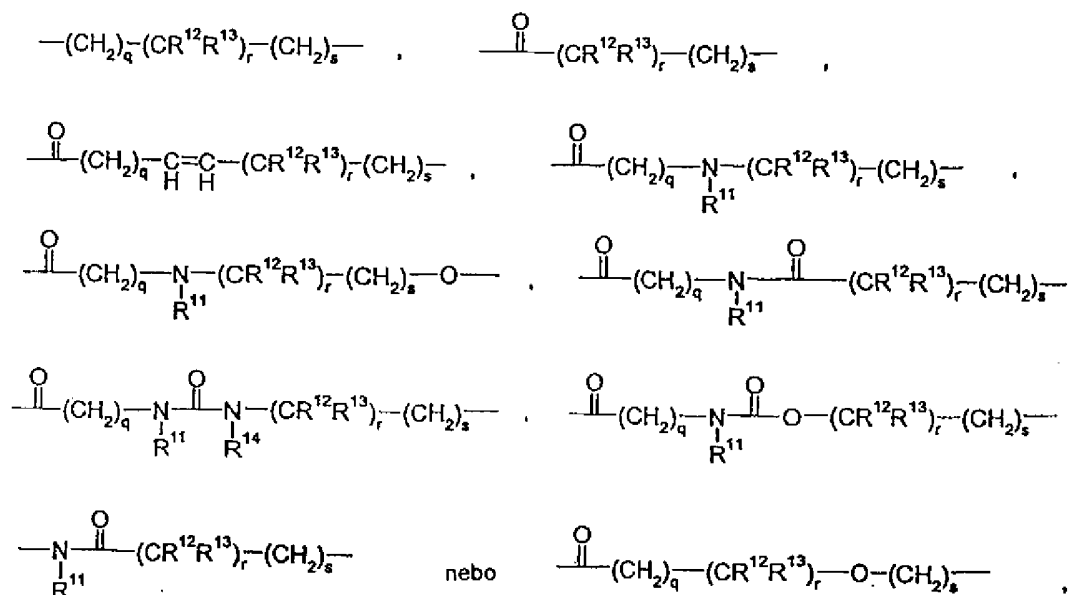
kde R^6 je vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

Z je arylen nebo dvojmocný radikál, odvozený od 5 nebo 6 členného heteroaromatického kruhu, obsahujícího 1 nebo 2 heteroatomy, vybrané z dusíku, kyslíku a síry,

kteřé mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami R^7 a R^8 vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ a C_{1-6} alkylu,

kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

X je



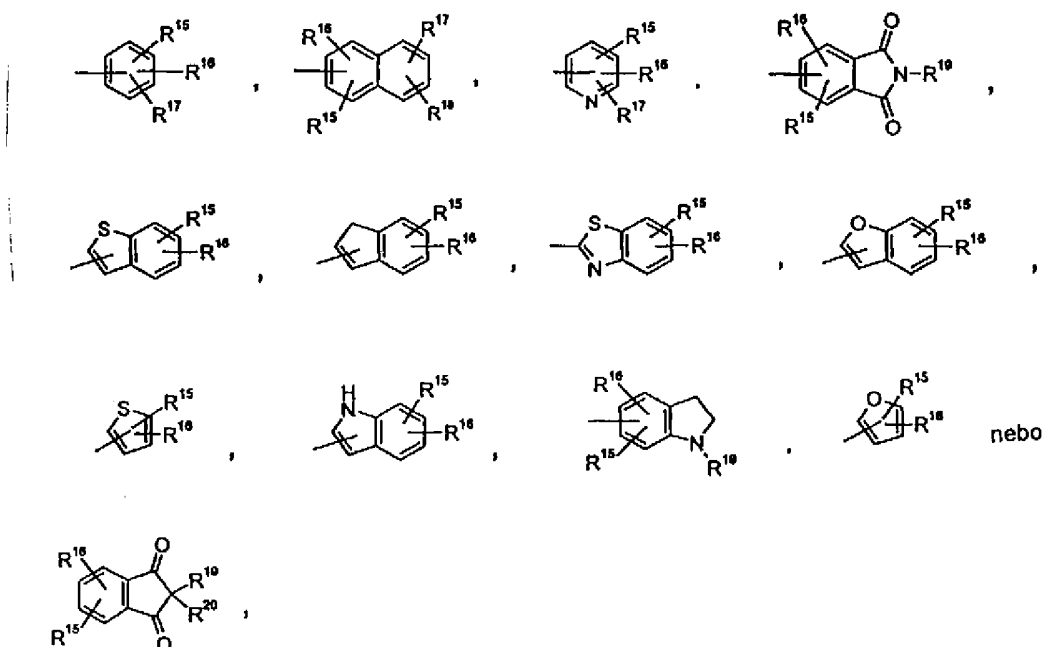
kde

r je 0 nebo 1,

q a s jsou nezávisle 0, 1, 2 nebo 3,

R^{11} , R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl,

D je



kde

R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty
vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR²¹, -NR²¹R²² a
 C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl, heterocyklyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl,
 C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cykloalkyloxy, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkylthio,
 C_{3-8} -cykloalkylthio, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkynyl,
 C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{4-8} -cykloalkenyl-
 C_{2-6} -alkynyl, heterocyklyl- C_{1-6} -alkyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkenyl, heterocyklyl- C_{2-6} -
-alkynyl, aryl, aryloxy, aryloxykarbonyl, aroyl, aryl- C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkyl,
aryl- C_{2-6} -alkenyl, aryl- C_{2-6} -alkynyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl-
- C_{2-6} -alkenyl nebo heteroaryl- C_{2-6} -alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více
substituenty vybranými z halogenu, -C(O)OR²¹, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂,
-OR²¹, -NR²¹R²² a C_{1-6} -alkylu,

kde R²¹ a R²² jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R²¹ a R²², pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit
společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh,
případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku,
kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R¹⁵ až R²¹, pokud jsou umístěny ve stejných vazebných
polohách mohou spolu tvořit můstek -C(R²³R²⁴)_a-O-(CR²⁵R²⁶)_c-O-,

kde

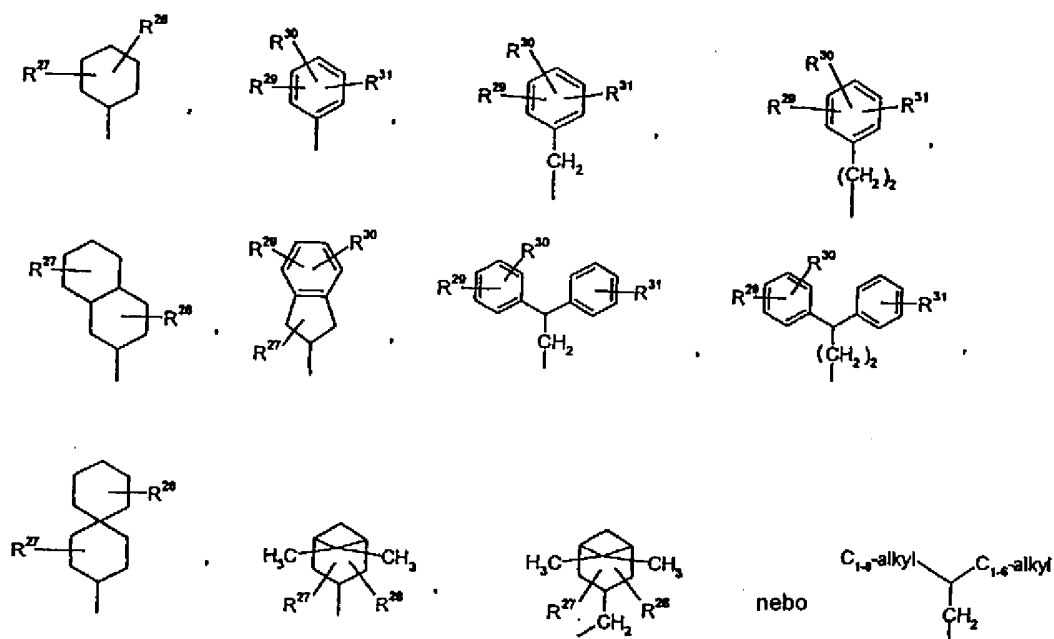
a je 0, 1 nebo 2,

c je 1 nebo 2,

R^{23} , R^{24} , R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo fluor,

R^{19} a R^{20} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl,

E je



kde

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl nebo aryl,

kde arylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OR^{32}$, $-NR^{32}R^{33}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl nebo

R^{32} a R^{33} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{34}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl, heterocyklyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{2-6} -alkynyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{1-6} -alkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkenyl, C_{4-8} -cykloalkenyl- C_{2-6} -alkynyl, heterocyklyl- C_{1-6} -alkyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkenyl, heterocyklyl- C_{2-6} -alkynyl, aryl, aryloxy, aroyl, aryl- C_{1-6} -alkoxy, aryl- C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{2-6} -alkenyl, aryl- C_{2-6} -alkynyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{2-6} -alkenyl nebo heteroaryl- C_{2-6} -alkynyl,

kde cyklické části mohou být případně substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

kde R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl nebo aryl,

nebo R^{34} a R^{35} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby,

nebo dvě ze skupin R^{29} , R^{30} a R^{31} , pokud jsou vázány ke stejnému atomu uhlíku nebo různým atomům uhlíku kruhu mohou spolu tvořit skupinu $-O-(CH_2)_t-CR^{36}R^{37}-$ $(CH_2)_l-O-$, $-(CH_2)_l-CR^{36}R^{37}-(CH_2)_l-$ nebo $-S-(CH_2)_l-CR^{36}R^{37}-(CH_2)_l-S-$,

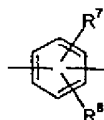
kde

t a l nezávisle jsou 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^{36} a R^{37} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} -alkyl,

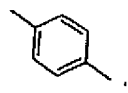
a rovněž jakýkoli její geometrický izomer nebo její tautomerní forma, včetně jejich směsí nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou vodík.
3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde A je skupina $-CHF-$.
4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde A je skupina $-CH(OR^6)-$, kde R^6 má význam definovaný v nároku 1.
5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 4, kde A je $-CH(OH)-$.
6. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde Z je

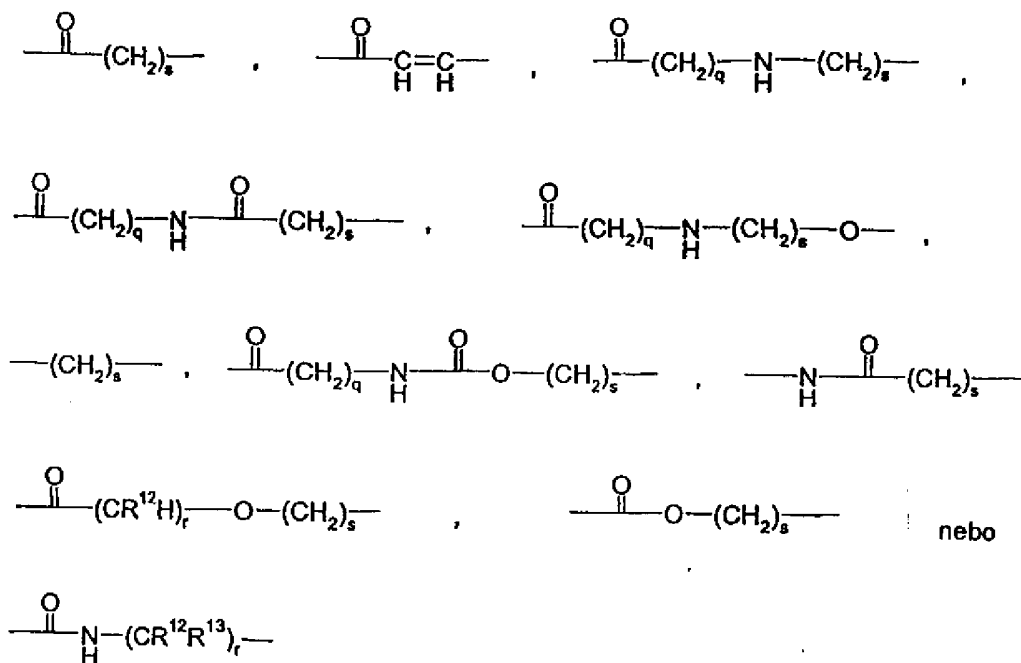


kde R^7 a R^8 mají význam definovaný v nároku 1.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 6, kde Z je



8. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde X je



kde q je 0 nebo 1, r je 0 nebo 1, s je 0, 1 nebo 2, a R^{12} a R^{13} jsou nezávisle vodík nebo C_{1-6} alkyl.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 8, kde X je $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_s-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ nebo $-\text{NHC}(\text{O})-$, kde s je 0 nebo 1.

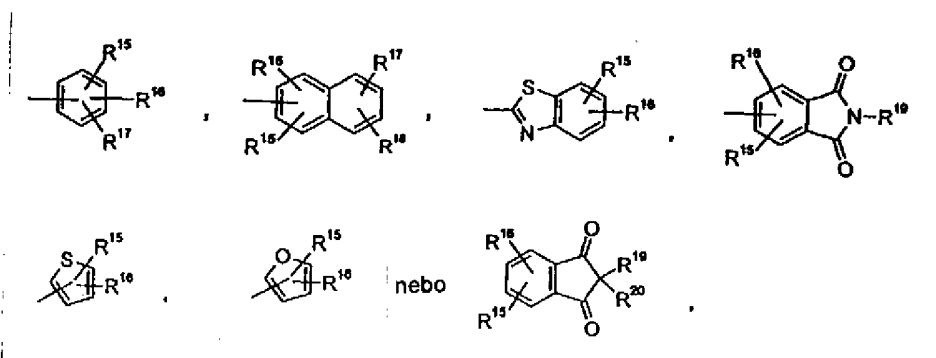
10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 9, kde X je $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_s-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ nebo $-\text{NHC}(\text{O})-$, kde s je 0 nebo 1.

11. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 10, kde X je $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $-\text{NHC}(\text{O})-$,

12. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 11, kde X je $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, nebo $-\text{C}(\text{O})-$.

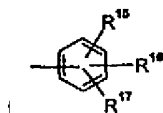
13. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 12, kde X je $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

14. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde D je



kde R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} a R^{20} mají význam definovaný v nároku 1.

15. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 14, kde D je



kde R^{15} , R^{16} a R^{17} mají význam definovaný v nároku 1.

16. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 14 nebo 15, kde jsou R^{15} , R^{16} a R^{17} nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkoxy nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -thioalkyl nebo

aryl, heteroaryl nebo aryloxy, který může být případně substituován s $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, C_{1-6} -alkylem, halogenem nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ nebo

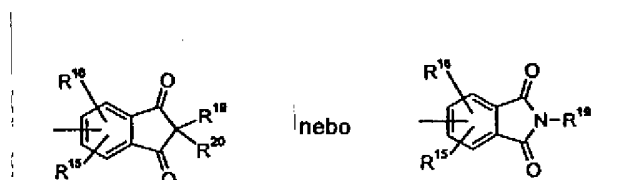
dvě ze skupin R^{15} , R^{16} a R^{17} , které se nacházejí v sousedních polohách spolu tvoří můstek $-(\text{CR}^{23}\text{R}^{24})_a-\text{O}-(\text{CR}^{25}\text{R}^{26})_c-\text{O}-$,

kde R^{21} a R^{22} nezávisle znamenají vodík nebo C_{1-6} -alkyl, přičemž a, c, R^{23} , R^{24} , R^{25} a R^{26} mají význam definovaný v nároku 1.

17. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 16, kde R^{15} , R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vodík, halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃, nebo C_{1-6} -alkoxy, kde R^{15} a R^{16} spolu tvoří můstek -CF₂-O-CF₂-O- a R^{17} je vodík.

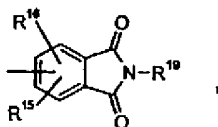
18. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 17, kde R^{15} , R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vodík, halogen, -CN, -CF₃, -OCF₃ nebo C_{1-6} -alkoxyskupina.

19. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 14, kde D je



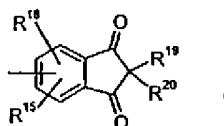
kde R^{15} , R^{16} , R^{19} a R^{20} mají význam definovaný v nároku 1.

20. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 19, kde D je



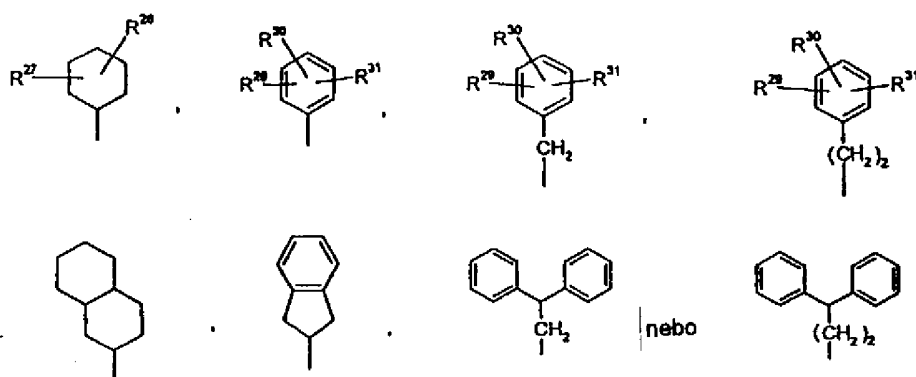
kde R^{15} a R^{16} jsou oba vodík a R^{19} je C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-6} -alkyl.

21. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 19, kde D je



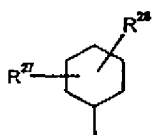
kde R^{15} a R^{16} jsou oba vodík a R^{19} a R^{20} jsou vždy C_{1-6} -alkyl.

22. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoli z předchozích nároků, kde E je



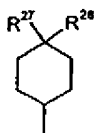
kde R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} a R^{31} mají význam definovaný v nároku 1.

23. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 22, kde E je



kde R^{27} a R^{28} mají význam definovaný v nároku 1.

24. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 23, kde E je



kde R^{27} a R^{28} mají význam definovaný v nároku 1.

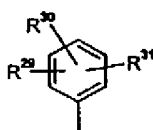
25. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 23 nebo 24, kde R^{27} a R^{28} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, C_{4-8} -cykloalkenyl nebo fenyl, kde fenylová skupina je případně substituována jak je definováno v nároku 1.

26. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 25, kde R^{27} a R^{28} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl.

27. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 26, kde R^{27} je vodík a R^{28} je C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl.

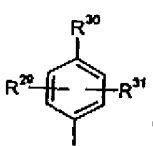
28. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 27, kde R^{27} je vodík a R^{28} je C_{1-6} -alkyl nebo C_{3-8} -cykloalkyl.

29. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 22, kde E je



kde R^{29} , R^{30} a R^{31} mají význam definovaný v nároku 1.

30. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 29, kde E je



kde R^{29} , R^{30} a R^{31} mají význam definovaný v nároku 1.

31. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 29 nebo 30, kde R^{29} , R^{30} a R^{31} jsou nezávisle

vodík, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{SR}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{NR}^{34}\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{34}$,

C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl nebo C_{2-6} -alkynyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ a C_{1-6} -alkylu,

C_{3-8} -cykloalkyl nebo C_{4-8} -cykloalkenyl

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

32. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 31, kde R²⁹, R³⁰ a R³¹ jsou nezávisle

vodík, C₁₋₆-alkoxy, halogen, -CF₃, -OCF₃ nebo -NR³⁴R³⁵, kde R³⁴ a R³⁵ mají význam definovaný v nároku 1 nebo

C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl, které jsou případně substituovány jak je definováno v nároku 1.

33. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 32, kde jsou R²⁹, R³⁰ a R³¹ nezávisle

vodík nebo

C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl, které jsou případně substituovány jak je definováno v nároku 1.

34. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 32, kde R²⁹, R³⁰ a R³¹ jsou nezávisle

vodík nebo

C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

35. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 34, kde R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je odlišný od vodíku.

36. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 34, kde R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

37. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 36, kde R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je C₄₋₈-cykloalkenyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

38. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 37, kde R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je cyklohexenyl,

který může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -OR³⁴, -NR³⁴R³⁵ a C₁₋₆-alkylu,

kde R³⁴ a R³⁵ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl nebo aryl,

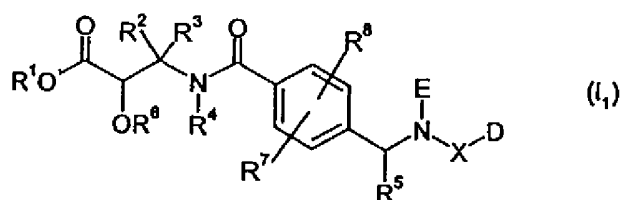
nebo R³⁴ a R³⁵, pokud jsou vázány ke stejnému atomu dusíku mohou tvořit společně s uvedeným atomem dusíku 3 až 8 členný heterocyklický kruh, případně obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry a případně obsahující jednu nebo dvě dvojně vazby.

39. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 37 nebo 38, kde R³⁰ je substituován s jedním C₁₋₆-alkylovým substituentem.

40. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 33, kde R²⁹, R³⁰ a R³¹ jsou nezávisle vodík, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl.

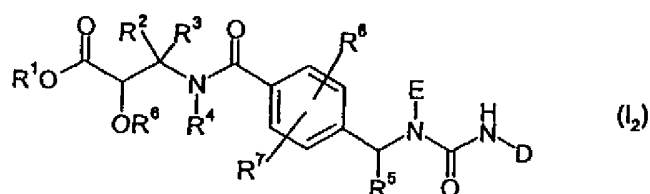
41. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 40, kde R²⁹ a R³¹ jsou oba vodík a R³⁰ je C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl nebo C₄₋₈-cykloalkenyl.

42. Sloučenina obecného vzorce I₁ podle nároku 1:



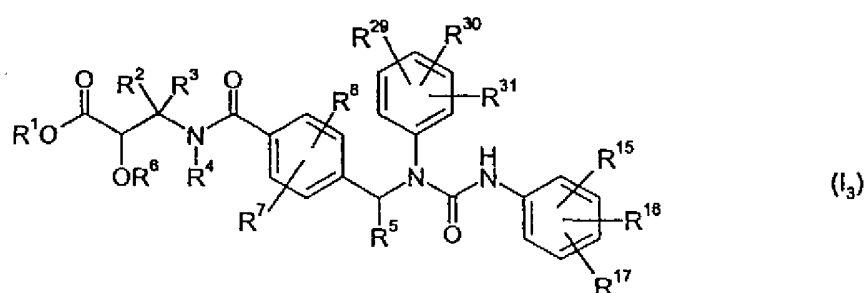
kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, D a E mají význam definovaný v nároku 1 nebo v kterémkoli z předchozích nároků.

43. Sloučenina obecného vzorce I₂ podle nároku 1:



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, D a E mají význam definovaný v nároku 1 nebo v kterémkoli z předchozích nároků.

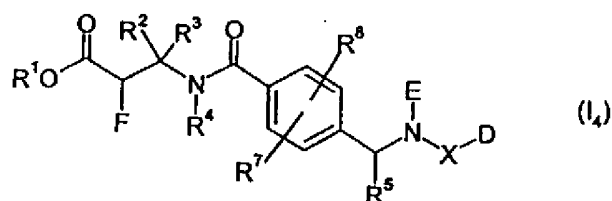
44. Sloučenina obecného vzorce I₃ podle nároku 1:



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁹, R³⁰ a R³¹ mají význam definovaný v nároku 1 nebo kterémkoli z předchozích nároků.

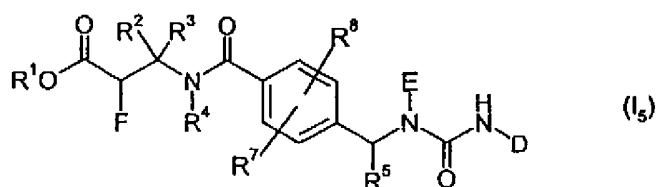
45. Sloučenina obecného vzorce I₁, I₂ a I₃ podle nároku 42, 43 nebo 44, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ jsou vodík.

46. Sloučenina obecného vzorce I₄ podle nároku 1:



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, X, D a E mají význam definovaný v nároku 1 nebo v kterémkoli z předchozích nároků.

47. Sloučenina obecného vzorce I₅ podle nároku 1:



kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, D a E mají význam definovaný v nároku 1 nebo v kterémkoli z předchozích nároků.

48. Sloučenina obecného vzorce I₄ a I₅, podle nároku 46 nebo 47, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷ a R⁸ jsou vodík.

49. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, která má hodnotu IC₅₀ ne větší než 5 μM, jak bylo stanoveno glukagonovou vazebnou zkouškou I nebo glukagonovou vazebnou zkouškou II popsané v tomto dokumentu.

50. Sloučenina podle nároku 49, která má hodnotu IC₅₀ menší než 1 μ, výhodně menší 500 nM a ještě výhodněji menší než 100 nM, jak bylo stanoveno glukagonovou vazebnou zkouškou I nebo glukagonovou vazebnou zkouškou II popsané v tomto dokumentu.

51. Sloučenina podle kteréhokoli z předchozích nároků, která je činidlem užitečným pro léčbu a/nebo prevenci indikace, vybrané ze skupiny, kterou tvoří hyperglykemie, IGT, diabet typu 2, diabet typu 1, dyslipidemie a obesita.

52. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 51, pro použití jako léčivo.
53. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako aktivní látku alespoň jednu sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 51, společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami.
54. Farmaceutický prostředek podle nároku 53 v jednotkové dávkové formě, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje od 0,05 mg do 1000 mg, výhodněji od 0,1 mg do 500 mg a zvláště výhodně od 0,5 mg do 200 mg sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51.
55. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčbu a/nebo prevenci chorob nebo nemocí, kde je antagonistické působení proti glukagonu prospěšné.
56. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci jakýchkoli stavů a nemocí, které jsou zprostředkované glukagonem.
57. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci hyperglykémie.
58. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro snížení krevní glukózy u savců.
59. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci IGT.
60. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci diabetu typu 2.
61. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci vývoje od IGT k diabetu typu 2.

62. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu zpoždění nebo prevenci vývoje od diabetu 2 nevyžadujícího inzulin k diabetu typu 2, který inzulin vyžaduje.

63. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci diabetu typu 1.

64. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci obezity.

65. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 pro přípravu léčiva pro léčbu a/nebo prevenci dyslipidemie.

66. Použití podle kteréhokoli z nároků 55 až 65 v režimu, který zahrnuje léčbu s dalším antidiabetickým činidlem.

67. Použití podle kteréhokoli z nároků 55 až 66 v režimu, který zahrnuje léčbu s dalším činidlem proti obesitě.

68. Použití podle kteréhokoli z nároků 55 až 67 v režimu, který dále zahrnuje léčbu s dalším antihyperlipidemickým činidlem.

69. Použití podle kteréhokoli z nároků 55 až 68 v režimu, který dále zahrnuje léčbu s dalším antihypertenzivním činidlem.

70. Způsob léčení a/nebo prevence nemocí nebo chorob, kde je antagonistické působení proti glukagonu prospěšné, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání subjektu účinného množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 51 nebo farmaceutického prostředku podle nároku 53 nebo 54.

71. Způsob podle nároku 70, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinné množství sloučeniny je v rozsahu od okolo 0,05 g do 2000 mg, výhodněji od 0,1 mg do 1000 mg a zvlášť výhodně od 0,5 mg do 500 mg denně.