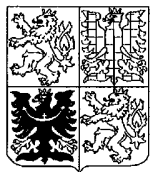


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 03.06.1999
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.06.1998
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/090492
(33) Země priority: US
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.06.2001
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: PCT/US99/12312
(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/62904

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4497

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/02
C 07 D 217/00
C 07 D 215/00
C 07 D 401/00
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47
A 61 P 7/02

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.,
Collegeville, PA, US;

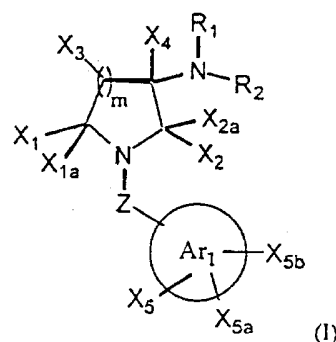
(72) Původce:
Choi-Sledeski Yong Mi, Collegeville, PA, US;
Pauls Heinz W., Collegeville, PA, US;
Barton Jeffrey N., Philadelphia, PA, US;
Ewing William R., Downingtown, PA, US;
Green Daniel M., Ambler, PA, US;
Becker Michael R., Norristown, PA, US;
Gong Yong, Norristown, PA, US;
Levell Julian, Royersford, PA, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Sulfonyl- nebo sulfonylamino-N-
(heteroaralkyl)azaheterocyklylamidoderiváty a
farmaceutický prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, které mají vhodnou farmakologickou aktivitu a jsou tedy vhodné pro přípravu farmaceutických kompozic a používají se pro léčení pacientů trpících určitými onemocněními. Přesněji se popisují inhibitory aktivity faktoru Xa. Vynález zahrnuje sloučeniny vzorce I, kompozice obsahující sloučeniny vzorce I a jejich použití pro léčení pacienta trpícího fyziologickým stavem, který se může zlepšit podáváním inhibitoru aktivity faktoru Xa.



Sulfonyl- nebo sulfonylamino-N-(heteroarylalkyl)azaheterocyklylamidoderiváty a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Sloučeniny vzorce I mají výhodnou farmakologickou aktivitu a jsou tedy vhodné jako aktivní látky ve farmaceutických kompozicích a používají se pro léčení pacientů trpících určitými onemocněními. Přesněji jsou tyto látky inhibitory faktoru Xa. Předkládaný vynález se týká sloučenin vzorce I, kompozic obsahujících sloučeniny vzorce I a jejich použití pro léčení pacientů trpících onemocněními, která se mohou zmírnit podáváním inhibitoru faktoru Xa.

Dosavadní stav techniky

Faktor Xa je předposledním enzymem v koagulační kaskádě. Volný faktor Xa a faktor Xa obsažený v prothrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) se inhibují sloučeninami vzorce I. Inhibice faktoru Xa se dosáhne přímým vznikem komplexu mezi inhibitorem a enzymem a proto je nezávislá na plazmovém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice faktoru Xa se dosáhne podáváním sloučenin buď orální cestou, pomocí nepřetržité nitrožilní infuze, podáním nitrožilního bolu nebo jakýmkoli jiným parenterálním způsobem tak, že se požadovaným způsobem preventivně ovlivní vznik thrombinu z prothrombinu vyvolaný faktorem Xa.

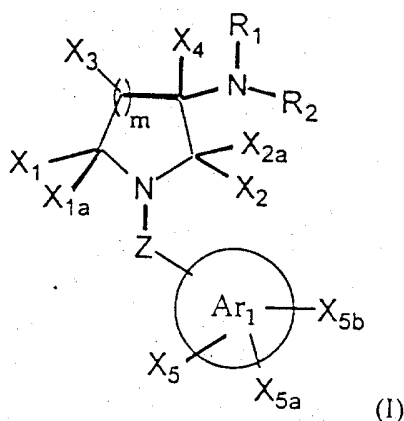
Antikoagulační terapie se používá pro léčení a profylaxi různých thrombotických stavů jak žilního, tak tepenného systému. V tepenném systému abnormální vznik thrombu primárně souvisí s věnčitými tepnami, mozkovým a periferním cévním systémem. Mezi onemocnění související s thrombotickou okluzí těchto cév principiálně patří akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní

angina, thromboembolismus, akutní ucpání cév spojené s thrombolytickou léčbou a perkutánní transluminální angioplastikou věnčitých tepen (PTCA), přechodný ischemický záchvat, mrtvice, přerušované kulhání a štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých (CAGB) nebo periferních tepen. Chronická antiokoagulační terapie může být také výhodná při prevenci lumenálního zúžení cév (restenozy), ke kterému často dochází po PTCA a CAGB a při udržování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta. Pokud jde o žilní systém, dochází k patologickému vzniku thrombu často u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle (hluboká žilní trombóza, DVT). DVT potom způsobuje dispozici pacienta k vyššímu riziku plicního thromboembolismu. Systémová, roztroušená nitrocévní koagulopathie (DIC) se obecně vyskytuje v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, čímž dojde ke vzniku uzávěrů v mikrocévních systémech určitých orgánů, které ohrožují život.

Reprezentativní indikace diskutované výše zahrnují některé (ale ne všechny), možné klinické situace, které je možné léčit pomocí antikoagulační terapie. Odborníkům pracujícím v této oblasti jsou zřejmé okolnosti, které vyžadují buď akutní nebo profylaktickou antokoagulační terapii.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin vzorce I popsaných níže a také jejich farmaceutického použití pro léčení pacientů trpících fyziologickou poruchou, kterou je možné modulovat inhibicí aktivity faktoru Xa:



kde Ar_1 je monocyklická heteroarylová skupina obsahující nejméně jeden atom dusíku nebo bicyklická heteroarylová skupina, která obsahuje první nejbližší kruh, který je vázaný k Z a kruh vzdálenější od prvního kruhu, kdy tento vzdálenější kruh obsahuje nejméně jeden atom dusíku;

Z je alkylenylová skupina, skupina $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}'-(\text{CH}_2)_s$, skupina $-(\text{CH}_2)_s\text{R}'\text{NC}(\text{O})(\text{CH}_2)_r-$, skupina $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'-(\text{CH}_2)_s-$ nebo skupina $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}'-(\text{CH}_2)_r-$;

R_1 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná alkenylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, $\text{R}'\text{O}(\text{CH}_2)_x-$, skupina $\text{R}'\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_x-$, skupina $\text{R}'\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NC}(\text{O})(\text{CH}_2)_x-$ nebo $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}(\text{CH}_2)_x-$;

R' a R'' jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

R_2 je atom vodíku, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popří-

padě substituovaná arylalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, skupina $R_3R_4NC(O)(CH_2)_x-$, skupina $R_3S(O)_p-$ nebo skupina $R_3R_4NS(O)_p-$;

R_3 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, nebo R_1 a R_3 společně se skupinou $-N-S(O)_p-$ nebo skupinou $-N-S(O)_p-NR_4-$ prostřednictvím kterých jsou R_1 a R_3 spojeny, tvoří pětičlennou až sedmičlennou popřípadě substituovanou heterocyklylovou skupinu; a

R_4 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo R_3 a R_4 společně s atomem dusíku, kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří popřípadě substituovanou čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu;

X_1 a X_{1a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo X_1 a X_{1a} společně tvoří oxoskupinu;

X_2 a X_{2a} jsou atom vodíku nebo společně tvoří oxoskupinu;

X_1 je atom vodíku, hydroxylová skupina, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo X_1 a jedna ze skupin X_1 a X_{1a} společně tvoří čtyřčlennou až sedmičlennou cykloalkylovou skupinu;

X_1 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, nebo hydroxyalkylová skupina;

X_5 , X_{5a} a X_{5b} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R_5R_6N- , skupina (hydroxy)HN-, skupina (alkoxy)HN-, nebo skupina (amino)HN-, skupina R_7O- , skupina R_5R_6NCO- , skupina $R_5R_6NSO_2-$, skupina R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina a skupina $R_8(O)C(CH_2)_q-$ a kde

Ar_1

je bicyklická heteroarylová skupina, jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituent, který je v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu

Ar_1

a je vybrán ze skupiny, kte-

rou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina a skupina H_2N- , (popřípadě substituovaná nižší alkyl)HN (hydroxy)HN-, (alkoxy)HN-, nebo (amino)HN-;

Y a Y' jsou nezávisle atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo

Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku, prostřednictvím kterého jsou spojeny, tvoří čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu;

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, nebo jedna ze skupin R_5 a R_6 je atom vodíku a druhá ze skupin R_5 a R_6 je skupina $R_8(O)CCH_2-$ nebo nižší acylová skupina;

R_7 je atom vodíku, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, nižší acylová skupina nebo skupina $R_8(O)CCH_2-$;

R_8 je atom vodíku, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, alkoxy skupina nebo hydroxylová skupina;

m je 0, 1, 2 nebo 3;

p a r jsou nezávisle na sobě 1 nebo 2;

q je 0 nebo 1,

s je 0, 1 nebo 2; a

x je 1, 2, 3, 4, nebo 5, nebo

jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich N-oxidů, jejich hydrátů nebo jejich solvátů.

Podrobný popis vynálezu

Pokud není uvedeno jinak, mají termíny používané v popise předkládaného vynálezu následující významy:

Definice

„Pacient“ znamená člověka a další savce.

„Alkylová skupina“ je alifatická uhlovodíková skupina, která může obsahovat přímý nebo rozvětvený řetězec obsahující 1 až 20 atomů uhlíku. Výhodná alkylová skupina obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že jedna nebo více

nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina je připojeno k lineárnímu alkylovému řetězci. „Nižší alkylová skupina“ je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která může být přímá nebo rozvětvená. Alkylová skupina může být substituovaná jedním nebo více „substituenty alkylové skupiny“, které mohou být stejné nebo různé a patří mezi ně atom halogenu, cykloalkylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, aryloxyskupina, heteroaryloxyskupina, aminoskupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, heteroarylalkyloxykarbonylová skupina nebo skupina $R_9R_{10}NCO-$, kde R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo R_9 a R_{10} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu. Mezi příklady patří methylová skupina, trifluormethylová skupina, cyklopropylmethylová skupina, cyklopentylmethylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina, n-butylová skupina, t-butylová skupina, n-pentylová skupina, 3-pentylová skupina, methoxyethylová skupina, karboxymethylová skupina, methoxykarbonylethylová skupina, benzyloxykarbonylmethylová skupina, pyridylmethyloxykarbonylmethylová skupina.

„Alkenylová skupina“ je přímá nebo rozvětvená alifatická uhlovodíková skupina obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík a obsahující 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Výhodné alkenylové skupiny obsahují 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci, výhodněji 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci. Rozvětvená znamená, že je k lineárnímu alkenylovému řetězci připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo

propylová skupina. „Nižší alkenylová skupina“ je alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci, která může být přímá nebo rozvětvená. Alkenylová skupina může být substituovaná jedním nebo více atomy halogenu nebo cykloalkylovými skupinami. Mezi příklady alkenylových skupin patří ethenylová skupina, propenylová skupina, n-butenylová skupina, i-butenylová skupina, 3-methylbut-2-enylová skupina, n-pentenyllová skupina, heptenylová skupina, oktenylová skupina, cyklohexylbutenylová skupina a decenylová skupina.

„Cykloalkylová skupina“ je nearomatický mono- nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů uhlíku. Mezi příklady monocyklického cykloalkylového kruhu patří cyklopentylová skupina, fluorcyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina a cykloheptylová skupina. Cykloalkylová skupina je popřípadě částečně nenasycená nebo popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, methylenovými skupinami ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), alkylovými skupinami, kondenzovanými arylovými skupinami nebo kondenzovanými heteroarylovými skupinami. Mezi příklady multicyklického cykloalkylového kruhu patří 1-dekalin, adamant-(1-nebo 2-)yl a norbornyl.

„Heterocyklylová skupina“ je neromatický nasycený monocyklický nebo multicyklický kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů v kruhu. Výhodná heterocyklylová skupina obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, kde jeden z atomů kruhu jsou nezávisle na sobě vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku nebo atom síry. Heterocyklylová skupina je popřípadě částečně nenasycená nebo popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, atom halogenu, arylová skupina, heteroarylová skupina, kondenzovaná arylová skupina nebo kondenzovaná heteroarylová skupina. Mezi příklady monocyklických heterocyklylových kruhových systémů patří pyr-

rolidylová skupina, piperidylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, tetrahydrothienylová skupina a tetrahydrothiopyranylová skupina. Thio nebo dusíková skupina heterocyklylové skupiny může být také popřípadě oxidovaná na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Mezi příklady multicyklických heterocyklylových systémů patří 1,4-diazabicyklo-[2.2.2]oktan a anhydrid 1,2-cyklohexandikarboxylové kyseliny.

„Arylová skupina“ je šestičlenný až desetičlenný aromatický monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém. Mezi příklady patří fenylová skupina nebo naftylová skupina, kdy každá tato skupina může být substituovaná jedním nebo více substituenty kruhového systému, které mohou být stejné nebo různé, přičemž „substituenty kruhového systému“ jsou definovány dále.

„Substituenty kruhového systému“ jsou substituenty vázané k aromatickému nebo nearomatickému kruhovému systému, mezi které patří atom vodíku, alkylová skupina, aryllová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, aryloxy skupina, arylalkoxy skupina, acylová skupina, aroylová skupina, atom halogenu, nitro skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, acylamino skupina, aroylamino skupina, alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, heteroarylsulfonylová skupina, alkylsulfinylová skupina, arylsulfinylová skupina, heteroarylsulfinylová skupina, alkylthioskupina, arylthioskupina, heteroarylthioskupina, arylalkylthioskupina, heteroarylalkylthioskupina, kondenzovaná cykloalkylová skupina, kondenzovaná heterocyklylová skupina, arylazoskupina, heteroarylazoskupina, skupina $R_9R_{10}N-$, skupina $R_9R_{10}NCO-$ nebo skupina $R_9R_{10}NSO_2-$, kde R_9 a R_{10} jsou

nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo R_9 a R_{10} společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný heterocyklylový kruh. Pokud je kruhový systém nasycený nebo částečně nasycený, „substituenty kruhového systému“ dále zahrnují methylenovou skupinu ($\text{CH}_2=$), oxoskupinu ($\text{O}=\text{}$) nebo thioskupinu ($\text{S}=\text{}$). Mezi výhodné substituenty kruhového systému patří atom vodíku, alkylová skupina, hydroxylová skupina, acylová skupina, arylová skupina, aroylová skupina, aryloxyskupina, atom halogenu, nitroskupina, alkoxyskupina, kyanoskupina, alkoxykarbonylová skupina, acylaminoskupina, alkylthioskupina, skupina $R_9R_{10}\text{N}-$, skupina $R_9R_{10}\text{NCO}-$ a skupina $R_9R_{10}\text{NSO}_2-$, kde R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě popřípadě substituovaná alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina. Zvláště výhodně jsou substituenty fenylové skupiny hydroxylová skupina, atom halogenu, alkylová skupina a aminoskupina.

„Heteroarylová skupina“ pětičlenný až desetičlenný aromatický monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, kde jeden nebo více atomů uhlíku v kruhovém systému je/Jsou prvky jiné, než atom uhlíku, například atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry. Atom dusíku v kruhovém systému může být popřípadě oxidován na N-oxid. Pokud je heteroarylová skupina multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, potom jeden ze jmenovaných kruhových systémů je popřípadě částečně nebo úplně nasycen. „Heteroarylová skupina“ může být také substituovaná jedním nebo více výše uvedenými „substituenty kruhového systému“. Mezi příklady heteroarylových skupin patří pyrazinylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina, isoxazolylová skupina, iso-

thiazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, pyrazolylová skupina, furazanylová skupina, pyrrolylová skupina, imidazo[2,1-b]thiazolylová skupina, thiono[3,2-b]pyridylová skupina, thieno[2,3-b]pyridylová skupina, benzofurazanylová skupina, indolylová skupina, azaindolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzothienylová skupina, chinolinylová skupina, imidazolylová skupina, thienopyridylová skupina, chinazolinylová skupina, thienopyrimidylová skupina, pyrrolopyridylová skupina, imidazopyridylová skupina, isochinolinylová skupina a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina. Pokud je heteroarylová skupina multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, potom může být vázaná ke zbytku molekuly prostřednictvím jakéhokoli atomu kruhového systému, který vazbu umožňuje. Výhodné heteroarylové skupiny v substituentu R_1 zahrnují benzo-thienylovou skupinu, thienylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu a chinolinylovou skupinu, kdy všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituované. Výhodná bicyklická heteroarylová skupina je napří-

Ar_1

klad isochinolinylová skupina, chinolinylová skupina, benzo-thienylová skupina, isochinolinylová skupina, isochinazolinylová skupina, thienopyridylová skupina, chinazolinylová skupina, thienopyrimidylová skupina, pyrrolopyridylová skupina, (1,2- nebo 2,3-)benzodiazinylová skupina a imidazopyridylová skupina. Výhodná monocyklická heteroarylová skupina

Ar_1

je pyridylová skupina. Výhodné heteroarylové skupiny v substituentu R_1 jsou benzothienylová skupina, thieno[3,2-b]pyridylová skupina, naftylová skupina nebo thieno[2,3-b]pyridylová skupina.

„Arylalkylová skupina“ je aryl-alkylová skupina, kde arylová i alkylová část jsou definovány výše. Mezi výhodné příklady arylalkylových skupin patří benzylová skupina, 2-fenethylová skupina a naftalenmethylová skupina.

„Heteroarylalkylová skupina“ je heteroaryl-alkylová skupina, kde heteroarylová i alkylová část jsou definovány výše. Výhodné heteroarylalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Mezi příklady heteroarylalkylové skupiny patří thienylalkylová skupina, pyridylalkylová skupina, imidazolylalkylová skupina, pyrazinylalkylová skupina, benzimidazolylmethylová skupina, indolylmethylová skupina, pyrazolylmethylová skupina a thiazolylmethylová skupina.

„Arylalkenylová skupina“ je aryl-alkenylová skupina, kde aryllová a alkenylová skupina jsou definovány výše. Výhodné arylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylovou skupinu. Příkladem arylalkenylové skupiny je 2-fenethenylová skupina.

„Heteroarylalkenylová skupina“ je heteroaryl-alkenylová skupina, kde heteroarylová skupina a alkenylová skupina jsou definovány výše. Výhodné heteroarylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylovou skupinu. Mezi příklady heteroarylalkenylových skupin patří thienylallylová skupina, thienyl-2-ethenylová skupina, pyridyl-2-ethenylová skupina, imidazolyl-2-ethenylová skupina a pyrazinyl-2-ethenylová skupina, thienylpropenylová skupina, pyridylpropenylová skupina, imidazolylpropenylová skupina a pyrazinyl-propenylová skupina.

„Hydroxyalkylová skupina“ je skupina HO-alkyl-, kde alkylová část je definovaná výše. Výhodné hydroxyalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Mezi příklady hydroxyalkylových skupin patří hydroxymethylová skupina a 1hydroxyethyllová skupina.

„Acylová skupina“ je skupina H-CO- nebo skupina alkyl-CO- , kde alkylová část je definovaná výše. Výhodné alkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Mezi příklady acylových skupin patří formylová skupina, acetylová skupina, propanoylová skupina, 2-methylpropanoylová skupina, butanoylová skupina a palmitoylová skupina.

„Aroylová skupina“ je skupina aryl-CO- , kde aroylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady aroylových skupin patří benzoylová skupina a 1- a 2-naftoylová skupina.

„Alkoxy skupina“ je skupina alkyl-O- , kde alkylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady alkoxy skupin patří methoxy skupina, ethoxy skupina, n-propoxy skupina, i-propoxy skupina, n-butoxy skupina, heptoxy skupina a t-butoxy skupina.

„Aryloxy skupina“ je skupina aryl-O- , kde aroylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady aroxy skupin patří fenoxyskupina a naftoxyskupina.

„Heteroaryloxy skupina“ je skupina heteroaryl-O- , kde heteroarylová část je definovaná výše. Mezi příklady heteroaryloxy skupin patří thienyloxy skupina.

„Arylalkyloxy skupina“ je skupina arylalkyl-O- , kde arylalkylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady arylalkyloxy skupin patří benzyloxy skupina a 1- nebo 2-naftylmethoxy skupina.

„Alkylthio skupina“ je skupina alkyl-S- , kde alkylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady alkylthio skupin patří methylthio skupina, ethylthio skupina, i-propylthio skupina a heptylthio skupina.

„Arylthioskupina“ je skupina aryl-S-, kde arylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady arylthioskupin patří fenylthioskupina a naftylthioskupina.

„Arylalkylthioskupina“ je skupina arylalkyl-S-, kde arylalkyllová skupina je definovaná výše. Mezi příklady arylalkylthioskupin patří benzylthioskupina.

„R₉R₁₀N-“ je substituovaná nebo nesubstituovaná aminoskupina, kde R₉ a R₁₀ jsou definovány výše. Mezi příklady aminoskupin patří skupina amino(H₂N-), methylaminoskupina, ethylmethylaminoskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, pyrrolidinoskupina a piperidinoskupina.

„Alkoxykarbonylová skupina“ je skupina alkyl-O-CO-, kde alkylová skupina je definovaná výše. Mezi příklady alkoxykarbonylových skupin patří (methoxy-, ethoxy- a t-butoxy)karbonylová skupina.

„Aryloxykarbonylová skupina“ je skupina aryl-O-CO-, kde aryllová skupina je definovaná výše. Mezi příklady aryloxykarbonylových skupin patří fenoxý- a naftoxykarbonylová skupina.

„Arylalkoxykarbonylová skupina“ je skupina arylalkyl-O-CO-, kde arylalkyllová skupina je definovaná výše. Mezi příklady arylalkoxykarbonylových skupin patří benzyloxykarbonylová skupina.

„R₉R₁₀NCO-“ je substituovaná nebo nesubstituovaná karbamoylová skupina, kde R₉ a R₁₀ jsou definovány výše. Mezi příklady karbamoylových skupin patří karbamoylová skupina (H₂NCO-) a dimethylkarbamoylová skupina (Me₂NCO-).

„R₉R₁₀NSO₂-“ je substituovaná nebo nesubstituovaná sulfamoylová skupina, kde R₉ a R₁₀ jsou definovány výše. Mezi příklady sul-

famoylových skupin patří sulfamoylová skupina (H_2NSO_2-) a dimethylsulfamoylová skupina (Me_2NSO_2).

„Acylaminoskupina“ je skupina acyl-NH-, kde acylová skupina je definovaná výše.

„Aroylaminoskupina“ je skupina aroyl-NH-, kde aroylová skupina je definovaná výše.

„Alkylsulfonylová skupina“ je skupina alkyl- SO_2 , kde alkylová skupina je definovaná výše. Výhodné jsou ty alkylsulfonylové skupiny, které obsahují nižší alkylovou skupinu.

„Arylsulfonylová skupina“ je skupina aryl- SO_2 -, kde arylová skupina je definovaná výše.

„Alkylenylová skupina“ je například methylenylová skupina, ethylenylová skupina nebo propylenylová skupina.

„Atom halogenu“ je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Výhodné jsou atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a výhodnější je atom fluoru nebo atom chloru.

Výhodná provedení

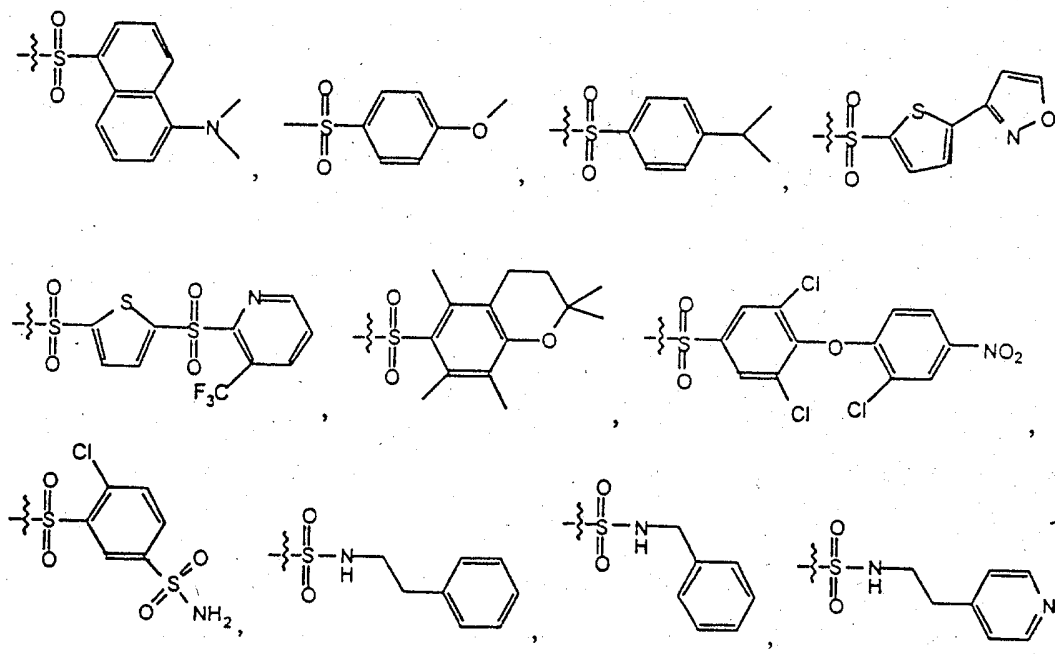
Výhodným provedením podle předkládaného vynálezu je způsob léčení pacienta trpícího fyziologickou poruchou, kterou je možné upravit inhibicí aktivity faktoru Xa podáváním terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I.

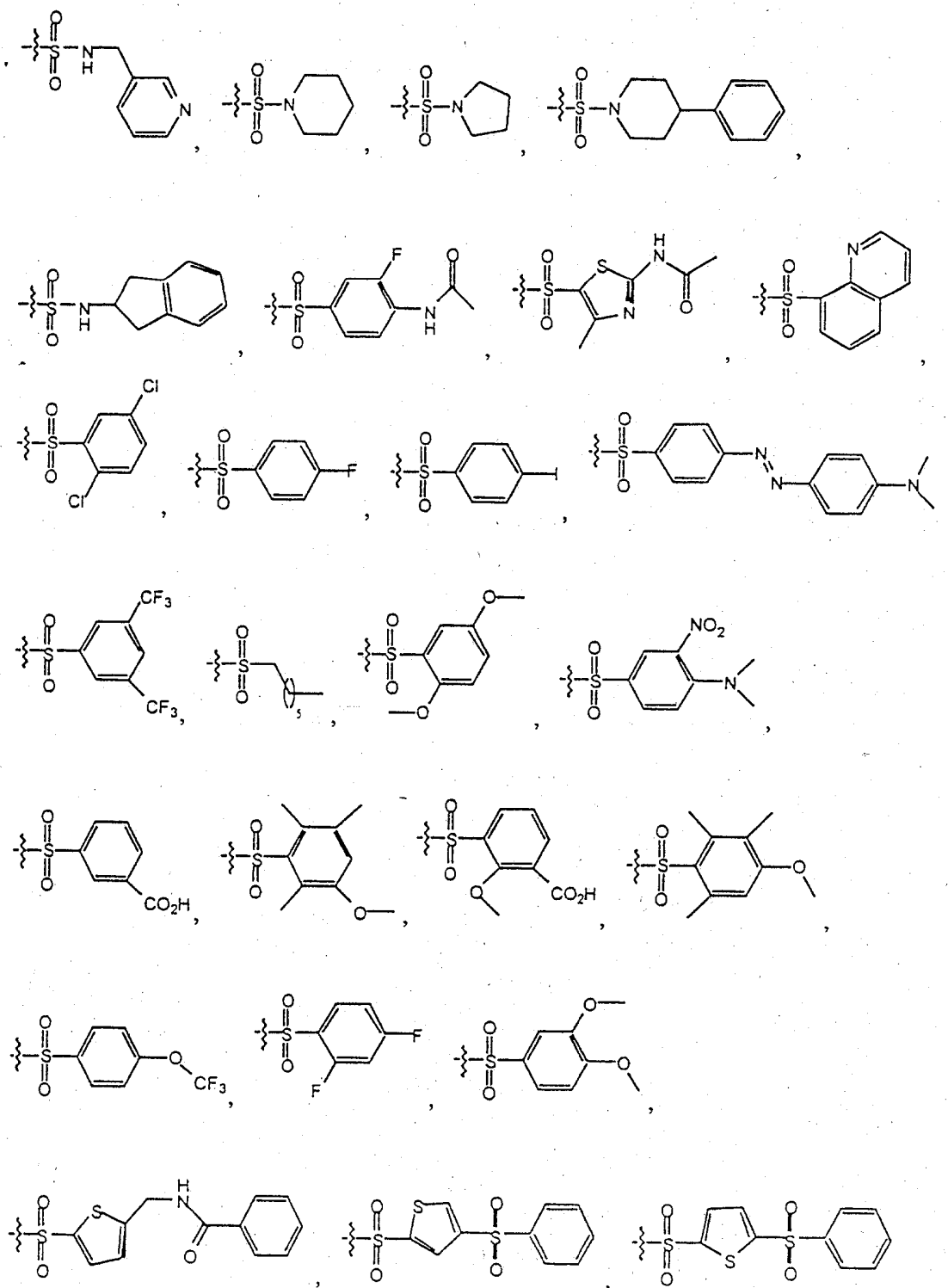
Podle předkládaného vynálezu je výhodná sloučenina vzorce I, kde R₁ je atom vodíku, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popřípadě substituovaná alkenylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

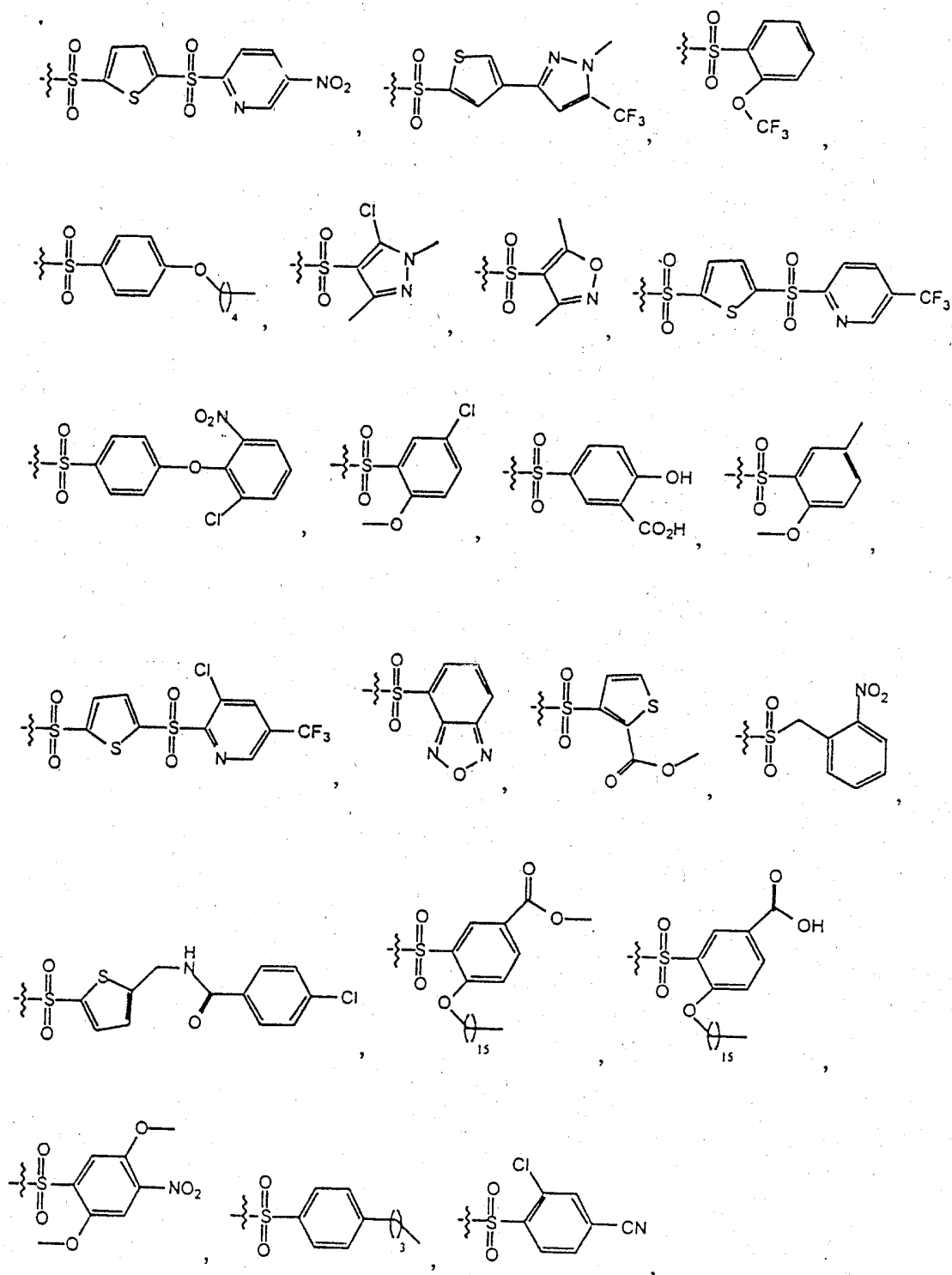
Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_2 je skupina $R_1S(O)_p-$ a výhodněji skupina $R_1S(O)_p-$, kde p je 2.

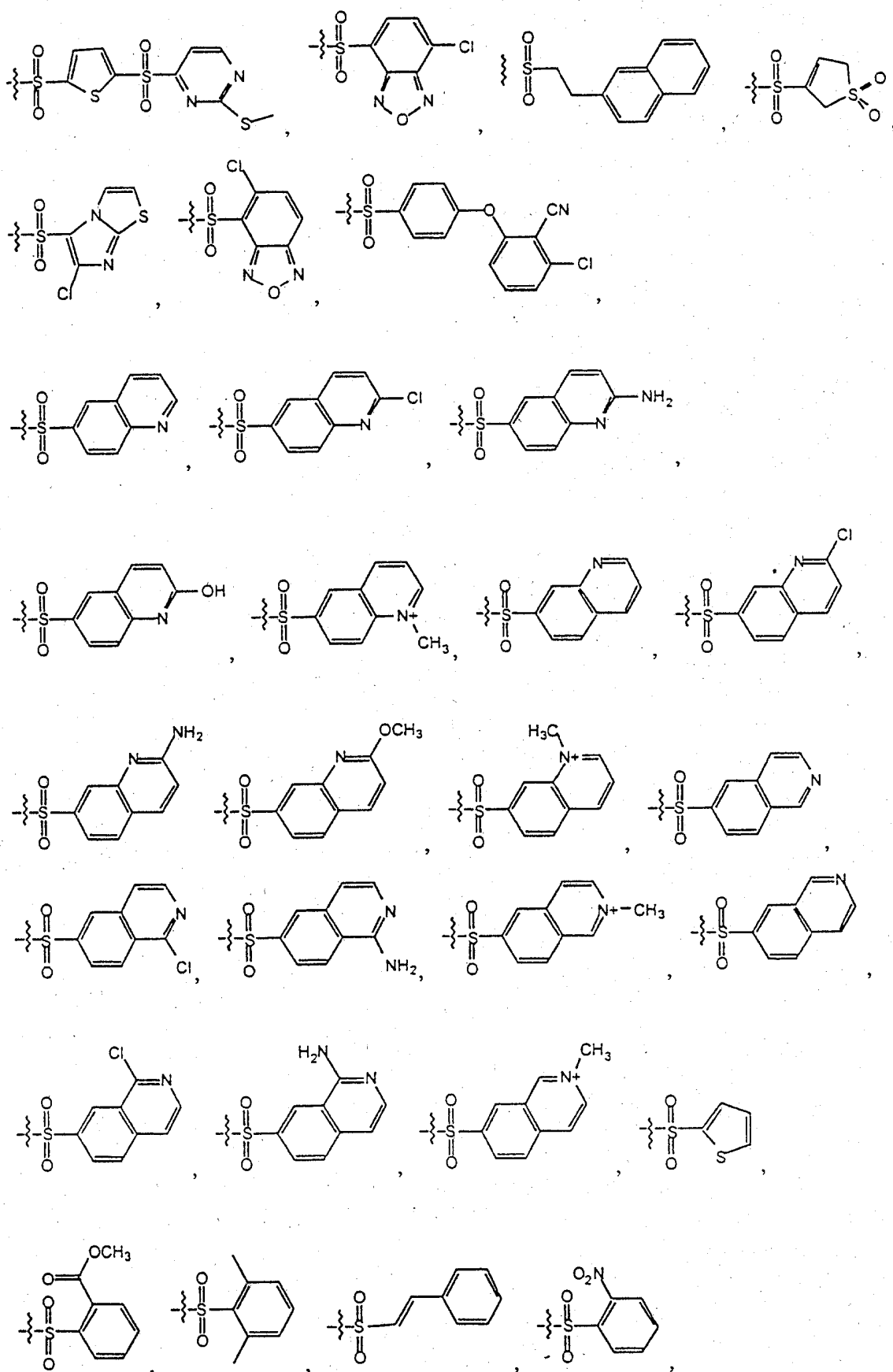
Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_2 je atom vodíku, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, nebo skupina $R_1R_4NC(O)(CH_2)_x-$. Další výhodnou sloučeninou je sloučenina vzorce I, kde R_1 je atom vodíku, popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná naftylová skupina, popřípadě substituovaná thienylová skupina, popřípadě substituovaná benzothienylová skupina, popřípadě substituovaná thienopyridylová skupina, popřípadě substituovaná chinolinylová skupina, nebo popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina; výhodněji je R_1 popřípadě vybraná ze substituované naftylové skupiny, popřípadě substituované thienylové skupiny, popřípadě substituované benzothienylové skupiny a popřípadě substituované thienopyridylové skupiny.

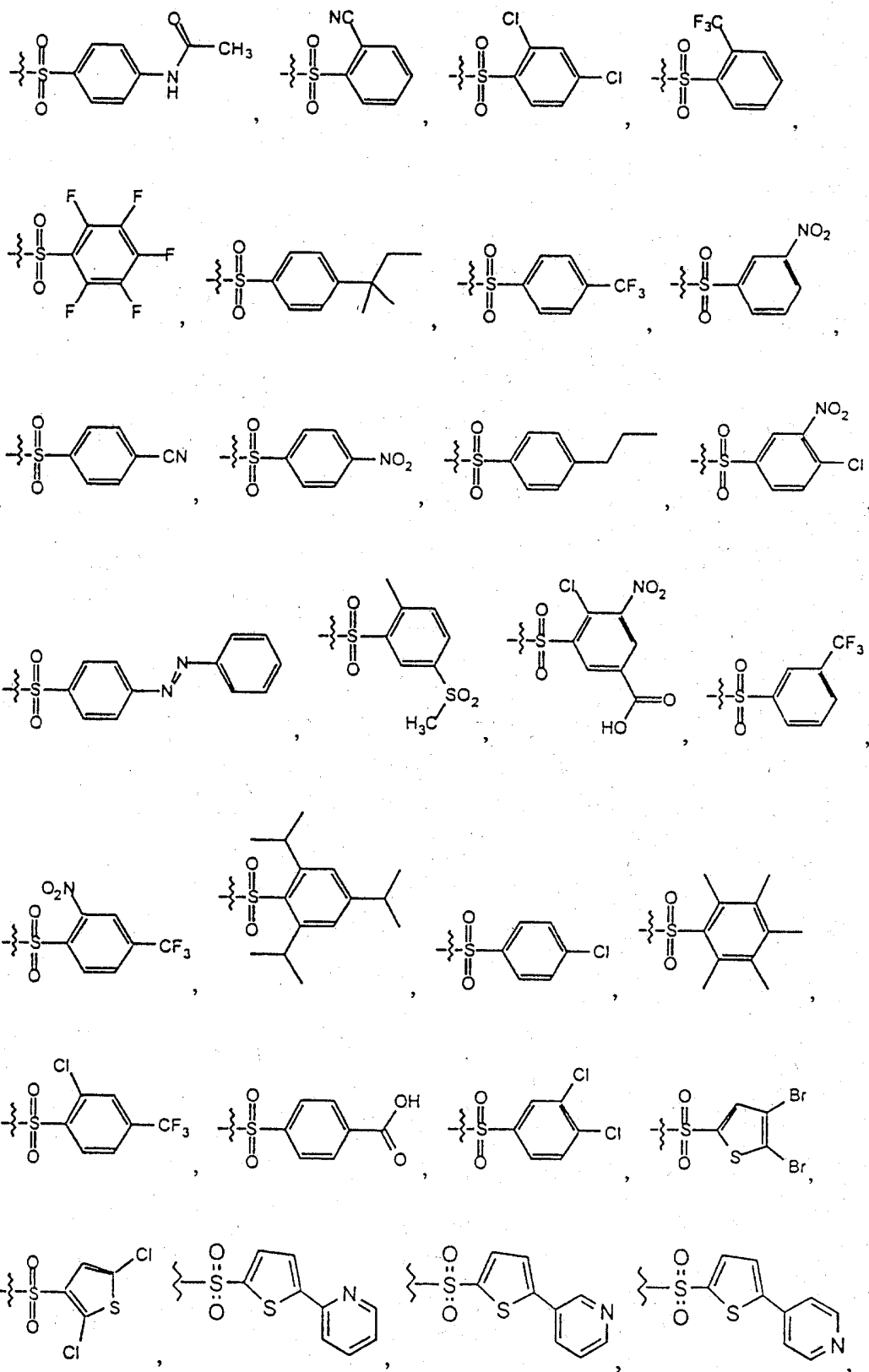
Dalšími výhodnými sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde R_2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří

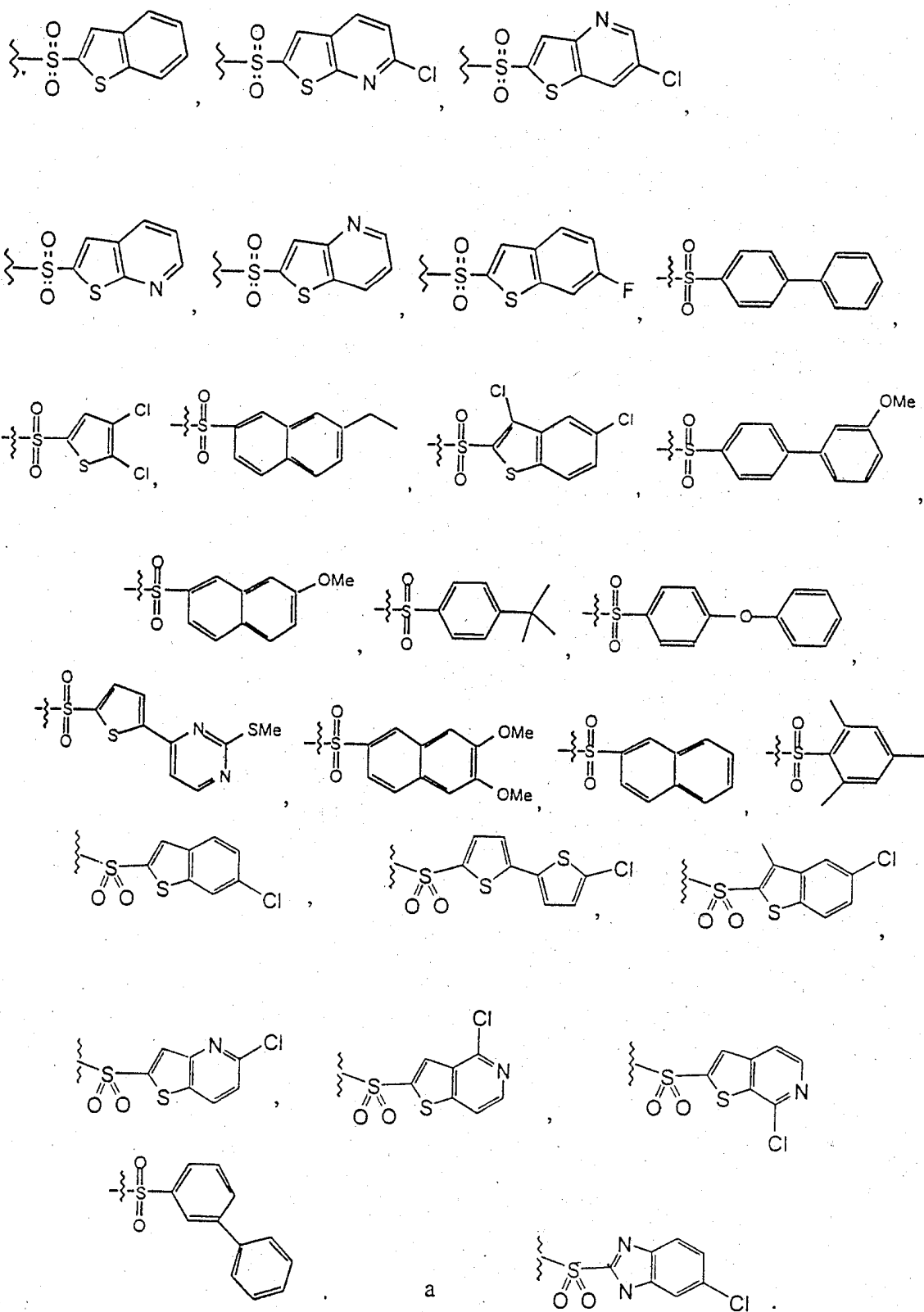




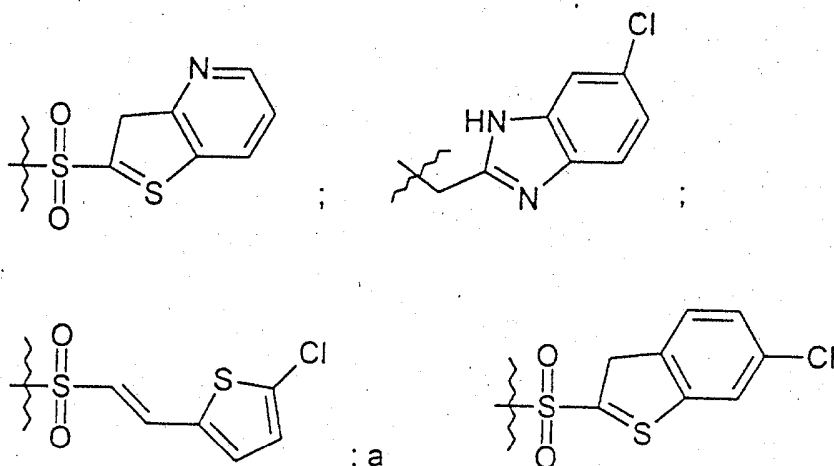




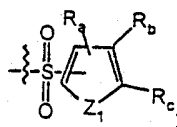




Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde R_2 je



R_a je atom vodíku, alkylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxy skupina, skupina Y^1Y^2N- , atom halogenu, skupina $-CO_2R_d$, skupina $-C(O)NY^1Y^2$, skupina $-(CH_2)_xOR_d$, skupina $-(CH_2)_xNY^1Y^2$, nebo skupina $-CN$;

R_b a R_c jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina, skupina Y^1Y^2N- , atom halogenu, skupina $-CO_2R_d$, skupina $C(O)NY^1Y^2$, skupina $-(CH_2)_xOR_d$, skupina $-(CH_2)_xNY^1Y^2$, skupina $-CN$, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, nebo R_b a

R_c společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří popřípadě substituovaný pětičlennou až sedmičlennou kondenzovanou cykloalkylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou pětičlennou až sedmičlennou heterocyklylovou kruhovou skupinu nebo popřípadě substituovanou šestičlennou kondenzovanou arylovou skupinu, nebo popřípadě substituovanou pětičlennou až šestičlennou heteroarylovou kruhovou skupinu;

R_d je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

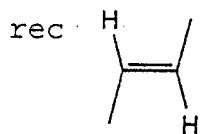
Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou Y^1 a Y^2 vázány, tvoří čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu;

Z_1 je atom síry nebo skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$; a

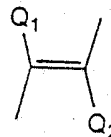
x je 1, 2, 3, 4, nebo 5.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde R_3 je popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, výhodněji popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina.

Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde pokud R_3 je popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, potom její alkenylová skupina má vzorec



Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde pokud R_1 je popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, potom její alkenylová skupina má vzorec



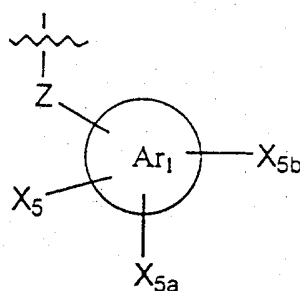
kde jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je atom vodíku, nižší alkylová skupina (výhodněji methylová skupina), nebo atom halogenu (výhodněji atom fluoru nebo atom chloru) druhá ze skupin Q_1 a Q_2 je nižší alkylová skupina (výhodněji methylová skupina), nebo atom halogenu (výhodněji atom fluoru nebo atom chloru).

Dalším výhodným předmětem podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde pokud R_1 je popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina, potom její arylová skupina je fenylová skupina substituovaná atomem halogenu; výhodněji fenylová skupina substituovaná atomem chloru.

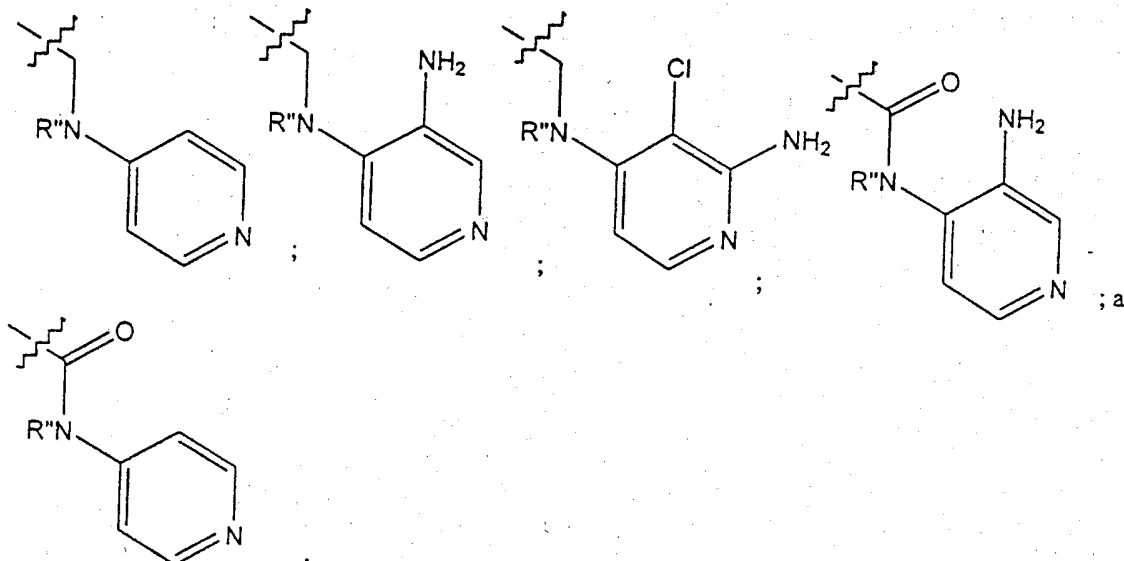
Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde pokud R_1 je popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, potom její heteroarylová skupina je thienylová skupina substituovaná atomem halogenu, výhodněji 2-chlorthien-5-ylová skupina.

Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z je methylenylová skupina.

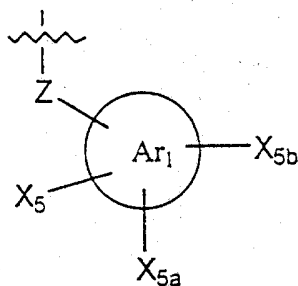
Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde



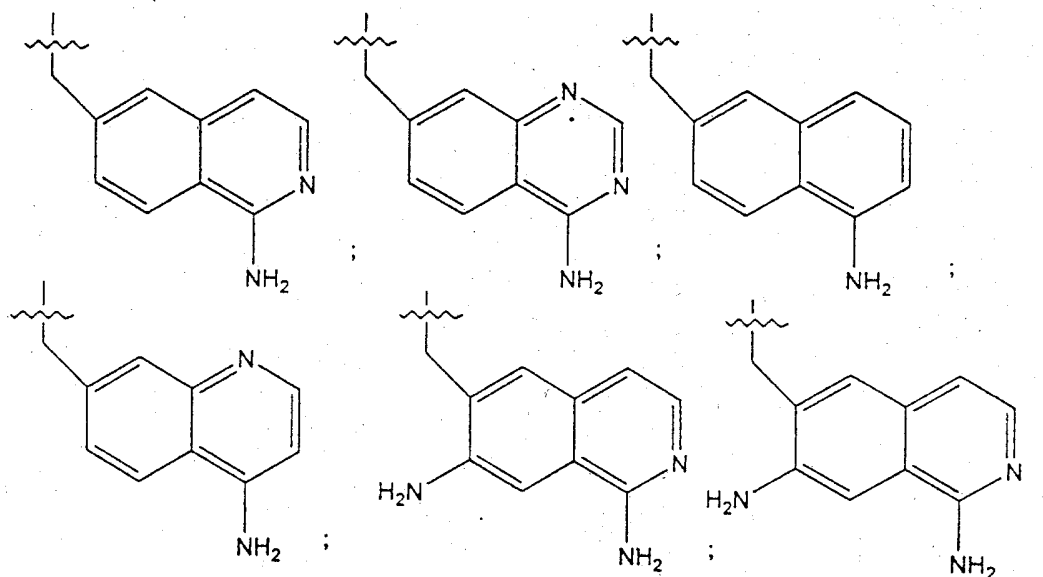
je vybrána ze skupiny, kterou tvoří

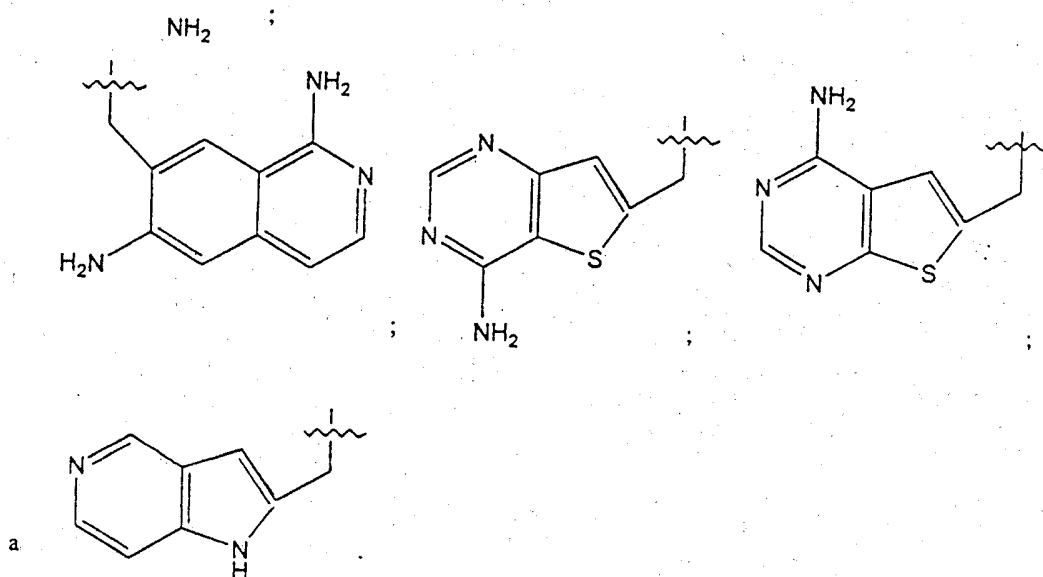


Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde



je vybrána ze skupiny, kterou tvoří





Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_1 je skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$; a R_b a R_c společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou R_b a R_c vázány, tvoří popřípadě substituovanou pětičlennou až šestičlennou heteroarylovou cyklickou skupinu, s výhodou obsahující nejméně jeden heteroatom, kterým je s výhodou atom dusíku nebo popřípadě substituovanou šestičlennou arylovou cyklickou skupinu, a kde jmenované případné substituenty jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, hydroxylová skupina a aminoskupina.

Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde Z_1 je skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$; R_b je atom vodíku; a R_c je popřípadě substituovaná heteroarylová kruhová skupina, s výhodou pětičlenný až šestičlenný heteroarylový kruh, výhodněji obsahující nejméně jeden heteroatom, kterým je s výhodou atom dusíku nebo atom síry nebo popřípadě substituovaný šestičlenný arylový kruh a kde případnými substituenty jsou atom chloru, hydroxylová skupina nebo aminoskupina.

Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_1 je atom síry.

Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z_1 je atom síry a R_b a R_c společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou R_b a R_c vázány, tvoří popřípadě substituovaný pětičlenný až šestičlenný heteroarylový kruh, s výhodou obsahující nejméně jeden heteroatom, kterým je s výhodou atom dusíku nebo popřípadě substituovaný šestičlenný arylový kruh a kde případnými substituenty jsou s výhodou atom chloru, hydroxylová skupina nebo aminoskupina.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde Z_1 je atom síry; R_b je atom vodíku; a R_c je popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, s výhodou pětičlenný nebo šestičlenný heteroarylový kruh, s výhodou obsahující nejméně jeden heteroatom, kterým je s výhodou atom dusíku nebo atom síry nebo popřípadě substituovaný šestičlenný arylový kruh a kde jmenovanými případnými substituenty jsou s výhodou atom chloru, hydroxylová skupina nebo aminoskupina.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde Z je methylenylová skupina a m je 1.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde X_2 a X_{2a} jsou společně oxoskupina.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde každá skupina X_1 , X_{1a} , X_3 a X_4 je atom vodíku.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde

Ar_1

je popřípadě substituovaná

isochinolinyllová skupina; výhodněji je isochinolinyllová skupina vázána k Z v její poloze 7.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde

Ar_1

je popřípadě substituovaná

chinolinylová skupina; výhodněji je chinolinylová skupina vázána k Z v její poloze 7.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde

Ar_1

je popřípadě substituovaná

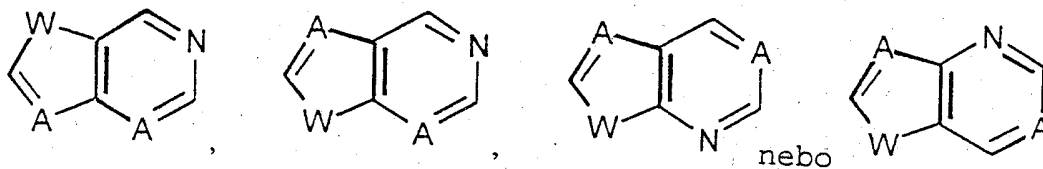
chinazolinylová skupina; výhodněji je chinazolinylová skupina vázána k Z v její poloze 7.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde

Ar_1

je popřípadě substituovaná

skupina vzorce

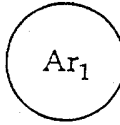


a W je atom síry, kyslíku nebo skupina NR_{11} , kde R_{11} je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylal-kylová skupina, nebo skupina $\text{R}_3(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_q-$, a A je nezávisle skupina CH nebo atom dusíku; výhodněji je skupina vázána k Z prostřednictvím kruhu obsahujícího W a ještě výhodněji je skupina vázána k Z prostřednictvím kruhu obsahujícího W v jeho poloze 2.

Další výhodnou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je atom vodíku, hydroxylová skupina nebo aminoskupina, výhodněji hy-

droxylová skupina nebo aminoskupina substituovaná na nejbližším kruhu skupiny  v poloze, která sousedí s polohou

nejbližšího kruhu, ke kterému je připojena Z.

Další výhodou sloučeninou podle předkládaného vynálezu je sloučenina vzorce I, kde jedna ze skupin X_s , X_{sa} a X_{sb} je substituent na vzdálenějším kruhu skupiny  v poloze alfa

vzhledem k jejímu atomu dusíku vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku skupina H_2N- , skupina (popřípadě substituovaná nižší alkyl) $HN-$, skupina (hydroxy) $HN-$, and (amino) $HN-$.

Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:

methylester 3-[(1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl)-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]propionové kyseliny;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(3-ethylbutyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[benzyl(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)thiazol-5-yl-methylamino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(2H-pyrazol-3-ylmethyl))amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

3-{[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-ylamino]methyl}-1H-chinolin-2-on;

1-(7-aminothieno[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny; isopropylester {[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]-amino}octové kyseliny;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amid 5-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

hydrochlorid [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(1-hydroxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

hydrochlorid [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 4-(2-chlor-6-nitrofenoxy)benzen-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(2-hydroxychinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(2-hydroxychinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(2-hydroxychinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [2-(1H-benzimidazol-5-ylethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [2-(6-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(7-hydroxythieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)yl]-amid 4-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3(S)-yl]-amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]-amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]-amid 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoroacetát [1-(4-aminochinazolin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoroacetát [1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoroacetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoroacetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-2-sulfonové kyseliny;

[1-(1,6-diamino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 2-(5-Chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amidu 3-(R)-5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
trifluoracetát methylesteru 2-(S)-[[1-(4-amino-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-amino]octové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-amino-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amid 2-(S)-6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-amino-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amidu 2-(S)-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
ditrifluoracetát [1-(4-amino-chinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
N-(3-amino-pyridin-4-yl)-2-[3-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]acetamid;
2-[3-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-N-pyridin-4-yl-acetamid;
trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-yl-amino)ethyl]-pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoacetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amidu 6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

ditrifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}-amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

{3-oxo-1-[2-(pyridio-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlor-pyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amidu (S)-5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlor-pyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amidu (S)-6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

methylester ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;

trifluoracetát ((6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;

allyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}-amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

methyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-amidu (S)-thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

methylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;

isopropylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amino)-octové kyseliny;

trifluoracetát ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amino)-octové kyseliny;

trifluoracetát (2-methoxyethyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát ethylesteru ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;

trifluoracetát 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-N-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}-alrylamidu;

trifluoracetát 1-(1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(4-chlorfenyl)močoviny;

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2-(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetamidu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)močoviny a trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]amino}octové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allylamino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylamidu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl][2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]amino}octové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl](5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino}octové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl][3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]amino}-octové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)ureido}octové kyseliny;

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylamidu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)močoviny a trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl](5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino}octové kyseliny;

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 5-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]-amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)yl]-amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny; a

[(S)-1-(4-amino-thieno[3,3-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny.

Výhodnější sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:

methylester 3-[[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]propionové kyseliny;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(3-ethylbutyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[benzyl-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

- 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)thiazol-5-ylmethylamino]pyrrolidin-2-on;
- 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)-(2H-pyrazol-3-ylmethyl))amino]pyrrolidin-2-on;
- 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(6-chlorbenzo[b]thio-fen-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
- 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(6-chlorthieno[2,3-b]-pyridin-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
- 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(1H-pyrrolo[2,3-c]py-ridin-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
- 3-{[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-ylamino]methyl}-1H-chinolin-2-on;
- 1-(7-aminothieno[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
- [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
isopropylester {[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-e]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]-amino}octové kyseliny;
- 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-yl-methyl)amino]pyrrolidin-2-on;
- [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amid 5-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrro-lidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrro-lidin-3-(R)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrro-lidin-3-(S)yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyse-liny;
- trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrro-lidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl] amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-3-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-3-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-pyridin-4-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-pyridin-3-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu benzothiofen-2-sulfonové kyseliny;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

- trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- ditrifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
- (1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl)-amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amidu 3-(R)-5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
trifluoracetát methylesteru 2-(S)-[[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)amino]octové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amidu 2-(S)-6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amidu 2-(S)-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
ditrifluoracetát [1-(4-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
N-(3-amino-pyridin-4-yl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]acetamid;
2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-pyridin-4-yl-acetamid;
trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-yl-amino)ethyl]-pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu 6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
ditrifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl}amidu (S)-6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
methylester ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]-pyrrolidin-3(-yl)amino)octové kyseliny;
trifluoracetát ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;
allyl{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
methyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
methylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;
isopropylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;

- trifluoracetát ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;
- trifluoracetát (2-methoxyethyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
- trifluoracetát ethylesteru ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amino)octové kyseliny;
- trifluoracetát 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-N-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}akrylamidu;
- trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(4-chlorfenyl)močoviny;
- trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2-(5-chlorthiofen-2-yl)oxyacetamidu;
- trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;
- trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)močoviny a trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny;
- trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]amino}octové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allylamino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylamidu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl][2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]amino}octové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl](5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino}octové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl][3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]amino}-octové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)ureido}-octové kyseliny;

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylamidu;

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)močoviny a trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny;

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl](5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino}octové kyseliny;

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny a

[(S)-1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny.

Ještě výhodnější sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří:

trifluoracetát [1-(6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S) - [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

methylester ((6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3(-yl)amino)octové kyseliny;

ditrifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 2(S)-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny; a

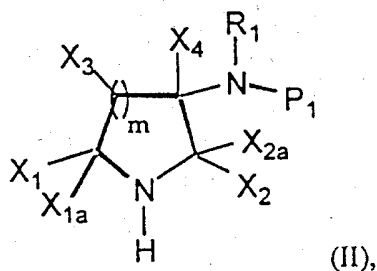
bistrifluoracetát [1-(1,6-diamino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny.

Předkládaný vynález také zahrnuje všechny výhodné kombinace výhodných aspektů podle předkládaného vynálezu.

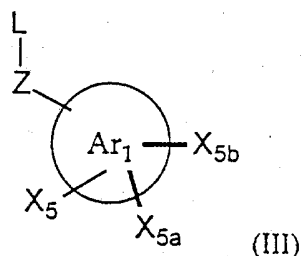
Sloučenina podle předkládaného vynálezu se může připravit za použití popsaných nebo upravených známých postupů, kterými se miní postupy dosud používané nebo popsané v literatuře.

Sloučenina vzorce I podle předkládaného vynálezu, kde Ar_1 , R_1 , R_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou definovány výše, X_1 a X_{1a} jsou

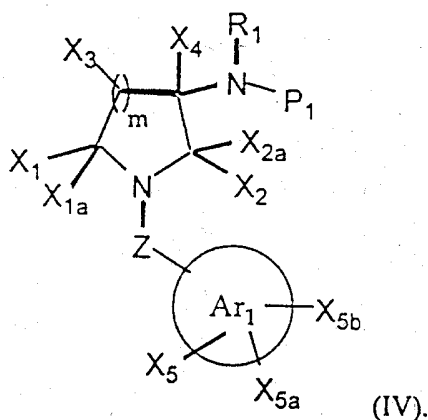
atom vodíku a X_2 a X_{2a} společně tvoří oxoskupinu, se může připravit kondenzací sloučeniny vzorce II



kde X_3 , X_4 a m jsou definovány výše, X_1 a X_{1a} jsou atom vodíku, X_2 a X_{2a} jsou společně oxoskupina, a P_1 je (alkyl, arylalkyl nebo aryl)karbamát, se sloučeninou vzorce III

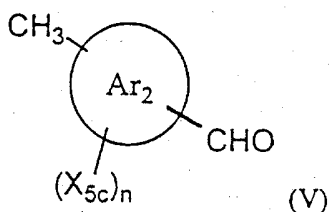


kde Ar_1 je bicyklická heteroarylová skupina, X_5 , X_{5a} , X_{5b} a Z jsou definovány výše a jedna ze skupin X_5 , X_{5a} , X_{5b} je atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu Ar_1 a L je odstupující skupina, jako je atom chloru, bromu, jodu, nebo popřípadě substituovaná nižší alkylsulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina, za získání sloučeniny vzorce IV

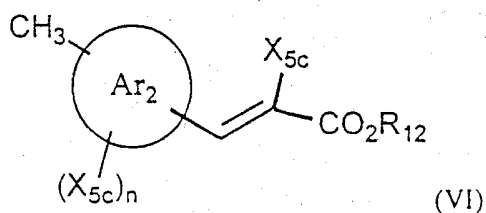


Sloučenina vzorce IV se převede na sloučeninu vzorce I způsobem, které jsou popsány podle vynálezu.

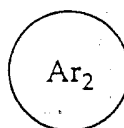
Sloučenina vzorce III se může připravit reakcí sloučeniny vzorce V



kde X_{5c} je atom vodíku, skupina R_5R_6N- , skupina R_7O- , skupina R_5R_6NCO- , skupina $R_5R_6NSO_2-$, skupina R_7CO- , atom halogenu, kyano-skupina, nitroskupina nebo skupina $R_8(O)C(CH_2)_q$, a kde její aminoskupina nebo hydroxylová skupina je popřípadě chráněná vhodnou skupinou chránící aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, n je 0 až 2 a Ar_2 je monocyklická arylová skupina nebo heteroarylová skupina, s vhodnou malonovou kyselinou v polárním rozpouštědle, jako je pyridin nebo ethanol a báze, jako je piperidin nebo pyridin za varu, za získání sloučeniny vzorce VI



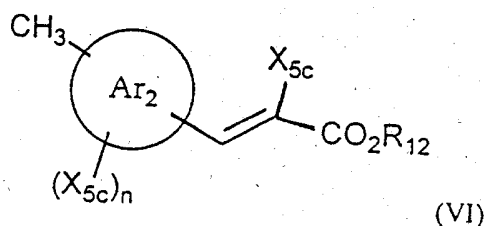
kde R_{12} je atom vodíku, X_{5c} připojená ke karboxymethylidenové skupině, je atom vodíku, X_{5c} připojená k



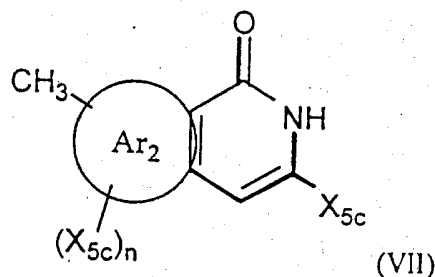
n a



jsou definovány výše. Alternativně se může sloučenina vzorce V reagovat s vhodným Wittigovým činidlem v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran za získání sloučeniny vzorce VI, kde R_{12} je nižší alkylová skupina, Ar_2 n a

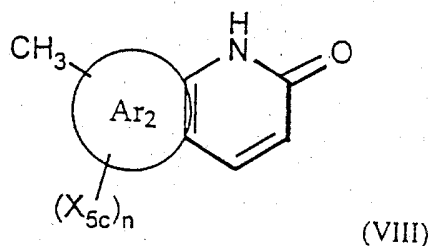


X_{5c} připojená k karboxymethylenové skupině nebo Ar_2 jsou definovány výše. Když je R_{12} nižší alkylová skupina, ester se hydrolyzuje na odpovídající karboxylovou kyselinu, kde R_{12} je atom vodíku, pomocí silné kyseliny nebo alkalické báze. Odpovídající kyselina se převede na chlorid kyseliny za použití standardních způsobů, jako je thionylchlorid, nebo se převede na smíšený anhydrid v polárním rozpouštědle, jako je aceton nebo tetrahydrofuran za vzniku aktivované acylové sloučeniny. Aktivovaná acylová sloučenina se potom reaguje s roztokem NaN_3 ve vodě při asi -10°C až 25°C za získání odpovídajícího acylazidu. Acylazidová sloučenina se potom pomalu zahřívá v inertním rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen na asi 60 až 110°C , potom se odpaří ve vakuu a zahřívá se ve výše vroucím inertním rozpouštědle, jako je 1,2-dichlorbenzen nebo fenylether asi na 180 až 240°C s katalyzátorem, jako je jod nebo tributylamin za získání sloučeniny vzorce VII



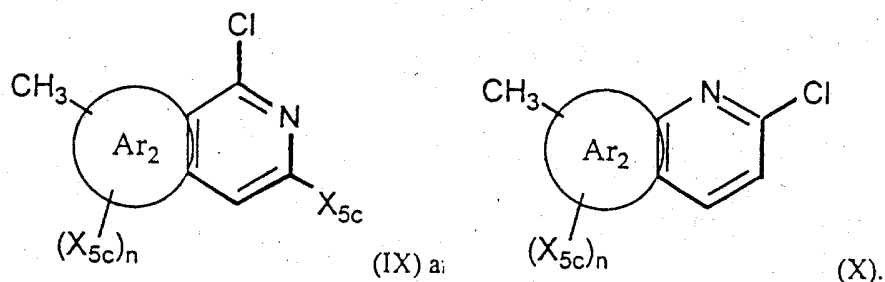
kde X_{5c} je atom vodíku, skupina R_5R_6N- , skupina R_7O- , skupina R_5R_6NCO- , skupina $R_5R_6NSO_2-$, skupina R_7CO- , atom halogenu, kyano-skupina, nitroskupina nebo skupina $R_8(O)C(CH_2)_q$, a kde její aminoskupina nebo hydroxylová skupina je popřípadě chráněná vhodnou skupinou chránící aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, n je 0, 1 nebo 2 a Ar_2 je monocyklická arylová skupina nebo heteroarylová skupina. Alternativně se může acylazidová sloučenina přidat přímo k vysokovroucímu inertnímu rozpouštěd-
lu, jako je fenylether asi při 190 °C až 240 °C, s katalyzátorem, jako je jod nebo tributylamin za získání sloučeniny vzor-
ce VII.

Sloučenina vzorce VIII



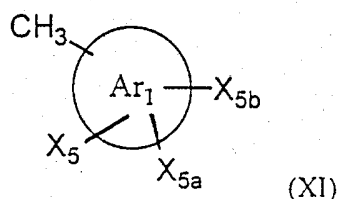
připravená podle postupu popsaného v Syn., 739 (1975), což je zde uvedeno jako odkaz, kde X_{5c} je atom vodíku, skupina R_5R_6N- , skupina R_7O- , skupina R_5R_6NCO- , skupina $R_5R_6NSO_2-$, skupina R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina nebo skupina $R_8(O)C(CH_2)_q$, a kde její aminoskupina nebo hydroxylová skupina je popřípadě chráněná vhodnou skupinou chránící aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, n je 0, 1 nebo 2 a Ar_2 je monocyklická arylová skupina nebo heteroarylová skupina nebo slouče-
nina vzorce VII výše, nebo ty sloučeniny, kde jejich aminosku-
piny nebo hydroxylové skupiny jsou vhodně chráněny skupinami chránícími aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu, se mohou chlorovat za použití standardních postupů, jako je $POCl_3$ nebo $POCl_3/PCl_5$, za získání následujících chlorovaných meziproduktů,

jako jsou sloučeniny vzorce IX a X, kde X_{5c} , n a Ar_2 jsou definovány výše.



Dále sloučenina vzorce IX a vzorce X, kde X_{5c} je chráněná aminoskupina, kde se chránění provádí skupinou citlivou na kyseliny, jako je acylová skupina nebo dibenzylidenová skupina, se mohou ochránit za použití standardních podmínek, jako je ethylacetát, za získání volného aminu, který se může chlorovat pomocí postupu popsaného výše. alternativně se může volný amin uvolnit působením $POCl_3$, ale v obou případech se může volný amin znovu chránit vhodnou chránicí skupinou, jako je dibenzylidenová skupina.

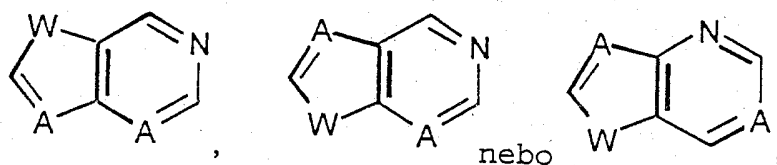
Sloučenina vzorce XI



jako je sloučenina vzorce IX a X, kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} a X_{5b} jsou definovány výše a jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je atom chloru v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 , kde Ar_1 je bicyklická, a methylová skupina je vázána k bližšímu kruhu skupiny Ar_1 , se může reagovat s bromidem sodným nebo arylhydroxysloučeninou, jako je fenol a hydroxid draselný za získání sloučeniny vzorce XI, kde atom chloru v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 je nahrazen atomem bromu nebo aryloxyskupinou v této poloze.

Methylová skupina sloučeniny vzorce XI, kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} a X_{5b} jsou definovány výše, pod podmínkou, že pokud X_5 , X_{5a} a X_{5b} je hydroxylová skupina nebo aminoskupina nesoucí atom vodíku, potom se hydroxylová skupina a aminoskupina chrání vhodnými skupinami chránícími hydroxylovou a/nebo aminoskupinu, se může halogenovat za použití standardních podmínek, jako je N-halogenosukcinimid a benzoylperoxid v inertním rozpouštědle, jako je tetrachlormethan, za získání odpovídající halogenmethylové sloučeniny vzorce III, kde L je atom bromu, chloru nebo jodu a jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 .

Alternativně se může sloučenina vzorce III, kde Ar_1 je

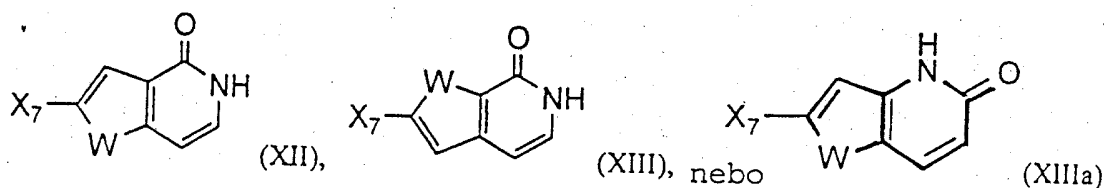


A je skupina CH, W je skupina NH a Z je methylenylová skupina, L je atom halogenu, jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je na pětičlenném kruhu skupiny Ar_1 a je substituent definovaný

výše nebo sloučenina, jejíž aminoskupina nebo hydroxylová skupina jsou vhodně chráněné, ostatní skupiny X_5 , X_{5a} a X_{5b} jsou na šestičlenném kruhu skupiny Ar_1 a je substituent jak je

definováno výše, nebo sloučenina jejíž aminoskupina nebo hydroxylová skupina jsou vhodně chráněné, a ostatní skupiny X_5 , X_{5a} a X_{5b} jsou atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina a je substituovaná v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku na šestičlenném kruhu skupiny Ar_1

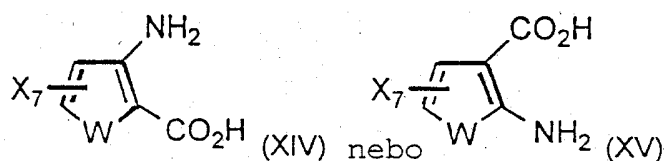
připravit reakcí sloučeniny vzorce XII, sloučeniny vzorce XIII nebo sloučeniny vzorce XIIIa



(připravených podle postupu popsaného v J. Het. Chem., 29, 359 (1992); Bull. Soc. Chim. Belg. 301 (1970); a J. Med. Chem. 33, 2087 (1990), jejichž obsah zde uvádíme jako odkaz) kde W je skupina NH a X_6 je atom vodíku, s POCl_3 nebo $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ jak je popsáno výše za získání odpovídající chlorované sloučeniny. Sloučenina vzorce XII nebo vzorce XIII, kde W je skupina NH a X_7 je atom vodíku, se může chránit za použití standardních postupů, jako je benzensulfonylchlorid v přítomnosti silné báze, jako je hydroxid sodný, v halogenovaném rozpouštědle, jako je dichlormethan, v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako je tetrabutylamoniumchlorid, za získání sloučeniny vzorce XII nebo vzorce XIII, kde W je skupina $\text{N-SO}_2\text{Ph}$ a X_7 je atom vodíku. Tyto sloučeniny se reagují se silnou bází, jako je hydrid sodný, lithiumhexamethyldisilylazid, nebo lithiumdiisopropylamin, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid při teplotě asi -78°C až asi 25°C , potom následuje adice ethylchlorformiátu za získání sloučeniny vzorce XII nebo vzorce XIII, kde W je skupina $\text{N-SO}_2\text{Ph}$ a X_7 je $-\text{CO}_2\text{alkylová}$ skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, která se potom převede na sloučeninu vzorce XII nebo vzorce XIII, kde W je skupina $\text{N-SO}_2\text{Ph}$ a X_7 je skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, za použití standardních hydridových redukčních činidel, jako je lithium-aluminumhydrid ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je diethylether při teplotě asi -10°C až asi 25°C . Potom se sloučenina vzorce XII nebo vzorce XIII, kde W je skupina N-

SO_2Ph a X , je skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$ může halogenovat za použití standardních podmínek, jako je PBr_3 v organickém rozpouštědle, jako je diethylether, za získání sloučeniny vzorce III, která je definovaná výše.

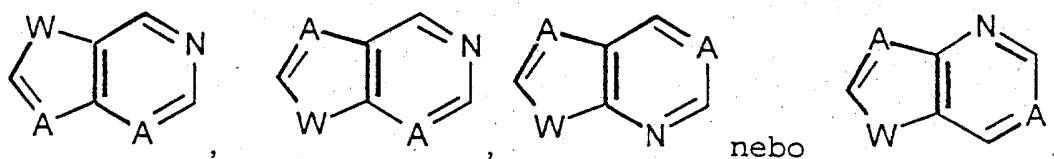
Alternativně se může sloučenina vzorce III připravit kondenzací vhodné beta-aryl nebo beta-heteroarylamínokyseliny vzorce XIV nebo XV,



kde W a X , jsou definovány výše, s Goldovým činidlem za bazických podmínek za použití hydridu sodného nebo jiné odpovídající silné báze, po čemž následuje kyselé zpracování. Získaná sloučenina se potom zpracuje tak, jak je posáno výše, za získání sloučeniny vzorce III.

Sloučenina vzorce II, jak je uvedeno výše, se reaguje se silnou bází, jako je hydrid sodný, lithiumhexamethyldisilylazid, nebo lithiumdiisopropylamin v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid při teplotě asi -78°C až asi 25°C , a potom adicí sloučeniny vzorce II, výše, kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituovaná v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 a je to atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina, a L je dobře odstupující skupina, jako je atom chloru, atom bromu, nebo atom jodu, za získání sloučeniny vzorce IV definované výše.

Alternativně sloučenina vzorce IV, kde Ar_1 je



A je skupina CH, W je skupina NH a Z je methylenylová skupina, L je atom halogenu, jedna ze skupin X_s , X_{sa} a X_{sb} je na pětičlenném kruhu skupiny Ar_1 a je to substituent defino-

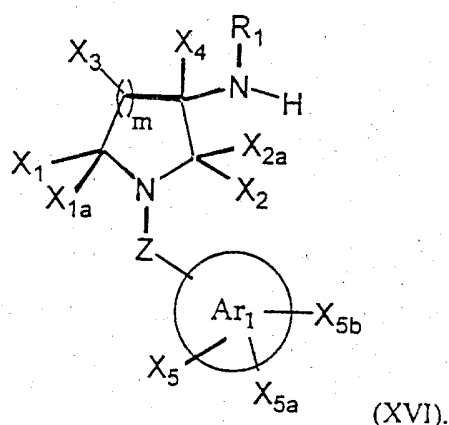
vaný výše nebo sloučenina, jejíž aminoskupina nebo hydroxylová skupina je vhodně chráněna, další ze skupin X_s , X_{sa} a X_{sb} je na šestičlenném kruhu skupiny Ar_1 a je to substituent defi-

novaný výše nebo sloučenina, jejíž aminoskupina nebo hydroxylová skupina je vhodně chráněna, a další ze skupin X_s , X_{sa} a X_{sb} je atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina a je substituovaná alfa vzhledem k atomu dusíku šestičlenného kruhu skupiny Ar_1 se může připravit alkylací alkyl nebo

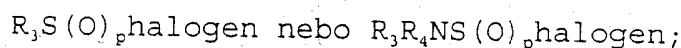
arylalkylesteru (2-oxopyrrolidin-3(S)-yl)-karbamové kyseliny propargylbromidem v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný. Získaný alkin se zahřívá na 100 až 120 °C s halogenpyridinem popřípadě substituovaným hydroxylovou skupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou, nebo sulfhydrylovou skupinou, katalyzátorem, jako je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{-Cl}_2$, jodidem měďným, triethylaminem ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril, v uzavřené nádobě nebo v dimethylformamidu, 2 až 20 hodin. Pokud je pyridin substituovaný hydroxylovou skupinou, furopyridiny se izolují přímo, pokud je pyridin substituovaný alkoxykarbonylaminoskupinou, dále se zpracuje DBU asi při 60 °C v dimethylformamidu za získání pyrrolopyridinů. Po odstranění ochranných skupin se získají požadované 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-furopyridiny nebo alkylestery pyrrolopyridin-1-karboxylové ky-

seliny. Tyto sloučeniny se běžným způsobem sulfonylují (za použití arensulfonylchloridů a báze, jako je triethylamin) a v případě furopyridinů se čistí (HPLC) za získání [2-oxo-1-(furopyridinyl-methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidů arensulfonových kyselin obvykle ve formě solí s kyselinou trifluoroctovou. V případě pyrrolopyridinů další deprotekční krok (jako je kyselina pro BOC chránící skupiny) poskytne odpovídající [2-oxo-1-(pyrrolopyridinylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidy arensulfonových kyselin.

Skupina P_1 sloučeniny vzorce IV se potom odstraní pomocí vhodného postupu pro odstranění chránících skupin známého pro karbamáty, jako jsou silné kyseliny, silné báze nebo katalytická hydrogenace za získání sloučeniny vzorce XVI, kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou definovány výše.



Amin sloučeniny vzorce XVI uvolněný odstraněním P_1 , se potom kondenzuje ke sloučenině vzorce XVIII nebo XVIII

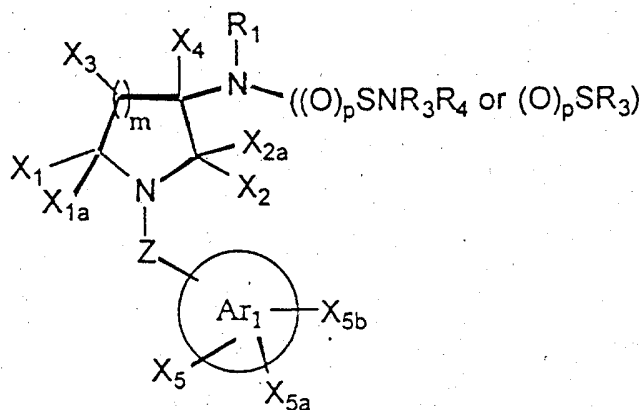


(XVIII)

(XVIII)

kde R_3 , R_4 , a p jsou definovány výše, a halogen je atom halogenu, jako je atom chloru, za použití báze, jako je trialkylamin v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran, ether nebo acetonitril při teplotě 0 až 100 °C, v přítom-

nosti nebo nepřítomnosti aktivačního činidla, jako je dimethylaminopyridin (DMAP), za získání sloučeniny vzorce XIX



(XIX)

kde Ar_1 , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 , X_{1a} , X_2 , X_{2a} , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou definovány výše.

Sloučeniny vzorce XIX, kde X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituovaná alfa k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 a je to

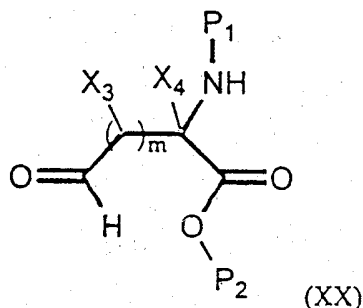
atom bromu nebo atom chloru, se může převést na odpovídající aryloxid reakcí s arylhydroxysloučeninou, jako je fenol, a silnou alkalickou bází, jako je hydroxid draselný při teplotě 70 až 120 °C. Aryloxidový meziprodukt ($Y = ArO-$) se potom reaguje s amoniovou solí, jako je octan amonný, při teplotě 90 až 180 °C, za získání sloučeniny vzorce I, kde Ar_1 , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 , X_{1a} , X_2 , X_{2a} , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou definovány výše a kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituovaná alfa k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 a je to skupina NH_2 .

Alternativně sloučenina vzorce XIX, kde X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituovaná alfa k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1

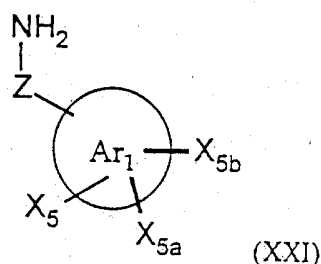
a je to atom bromu nebo atom chloru, se může reagovat s arylhydroxylovou sloučeninou, jako je fenol a amoniovou solí, jako je octan amonný, při teplotě asi 90 až 180 °C za získání sloučeniny vzorce I, kde Ar_1 , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 , X_{1a} , X_2 , X_{2a} , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou definovány výše a kde jedna ze skupin

X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituovaná alfa k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 a je to skupina NH_2 .

Alternativně se může sloučenina vzorce I připravit ze sloučeniny vzorce XX



kde X_3 , X_4 , P_1 a m jsou definovány výše, a P_2 je alkylová skupina, arylalkylová skupina nebo arylová skupina, pomocí redukční aminace za použití (heteroaryl)alkylaminu vzorce XXI

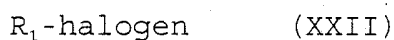


kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} a Z jsou definovány výše, v alkoholovém rozpouštědle, jako je methanol a iminového redukčního činidla, jako je kyanoborohydrid sodný nebo triacetoxyborohydrid sodný při teplotě asi 0 až 100 °C, za získání cyklické struktury vzorce IV, která se potom převede na sloučeninu vzorce I definovanou výše.

Sloučenina vzorce XXI používaná při reduktivní aminaci popsané výše, se může připravit pomocí reakce sloučeniny vzorce III, kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} , X_{5b} je atom vodíku nebo aryloxyskupina v poloze alfa vzhledem k atomu dusíku vzdálenějšího kruhu skupiny Ar_1 a L je odstupující skupina, jako je atom chloru, bromu, jodu nebo podobně, s azidem sodným, po které následuje redukce pomocí standardních redukčních podmínek, jako je tri-

fenylfosfin v rozpouštědlech, jako je voda/tetrahydrofuran nebo katalytická redukce.

Sloučenina vzorce I, kde R_1 je jiná, než atom vodíku, se může připravit ze sloučeniny vzorce I, kde R_1 je atom vodíku, jejím rozpouštěním v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan, nebo dimethylformamid při 0 °C až 100 °C. Ke vznikajícímu roztoku se přidá báze, jako je hydrid sodný nebo uhličitán draselný a sloučenina vzorce XXII.



kde R_1 je definovaná výše kromě toho, že R_1 není atom vodíku, a halogen je atom halogenu, jako je atom bromu nebo chloru.

Sloučenina vzorce I obsahující heteroarylovou skupinu obsahující jeden nebo více atomů dusíku v kruhu, s výhodou imin ($=N-$), se může převést na odpovídající sloučeninu, kde jeden nebo více atomů dusíku v kruhu heteroarylové skupiny je oxidováno na N-oxid, s výhodou reakcí s perkyselinou, například peroxyoctovou kyselinou v kyselině octové nebo m-chlorperoxybenzoovou kyselinou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu, s výhodou při zvýšené teplotě.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou využitelné ve formě volné báze nebo kyseliny nebo ve formě její farmaceuticky přijatelné soli. Všechny formy tvoří součást předkládaného vynálezu.

Pokud je sloučenina podle předkládaného vynálezu substituovaná bazickou skupinou, tvoří kyselé adiční soli, které jsou vhodnější formou pro praktické použití; a prakticky použití formy soli odpovídá použití sloučeniny ve formě volné báze. Kyseliny, které se mohou použít pro přípravu kyselých adičních solí

zahrnují s výhodou ty kyseliny, které po spojení s volnou bází, poskytují farmaceuticky přijatelné soli, tj. soli, jejichž anionty jsou pro pacienty ve farmaceutických dávkách netoxické, takže výhodný inhibiční vliv na aktivitu faktoru X_a , který je vlastní volným bázím není narušen vedlejšími účinky aniontů. Ačkoli jsou farmaceuticky přijatelné soli jmenovaných bazických sloučenin výhodné, všechny kyselé adiční soli jsou vhodné jako zdroje forem volných bází dokonce i když příslušná sůl jako taková, je vhodná pouze jako meziprodukt, například, když sůl vzniká pouze pro účely čištění a identifikace nebo pokud se použije jako meziprodukt při přípravě farmaceuticky přijatelné soli pomocí iontové výměnných postupů. Farmaceuticky přijatelné soli podle předkládaného vynálezu, jsou soli odvozené od následujících kyselin: minerálních kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová; a organických kyselin, jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová; kyselina chinová, a podobně. Mezi odpovídající kyselé adiční soli patří: hydrohalogenidy, například hydrochlorid a hydrobromid, sulfát, fosfát, nitrát, sulfamát, acetát, citrát, laktát, tartrát, malonát, oxalát, salicylát, propionát, sukcinát, fumarát, maleát, methylen-bis-B-hydroxynaftoát, gentisát, mesylát, isothionát a di-p-toluoyltartrát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, p-toluensulfonát, cyklohexylsulfamát a chinát.

Podle dalšího provedení se kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu připraví reakcí volné báze s příslušnou kyselinou, pomocí známých nebo upravených postupů. Například kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se připraví buď rozpuštěním volné báze ve vodném nebo vodně alko-

holovém roztoku nebo v jiném vhodném rozpouštědle obsahujícím příslušnou kyselinu a izolací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle, kdy se sůl oddělí přímo nebo se může izolovat odpařením roztoku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat z kyselých adičních solí pomocí postupů, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu se může například regenerovat ze své kyselé adiční soli reakcí s bází, například vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo s vodným roztokem amoniaku.

Pokud je sloučenina podle předkládaného vynálezu substituovaná kyselou skupinou, může tvořit bazické adiční soli, které jsou pro použití vhodnější; a prakticky použití formy soli vlastně odpovídá použití formy volné kyseliny. Báze, které se mohou použít pro přípravu bazických adičních solí, zahrnují s výhodou takové báze, které po smísení s volnou kyselinou tvoří farmaceuticky přijatelné bazické soli, tj. soli, jejichž kationty nejsou ve farmaceutických dávkách živočichům toxické, a tedy se výhodný inhibiční vliv volné kyseliny na aktivitu faktoru Xa neruší vedlejšími účinky přítomného kationtu. Farmaceuticky přijatelné soli, včetně například solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin, podle předkládaného vynálezu jsou ty, které jsou odvozeny od následujících bází: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methyl-glukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid, a podobně.

Kovové soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou získat uvedením hydridu, hydroxidu, uhličitanu nebo podobné reaktivní sloučeniny vybraného kovu ve vodném nebo organickém rozpouštědle do styku se sloučeninou ve formě volné kyseliny. Použitým vodným rozpouštědlem může být voda nebo to může být směs vody a organického rozpouštědla, s výhodou alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, ketonu, jako je aceton, alifatického etheru, jako je tetrahydrofuran nebo esteru, jako je ethylacetát. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě místnosti, ale pokud je to vhodné obvykle se provádí za zahřívání.

Soli sloučenin podle předkládaného vynálezu a aminů se mohou získat uvedením aminu ve vodném nebo organickém rozpouštědle do styku se sloučeninou ve formě volné kyseliny. Mezi vodná rozpouštědla patří voda a směsi vody s alkoholy, jako je methanol nebo ethanol, ethery, jako je tetrahydrofuran, nitrily, jako je acetonitril nebo ketony, jako je aceton. Soli aminokyselin se mohou připravit podobně.

Bazické adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou regenerovat ze solí za použití známých postupů. Mateřská sloučenina podle předkládaného vynálezu se může například regenerovat ze své bazické adiční soli reakcí s kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Formy solí podle předkládaného vynálezu také zahrnují sloučeniny, které mají kvarternizovaný atom dusíku. Kvarternizované soli se získávají způsoby, jako je alkylace sp^3 nebo sp^2 hybridizovaného atomu dusíku sloučenin.

Odborníkům pracujícím v této oblasti bude zřejmé, že některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu netvoří stabilní soli. Avšak kyselé adiční soli nejvhodněji vznikají ze sloučenin podle vynálezu obsahujících heteroarylovou skupinu obsahující

atom dusíku a/nebo ze sloučenin obsahujících aminoskupinu jako substituent. Výhodné kyselé adiční soli sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou ty, které neobsahují skupiny citlivé na kyseliny.

Stejně jako jsou sloučeniny vhodné samotné jako aktivní sloučeniny, jsou soli sloučenin podle předkládaného vynálezu vhodné pro účely čištění sloučenin, například s využitím rozdílů v rozpustnosti mezi solí a mateřskou sloučeninou, vedlejšími produkty a/nebo výchozími látkami pomocí postupů, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou být nezávisle na sobě buď konfigurací (R) nebo (S). Odborníkům pracujícím v této oblasti bude také zřejmé, že určité sloučeniny vzorce I mohou vykazovat také geometrickou izomerii. Mezi geometrické izomery patří cis a trans formy sloučeniny podle předkládaného vynálezu obsahujících alkenylové skupiny. Předkládaný vynález zahrnuje jednotlivé geometrické izomery a stereoizomery a jejich směsi.

Tyto izomery se mohou ze směsí oddělit pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známé, například pomocí chromatografických technik a rekrystalizačních technik nebo se mohou připravit odděleně z vhodných izomerních meziproductů, například pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti zná-
mé.

Výchozí látky a meziproducty se připraví pomocí známých způsobů, například pomocí způsobů popsaných v referenčních příkladech nebo pomocí jejich zřejmých chemických ekvivalentů.

Předkládaný vynález je dále ilustrován pomocí neomezuujících příkladů, které ilustrují přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Ve spektrech nukleární magnetické resonance (NMR) jsou chemické posuny vyjádřeny v ppm vzhledem k tetramethylsilanu. Zkratky mají následující významy: s = singlet; d = doublet; t = triplet; m = multiplet; dd = doublet doubletu; ddd = doublet doubletu doubletu; dt = doublet tripletu; š = široký; šs = široký singlet; q = kvadruplet; AB = AB systém.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 3-p-Tolylakryloylchlorid

9,44 ml (129,5 mmol) Thionylchloridu se při 0 °C přikape k roztoku 20 g (123,3 mmol) 3-p-tolyl-akrylové kyseliny v 50 ml benzenu. Získaný roztok se nechá míchat při teplotě místnosti a potom se dvě hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se odpaří do sucha na rotační odparce a získá se 22,3 g (123,3 mmol) surového produktu, který se použije v následujícím kroku.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 2,40 (s, 3H).

B. 3-n-Tolylakryloylazid

22,3 g (123,3 mmol) 3-p-Tolylakryloylchloridu v 50 ml dioxanu se pomalu přidá k ledově studenému roztoku 16 g (246,6 mmol) azidu sodného v 50 ml směsi vody a dioxanu 1:1 (objemově) tak,

aby se teplota udržovala mezi 5 až 10 °C. Směs se míchá 1,5 hodiny, potom se nalije na 300 g ledu. Získaná bílá pevná látka se filtruje a promyje se vodou. 20,72 g (110,7 mmol) pevné látky se suší nad oxidem fosforečným ve vakuu přes noc a použije se v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,38 (d, 1H), 2,38 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=187$.

C. 1-(2-Isokyanatovinyl)-4-methylbenzen

20,72 g (110,7 mmol) 3-p-Tolylakryloylazidu v 100 ml benzenu se pomalu zahřívá 3,5 hodiny na 75 °C, potom se odpaří a získá se asi 20 g hnědého oleje. Tato látka se použije bez čištění v dalším kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 2,32 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=159$.

D. 7-Methyl-2H-isochinolin-1-on

0,63 g (2,51 mmol) jodu se přidá k roztoku asi 20 g (125,6 mmol) 1-(2-isokyanatovinyl)-4-methylbenzenu v 125 ml o-di-chlorbenzenu, potom se zahřívá k varu pod zpětným chladičem na 180 °C přes noc. Směs se ochladí na teplotu místnosti, potom se odpaří do sucha. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 40 % ethylacetátu v hexanu. Získá se 6,23 g (39,1 mmol) produktu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 12,25 (šs, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (šs, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 2,46 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=159$.

E. 1-Chlor-7-methylisochinolin

2,1 g (13,2 mmol) 7-Methyl-2H-isochinolin-1-onu v 30 ml fosforoxychloridu se 13 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se ochladí na teplotu místnosti, potom se odpaří na menší objem. Zbytek se zředí ledovou vodou a potom se pH upraví přibližně na 8 přidáním 10N roztoku hydroxidu sodného. Vodný roztok se čtyřikrát extrahuje 20 ml dichlormethanu a spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří. Získaný tmavý olej se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 25 % ethylacetátu v hexanu a získá se 1,6 g (9 mmol) produktu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,55 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 177, 179$, Cl izotopy.

F. 7-Brommethyl-1-chlorisochinolin

1,10 g (6,19 mmol) N-Bromsukcinimidu a 0,39 g (1,13 mmol) benzoylperoxidu se přidá k roztoku 1 g (5,63 mmol) 1-chlor-7-methylisochinolinu v 70 ml tetrachlormethanu. Získaná směs se zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí se dichlormethanem. Organická vrstva se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného a solankou, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsí 10 % ethylacetátu v hexanu až 25 % ethylacetátu v hexanu a získá se 1,4 g (5,46 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,69 (s, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 255, 257$, Cl, Br izotopy.

G. terc-butylester (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny

25 g (115 mmol) (S)-Boc-Diaminobutanové kyseliny, 35 g (344 mmol) triethylaminu a 19,3 g (143 mmol) hydroxybenzotriazolu se rozpustí v 300 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se přidá 27,4 g (143 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Roztok se zahřívá 15 minut na 60 °C. Vznikne bílá sraženina a roztok se 4 hodiny udržuje při 60 °C. Potom se roztok filtruje a získaná kapalina se odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 3 % methanolu v dichlormethanu a získá se 19,6 g (98 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,17 (šs, 1H), 5,08 (šs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

H. terc-butylester [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny

0,24 g (6,05 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) Hydridu sodného se při 0 °C přidá k roztoku 1,18 g terc-butylesteru [2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové kyseliny v 62 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu 9:1 (objemově). Směs se míchá 2 minuty, potom se pomocí kanyly přikape roztok 1,4 g (5,46 mmol) 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu v 10 ml tetrahydrofuranu. Získaný žlutý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C a potom 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs

se rozloží přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného, potom se zředí ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 50 % ethylacetátu v hexanu až 70 % ethylacetátu v hexanu a získá se 1,67 g (4,44 mmol) produktu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,55 (šs, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). EI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=376, 378$, Cl izotopy.

I. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

K roztoku 2,1 g (5,6 mmol) terc-butylesteru [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové kyseliny v 170 ml ethylacetátu se při 0 °C 5 minut probublává plynný chlorovodík. Roztok se míchá 15 minut při 0 °C, potom se ledová lázeň odstraní a roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 4 hodinách při teplotě místnosti se roztok odpaří a zbývající pevná látka se promyje etherem a získá se 1,74 g (5,6 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,64 (d, 3H), 8,31 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,98 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=276$.

J. 7-Methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

K suspenzi 15 g (60,9 mmol) sodné soli 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 150 ml směsi vody a ethanolu 2:1 se při

teplotě místnosti přidá 2,68 g (67 mmol) pevného hydroxidu sodného. Směs se míchá dokud vzniká homogenní roztok a potom se přidá 6,34 ml (67 mmol) dimethylsulfátu. Pomalu vzniká sraženina a směs se míchá 16 hodin. Surová směs se odpaří ve vakuu a míchá se ve 100 ml absolutního ethanolu jako suspenze 2 hodiny. Sraženina se filtruje a suší. Pevná látka se zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve 100 ml 95% ethanolu 2 hodiny, nechá se ochladit na teplotu místnosti, filtruje se a získá se 12,6 g surové sodné soli 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Směs 12,6 g (48,6 mmol) sodné soli sulfonové kyseliny v 20 ml oxychloridu fosforečného a 13,2 g (63,2 mmol) chloridu fosforečného se pomalu zahřívá na 60 °C dokud vzniká homogenní roztok a potom se 4 hodiny zahřívá na 120 °C. Získaná směs se ochladí v ledové lázni a za míchání se pomalu přidá směs vody a ledu. Směs se zředí vodou a extrahuje se dvakrát 100 ml dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání 10 g surového oleje. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v hexanu až 30 % ethylacetátu v hexanu za získání 3,8 g (14,8 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé krystalické pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,99 (s, 3H). EI MS, $[M]^+ = 256$.

K. [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

1,74 g (5,6 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlor-isochoinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu se suspenduje v 120 ml acetonitrilu. K tomuto roztoku se přidá 2,35 ml (16,9 mmol) triethylaminu a potom 1,52 g (5,93 mmol) 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Směs se míchá přes noc, potom se odpaří do sucha. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 2,7 g (5,4 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,63 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,08 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496, 498$, Cl izotopy.

L. [1-(1-fenoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

6,81 g (72,4 mmol) fenolu a 0,41 g (7,31 mmol) hydroxidu draselného se přidá k [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a zahřívá se na 90 °C dokud se nezíská homogenní směs. Směs se míchá přes noc při 90 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí se 100 ml dichlormethanu a vodou. Vodná vrstva se neutralizuje pomocí 1N kyseliny chlorovodíkové na pH 7, potom se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 30 % ethylacetátu v hexanu až 60 % ethylacetátu v hexanu za získání 1,66 g (3 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 7H), 5,80 (šs, 1H), 4,60 (AB, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,04 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$.

M. trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

V baňce s kulatým dnem opatřené vodním chladičem se zahřívá 0,318 g (0,574 mmol) [1-(1-fenoxýisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a 5 g (65 mmol) octanu amonného na 160 °C. Po asi 6 hodinách se homogenní směs ochladí na teplotu místnosti a čistí se pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se lyofilizují a získá se 0,157 g (0,266 mmol) racemické sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,95 (šs, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,23-8,29 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.

Příklad 2

hydrochlorid [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

V baňce s kulatým dnem opatřené prstovým chladičem se při 70 °C roztaví 0,569 g (6 mmol) fenolu a 0,2 g (0,4 mmol) [1-

(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Směs se míchá 5 minut, potom se přidá 0,462 g (6 mmol) octanu amonného a směs se zahřívá 2 hodiny na 115 °C. Potom se přidá dalších 0,462 g (6 mmol) octanu amonného. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, potom se extrahuje mezi ethylacetát a 0,5N roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou a solankou, potom se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří. Získaný zbytek se částečně vyčistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se odpaří ve vakuu. Pevná látka, která se vysráží z roztoku, se potom filtruje, suší se a znovu čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu. Tento produkt se potom trituruje studeným methanolem a odfiltrovaná pevná látka se suspenduje v methanolu a ochladí se na 0 °C. Suspenzí se několik minut probublává plynný chlorovodík, přičemž se veškeré pevné látky rozpustí v roztoku. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a sloučenina uvedená v názvu (0,11 g, 0,214 mmol) se promyje etherem a suší.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 13,30 (šs, 1H), 9,18 (šs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,65 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 477. teplota tání: 187-192 °C.

Enantiomerní čistota je 88 % ee, což se určí pomocí analytické HPLC chromatografie na reverzní fázi na koloně Chiralpak AD.

Příklad 3

Trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví rozštěpením racemické sloučeniny popsané v příkladu 1, část M za použití HPLC kolony Chiralpak AD (55 % ethanolu v heptanu (0,1 % kyseliny trifluoroctové)).

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,95 (šs, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.

Enantiomerní čistota je 96,3 % ee a určí se pomocí analytické HPLC na reverzní fázi na koloně Chiralpak AD $[\alpha]_{\text{D}} + 3,16^\circ$ (methanol).

Příklad 4

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví rozštěpením racemické sloučeniny popsané v příkladu 1, část M, za použití HPLC kolony Chiralpak AD (55 % ethanol/heptan (0,1 % kyseliny trifluoroctové)).

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,95 (šs, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H),

4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 477$.

Enantiomerní čistota je 90,7 % ee a určí se pomocí analytické HPLC na reverzní fázi na koloně Chiralpak AD $[\alpha]_D -3,89^\circ$ (methanol).

Příklad 5

[1-(1-hydroxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

0,07 g (0,14 mmol) [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připravené podle postupu popsaneho v příkladu 1, část K, se reaguje s 1 ml dioxanu a 3 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a zahřívá se 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, okyselí se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, suší a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 2,5 % methanolu v dichlormethanu. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a sraženina se zředí chlorovodíkem v etheru a získá se 0,041 g (0,086 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,06 (šs, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (AB, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,66 (šs, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,70 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 478$. Elementární analýza vypočtená s 1,6 molu vody: C=58,42%, H=4,71%, N=8,18%; nalezeno C=59,30%, H=5,04%, N=7,96%.

Příklad 6

trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)yl]-methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,151 g (0,304 mmol) [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 20 ml acetonu se přidá 0,084 g (0,608 mmol) uhličitanu draselného a potom 0,12 ml (1,93 mmol) methyljodi-
du. Získaná směs se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí se dichlormethanem. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogen-
uhličitanu sodného, vodou a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,093 g (0,18 mmol) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23-8,26 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,63 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

B. [1-(1-fenoxisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]methyramid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část L za použití [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny místo [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylme-

thyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,14-7,30 (m, 6H), 5,00 (m, 1H), 4,62 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

C. trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]-methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část M za použití [1-(1-fenoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]-methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny místo [1-(1-fenoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,00 (šs, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,54 (AB, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=491$. Elementární analýza vypočtena s 1,5 mol vody: C=53,25%, H=4,79%, N=8,87%, nalezeno C=53,43%, H=4,50%, N=8,58%.

Příklad 7

Trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví rozštěpením racemické sloučeniny popsané v příkladu 6, část C za použití HPLC kolony s reverzní fází Chiralpak AD (55 % ethanol/heptan (0,1 % kyseliny trifluoroctové)).

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 13,5 (šs, 1H), 9,20 (šs, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,54 (AB, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=491$. Enantiomerní čistota je 92,6 % ee, což se určí pomocí analytické HPLC na reverzní fází na koloně Chiralpak AD.

Příklad 8

trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. Benzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

K roztoku 11,8 g (88,1 mmol) thianaftalenu v 400 ml tetrahydrofuranu se při -78°C přidá 55 ml 1,6M roztoku n-butyllithia (88,1 mmol) v hexanu. Po 15 minutách se roztok přidá pomocí kanyly k ochlazenému (-78°C) roztoku 200 g oxidu siřičitého v 100 ml tetrahydrofuranu. Po přidání se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti. Zbytek se suspenduje v 400 ml hexanu a ochladí se na 0°C . K roztoku se přidá 12,5 g (92,5 mmol) SO_2Cl_2 . Po 15 minutách míchání se roztok odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se rozpustí v dichlormethanu a filtruje se přes lůžko ze silikagelu.

Organický roztok se potom odpaří. Získaná pevná látka se trituraže hexanem a získá se 12,1 g (38 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,57 (m, 2H).

B. [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, za použití benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,29 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 5,50 (d, 1H), 4,66 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=472, 474$, Cl izotopy.

C. trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 2 z [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Neprovádí se žádné další zpracování. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,00 (šs, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07-8,15 (m, 3H), 8,05 (d, 1H),

7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=453$.

Příklad 9

Trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 1-Chlor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzen

K roztoku 2,4 g (16,6 mmol) 3-chlorthiofenolu se při 0 °C přidá 2,8 g (16,6 mmol) dimethylacetalu bromacetaldehydu. K roztoku se přidá 0,70 g (17,4 mmol), 60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného. Reakční směs se míchá 16 hodin, potom se rozloží přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Roztok se zředí ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce hexanem. Získá se 3,7 g (15,9 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

B. 4-Chlorbenzo[b]thiofen a 6-chlor-benzo[b]-thiofen

Roztok obsahující 8 g polyfosforečné kyseliny a 50 ml chlorbenzenu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. K vroucímu roztoku polyfosforečné kyseliny se přikape roztok obsahující 2,7 g (11,6 mmol) 1-chlor-3-(2,2-dimethoxyethyl-sulfanyl)benzenu v 5 ml chlorbenzenu. Po 6 hodinách se roztok ochladí na teplotu místnosti. Roztok se zředí dichlormethanem a promyje

se vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce hexanem a získá se 2,4 g (9 mmol) sloučeniny uvedené v názvu jako směsi izomerů 1:1.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 168, 170$, Cl izotopy.

C. 6-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 8, část A, náhradou 4-chlor-benzo[b]thiofenu a 6-chlor-benzo[b]-thiofenu za thianaftalen. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce hexanem a získá se sloučenina uvedená v názvu a také 4-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid ve formě bílé pevné látky.

6-Chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,50 (m, 1H).

4-Chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,53 (m, 2H).

D. [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny.

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, za použití 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,29 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,65 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506, 508$, Cl izotopy.

E. trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 2 za použití [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Neprovádí se žádné extrakční zpracování. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,00 (šs, 2H), 8,71 (d, 1H), 8,29 (šs, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487, 489$, Cl izotopy.

Příklad 10

Hydrochlorid [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 6-Methoxy-7-methyl-2H-isochinolin-1-on

5,33 g (27,7 mmol) 3-(3-Methoxy-4-methylfenyl)propenové kyseliny (připravené podle postupu popsaneho v *J. Med Chem.* 1991, 34, 1662-1668) se suspenduje v 30 ml benzenu a při 0 °C se po kapkách reaguje s 2,22 ml (30,5 mmol) thionylchloridu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Těkavé látky se odpaří ve vakuu a získaná pevná látka se rozpustí v dioxanu a přikape se při 0 °C ke směsi 3,6 g (55,4 mmol) azidu sodného v 30 ml směsi vody a dioxanu 1:5. Po 1 hodině míchání se roztok nalije do ledové vody, sraženina se oddělí a promyje se vodou. Pevná látka se suší ve vakuu 24 hodin nad oxidem fosforečným, rozpustí se v 30 ml benzenu a zahřívá se pomalu k varu pod zpětným chladičem 4 hodiny. Benzen se odstraní a získá se 2-(3-methoxy-4-methylfenyl)vinylisokyanát ve formě hnědého oleje. Olej se převede do o-dichlorbenzenu, reaguje s jodem a zahřívá se 3,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Těkavé látky se odpaří a zbytek se smísí s 10 ml 2,5% methanolu v dichlormethanu, potom se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Získaná pevná látka se oddělí, promyje se hexanem a etherem a suší se za získání 2,67 g (14,1 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 11,80 (šs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). EI MS, [M]⁺=189.

B. 7-brommethyl-1-chlor-6-methoxyisochinolin

2,6 g (13,7 mmol) 6-Methoxy-7-methyl-2H-isochinolin-1-onu se převede na 2,45 g (11,8 mmol) 6-methoxy-7-methyl-2-chlorisochinolinu podle postupu popsaneho v příkladu 1, část E. 1,20 g (5,8 mmol) této látky se pomocí postupu popsaneho v příkladu

1, část F, převede na 0,8 g (2,8 mmol) 7-brommethyl-1-chlor-6-methoxyisochinolinu (0,8 g, 2,8 mmol).

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,06 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=285, 287$, Cl izotopy.

C. *terc*-Butylester [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

0,057 g (1,4 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného se suspenduje v 5 ml tetrahydrofuranu a reaguje se při 0 °C s roztokem 0,223 g (1,1 mmol) *terc*-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny a 0,32 g (1,1 mmol) 7-brommethyl-1-chlor-6-methoxyisochinolinu v 10 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu (6:1). Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, míchá se 3 hodiny, rozloží se přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného a zředí se ethylacetátem. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se za získání bílé pevné látky. Pevná látka se oddělí, promyje se malým množstvím ethylacetátu a stejným množstvím diethyletheru a získá se 0,18 g (0,47 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,20 (šs, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=387$.

D. [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

0,15 g (0,37 mmol) *terc*-butylesteru [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyse-

liny se pomocí postupu popsaného v příkladu 1, část I a K převede na 0,08 g (0,15 mmol) [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

^1H NMR (deuterochloroform/deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (dd, 1H), 3,2-3,4 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,07 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=526$.

E. hydrochlorid [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

0,080 g (0,15 mmol) [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a 0,430 g (4,6 mmol) fenolu se taví za míchání 5 minut při 70 °C. Přidá se 0,354 g (4,6 mmol) octanu amonného a reakční směs se zahřívá 5 hodin na 115 °C. Přidá se dalších 0,177 g (2,3 mmol) octanu amonného a reakční směs se zahřívá další 3 hodiny. Reakční směs se ochladí a extrahuje se mezi 0,5N roztok hydroxidu sodného a dichlormethan. Organická vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří na malý objem, zbytek se potom okyselí 1N roztokem chlorovodíku v etheru a získá se 0,046 g (0,095 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (m, 2H),

2,22 (m, 1H), 1,89 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=478$. Elementární analýza vypočtená s 1,4 mol vody: C=54,96%, H=5,29%, N=9,86%; nalezeno C=54,81 %, H=5,12%, N=9,71 %.

Příklad 11

Trifluoracetát [1-(6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Suspenze [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 35 ml směsi methanol/dichlormethan (6:1) se reaguje s 5 ml tetrahydrofuranu, 5 ml kyseliny octové a 0,04 g 10% palladia na uhlí. Suspenze se míchá 7 hodin ve vodíkové atmosféře. Suspenze se filtruje, filtrát se potom odpaří a zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 90 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce se lyofilizují a získá se 0,325 g (0,66 mml) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,66 (AB, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=492$. Elementární analýza vypočtená pro 1,2 mol vody: C=53,66%, H=4,57%, N=6,70%; nalezeno C=53,62%, H=4,38%, N=6,67%.

Příklad 12

Trifluoracetát [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 4-(2-chlor-6-nitrofenoxy)benzen-sulfonové kyseliny

0,845 g (2 mmol) terc-butylesteru [1-(1-chlor-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny se převede pomocí postupu popsaného v příkladu 10, část E, na 0,314 g (0,081 mmol) terc-butylesteru [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]karbamové kyseliny. Z 0,285 g (0,7 mmol) této látky se odstraní chránicí skupina podle postupu popsaného v příkladu 1, část I a získá se 0,28 g (0,78 mmol) dihydrochloridu [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-aminu a kondenzuje se podle postupu popsaného v příkladu 1, část K s 0,35 g (1 mmol) 4-(2-chlor-6-nitrofenoxi)benzensulfonylchloridu. Získaná látka se po extrakci a čištění pomocí kolonové chromatografie čistí pomocí HPLC na reverzní fázi a získá se 0,04 g (0,067 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92-7,98 (m, 3H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,63 (AB, 2H), 4,18 (t, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598, 600$, Cl izotopy. Elementární analýza vypočtena s 1,5 mol vody: C=47,13%, H=3,82%, N=9,48%; nalezeno C=47,07%, H=3,66%, N=9,24%.

Příklad 13

Trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 3-(3-Acetamido-4-methylfenyl)propenová kyselina

K roztoku 14 g (79 mmol) 3-acetamido-4-methylbenzaldehydu v 210 ml pyridinu se přidá 3,9 ml (39,4 mmol) piperidinu a 15,26 g (146,6 mmol) malonové kyseliny. Reakční směs se 4 hodiny

zahřívá na 100 °C, potom se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se odpaří ve vakuu, potom se zředí vodou. K suspenzi se přidává studený 1N roztok kyseliny chlorovodíkové, dokud se nedosáhne pH asi 4. Získá se 16,178 g (73,8 mmol) pevného produktu, který se oddělí a promyje se důkladně vodou. 16,178 g (73,8 mmol) sloučeniny uvedené v názvu se potom ve vakuu suší nad oxidem fosforečným přes noc a získá se bílá pevná látka.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,30 (šs, 1H), 9,30 (šs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). EI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 220.

B. 3-(3-Acetylamino-4-methylfenyl)akrylazid

K suspenzi 20,11 g (91,7 mmol) 3-(3-acetamido-4-methylfenyl)-propenové kyseliny v 450 ml acetonu se při 0 °C přidá 12,8 ml (91,8 mmol) triethylaminu a potom se během 10 minut přikape 11,8 g (123 mmol) ethylchloroformiátu. Získaná žlutá suspenze se míchá pomocí mechanického míchadla 1,5 hodiny, potom se pomalu přidá roztok 8,94 g (138 mmol) azidu sodného v 25 ml vody tak, aby se teplota udržela pod 5 °C. Hustá směs se míchá při 0 °C 1 hodinu, potom se odstraní ledová lázeň a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Suspenze se nalije do 800 ml vody a potom se filtruje. Zbývající pevná látka se promyje velkým množstvím vody a suší se ve vakuu nad oxidem fosforečným a získá se 21,40 g (87,6 mmol) produktu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (šs, 1H), 6,38 (d, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). EI MS $[\text{M}]^+$ = 244.

C. N-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-6-yl)-acetamid

K roztoku 250 ml difenyletheru a 11,9 ml (49,9 mmol) tri-butylaminu se při 220-240 °C přidá suspenze 12,2 g (49,9 mmol) 3-(3-acetylamino-4-methylfenyl)akryloylazidu v difenyletheru. Po 2 hodinách se žlutý roztok ochladí na teplotu místnosti a nalije se do 800 ml hexanu. Vysráží se hnědá pevná sraženina a po rekrystalizaci ze směsi dimethylformamidu a methanolu se získá 3,56 g (16,5 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,0 (šs, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EI MS $[\text{M}]^+ = 216$.

D. 6-Amino-7-methyl-2H-isochinolin-1-on

0,366 g (1,69 mmol) N-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isochinolin-6-yl)-acetamidu a 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zahřívá v 0,84 ml ethanolu k varu pod zpětným chladičem. Po 6 hodinách se směs odpaří do sucha, potom se zředí vodou a pH se upraví přidáváním 1N roztoku hydroxidu sodného na přibližně 10. Vodný roztok se extrahuje čtyřikrát 50 ml dichlormethanu a organické vrstvy se spojí a promyjí se solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 3 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,200 g (1,15 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,90 (šs, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,05 (šs, 2H), 2,20 (s, 3H). EI MS $[\text{M}]^+ = 174$.

E. 1-Chlor-7-methylisochinolin-6-ylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část E za použití 6-amino-7-methyl-2H-isochinolin-1-onu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % methanolu v dichlormethanu až 10 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,25 (šs, 2H), 2,40 (s, 3H). EI MS $[\text{M}]^+ = 192, 194$, Cl izotopy.

F. Benzhydryliden-(1-chlor-7-methyl-isochinolin-6-yl)amin

K roztoku 0,1 g (0,52 mmol) 1-chlor-7-methylisochinolin-6-ylaminu v 5 ml methanolu se při 0 °C 1 minutu probublácá plynný chlorovodík, potom se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbývající bílá pevná látka se zředí 1,2-dichlorethanem a přidá se 0,15 ml (0,89 mmol) iminu benzofenonu. Získaná suspenze se zahřívá 48 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se do sucha. Surová látka se zředí dichlormethanem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se 0,159 g (0,45 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,05 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357, 359$, Cl izotopy.

G. Benzhydryliden-(7-brommethyl-1-chlor-isochinolin-6-yl)-amin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, za použití benzhydryliden-(1-chlor-7-methyl-isochinolin-6-yl)-aminu jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,32 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,79 (s, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435, 437, \text{Cl}, \text{Br}$ izotopy.

H. terc-butylester {1-[6-(benzhydrylidenamino)-1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, za použití benzhydryliden-(7-brommethyl-1-chlor-isochinolin-6-yl)-aminu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu v hexanu až 30 % ethylacetátu v hexanu a získá se produkt ve formě pěnovité pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,09 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 9H), 6,70 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,65 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555, 557, \text{Cl}$ izotopy.

I. [1-(6-amino-1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Z terc-butylester {1-[6-(benzhydryliden-amino)-1-chlorisochinolin-7-ylmethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-karbamové kyseliny se podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, odstraní ochranná skupina a získá se hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(6-amino-1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu, který se

kondenzuje s 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridem podle postupu popsaneho v príkladu 1, část K. Látka získaná po extrakci se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 30 % ethylacetátu v hexanu až 60 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,61 (šs, 1H), 4,93 (šs, 2H), 4,49 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,05 (m, 1H). Iontově sprejové MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511, 513$, Cl izotopy.

J. Trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví pomocí postupu popsaneho v príkladu 2 za použití [1-(6-amino-1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Nepoužije se žádné extrakční zpracování. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,25 (šs, 1H), 8,34-8,38 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90-7,93 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (šs, 2H), 4,26 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$.

Příklad 14

Trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 1-(6-amino-1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Z terc.butylesteru {1-[6-(benzhydrylidenamino)-1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-karbamové kyseliny se odstraní chránicí skupina podle postupu popsaneho v příkladu 1, část I, a získá se hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(6-amino-1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu, který se kondenzuje podle postupu popsaneho v příkladu 1, část K, s 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridem. Látka získaná pomocí extrakčního zpracování se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v hexanu až 60 % athylacetátu v hexanu za získání sloučeniny uvedené v názvu.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,90 (šs, 2H), 5,42 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Ion spray MS, [M+H]⁺= 521, 523, Cl izotopy.

B. Trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 2 za použití [1-(6-amino-1-chlor-isochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 6-chlor-benzo[b]thio-

fen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Nepoužije se žádné extrakční zpracování. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutohnědého oleje.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,05 (šs, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (šs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 6,51 (šs, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502, 504$, Cl izotopy.

Příklad 15

Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 7-Methyl-1H-chinolin-2-on a 5-methyl-1H-chinolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z m-toluidinu a cinnamoylchloridu podle postupu popsaného v *Synthesis* 1975, 739. Získaný surový pevný zbytek se trituruje směsí diethyletheru a hexanu a filtruje se za získání směsi izomerů v poměru 1,5:1 7-methyl-1H-chinolin-2-onu ku 5-methyl-1H-chinolin-2-onu ve formě béžové pevné látky. Po několika čištěních pomocí frakční krystalizace v methanolu se získá pouze obohacená směs izomerů 2:1, která se použije v následujícím kroku.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 7,85 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 2,38 (s, 3H) pro převládající izomer (7-methyl); a 8 8,03 (d, 1H),

7,38 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 2,50 (s, 3H) pro minoritní izomer (5-methyl).

B. 2-Chlor-7-methylchinolin a 2-chlor-5-methylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část E, za použití směsi 2:1 7-methyl-1H-chinolin-2-onu a 5-methyl-1H-chinolin-2-onu místo 7-methyl-2H-iso-chinolin-1-onu. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 10 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se směs 2:1 2-chlor-7-methyl-chinolinu a 2-chlor-5-methylchinolinu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,02 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) pro převládající izomer (7-methyl); a δ 8,25 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 2,65 (s, 3H) pro minoritní izomer (5-methyl).

C. 7-Brommethyl-2-chlorchinolin a 5-brommethyl-2-chlor-chinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, za použití směsi 2:1 2-chlor-7-methyl-chinolinu a 2-chlor-5-methyl-chinolinu místo 1-chlor-7-methyl-iso-chinolinu. Získaná surová směs izomerů se částečně čistí triturací z ethylacetátu a hexanu a získá se 7,4 g (38 %) 7-brommethyl-2-chlorchinolinu jako béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,67 (s, 2H).

Obohacená směs 2:1 5-brommethyl-2-chlor-chinolinu a 7-brommethyl-2-chlorchinolinu se izoluje jako 6,8 g béžové pevné látky

z koncentrovaného filtrátu pomocí frakční rekrystalizace ze směsi diethyletheru, hexanu a ethylacetátu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,43 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,88 (s, 2H) pro převládající izomer (5-brommethyl).

D. terc-butylester [1-(2-chlorchimolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, za použití 7-brommethyl-2-chlorchimolinu místo 7-brommethyl-1-chlor-isochimolinu. Surový produkt se trituruje směsí 20 % ethylacetátu a hexanu a filtruje se za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,17 (šs, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

E. Hydrochlorid 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchimolinu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc.butylesteru [1-(2-chlorchimolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se izoluje jako bílá pevná látka.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,75 (šs, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58

(d, 1H), 4,69 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

F. [1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v příkladu 1, část K v dichlormethanu místo acetonitrilu za použití hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinu místo hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlor-isoquinolinu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu, jako v příkladu 1, část J. Surový produkt se trituruje v 20 % ethylacetátu v hexanu a filtruje se za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496, 498$, Cl izotopy. Elementární analýza, vypočteno: C=60,54%, H=4,47%, N=8,47%, Cl=7,15%, nalezeno C=60,44%, H=4,18%, N=8,45, Cl=7,19%.

G. Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu, pokud se zahřívá na 125 °C podle postupu popsaného v příkladu 2. Surový produkt se částečně čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se odpaří ve vakuu, filtrují a tri-

turují methanolem, jak je popsáno výše a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,62 (šs, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,58 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$. Elementární analýza, vypočteno: C=54,93%, H=4,27%, N=9,49%, nalezeno C=54,69%, H=4,24%, N=9,30%. Enantiomerní čistota je 81,9% ee, což se určí na analytické koloně Chiralpak AS RP-HPLC.

Příklad 16

Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, v dichlormethanu místo acetonitrilu z hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinu, za použití 6-chlorobenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu který se připraví podle příkladu 9, část A, B a C místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se trituruje ze směsi ethylacetátu a hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,77 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,71 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506, 508$, Cl izotopy.

B. trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu, když se zahřívá na 120 °C podle postupu popsaného v příkladu 2. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutohnědého oleje.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 500 MHz) δ 8,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 487.

Příklad 17

trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(2-chlor-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, v chloroformu místo v acetonitrilu z hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlor-chinolinu, za použití benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu připraveného v příkladu 8, část A, místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se trituruje z dichlormethanu

a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

B. trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu, když se zahřívá na 130 °C podle postupu popsaného v příkladu 2. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání žlutohnědé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 500 MHz) δ 8,68 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$.

Příklad 18 a 19

Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

0,4 g (0,81 mmol) [1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny, připraveného podle příkladu 15, část E, se rozpustí v 20 ml dimethylformamidu a ochladí se na 0 °C. K roztoku se přidá 0,28 g (2,01 mmol) methyljodidu a 34 mg (0,85 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného. Ledová lázeň se odstraní a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Získaný roztok se nalije do dělicí nálevky a zředí se 100 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se. Surový zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se 0,36 g (0,71 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,62 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

B. trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu, když se zahřívá na 125 °C podle postupu popsaneho v příkladu 2. Surová směs produktu se čistí

pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání trifluoracetátu [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methylamidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny ve formě bílé pevné látky

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,51 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=491$. Elementární analýza vypočtená s 1,8 mol vody C=52,79%, H=4,84%, N=8,80%, nalezeno C=52,80%, H=4,35%, N=8,55%.

methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se také izoluje z reakční směsi jako vedlejší produkt.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,76 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=492$.

Příklad 20

Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. terc. Butylester [1-(2-chlorchinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny tak, jak je popsáno v příkladu 1, krok H, za použití směsi 2:1 5-brommethyl-2-chlorchinolinu a 7-brommethyl-2-chlorchinolinu, která se připraví podle postupu popsaného v příkladu 15, část C, místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surová směs se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 1 % methanolu ve směsi 25 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,53 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,89 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

B. hydrochlorid 5-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc.butylesteru [1-(2-chlorchinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,63 (d, 1H), 8,59 (šs, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

C. [1-(2-chlorchinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, v dichlormethanu místo acetonitrilu za použití hydrochloridu 5-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylme-

thyl)-2-chlorchinolinu místo hydrochloridu 7-(3-(S)amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlorisochinolinu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu, připraveného jako v příkladu 1, část J. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 25 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,82 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,98 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 495, 497$, Cl izotopy. Elementární analýza, vypočteno: C=60,54%, H=4,47%, N=8,47%, Cl=7,15%, nalezeno C=59,79%, H=4,70%, N=8,88, Cl=7,21%.

D. trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu zahříváním na 125 °C podle postupu popsaného v příkladu 2. Surový produkt se částečně čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se odpaří ve vakuu, filtrují se, triturují se methanolem a potom se dále čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 3 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,48 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (m,

2H), 7,07 (d, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,48 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=477$. Elementární analýza vypočtena s 2,5 mol vody C=50,98%, H=4,14%, N=8,38%, nalezeno C=50,96%, H=4,14%, N=8,38%. Enantiomerní čistota je 84,5% ee, což se určí pomocí analytické HPLC na reverzní fázi na koloně Chiralpak AS.

Příklad 21 a 22

Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny [1-(2-chlor-quinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví stejně, jako je uvedeno v příkladech 18 a 19, část A, za použití [1-(2-chlor-quinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 50 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučeniny uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,80 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

B. Trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylmethyl)-

pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu, když se zahřívá na 120 °C podle postupu popsaného v příkladu 2. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce směsí 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání trifluoracetátu [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,46 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,71 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491,7$

Z reakční směsi se také jako vedlejší produkt izoluje methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-5-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,60 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$.

Příklady 23 a 24

[1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a [2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 6-Methyl-1H-chinolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z p-toluidinu a cinnamoylchloridu podle postupu popsaného v Synthesis 1975, 739. Získaný surový produkt se trituruje ze směsi diethyletheru a hexanu a filtruje se za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě béžové pevné látky, která se použije v dalším kroku.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,60 (šs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,30 (s, 3H).

B. 2-Chlor-6-methyl-chinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část E, za použití 6-methyl-1H-chinolin-2-onu místo 7-methyl-2H-isochinolin-1-onu. Surový produkt se vysráží při neutralizaci během vodného zpracování a pevná látka se odfiltruje a suší. Surový produkt se rekrystalizuje z methanolu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

C. 6-Brommethyl-2-chlor-chinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, za použití 2-chlor-6-methylchinolinu

místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Získaný surový zbytek se rekrystalizuje ze směsi 50 % ethylacetátu v hexanu a získá se 7,4 g (38 %) 6-brommethyl-2-chlorchinolinu jako béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,65 (s, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 256, 258$, Cl izotopy.

D. terc-Butylester [1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny tak, jak je popsáno v příkladu 1, část H, za použití 6-brommethyl-2-chlor-chinolinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2 % methanolu v dichlormethanu až 4 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,23 (šs, 1H), 4,67 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

E. Hydrochlorid 6-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc-butylesteru [1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,74 (šs, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,64 (AB, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

F. [1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, krok K, za použití hydrochloridu 6-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlor-chinolinu jako výchozí látky a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se trituruje z dichlormethanu a filtruje se za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,58 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496, 498$, Cl izomery. Elementární analýza, vypočteno: C=60,54%, H=4,47%, N=8,47%, Cl=7,15%, nalezeno C=60,43%, H=4,17%, N=8,37%, Cl=7,06%.

G. [1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny a [2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

[1-(2-chlorchinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu, když se zahřívá na 130 °C podle postupu popsaného v příkladu 2. Surová směs se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonit-

rilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonit-
rilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frak-
ce obsahující produkt se odpaří ve vakuu a potom se čistí po-
mocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu
v dichlormethanu a získá se (1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-
oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové ky-
seliny ve formě žlutohnědé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,38 (s, 1H),
8,23 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72
(d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (dd,
1H), 7,25 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,43 (šs, 2H), 4,37 (AB, 2H),
4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,51
(m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$. Elementární analýza vypočtena s
0,6 mol vody C=61,58%, H=5,22%, N=1 1,49%, nalezeno C=61,59%,
H=5,08%, N=1 1,14%. Enantiomerní čistota je 87,0% ee, což se
určí pomocí HPLC na reverzní fázi na koloně Chiralpak AS.

Z reakční směsi se jako menšinový produkt také izoluje [2-oxo-
1-(2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-ylmethyl)pyrrolidin-3(S)-yl]-
amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,70 (šs, 1H),
8,37 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82
(d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (m,
2H), 7,25 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,12 (m, 1H),
3,89 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,53 (m, 1H). FAB
MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$.

Příklad 25

Trifluoracetát [1-(1H-benzoimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrroli-
din-3-(S)-]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. terc-butylester [1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 1, krok H, za použití 4-nitrobenzylbromidu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu v dichlormethanu až 25 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,20 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,18 (šs, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

B. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-nitrobenzyl)-pyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc-butylesteru [1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny jako výchozí látky. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,65 (šs, 3H), 8,22 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,59 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

C. 2,2,2-Trifluor-N-[1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]acetamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, v dichlormethanu místo v acetonitrilu za použití hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-nitrobenzyl)-pyrrolidin-2-onu jako výchozí látky a anhydridu kyseliny trifluoroc-

tové místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se odpaří ve vakuu a použije se v dalším kroku.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,24 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (šs, 1H), 4,60 (AB, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

D. N-[1-(4-acetylamino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamid

K 0,75 g (2,27 mmol) roztoku 2,2,2-trifluor-N-[1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-acetamidu v 12 ml kyseliny octové se přidá 1 ml acetanhydridu a katalytické množství 10% palladia na aktivním uhlí. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře při tlaku vodíku 483 kPa. Po 4,5 hodinách se reakční směs filtruje přes křemelinu, promyje se dichlormethanem a potom methanolem. Surový produkt se odpaří ve vakuu a získá se 1,2 g N-[1-(4-acetylamino-benzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu jako zbytku (zvlhčeno kyselinou octovou). Roztok 1,2 g surového N-[1-(4-acetylamino-benzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu (zvlhčeného kyselinou octovou) v 12 ml kyseliny octové se ochladí na 0 °C a přidá se 1 ml acetanhydridu. Získaná směs se reaguje s katalytickým množstvím dusitanu sodného, potom se přikape 2,8 ml dýmavé kyseliny dusičné. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při 0 °C, potom 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Po ochlazení na 0 °C se pomalu za míchání přidá směs ledu a vody. Směs se zředí další vodou a třikrát se extrahuje 50 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se dvakrát promyjí vodou. Organická fáze se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 25 % ethylacetátu v dichlormethanu až 50 % ethylacetátu v dichlor-

methanu a získá se 0,65 g (1,67 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 10,27 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (šs, 1H), 4,51 (AB, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (m, 1H) pro hlavní složku směsi rotamerů.

E. 3-(S)-Amino-1-(4-amino-3-nitrobenzyl)pyrrolidin-2-on

K roztoku 0,65 g (1,67 mmol) N-(1-(4-acetylamino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu v 4 ml ethanolu se přidá 6 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Žlutá směs se 3 hodiny zahřívá na 50 °C a vznikne hnědý roztok. Reakční směs se nechá ochladnout a potom se odpaří ve vakuu. Surový zbytek se zředí vodou a 10 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a vodná fáze se čtyřikrát extrahuje 50 ml dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí a suší se nad bezvodým síranem sodným, filtrují se a odpaří se za získání 0,22 g (0,88 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky, která se použije v dalším kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,12 (šs, 2H), 4,36 (AB, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

F. [1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, v dichlormethanu místo v acetonitrilu, za použití 3-(S)-amino-1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-pyrrolidin-2-onu místo hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlorisochinolinu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu, připravenho podle příkladu 1, část J. Surový produkt se

čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 50 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,12 (šs, 2H), 5,38 (šs, 1H), 4,30 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

G. trifluoracetát [1-(1H-benzoimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,38 g (0,82 mmol) [1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-amidu methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 15 ml 88% kyseliny mravenčí se přidá katalytické množství 10% palladia na aktivním uhlí. Heterogenní směs se hydrogenuje 1 hodinu při teplotě místnosti v Parrově aparatuře při tlaku vodíku 483 kPa. Reakční směs se filtruje přes křemelinu, promyje se ethylacetátem a methanolem a filtrát se odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání 0,17 g (0,30 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,38 (šs, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,66 (šs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,48 (AB, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,53 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=451$.

Elementární analýza vypočtená s 1,2 mol vody: C=51,19%, H=4,37%, N=9,55%, nalezeno C=51,19%, H=3,95%, N=9,36%.

Příklad 26

Trifluoracetát [2-(1H-benzoimidazol-5-ylethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

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

15 g (46,4 mmol) Boc-L-Asp-OBn (15 g, 46,4 mmol) se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a ochladí se na teplotu -10 °C. Roztok se reaguje s 4,9 g (48,7 mmol) N-methylmorpholinu a míchá se 5 minut. K roztoku se přikape 6,3 g (46,4 mmol) isobutylchloroformiátu. Po dokončení přidávání se směs míchá 1 minutu a filtruje se přes křemelinu. Filtrát se ochladí na -10 °C. K roztoku se přidá 2,63 g (70 mmol) tetrahydridoboritanu sodného rozpuštěného v 50 ml vody. Získaný roztok se míchá 2 minuty. Roztok se nalije do dělicí nálevky a zředí se 800 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se při -78 °C přidá k roztoku 30 ml (60 mmol, 2M roztok v dichlormethanu) oxalylchloridu a 7,25 g (92,8 mmol) methylsulfoxidu v 250 ml dichlormethanu. Směs se míchá 40 minut při -78 °C, potom se přidá 14 g (140 mmol) triethylaminu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při -78 °C a potom se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Roztok se nalije do 200 ml 20% kyseliny citronové ve vodě. Získaná směs se nalije do dělicí nálevky a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu v hexanu až 30 % ethylacetátu v hexanu a

získá se 12,0 g (39 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,68 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 5,42 (šs, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,05 (ddd, 2H), 1,40 (s, 9H).

B. terc-butylester {1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}karbamové kyseliny

K roztoku 3,3 g (10,7 mmol) Boc-L-Asp(H)-OBn rozpuštěného v 50 ml methanolu se přidají 4A molekulová síta, 4,35 g (21,5 mmol) hydrochloridu 4-nitrofenethylaminu a 2,25 g (22,2 mmol) triethylaminu. Roztok se míchá 45 minut při teplotě místnosti a potom se směs reaguje s 0,72 g (11,5 mmol) kyanoborohydridu sodného. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá 10 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 25 ml vody. Získaná směs se míchá 30 minut a potom se odpaří ve vakuu na menší objem. Roztok se zředí 250 ml ethylacetátu, filtruje se přes křemelinu a promyje se vodou a ethylacetátem. Roztok se nalije do dělicí nálevky a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se. Surový zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 50 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se 1,46 g (4,18 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,17 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 5,12 (šs, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

C. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]pyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc-butylesteru {1-[2-(4-nitrofenyl)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}karbamové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se izoluje ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform/deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,77 (šs, 1H), 8,72 (šs, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H).

D. 2,2,2-Trifluor-N-{1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}acetamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K v dichlormethanu místo v acetonitrilu, za použití hydrochloridu 3-(S)-amino-1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-pyrrolidin-2-onu jako výchozí látky a anhydridu kyseliny trifluoroctové místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se odpaří ve vakuu a použije se bez čištění v následujícím kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,17 (d, 2H), 8,15 (šs, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

E. N-{1-[2-(4-Acetylamino-3-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-2,2,2-trifluoracetamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu uvedeného v příkladu 25, část D, za použití 2,2,2-trifluor-N-{1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-acetamidu jako vý-

chozí látky. Surový meziprodukt se odpaří ve vakuu a získá se N-{1-[2-(4-acetylaminofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-2,2,2-trifluoracetamid (zvlhčený kyselinou octovou), který se použije přímo v nitračním kromu. Reakční směs obsahující kyselinu dusičnou se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 25 % ethylacetátu v dichlormethanu až 50 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 10,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,98 (šs, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,26 (šs, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (m, 1H) pro hlavní složku směsi rotamerů.

F. 3-(S)-Amino-1-[2-(4-amino-3-nitrofenyl)ethyl]pyrrolidin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 25, část F, za použití N-{1-[2-(4-acetylamin-3-nitrofenyl)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-2,2,2-trifluoracetamidu jako výchozí látky. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Po podobném zpracování se organická fáze odpaří ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky, která se použije v následujícím kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,24 (šs, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (šs, 3H), 1,69 (m, 1H).

G. {1-[2-(4-amino-3-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K v dichlormethanu místo v acetonitrilu, za

použití 3-(S)-amino-1-[2-(4-amino-3-nitrofenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-onu místo hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlorisochinolinu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu, připraveného jako v příkladu 1, část J. Po podobném zpracování se organická fáze odpaří ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žluté pevné látky, která se použije v následujícím kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,04 (šs, 2H), 5,33 (šs, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

H. trifluoracetát {1-[2-(1H-benzoimidazol-5-yl)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

{1-[2-(4-amino-3-nitrofenyl)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny se převede na sloučeninu uvedenou v názvu podle postupu popsaného v příkladu 25, část H. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,38 (šs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,47 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$. Elementární analýza vypočtená s 1,4 mol vody:

C=51,68%, H=4,65%, N=9,27%, nalezeno C=51,68%, H=4,25%, N=8,93%.

Příklad 27

trifluoracetát acetyl-[2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-pikolin-N-oxidu podle postupu popsaného v Tetrahedron 1993, 2885. Získaný surový produkt se rozpustí v ethanolu a přidá se odbarvující aktivní uhlí. Směs se filtruje přes velkou kolonu silikagelu za eluce ethanollem a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 10,92 (šs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,66 (d, 1H).

B. terc-butylester pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu podle postupu popsaného v příkladu 18 a 19, část A za použití terc-butylbromacetátu místo methyljodidu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 3 % methanolu v dichlormethanu až 6 % ethanolu v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,93 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

C. Pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yloctová kyselina

K roztoku 0,44 g (1,89 mmol) terc-butylesteru pyrrolo[3,2-c]-pyridin-1-yloctové kyseliny v 10 ml dichlormethanu se při 0 °C přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové. Po 15 minutách se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu a potom se azeotrolicky destiluje s toluenem za získání 0,5 g sloučeniny uvedené v názvu (zvlhčené přebytkem kyseliny trifluoroctové), která se použije v dalším kroku.

¹H NMR (deuterochloroform; + deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,09 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,18 (s, 2H).

D. methylester 2-(S)-benzyloxykarbonylamino-4-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-acetylamino)butanové kyseliny

0,50 g pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-octové kyseliny, 0,93 g (2,45 mmol) trifluoracetátu methylesteru 2-(S)-benzyloxykarbonylamino-4-aminobutanové kyseliny, 0,75 g (7,41 mmol) 4-methylmorfolinu a 0,36 g (2,65 mmol) hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu se rozpustí v 11 ml dimethylformamidu a získaná směs se ochladí na 0 °C. K roztoku se přidá 0,80 g (4,17 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 18 hodinách se roztok zředí nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se dvakrát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 3 % methanolu v dichlormethanu až 10 % methanolu v dichlormethanu a získá se

0,33 g (0,78 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,44 (šs, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

E. trifluoracetát acetyl-[2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-ylethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,51 g (1,20 mmol) methylesteru 2-(S)-benzyloxykarbonylamino-4-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-acetylamino)-butanové kyseliny v 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 5 ml (0,500 mmol), 1M roztok v tetrahydrofuranu) diboranu. Získaná směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje v 10 ml ethylacetátu, reaguje se s 10 kapkami vody, 5 kapkami 1N roztoku hydroxidu sodného a potom se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného. Směs se odpaří ve vakuu asi na 1/2 objemu, extrahuje se mezi ethylacetát a 10% roztok uhličitanu sodného a vrstvy se oddělí. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Získaný surový produkt se částečně čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2 % methanolu v dichlormethanu až 10 % methanolu v dichlormethanu a získá se benzylester[2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny. FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$. K roztoku tohoto surového benzylesteru [2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny v 10 ml methanolu a 3 ml kyseliny octové se přidá kataly-

tické množství 10% palladia na aktivním uhlí. Heterogenní směs se míchá při teplotě místnosti pod balónkem vodíku 18 hodin. Reakční směs se filtruje přes lůžko z křemeliny a promyje se třikrát methanolem. Surový produkt se odpaří ve vakuu a potom se azeotropicky destiluje s toluenem a získá se acetát 3-(S)-amino-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-onu (zvlhčený přebytkem kyseliny octové). FAB MS, $[M+H]^+ = 245$. Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsáno v příkladu 1, část K v dichlormethanu místo acetonitrilu, za použití výše uvedeného acetátu 3-(S)-amino-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-ethyl)pyrrolidin-2-onu místo hydrochloridu 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlor-isochinolinu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu, připraveného podle příkladu 1, část J. Surový produkt se částečně čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 3 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu. Získaný zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 507$.

Příklad 28

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 6-Methyl-3H-chinazolin-4-on

2,6 g (65 mmol), 60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného se při 0 °C přidá k 100 ml dioxanu. K roztoku se přidá 7,6 g (50 mmol) 2-amino-5-methylbenzoové kyseliny a potom 9,9 g (60 mmol) [3-(dimethylamino)2-azoprop-2-en-1-yliden]dimethylamoniumchloridu. Po přidání se roztok zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 3 ml methanolu a 10 ml kyseliny octové. Roztok se potom zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Roztok se ochladí na teplotu místnosti. Roztok se odpaří. Získaná pevná látka se zředí 60 ml vody. pH získaného roztoku se upraví na 7. Roztok se filtruje. Získaná pevná látka se suší ve vakuu a získá se 6,0 g (38 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507$.

B. 4-Chlor-6-methylchinazolin

1,1 g (6,9 mmol) 6-Methyl-3H-chinazolin-4-onu se rozpustí v 70 ml toluenu. K roztoku se přidá 1,82 g (18 mmol) triethylaminu a 1,06 g (6,9 mmol) $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$. Roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 3 hodinách se roztok nalije do 100 ml vody. Roztok se zředí 200 ml ethylacetátu. Vrstvy se rozdělí. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a

odpaří se. Získá se 0,75 g (4,2 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 2,62 (s, 3H).

C. 6-Brommethyl-4-chlorchinazolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, náhradou 4-chlor-6-methylchinazolinu za 1-chlor-7-methylisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 9,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (dd, 2H), 4,68 (s, 2H).

D. (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 20 ml kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu se při 0 °C přidá 0,4 g (2 mmol) terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny připravené podle postupu popsaného v příkladu 1, část G. Získaný roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 12 hodin. Roztok se potom odpaří. Získaný olej se znovu odpaří z toluenu. Olej se potom rozpustí v 6 ml acetonitrilu. K roztoku se přidá 6 ml dichlormethanu. Získaný roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 0,67 g (6,6 mmol) triethylaminu, potom 0,64 g (2,5 mmol) 7-methoxynaftalensulfonylchloridu, připraveného podle příkladu 1, část J. Roztok se míchá 6 hodin. Potom se roztok odpaří. Získaná surová pevná látka se trituruje z ethylacetátu. Surová pevná látka se potom čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2,5 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu

v dichlormethanu a získá se 0,40 g (1,25 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,65 (šs, 1H), 5,34 (šs, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).

E. methyl-(2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 6, část A, náhradou (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(1-chloriso-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 40 % ethylacetátu v dichlormethanu až 60 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,42 (šs, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

F. [1-(4-chlorchinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]-methylamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,35 g (1,04 mmol) methyl-(2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 7 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá 1 ml (1 mmol, 1M roztok v tetrahydrofuranu) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$. Roztok se míchá 40 minut při 0 °C. Potom se přidá 0,24 g (0,94 mmol) 6-brommethyl-4-chlor-chinazolinu. Reakční směs se rozloží přidáním nasyceného roztoku

chloridu amonného. Roztok se zředí ethylacetátem a vodou. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se 0,25 g (0,49 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,75 (AB, 1H), 4,50 (AB, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,03 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511$.

G. trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-6-yl-methyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)yl]-methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

K 0,05 g (0,1 mmol) [1-(4-chlor-chinazolin-6-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)yl]-methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny suspendované v 10 ml ethanolu se přidá 0,02 g (0,2 mmol) triethylaminu a 0,8 g (1 mmol) octanu amonného. Reakční směs se zahřívá na 80 °C. Roztok se odpaří. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání 0,03 g (0,05 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,78 (šs, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s,

1H), 7,32 (dd, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 492$.

Příklad 29

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. methylester 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylové kyseliny

K roztoku 19,8 g (200 mmol) methylkyanoacetátu v 25 ml dimethylformamidu se přidá 10,9 g (108 mmol) triethylaminu. K roztoku se přidá 6,4 g (200 mmol) síry. Roztok se zahřívá na 60 °C. Po 20 minutách se přikape 11,6 g (200 mmol) propionaldehydu. Po přidání se roztok ochladí na teplotu místnosti a míchá se 1 hodinu. Roztok se míchá 16 hodin. Reakční směs se nalije do 300 ml vody. Získaný roztok se extrahuje dvakrát 200 ml etheru. Spojené etherové extrakty se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Získaný surový produkt se rekrystalizuje ze směsi methanolu a dichlormethanu a získá se 13,7 g (80 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,58 (s, 1H), 5,78 (šs, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

B. 2-Amino-5-methylthiofen-3-karboxylová kyselina

K roztoku 13,7 g (80 mmol) methylesteru 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylové kyseliny ve 400 ml směsi methanolu, vody a tetrahydrofuranu 1:1:1, se přidá 16 g (400 mmol) hydrátu hydroxidu lithného. Roztok se ohřívá na 50 °C. Po 4 hodinách se

roztok odpaří. Získaný zbytek se rozpustí ve vodě. pH roztoku se pomocí 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové upraví na 5 až 6. Sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím vody a suší se ve vakuu. Získá se 12 g (76 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

EI MS, $[M]^+ = 157$.

C. 6-Methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ol

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část A náhradou 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylové kyseliny za 2-amino-5-methylbenzoovou kyselinou. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2 % methanolu v dichlormethanu až 6 % methanolu v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

EI MS, $[M]^+ = 165$.

D. 4-Chlor-6-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část B náhradou 6-methyl-thieno[2,3d]pyrimidin-4-olu za 6-methyl-3H-chinazolin-4-on. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem dichlormethanu až 5 % ethylacetátu v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).

E. 6-Brommethyl-4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F náhradou 4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]py-

rimidinu za 1-chlor-7-methylisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 70 % dichlormethanu v hexanu až 100 dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,72 (s, 2H).

F. terc-butylester [1-(4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, náhradou 6-brommethyl-4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidinu za 7-brommethyl-1-chlorisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 30 % ethylacetátu v hexanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,15 (šs, 1H), 4,75 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

G. [1-(4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, náhradou terc-butylesteru [1-(4-chlor-thieno[2,3d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny za terc-butylester [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny. Získaný produkt se potom přímo reaguje podle postupu popsaného v příkladu 1, část K. Surový produkt se potom čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 30 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v dichlormethanu

za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 5,51 (šs, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

H. trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část G, náhradou [1-(4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(4-chlor-chinazolin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyl amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,33 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

Příklad 30

trifluoracetát [2-(6-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 4-Chlor-7-methyl-thieno[3,2-d]pyrimidin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část B, náhradou 7-methyl-thieno[2,3d]pyrimidin-4-olu za 6-methyl-3H-chinazolin-4-on. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem dichlormethanu až 10 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,51 (s, 3H).

B. 7-Brommethyl-4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, náhradou 4-chlor-7-methylthieno[3,2-d]-pyrimidinu za 1-chlor-7-methylisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

C. terc-butylester [1-(4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, náhradou 7-brommethyl-4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidinu za 7-brommethyl-1-chlorisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 30 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pěny.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,18 (šs, 1H), 4,76 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

D. [1-(4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, náhradou terc-butylesteru [1-(4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny za terc-butylester [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 30 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,64 (šs, 1H), 4,71 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

E. trifluoracetát [2-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část G, náhradou [1-(4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(4-chlorchinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methylamid 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1

% kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (šs, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,49 (AB, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,54 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$. Elementární analýza vypočtena s 1,5 mol vody a 1,5 mol trifluoracetátu: C=44,75%, H=3,83%, N=10,44%, nalezeno C=44,75%, H=3,77%, N=11,12%.

Příklad 31

trifluoracetát [1-(7-amino-thieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 3-Brommethyl-7-chlor-thieno[2,3-c]pyridin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, náhradou 7-chlor-3-methylthieno[2,3-c]-pyrimidinu za 1-chlor-7-methylisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,72 (s, 2H).

B. terc-butylester [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, náhradou 3-brommethyl-7-chlor-thieno-

[2,3-c]pyridinu za 7-brommethyl-1-chlorisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,18 (šs, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

C. [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, náhradou terc-butylesteru [1-(7-chlor-thieno[2,3c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny za terc-butylester [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny. Získaný produkt se potom přímo reaguje podle postupu popsaného v příkladu 1, část K. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 30 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v dichlormethanu za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,48 (m, 1H).

D. trifluoracetát [1-(7-amino-thieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část G náhradou [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(4-chlor-chinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyl amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedenév názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,90 (šs, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 4,64 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (M, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$.

Příklad 32

trifluoracetát [1-(7-hydroxy-thieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. trifluoracetát [1-(7-hydroxy-thieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, část G náhradou [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(4-chlor-chinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní

fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,44 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

Příklad 33

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. methylester 3-(5-methylthiofen-2-yl)akrylové kyseliny

K 5 g (40 mmol) 5-methylthiofen-2-karboxaldehydu v 100 ml dichlormethanu se přidá 13,3 g (40 mmol) methyl(trifenylfosforanylidén)acetátu. Roztok se míchá 72 hodin. Potom se roztok odpaří. Zbytek se suspenduje v diethyletheru. Roztok se filtruje přes lůžko z křemeliny. Filtrát se odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 50 % ethylacetátu v hexanu až 60 % ethylacetátu v hexanu a získá se 4,5 g (25 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,69 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

B. 3-(5-Methylthiofen-2-yl)akrylová kyselina

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 29, část B náhradou methylesteru 3-(5-methyl-thiofen-2-yl)-akrylové kyseliny za methylester 2-amino-5-methyl-thiofen-3-karboxylové kyseliny. Sloučenina uvedená v názvu se získá pomocí filtrace ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 7,58 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

C. 2-Methyl-5H-thieno[3,2-c]pyridin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část A, náhradou 3-(5-methyl-thiofen-2-yl)-akrylové kyseliny za 3-p-tolyl-akrylovou kyselinu. Produkt se potom reaguje podle postupu popsaného v příkladu 1, část B, C a D. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 1 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 11,72 (šs, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,58 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 165$.

D. 4-Chlor-2-methyl-thieno[3,2-c]pyridin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část E, náhradou 2-methyl-5H thieno[3,2-c]pyridin-4-onu za 7-methyl-2H-isochinolin-1-on. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsí 70 % dichlormethanu v hexanu až 100 % dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,13 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 2,61 (s, 3H).

E. 2-Brommethyl-4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F, náhradou 4-chlor-2-methylthieno[3,2-c]-pyridinu za 1-chlor-7-methylisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,80 (s, 2H).

F. terc-butylester [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, náhradou 2-brommethyl-4-chlor-thieno[3,2-c]pyridinu za 7-brommethyl-1-chlorisochinolin. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v dichlormethanu až 30 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,13 (šs, 1H), 4,78 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

G. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, náhradou terc-butylesteru 1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny za terc-butylester [1-(1-chlorisochinolin-7-

ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,50 (šs, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,81 (AB, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

H. [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 1, část K, náhradou 3-amino-1-(4-chlorthieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu za hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu.

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 4,66 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3 H), 3,14 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

I. trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 1, část L, náhradou [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Získaný produkt se reaguje podle postupu popsaneho v příkladu 1, část M. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve

vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,58 (šs, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,62 (AB, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$.

Příklad 34

trifluoracetát [1-(4-hydroxy-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. trifluoracetát [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část L, náhradou [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny za [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny. Získaný produkt se reaguje podle postupu popsaného v příkladu 1, část M. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,32 (šs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,69

(d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 484$.

Příklad 35

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, náhradou 3-amino-1-(4-chlorthieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu za hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu za 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,58 (šs, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

C. Trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část L, náhradou [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny za [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfo-

nové kyseliny. Získaný produkt se potom reaguje podle postupu popsaného v příkladu 1, část M. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,70 (d, 1H), 8,55 (šs, 2H), 8,07 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,66 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$.

Příklad 36

Trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-pyridin-4-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 4-Thiofen-2-yl-pyridin

7,6 ml (78,5 mmol) 2-Bromthiofenu se přikape do žíhané a vakuem vysušené tříhldé baňky s kulatým dnem opatřené zpětným chladičem, zátkou a obsahující 2 g (82,3 mmol) hořčíku v 70 ml diethyletheru. Získaný šedý roztok se zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Zatím se hydrochlorid 4-brompyridinu převede následujícím způsobem na volnou bázi: 15,3 g (78,7 mmol) hydrochloridu 4-brompyridinu se rozpustí ve 100 ml vody a ochladí se v ledové lázni. Přikape se asi 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného do pH asi 5,6. Ledově studený vodný roztok se třikrát extrahuje 150 ml hexanu a spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým a filtrují se. Hexan se odpaří ve vakuu (1,5 kPa) za chlazení v ledové lázni na objem asi 30 ml. Získaný bezbarvý čirý roztok se pod dusíkem zředí 150 ml

tetrahydrofuranu. Grignardovo činidlo se potom ochladí na teplotu místnosti a pomocí kanyly se přidá k roztoku 0,54 g (1 mmol) NiCl_2dppp a 4-brompyridinu v tetrahydrofuranu. Získaný tmavý roztok se zahřívá k varu přes noc. Reakční směs se potom nalije do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se třikrát 200 ml diethyletheru. Spojené etherové vrstvy se okyselí 300 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vodná vrstva se promyje diethyletherem. Vodná vrstva se potom ochladí v ledové lázni a neutralizuje se hydrogenuhličitanem sodným. Vodná vrstva se třikrát extrahuje 200 ml ethylacetátu a spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za získání hnědého roztoku. Surová pevná látka se převede do horkého hexanu a žlutý roztok se oddělí od nerozpustné černé pevné látky. Hexanový roztok se odpaří a postup popsany výše se zopakuje. Po ochlazení hexanového roztoku se vysráží žlutá pevná látka. Žlutá pevná látka se odfiltruje a získá se 8,99 g (55,8 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,60 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+=161$.

B. 5-Pyridin-4-yl-thiofen-2-sulfonylchlorid

K roztoku 3,33 g (20,7 mmol) 4-thiofen-2-yl-pyridinu v 137 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C přidá 8,7 ml (21,7 mmol, 2,5M roztok v hexanu) *n*-butyllithia. Po 15 minutách míchání se roztokem 30 minut probublává plynný oxid siřičitý. Roztok se potom nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Roztok se odpaří do sucha a získaná pevná látka se suspenduje v 100 ml hexanu. K ledově studenému roztoku se přidá 1,7 ml (21,7 mmol) sulfurylchloridu. Ledová lázeň se odstraní a suspenze se míchá 2 hodiny. Směs se potom odpaří do

sucha a zředí se ethylacetátem a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří za získání 3,39 g (13,1 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky, která se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75(d, 2H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), EI, $[\text{M}]^+ = 259, 261$, Cl izotopy.

C. [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5-pyridin-4-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

5-Pyridin-4-yl-thiofen-2-sulfonylchlorid se přidá k 0,12 g (0,38 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu v 2 ml pyridinu. Získaná směs se míchá přes noc a potom se odpaří do sucha. Zbytek se zředí dichlormethanem, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání 105 mg surové pevné látky. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,026 g (0,052 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,67 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 5,60 (šs, 1H), 4,67 (AB, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). APCI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499, 501$, Cl izotopy.

D. trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]amidu 5-pyridin-4-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

0,12 g (1,56 mmol) octanu amonného, 0,049 g (0,52 mmol) fenolu, a 0,026 g (0,052 mmol) [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-pyridin-4-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny se zahřívá 6 hodin na 90 °C a potom se ochladí na teplotu místnosti. Produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání 0,005 g (0,007 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 13,0 (šs, 1H), 9,0 (šs, 1H), 8,60-8,70 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,71-7,80 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,23 (d, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=480.

Příklad 37

Trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 3-Thiofen-2-ylpyridin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 36, část A, za použití 3-brompyridinu místo hydrochloridu 4-brompyridinu.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,89 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,87 (ddd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 ((m, 1H), 7,12 (dd, 1H). EI, [M]⁺ = 161.

B. 5-Pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 36, část B, za použití 3-thiofen-2-yl-pyridinu místo 4-thiofen-2-yl-pyridinu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,95 (šs, 1H), 8,70 (šs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,45 (šs, 1H), 7,44 (d, 1H). EI, $[\text{M}]^+ = 259, 261$, Cl izotopy.

C. [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny

0,35 ml (2,5 mmol) Triethylaminu se přikape k roztoku 0,22 g (0,85 mmol) 5-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonylchloridu a 0,22 g (0,71 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1'-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu v 5 ml acetonitrilu. Suspenze se míchá při teplotě místnosti přes noc a odpaří se do sucha. Zbytek se zředí dichlormethanem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se, odpaří se a potom se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,23 g (0,45 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,89 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,68 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,67 (AB, 2H), 3,95 (m 1H), 3,28 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,10 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499, 501$, Cl izotopy.

D. Trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]amidu 5-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 36, část D, za použití [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 5-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny místo [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-pyridin-4-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny a zahřívá se přes noc na 100 °C. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce směsí 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,95 (šs, 1H), 8,90-9,05 (m, 2H), 8,55-8,65 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,60 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,78 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 480.

Příklad 38

Trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu benzothiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 4-Chlor-6-methylchinolin

1,57 g (9,7 mmol) 6-Methyl-(1H)-chinolin-4-onu v 20 ml oxychloridu fosforečného se 4 hodiny zahřívá na 110 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, potom se zředí 200 ml ledové vody a pH se upraví pomocí 10N roztoku hydroxidu sodného na přibližně 10. Vodný roztok se extrahuje čtyřikrát 250 ml dichlormethanu a spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří. Surový zbytek se filtruje přes silikagel za eluce směsí 33 % ethylace-

tátu v hexanu a získá se 1,05 g (5,9 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,69 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,58 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 177, 179$, Cl izotopy.

B. 6-Brommethyl-4-chlorchinolin

1,1 g (6,19 mmol) N-Bromsukcinimidu a 0,215 g (0,62 mmol) 70% benzoylchloridu se přidá k roztoku 1,05 g (5,93 mmol) 4-chlor-6-methylchinolinu v 35 ml tetrachlormethanu. Získaná směs se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí se dichlormethanem. Organická vrstva se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 33 % ethylacetátu v hexanu a získá se 0,915 g (3,57 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,73 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,67 (s, 2H). Ion Spray, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256, 258, 260$ Cl, Br izotopy.

C. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-chlorchinolin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

0,096 g (2,4 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) Hydridu sodného se při 0 °C přidá k roztoku 0,4 g (2 mmol) terc-butyl-esteru [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny v 15 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 minut a potom se pomalu přidá roztok 0,513 g (2 mmol) 6-brommethyl-4-chlorchinolinu v 15 ml tetrahydrofuranu. Získaný roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se rozloží nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, potom ethylacetátem. Organická

vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří. Zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a při 0 °C se sytí plynným chlorovodíkem. Roztok se míchá 15 minut při 0 °C, potom se ohřeje na teplotu místnosti. Po 4 hodinách při teplotě místnosti se vysrážená pevná látka odfiltruje a promyje se etherem a získá se 0,445 g (1,43 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,05 (d, 1H), 8,78 (šs, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,67 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). Ion Spray MS, [M+H]⁺ = 276, 278.

D. [1-(4-chlorchinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid benzothiofen-2-sulfonové kyseliny

0,12 g (0,38 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-chlorchinolin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu se suspenduje v 15 ml acetonitrilu. K tomuto roztoku se přidá 110 ml (0,79 mmol) triethylaminu a potom 0,094 g (0,40 mmol) benzothiofen-2-sulfonylchloridu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, vodně se zpracuje a potom se odpaří do sucha. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 2-10 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,11 g (0,23 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bělavé pevné látky.

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,77 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 6,01 (šs, 1H), 4,67 (AB, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,16 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 472, 474, Cl-izotopy.

E. trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzothiofen-2-sulfonové kyseliny

0,11 g (0,23 mmol) [1-(4-chlorchinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu benzothiofen-2-sulfonové kyseliny se reaguje s 1 g fenolu a 0,22 g (2,8 mmol) octanu amonného při 110 °C tak, jak je popsáno výše. Po 5 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zředí se 100 ml dichlormethanu. Organický roztok se dvakrát promyje 1N roztokem hydroxidu sodného a solankou, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí HPLC za eluce gradientem směsi 10 až 100 % acetonitrilu/0,1 % kyseliny trifluoroctové během 30 minut. Frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se 0,02 g (0,044 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (AB, 2H), 7,48 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,89 (m, 1H). Ion Spray MS, [M+H]⁺ = 453.

Příklad 39

trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]-amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 1-Fenoxy-6-brommethyl-isochinolin

K 2,28 g (13,3 mmol) 1-chlor-6-methyl-isochinolinu, který se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část E, náhradou 6-methyl-2H-isochinolin-1-onu za 7-methyl-2H-isochinolin-1-on, se přidá 20 g fenolu. Roztok se zahřeje na 80 °C a přidá se 3,73 g (66,4 mmol) hydroxidu draselného. Po přidání se roztok míchá a zahřívá na 140 °C. Po 24 hodinách se roztok

ochladí na teplotu místnosti a rozpustí se v dichlormethanu. Organický roztok se promyje vodou. Organická vrstva se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Získaný zbytek se rozpustí v 50 ml tetra-chlormethanu. Ke získanému roztoku se přidá 2,01 g (11,27 mmol) NBS a 0,6 g (1,73 mmol) benzoylperoxidu. Roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po 16 hodinách se roztok zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje 10% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % ethylacetátu v hexanu a 10 % ethylacetátu v hexanu.

MS, $[M]^+$ = 313, 315, Br izotopy.

B. benzylester [1-(1-chlor-isochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny

K roztoku 0,15 g (0,64 mmol) benzylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny v 6 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu 10:1 se při 0 °C přidá 0,03 g (0,71 mmol) 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji a potom 0,2 g (0,64 mmol) 1-fenoxy-6-brommethyl-isochinolinu. Po 16 hodinách se roztok reaguje s 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Roztok se zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou nasyceným roztokem chloridu sodného. Získaný produkt se suspenduje v 5 g octanu amonného a zahřívá se na 120 °C. Po 36 hodinách se roztok ochladí na teplotu místnosti. Roztok se zředí vodou a dichlormethanem. organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří

se. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu až 10 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,043 g (0,11 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 5H), 5,40 (šs, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,64 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,92 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391$.

C. Trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,043 g (0,11 mmol) benzylesteru [1-(1-chlor-isochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny ve 4 ml methanolu se přidá 0,02 g 10% palladia na uhlí. Atmosféra v reakční směsi se vymění za vodík. Po 16 hodinách se roztok filtruje přes křemelinu a křemelina se promyje methanolem. Filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 3 ml směsi dichlormethanu a ethanolu (2:1). K roztoku se přidá 0,01 g (0,11 mmol) triethylaminu a 0,03 g (0,11 mmol) 6-chlorbenzo[b]thiofensulfonylchloridu. Po 4 hodinách se roztok odpaří. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,95 (šs, 3H), 8,71 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,67 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487, 489$, Cl izotopy.

Příklad 40

trifluoracetát [2-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. terc-butylester [1-(1-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny

K roztoku 0,48 g (1,28 mmol) terc-butylesteru [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny v 50 ml směsi kyseliny octové a methanolu (1:1) se přidá 0,1 g 5% palladia na uhlí. Atmosféra nad reakční směsí se nahradí vodíkem. Po 16 hodinách se roztok filtruje přes křemelinu a křemelina se promyje methanolem. Organický roztok se odpaří a získá se produkt ve formě bílé pěny.

MS, $[M+H]^+ = 346$.

B. benzylester 7-(3-terc-butoxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,54 g (1,58 mmol) terc-butylesteru [1-(1-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové kyseliny v 50 ml dichloremthanu se přidá 0,66 ml (4,73 mmol) triethylaminu a 0,39 ml (1,89 mmol) benzylchloroformiátu. Roztok se míchá 16 hodin. Potom se roztok zředí dichlormethanem. Organický roztok se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 20 % ethylacetátu v dichlormethanu.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 7,35 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,18

(dd, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

FAB MS, $[M+H]^+ = 480$.

C. benzylester 7-[3-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,347 g (0,72 mmol) benzylesteru 7-(3-terc-butoxy-karbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové kyseliny v 8 ml dichlormethanu se přidají 2 ml kyseliny trifluoroctové. Po 4 hodinách se roztok odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a přidá se 0,30 ml (2,17 mmol) triethylaminu a 0,23 g (0,87 mmol) 6-chlorbenzo[b]thiofensulfonylchloridu. Po 16 hodinách se roztok odpaří. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % ethylacetátu v dichlormethanu. Získá se 0,25 g (0,51 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

D. trifluoracetát [2-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

0,25 g (0,51 mmol) benzylesteru 7-[3-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-karboxylové kyseliny se při 0 °C přidá k 5 ml 30% bromovodíku v kyselině octové. Roztok se míchá 30 minut. Potom se přidá 30 ml diethyletheru. Získaná pevná látka se od-

filtruje. Surová pevná látka se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,95 (šs, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476, 478$, izotopy chloru.

Příklad 41

[1-(4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 1-Benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

3 ml (23,5 mmol) Benzensulfonylchloridu se přikape k roztoku 0,53 g (1,56 mmol) tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, 1,56 g (38,9 mmol) hydroxidu sodného a 2,38 g (15,6 mmol) 4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu (připraveného podle postupu popsaneho v Rasmussen, M. J. Het. Chem, 1992, 29, 359) v dichlormethanu. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, zředí se dichlormethanem a promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 1 % methanolu v dichlormethanu až 2 % methanolu v dichlormethanu a získá se 3,21 g (11 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 292, 294$, Cl izotopy.

B. ethylester 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboxylové kyseliny

3,2 ml (4,80 mmol, 1,5M roztok v tetrahydrofuranu) Lithiumdiisopropylamidu se přidá k roztoku 0,71 ml (4,75 mmol) tetraethylethylendiaminu a 1 g (3,42 mmol) 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu v 13 ml tetrahydrofuranu. Získaný žlutý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a potom se přikape 0,78 ml (8,16 mmol) ethylchloroformiátu. Směs se nechá pomalu během 3,5 hodiny zahřát na teplotu místnosti. Reakční směs se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného a potom se zředí ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání 1,46 g světle hnědé pevné látky jako produktu, který se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,30 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,45 (kv, 2H), 1,46 (t, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365, 367$, Cl izotopy.

C. 1-Benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanol

3,4 ml (1M roztok v tetrahydrofuranu) Lithiumaluminumhydridu se při $0\text{ }^\circ\text{C}$ přikape k roztoku 1,46 g (3,42 mmol) ethylesteru 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboxylové kyseliny acid v 27 ml tetrahydrofuranu. Po 1,5 hodině míchání při $0\text{ }^\circ\text{C}$ se reakční směs rozloží vodou, potom se zředí ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem

chloridu amonného a solankou, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 3 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,78 g (2,42 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,85-8,95 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (d, 2H), 2,85 (t, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 322, 324$, Cl izotopy.

D. 1-Benzensulfonyl-2-brommethyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

0,939 g (2,83 mmol) tetrabrommethanu se při 0 °C přidá k roztoku 1,485 g (5,66 mmol) trifenylfosfinu a 0,914 g (2,83 mmol) 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanolu v 12 ml dichlormethanu. Získaný žlutý roztok se míchá 1 hodinu při 0 °C, potom se během 1 hodiny ohřeje na teplotu místnosti. Reakční směs se odpaří, potom se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 1 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,760 g (1,97 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,27 (d, 1H), 7,91-8,00 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,94 (s, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385, 387, 389$, Br, Cl izotopy.

E. terc-butylester [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolid-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

0,081 g (2,02 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) hydridu sodného se při 0 °C přidá k roztoku 0,404 g (2,02 mmol) terc-butylesteru [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny v 5

ml dimethylformamidu. Směs se míchá 10 minut, potom se pomocí kanyly při 0 °C přikape k roztoku 0,74 g (1,92 mmol) 1-benzensulfonyl-2-brommethyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu v 10 ml dimethylformamidu. Získaný žlutý roztok se míchá 1 hodinu při 0 °C, potom se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného a zředí se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje a odpaří. Získá se 0,94 g (1,86 mmol) pevného produktu, který se použije v následujícím kroku bez čištění.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,95 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). FAB MS, [M+H]⁺ = 505, 507, Cl izotopy.

F. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc-butylesteru [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny místo terc-butylesteru [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové kyseliny a po 2 hodinách míchání při 0 °C bez ohřátí na teplotu místnosti.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,50 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,01 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 405, 407, Cl izotopy.

G. [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, za použití 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-amino-1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 3 % methanolu v dichlormethanu a získá se produkt ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,7,88 (m, 3 H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,45 (šs, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 635, 637$, Cl izotopy.

H. [1-(4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Plynný amoniak se 5 minut probublává roztokem 0,14 g (0,22 mmol) [1-(1-benzenesulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny v 10 ml methanolu. Roztok se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,065 g (0,13 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,95 (šs, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,23 (m,

1H), 3,23m, 2H), 2,41 (M, 1H), 1,78 (m, 1H). Ion spray MS, $[M+H]^+ = 495, 497$, Cl izotopy.

Příklad 42

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

0,1 g palladia na uhlí se přidá k roztoku [1-(4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny v 5 ml 95% ethanolu a naplní se plynným vodíkem. Směs se zahřívá přes noc na 65 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti a filtruje se přes křemelinu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 14,60 (šs, 1H), 12,70 (šs, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,63 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). Ion spray MS, $[M+H]^+ = 461, 463$, Cl izotopy.

Příklad 43

trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. 5-Chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Směs 1,33 g (9,91 mmol) pyrrolo[3,2-b]pyrid-5-onu (připraveného podle postupu popsaného v J. Med Chem. 1990, 33, 2087) a 20

ml oxychloridu fosforečného se zahřívá v uzavřené Parrově vysokotlaké aparatuře z nerezové oceli 2,5 hodiny na 180 °C. Po ochlazení se odstraní přebytek oxychloridu fosforečného ve vakuu. Zbytek se ochladí v ledové lázni a rozloží se vodou. Vznikající směs se neutralizuje přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Získá se 1,07 g (7,01 mmol) surového produktu, který se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform + deuteromethanol, 300 MHz) δ 7,71 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,59 (d, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 152, 154$, Cl izotopy.

B. 1-Benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinu podle postupu popsaného v příkladu 41, část A. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu v hexanu až 20 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,81 (d, 1H).

C. ethylester 1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinu podle postupu popsaného v příkladu 41, část B. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu

v hexanu až 33 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,41 (kv, 2H), 1,40 (t, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 364, 366$, Cl izotopy.

D. (1-Benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)methanol.

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethylesteru 1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 1, část C. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 20 % ethylacetátu v hexanu až 50 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,30 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (šs, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 322, 324$, Cl izotopy.

E. 1-Benzensulfonyl-2-brommethyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

K roztoku 0,16 g (0,50 mmol) (1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-methanolu ve směsi 4 ml ethyletheru a dichlormethanu (1:1) se při 0 °C přikape 0,023 ml (0,25 mmol) bromidu fosforitého. Reakční nádoba se udržuje ve tmě a míchá se 1 hodinu při 0 °C, potom 2 hodiny při teplotě místnosti. Směs se zředí vodou a ethylacetátem a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu amonného, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří. Získá se 0,16 g

(0,41 mmol) surového produktu, který se použije bez čištění v dalším kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,33 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,96 (s, 2H).

F. t-Butylester [1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny, jak je popsáno v příkladu 1, části H, ale místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu se použije 1-benzensulfonyl-2-brommethyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin. Surový produkt se chromatograficky čistí na silikagelu s gradientem 15 % ethylacetátu v hexanu až 50 % ethylacetátu v hexanu. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,13 (šs, 1H), 4,93 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

G. Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví tak, jak je popsáno v příkladu 1, část I. Jako výchozí látka se použije t-butylester-[1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,51 (šs, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,90 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

H. [1-(1-Benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, za použití 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

I. [1-(5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z [1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 41, část H. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 6 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,73 (šs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (šs, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

J. trifluoracetát [1-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z [1-(5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny podle postupu popsáno v příkladu 42, při teplotě místnosti za použití katalytického množství hydroxidu draselného ve směsi methanolu a benzenu (1:1) místo ethanolu jako rozpouštědla. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 70 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,65 (šs, 1H), 8,60 (šs, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,66 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=451$.

Příklad 44

(1-furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)amid
6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. terc-butylester [2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl]-
karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 1, část H, za použití propargylbromidu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se trituruje ze směsi diethyletheru a hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,09 (šs, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,29 (t, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

B. terc-butylester (1-furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny

Směs 0,44 g (2 mmol) 2-jod-3-hydroxypyridinu, 0,6 g (2,5 mmol) terc-butylesteru (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny, 50 mg bis(trifenylfosfin)-palladium(II) chloridu ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), 25 ml jodidu měďného a 3 ml triethylaminu ve 3 ml acetonitrilu se zahřívá v uzavřené baňce 2 hodiny na 120 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou a ethylacetátem a vrstvy se rozdělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 25 % ethylacetátu v dichlormethanu až 90 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,53 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,15 (šs, 1H), 4,69 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

C. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu pospaného v příkladu 1, část I, za použití terc-butylesteru (1-furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,70 (šs, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

D. (1-furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K, za použití 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 25 % ethylacetátu v dichlormethanu až 90 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform + deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,49 (šs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,63 (AB, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462, 464$, Cl izotopy.

Příklad 45

(1-furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)amid
6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 1-Fluor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzen

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 9, část A, náhradou 3-fluorthiofenolu za 3-chlor-thiofenol. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,09 (s, 31H), 3,07 (s, 3H).

B. 6-Fluorbenzo[b]thiofen

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 9, část B, náhradou 1-fluor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzenu za 1-chlor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzen. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce hexanem a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

EI MS, $[\text{M}]^+ = 152$.

C. 6-Fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 8, část A, náhradou 6-fluor-benzo[b]thiofenu za thianaftalen. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce hexanem a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H).

D. (1-furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-amid 6-fluor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K za použití 6-fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(furo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 66 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,46 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446$.

Příklad 46

trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 2-Jod-3-nitropyridin

K roztoku 8 g (57,5 mmol) 2-amino-3-nitro-pyridinu v 60 ml 6N kyseliny chlorovodíkové ochlazené na 0 °C se přikape roztok 6,35 g (92 mmol) dusitanu sodného v 40 ml vody. Směs se míchá 1,5 hodiny při 0 °C. Potom se ke žlutému roztoku přikape 22,9 g (138 mmol) roztoku jodidu draselného v 40 ml vody. Získaná směs se míchá 30 minut při 0 °C a potom se 45 minut zahřívá na 60 °C. Po ochlazení se ke směsi opatrně přidává 3N roztok hydroxidu sodného až do dosažení bazického pH. Vodná vrstva se

čtyřikrát extrahuje dichlormethanem a spojené organické vrstvy se promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, zředěným roztokem siřičitanu sodného a vodou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Získá se 2,72 g (10,9 mmol) surového produktu, který se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H). IS MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251$.

B. 3-Amino-2-jodpyridin

K roztoku 2,72 g (10,9 mmol) 2-jod-3-nitropyridinu v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se přikape roztok 10,3 g (45,7 mmol) dihydrátu chloridu cínatého v 12 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřívá 15 minut na 90 °C. Získaná červená směs se ochladí na 0 °C a míchá se 2 hodiny, přičemž se tvoří sraženina. Pevná látka se odfiltruje, rozpustí se ve vodě a přidá se 1N roztok hydroxidu sodného, čímž se pH upraví na bazické. Vodná vrstva se čtyřikrát extrahuje dichlormethanem a spojené organické vrstvy se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se ve vakuu. Získá se 1,5 g (6,82 mmol) surového produktu, který se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,81 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,05 (šs, 2H). IS MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$.

C. ethylester (2-jodpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny

0,91 ml (9,5 mmol) Ethylchloroformiátu se přidá k roztoku 1,4 g (6,36 mmol) 3-amino-2-jod-pyridinu v 15 ml pyridinu ochlazenému na 0 °C. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a nechá se pomalu ohřát na teplotu místnosti. Potom se přebytek pyridinu odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje se vo-

dou, 1N roztokem chlorovodíku a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 30 % ethylacetátu v hexanu a získá se 1,2 g (4,11 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,51 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,16 (šs, 1H), 4,28 (kv, 2H), 1,38 (t, 3H).

D. ethylester 2-(3-(S)-terc-butoxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Směs 0,6 g (2,05 mmol) ethylesteru (2-jodpyridin-3-yl)-karbamové kyseliny, 0,49 g (2,05 mmol) terc-butylesteru (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny, 72 mg Pd-(PPh₃)₂Cl₂, 12 mg jodidu měďného a 1,1 ml triethylaminu ve 4 ml acetonitrilu se zahřívá v uzavřené baňce 18 hodin na 100 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí methanolem a filtruje přes lůžko z křemeliny. Filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje se čtyřikrát vodou. Spojené vodné vrstvy se dvakrát extrahují ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se za získání surového meziproductu kondenzovaného acetylenem. IS MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$. Surový acetylenový meziproduct se rozpustí v 16 ml dimethylformamidu a reaguje se s 0,58 ml (4,1 mmol) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU). Směs se zahřívá 2 hodiny na 60 °C. Po ochlazení se získaná směs zředí vodou a ethylacetátem a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 90 % ethylacetátu v di-

chlormethanu a získá se 0,07 g (0,22 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,51 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,34 (šs, 1H), 4,95 (AB, 2H), 4,55 (kv, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,46 (s, 9H). IS MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$.

E. hydrochlorid ethylesteru 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití ethylesteru 2-(3-(S)-tercbutoxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,70 (m, 1H), 8,58 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,51 (kv, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,43 (t, 3H).

F. ethylester 2-[3-(S)-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K za použití 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu ethylesteru 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 60 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,49 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,88 (šs, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,81 (AB, 2H), 4,49 (kv, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,45 (t, 3H).

G. trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,03 g (0,06 mmol) ethylesteru 2-[3-(S)-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny ve 3 ml methanolu se přidají 4 kapky 10N roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Surová směs se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se 0,015 g (0,026 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,72 (d, 1H), 8,58 (šs, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,69 (šs, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). IS MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461, 463$, Cl izotopy. Elementární analýza vypočtena s 1,6 mol vody: C=43,76%, H=3,54%, N=9,28%, nalezeno C=43,76%, H=2,98%, N=8,95%.

Příklad 47

trifluoracetát (2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl)amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-prop-2-ynylpyrrolidin-2-onu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část I, za použití terc-butylesteru (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny jako výchozí látky. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě běžové pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform + perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,75 (šs, 3H), 4,15 (AB, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,76 (t, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).

B. (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)amid 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K za použití 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-prop-2-ynylpyrrolidin-2-onu jako výchozí látky. Surový produkt se izoluje ve formě běžové pěny a použije se v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,53 (šs, 1H), 4,11 (AB, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (t, 1H), 2,15 (m, 1H).

C. terc-butylester (4-jodpyridin-3-yl)karbamové kyseliny

K roztoku 2,2 g (11,3 mmol) terc-butylesteru (pyridin-3-yl)-karbamové kyseliny (připraveného podle postupu popsaného v

Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9003) v 20 ml tetrahydrofuranu se při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape 15,4 ml (26 mmol, 1,7M roztok v pentanu) terc-butyllithia. Po 15 minutách se roztok 3 hodiny míchá při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pomocí stříkačky se přidá roztok 5,7 g (22,4 mmol) jodu v 20 ml tetrahydrofuranu. Získaná směs se míchá 1 hodinu při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a rozloží se nasyceným roztokem chloridu amonného. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, zředěným $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v dichlormethanu až 20 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se 1,3 g (4,06 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě hnědé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,69 (šs, 1H), 1,58 (s, 9H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 320$.

D. terc-butylester 2-[3-(S)-(6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Směs 0,85 g (2,65 mmol) terc-butylesteru (4-jod-pyridin-3-yl)-karbamové kyseliny, 0,98 g (2,65 mmol) (2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-yl)-amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny, 95 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 18 mg jodidu měďného a 1,45 ml triethylaminu v 8 ml dimethylformamidu se 1,5 hodiny zahřívá na $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se ochladí na $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se DBU. Získaná směs se zahřívá 1,5 hodiny na $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po ochlazení se

surová směs zředí ethylacetátem a promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného.

Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 1 % methanolu v dichlormethanu až 4 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,73 g (1,3 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutohnědého oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,28 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,60 (s, 9H). IS MS, $[\text{M}]^+ = 561, 563$, Cl izotopy.

E. trifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z terc-butylesteru 2-[3-(S)-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[2,3-c]pyridine-1-karboxylové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 27, část C. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 13,07 (šs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,77 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461, 463$, Cl izotopy. Elementární analýza vypočtena s 0,7 mol

vody: C=44,94%, H=3,33%, N=9,53%, nalezeno C=44,92%, H=2,91 %, N=8,91 %.

Příklad 48

ditrifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

A. Thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 8, část A za použití thieno[3,2-b]pyridinu (připraveného podle postupu popsaného v J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 785) místo thianaftalenu. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,93 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,59 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 233, 235$, Cl izotopy.

B. (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)-amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část K za použití thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-prop-2-ynylpyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se izoluje ve formě bílé pevné látky a použije se v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,81 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,05 (šs, 1H), 4,10 (AB, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (t, 1H), 2,17 (m, 1H).

C. ditrifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 47, část D. Surová směs se zředí ethylacetátem a promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Vodná vrstva se odpaří ve vakuu. Směs solí se trituruje methanolem a dichlormethanem, filtruje, promyje směsí dichlormethanu a methanolu a žlutý filtrát se odpaří. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 50 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě béžové pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 13,00 (šs, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,78 (m, 1H). IS MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$. Elementární analýza vypočtena s 1,9 mol vody: C=40,05%, H=3,33%, N=10,15%, nalezeno C=40,06%, H=2,82%, N=9,87%.

Příklad 49

trifluoracetát (2-oxo-1-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpyrrolidin-3-(S)-yl)amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. terc-butylester 1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

K roztoku 0,46 g (1,2 mmol) terc-butylesteru 1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny, připraveného podle postupu popsaného v příkladu 33, část F, v 20 ml methanolu se přidá 0,1 g palladia na uhlí a 0,13 g (2,4 mmol) hydroxidu draselného). Atmosféra reakční směsi se vymění za vodík a roztok se zahřeje na 50 °C. po 16 hodinách se roztok filtruje přes křemelinu a křemelina se promyje methanolem. Surová látka se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 30 % ethylacetátu v dichlormethanu až 40 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se 0,2 g (0,7 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 9,00 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,12 (šs, 1H), 4,72 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). FAB MS, [M+H]⁺ = 348.

B. Trifluoracetát (2-oxo-1-thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethylpyrrolidin-3-(S)-yl)amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,1 g (0,35 mmol) terc-butylesteru 1-(thieno[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny ve 4 ml dichlormethanu se přidá 0,08 g (0,78 mmol) triethylaminu a 0,08 g (0,35 mmol) benzo[b]thiofensulfonylchloridu. Po 6 hodinách se roztok zředí dichlormethanem a promyje se 10% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 kyseliny trifluoroctové) až 80 % acetonitrilu ve vodě (0,1 kyseliny trifluoroctové). Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,25 (šs, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,99 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$.

Příklad 50

Trifluoracetát [1-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. hydrochlorid benzylesteru [3-(S)-amino-2-oxocyklopentyl]-octové kyseliny

0,13 g (3,3 mmol, 60% disperze) Hydridu sodného se při 0 °C přidá k roztoku 0,6 g (3 mmol) terc-butylesteru [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny v 30 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 30 minut a potom se přidá 0,76 g (3,3 mmol) benzyl-2-brom-acetátu. Získaný roztok se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 1,5 hodiny. Reakční směs se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného, potom se zředí dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (0-3 % methanolu v dichlormethanu) a izolovaná látka se zpracuje v ethylacetátu plynným chlorovodíkem (jak je popsáno v příkladu 1, část I) a získá se 0,55 g (1,9 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,03 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 248$.

B. 3-(S)-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-octové kyseliny

0,34 g (1,2 mmol) hydrochloridu benzylesteru [3-(S)-amino-2-oxo-cyklopentyl]octové kyseliny se suspenduje v 20 ml acetonitrilu. K této směsi se přidá 0,35 g (3,6 mmol) triethylaminu a potom 0,31 g (1,2 mmol) 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, potom se provede vodné zpracování a odpaří se do sucha. Surová látka se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (0-5 % methanolu v dichlormethanu). Po následné hydrogenolýze ve směsi methanolu a dichlormethanu s 5% palladiem na uhlí při tlaku vodíku 172 kPa se po 1,5 hodině získá 0,40 g (1 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 5,90 (š, 1H), 3,95 (m, 6H), 3,38 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,07 (m, 1H). Ion Spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=379$.

C. N-(3-Aminopyridin-4-yl)-2-[3-(S)-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetamid

0,13 g (1,3 mmol) Triethylaminu a 0,18 g (1,3 mmol) isobutylchloroformiátu se při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá k roztoku 0,5 g (1,3 mmol) [3-(S)-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-octové kyseliny v 15 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 20 minut, potom se reaguje s roztokem 0,16 g (1,5 mmol) 3,4di-amino-pyridinu v 5 ml dimethylformamidu. Získaná směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 3 hodiny. Reakční směs se odpaří ve vakuu, potom se zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (5-8 % methanolu v dichlormethanu) a získá se 0,27 g (0,58 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,88 (š, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,88 (3, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,90 (m, 1H). Ion Spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

D. trifluoracetát [1-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-amidu 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové kyseliny

0,22 g (0,47 mmol) N-(3-Amino-pyridin-4-yl)-2-[3-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetamidu v 15 ml kyseliny octové se zahřívá přes noc na 110 °C. Získaný roztok se odpaří do sucha. Zbytek se čistí pomocí HPLC za eluce gradientem směsi 10 až 100 % acetonitrilu/0,1 % kyseliny trifluoroctové ve vodě za 30 minut. Frkace obsahující čistý produkt se lyofilizují a získá se 0,24 g (0,42 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H). Ion Spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452$.

Příklad 51

Trifluoracetát [1-(2-amino-3H-benzoimidazol-5-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(3,4-diaminobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

0,08 g 10% Palladia na uhlí se pod dusíkovou atmosférou přidá k roztoku 0,22 g (0,5 mmol) [1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny (připraveného podle postupu popsaneho v příkladu 25, část F) v 40 ml methanolu a 3 ml chloroformu. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře 5 hodin při tlaku vodíku 324 kPa. Katalyzátor se odfiltruje a podle TLC filtrátu se zjistí, že již není přítomna žádná výchozí látka. Filtrát se odpaří ve vakuu a použije se v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,70 (m, 1H). Ion Spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441$.

B. trifluoracetát [1-(2-amino-3H-benzoimidazol-5-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

0,063 ml (0,45 mmol) Triethylaminu se pod dusíkovou atmosférou přidá k roztoku 0,205 g (0,47 mmol) [1-(3,4-diaminobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny v 8 ml methanolu. Při 0 °C se k reakční směsi přikape 0,19 ml (0,56 mmol), 3M roztok) bromkyanu. Po 5 minutách míchání při 0 °C se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Čirý roztok se potom odpaří ve vakuu a surový zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 9 % methanolu v dichlormethanu až 50 % methanolu v dichlormethanu a získá se 56% výtěžek sloučeniny uvedené v názvu. Produkt se lyofilizuje ze směsi acetonitrilu, ky-

seliny trifluoroctové a vody a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bělavé pevné látky.

^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz) δ 8,40 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,41 (AB, 2H), 4,15 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). Ion Spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466$.

Příklad 52

hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu

A. 7-Methyl-1-fenoxyisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část L za použití 1-chlor-7-methylisochinolinu jako výchozí látky. Surová látka se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 20 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žlutého oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 2,57 (s, 3H).

B. 7-Brommethyl-1-fenoxyisochinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část F za použití 7-methyl-1-fenoxyisochinolinu jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě čirého oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 4,65 (s, 2H).

C. Benzylester [1-(1-fenoxýisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaneho v příkladu I, část H za použití 7-brommethyl-1-fenoxýisochinolinu a benzylesteru [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 70 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě čirého oleje.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 9H), 5,40 (šs, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,75 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

D. benzylester [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaneho v příkladu 1, část M za použití benzylesteru [1-(1-fenoxýisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny jako výchozí látky. Reakční směs se zředí dichlormethanem a promyje se 3N roztokem hydroxidu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 10 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,95-7,87 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 5,75-5,55 (m, 3H), 5,20-5,15 (m, 4H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,27 (m, 1H).

E. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

0,089 g 10% Palladia na uhlí se přidá k roztoku 0,33 g (0,84 mmol) benzylesteru [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny v ethanolu. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře při tlaku vodíku 310 kPa 3 hodiny. Reakční směs se filtruje přes lůžko z křemeliny, promyje se ethanolem a filtrát se odpaří ve vakuu a získá se 0,2 g (0,78 mmol) produktu ve formě pěnovité pevné látky. Produkt se rozpustí v diethyletheru a ochladí se na 0 °C. Roztokem se probublává plynný chlorovodík a získá se hydrochlorid uvedený v názvu.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,95-8,50 (š, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,30-7,10 (š, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,57 (AB, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,02 (m, 1H). FAB MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257$.

F. trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví alternativním způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, část K, za použití hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu jako výchozích látek.

Příklad 53**6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid****A. 2-Brom-6-chlorthieno[2,3-b]pyridin**

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 2-brom-5-acetylthiofenu podle postupu popsaného v J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1981, 1531. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 2 % ethylacetátu v hexanu a získá se bílá pevná látka.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,89 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,27 (d, 1H).

B. 6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 1, část D za použití 2-brom-6-chlorthieno[2,3b]pyridinu místo thianafthalenu. Získaný produkt ve formě bílé pevné látky je dostatečně čistý, aby se mohl použít v následujícím kroku.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, 1H). EI MS, $[M]^+ = 267, 269$, Cl izotopy.

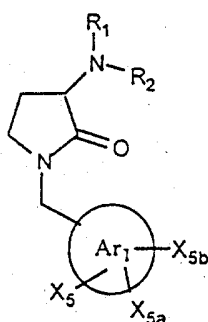
Příklad 54**6-Fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid**

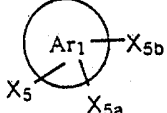
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 9, části A-C za použití 3-fluorthiofenolu místo 3-chlorthiofenolu.

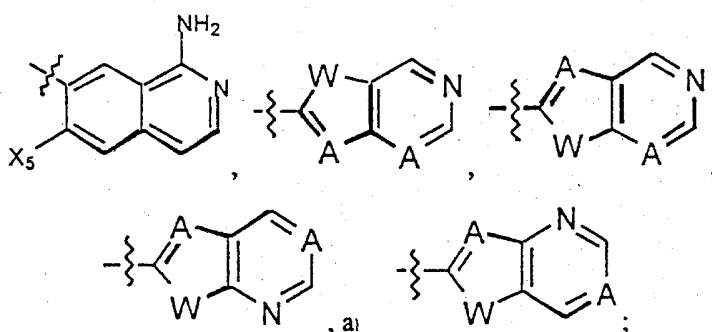
Příklad 55**6-Chlorthieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchlorid**

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 48, část A za použití 6-chlorthieno[3,2-b]pyridinu (připraveného podle postupu popsaného v J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 785) místo thianafthalenu. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez čištění.

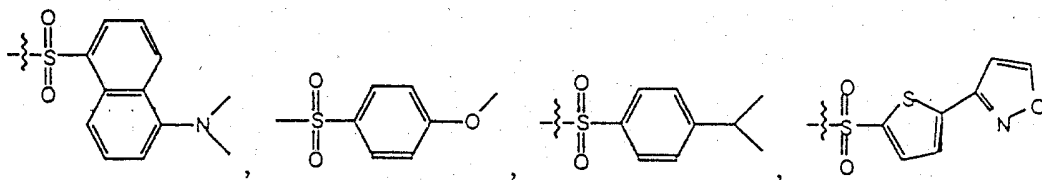
Podle postupů popsaných výše se připraví také následující sloučeniny:

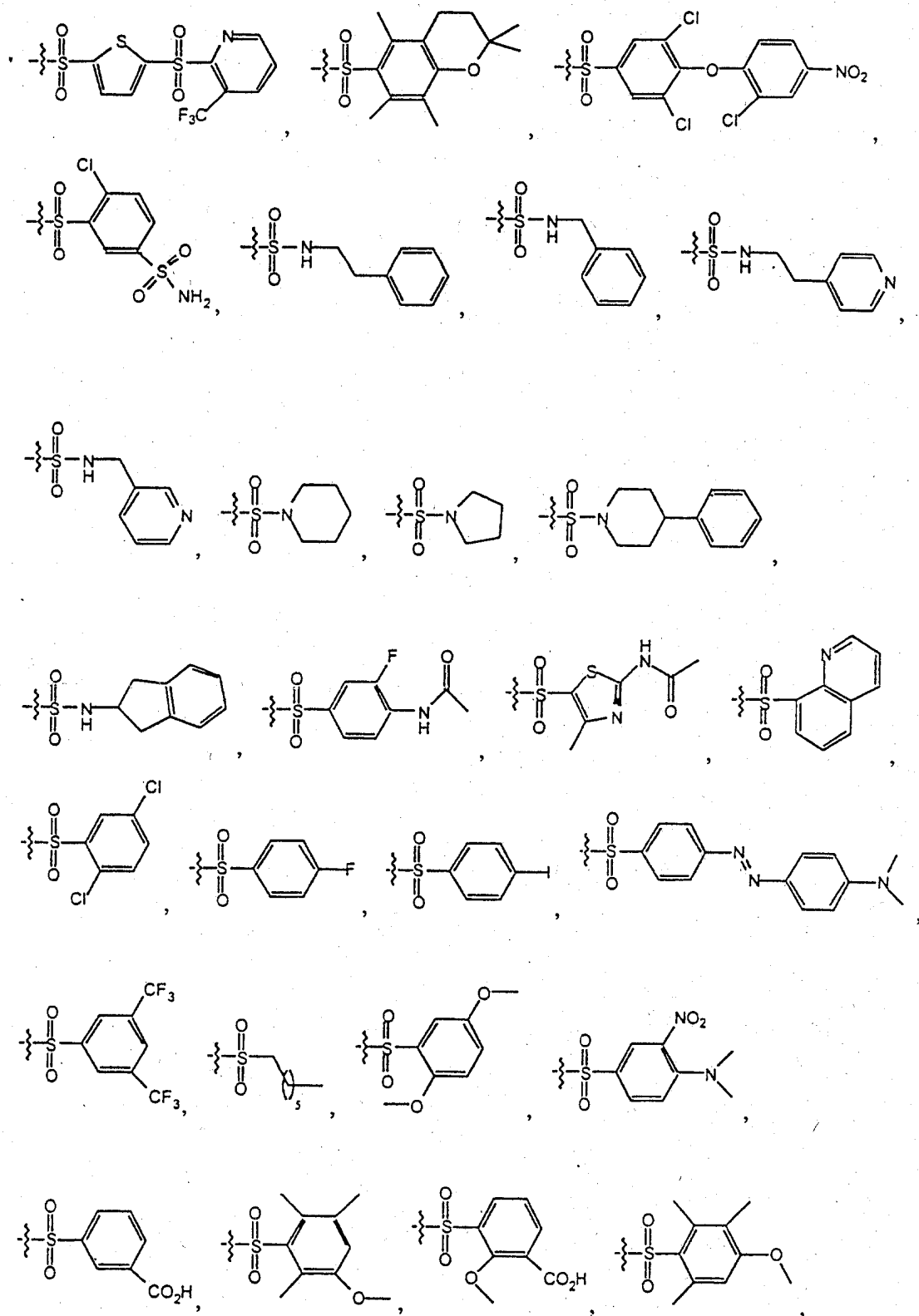


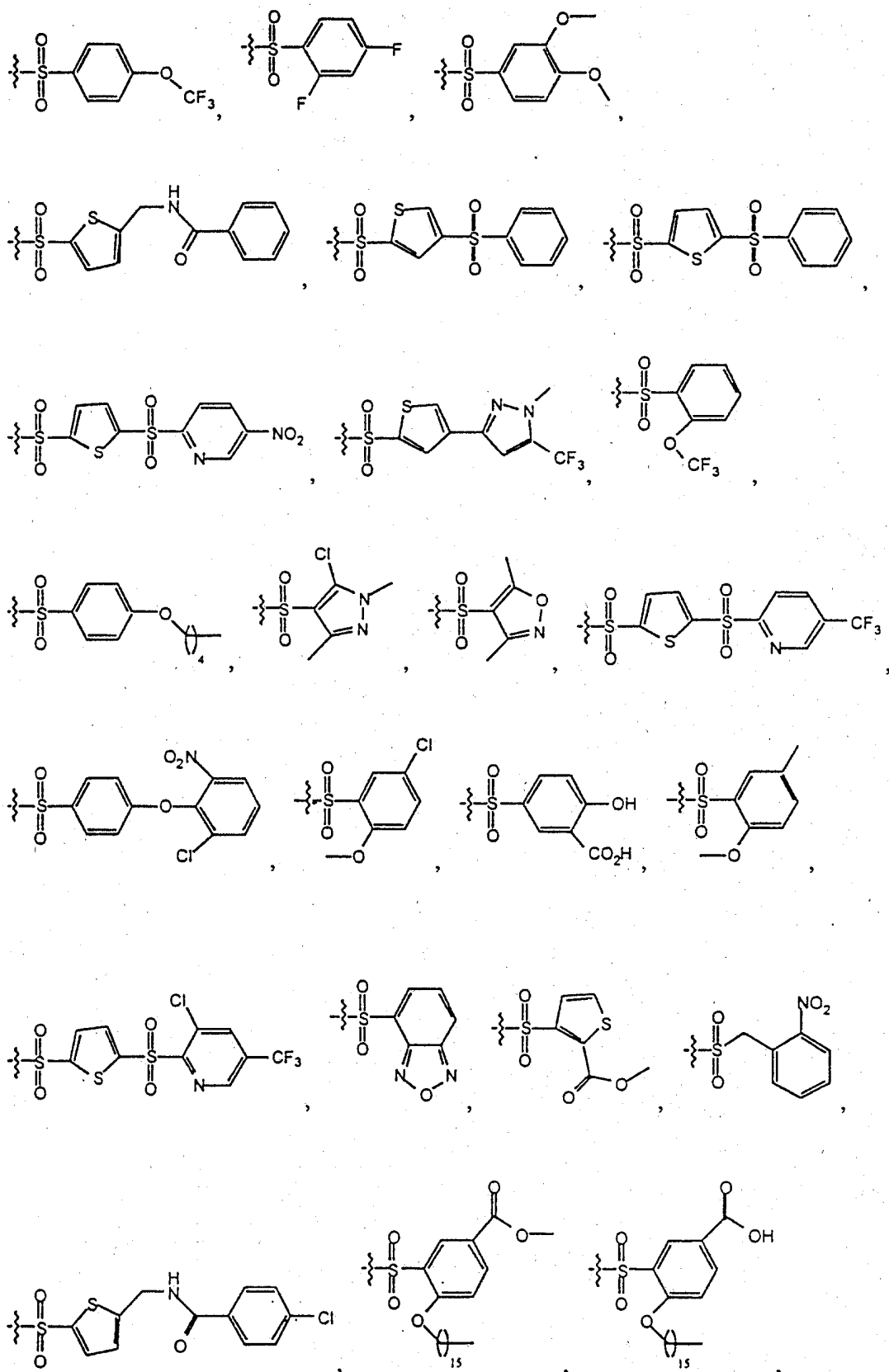
kde  je vybraná ze skupiny, kterou tvoří

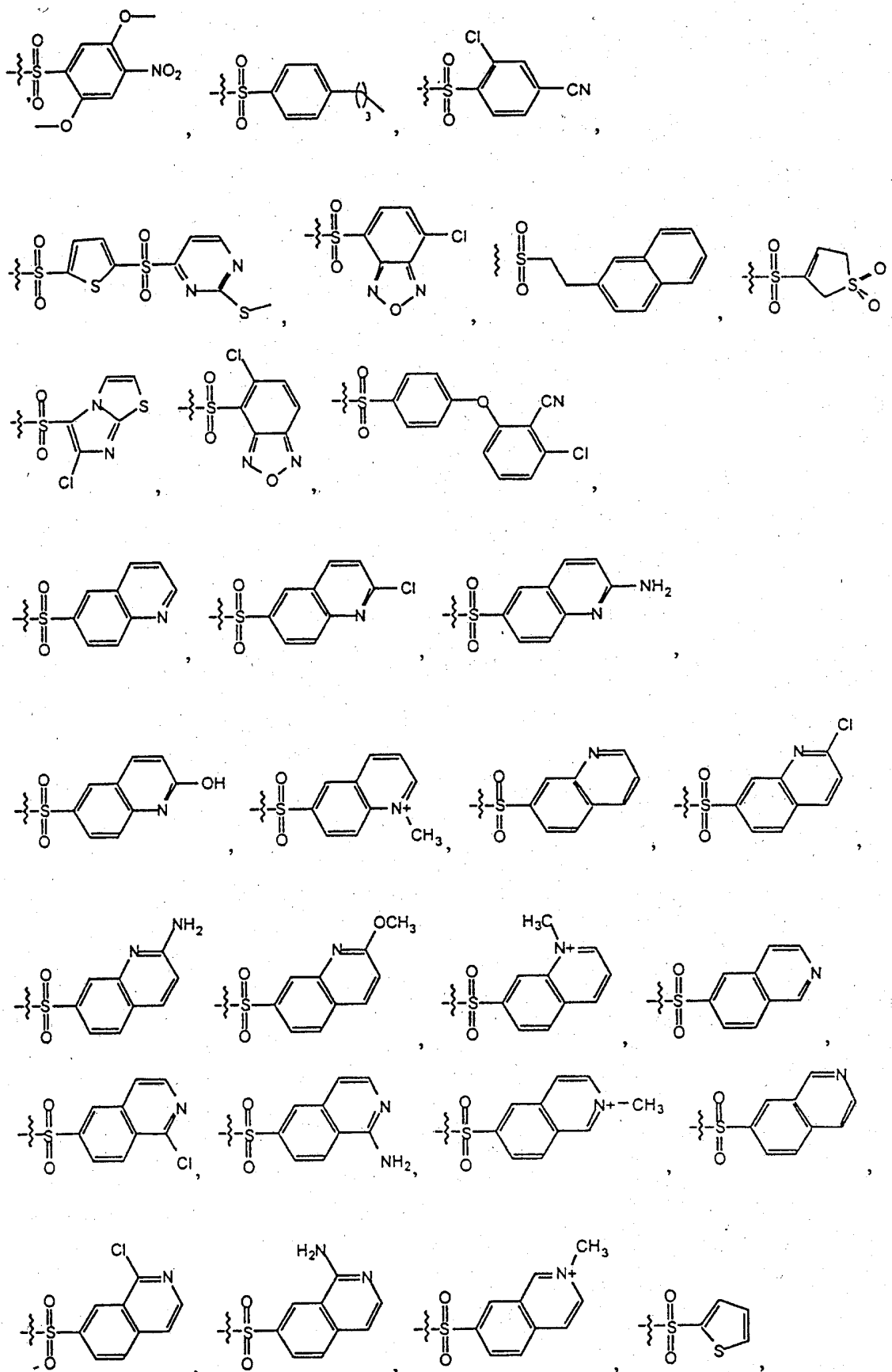


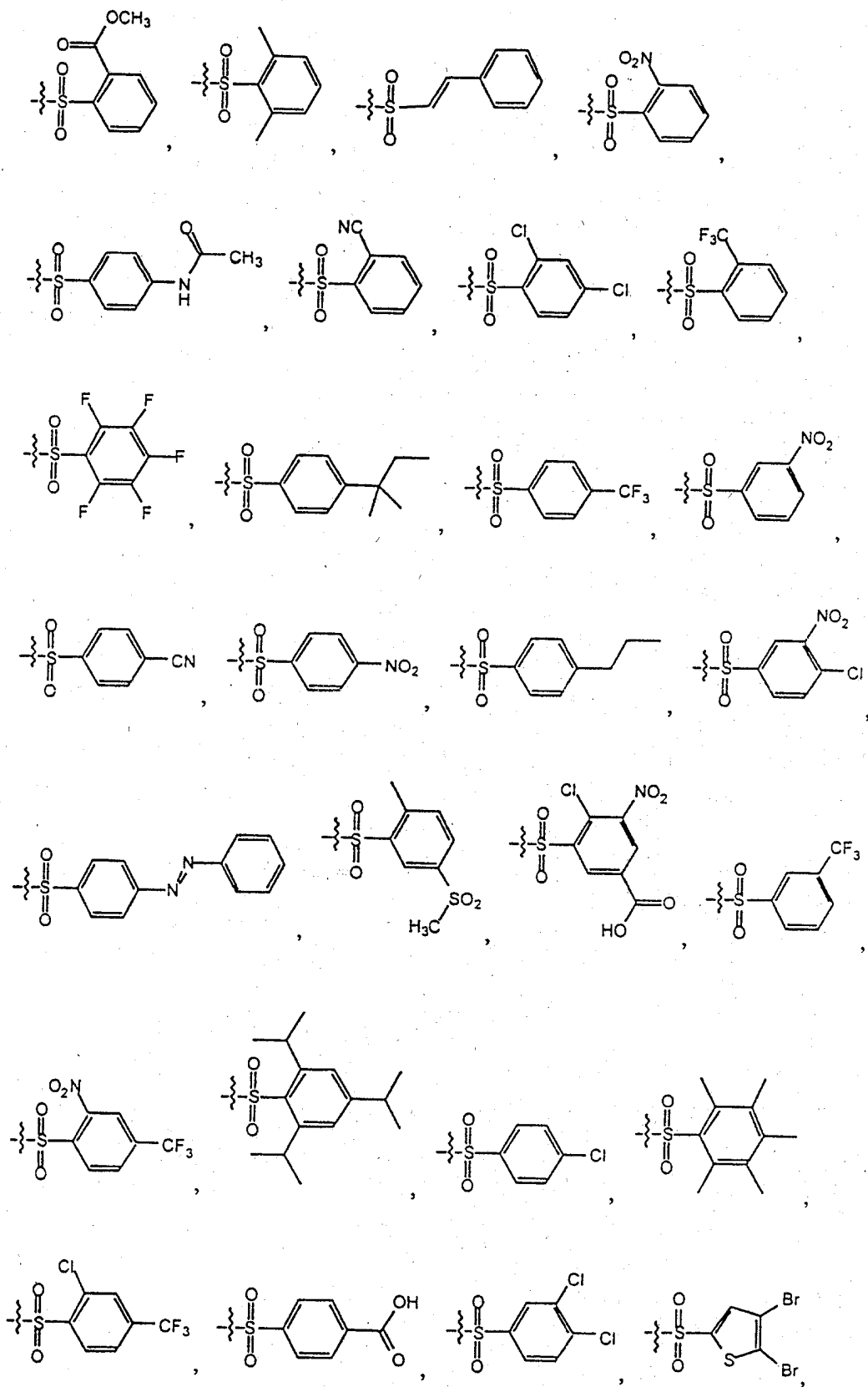
R_1 , X_5 , W a A jsou definovány podle vynálezu a R_2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

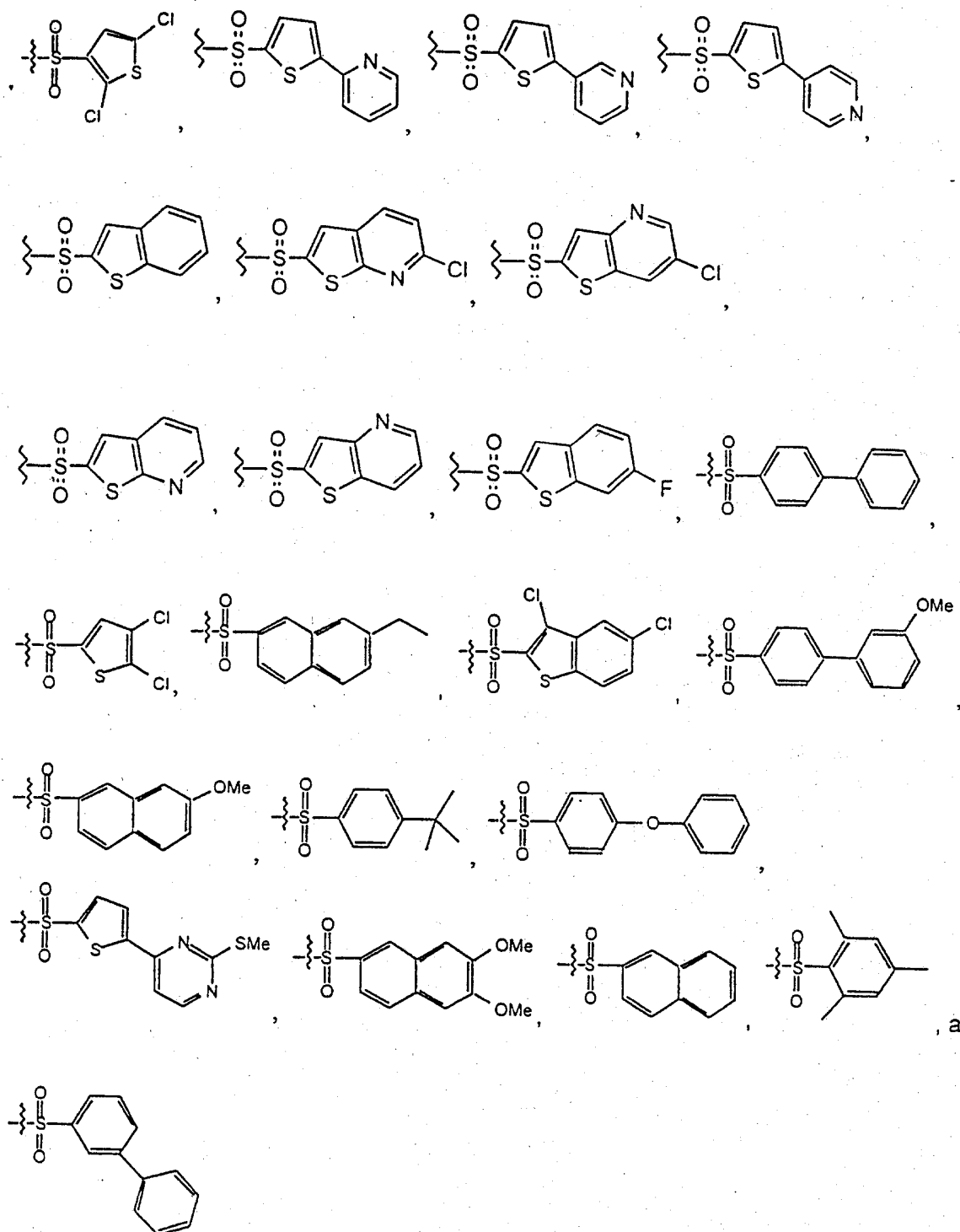












Příklad 56

[1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

A. [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

K roztoku 0,15 g (0,48 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu suspendovaného v 2,5 ml acetonitrilu se přidá 0,23 ml (1,6 mmol) triethylaminu a potom 0,14 g (0,55 mmol) thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchlorid. Směs se míchá přes noc a potom se odpaří. Zbytek se zředí dichlormethanem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se do sucha. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 0,076 g (0,16 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,85 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,587,65 (m, 2H),* 7,45 (dd, 1H), 5,60 (šs, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,3 1 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,20 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 472$.

B. [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopvrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

1,36 g (2,88 mmol) [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny a 2,22 g (23,6 mmol) fenolu se během 5 minut společně roztaví za míchání při 70 °C. Přidá se 2,71 g (28,8 mmol) octanu amonného a reakční směs se zahřívá na 90 °C a míchá se

přes noc. Přidá se dalších 0,50 g (5,31 mmol) octanu amonného a reakční směs se zahřívá dalších 20 hodin. Reakční směs se ochladí a zbytek se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky. Enantiomerní čistota je 90,5 % ee, což se určí pomocí analytické HPLC na reverzní fázi na koloně Chiralpak AS.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,90 (šs, 1H), 9,00 (šs, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,81 (m, 1H). Ion Spray, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454$.

Příklad 57

[1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

A. Thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

6,0 ml (9,6 mmol, 1,6M roztok v hexanu) n-Butyllithia se při teplotě -78°C přidá k roztoku 1,18 g (8,7 mmol) thieno[2,3-b]pyridinu (J. Org. Chem. 1969, 34(2), 347) v 30 ml tetrahydrofuranu. Po 40 minutách se roztok pomocí kanyly přidá k předem ochlazenému (-78°C) roztoku oxidu siřičitého (asi 6 ml) v 30 ml diethyletheru. Po přidání se roztok míchá 30 minut, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 2 hodinách se roztok odpaří za získání hnědé pevné látky. Zbytek se suspenduje v 30 ml hexanu a při teplotě místnosti se přikape 0,6 ml (7,5 mmol) SO_2Cl_2 . Po 1 hodině míchání se roztok odpaří, potom se

zředí dichlormethanem a nasyceným roztokem hydrogeuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí a suší nad síranem hořečnatým, filtruje a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 20 % ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,81 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 233, 235$, Cl izotopy.

B. [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část A za použití thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,72 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,70 (AB, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,13 (m, 1H). Ion Spray, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473, 475$, Cl izotopy.

C. [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část B za použití [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se

Čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,90 (šs, 1H), 9,00 (šs, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). Ion Spray, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454$.

Příklad 58

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]-amid 4-pyridin-3-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

A. 4-Pyridin-3-ylthiofen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 57, část A za použití 2-brom-4-pyridin-3-ylthiofenu (J. Het. Chem. 1995, 32, 435) místo thieno[2,3-b]pyridinu a reakce se provádí při teplotě $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a ne při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 10 % ethylacetátu v hexanu až 20 % ethylacetátu v hexanu a získá se světle žlutá pevná látka.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,87 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,42 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 259, 261$, Cl izotopy.

B. [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]amid 4-pyridin-3-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část A za použití 4-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2 % methanolu v dichlormethanu až 4 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,88 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,63 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,6 (s, 9H). Ion Spray, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499, 501$.

C. [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 4-pyridin-3-ylthiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část B za použití [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 4-pyridin-3-yl-thiofensulfonové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 12,98 (šs, 1H), 9,00 (šs, 2H), 8,48-8,57 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). Ion Spray, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480$.

Příklad 59

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

A. 4-Amino-3-jodpyridin

19,48 g (117,4 mmol) jodidu draselného a 18,37 g (72,3 mmol) jodu v 77 ml vody se přikape pomocí přikapávací nálevky k vroucímu roztoku 9,21 g (97,8 mmol) 4-aminopyridinu a 6,12 g (57,7 mmol) uhličitanu sodného v 35 ml vody. Když se dokončí přidávání, reakční směs se míchá 2 hodiny za varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí třikrát nasyceným roztokem thiosíranu sodného a solankou, potom se suší nad síranem hořečnatým, filtrují a odpaří za získání 8,37 g (38,0 mmol) sloučeniny uvedené v názvu a stopy diiodované sloučeniny ve formě žlutooranžové pevné látky. Tato látka se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,60 (šs, 2H).

B. terc-butylester (3-jod-pyridin-4-yl)-karbamové kyseliny

20,7 g (94,8 mmol) Di-terc-butyldikarbonátu se přidá k roztoku 19,0 g (86,4 mmol) 4-amino-3-jod-pyridinu v 86 ml tetrahydrofuranu. Získaný roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se odpaří do sucha. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se do sucha. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 1 % ethylacetátu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu a malé množství BOC-chráněné diiodované sloučeniny. Po trituraci směsí etheru

a hexanu se odstraní nežádoucí sloučenina od sloučeniny uvedené v názvu do roztoku. Po filtraci pevné látky a odpaření filtrátu se získá 18,95 g (59,2 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75(s, 1H), 8,35(d, 1H), 8,1(d, 1H), 7,0(šs, 1H), 1,55(s, 9H).

C. benzylester (2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny

1,11 g (27,7 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) Hydridu sodného se při 0 °C přidá k roztoku 6,20 g (26,4 mmol) benzylesteru [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové kyseliny v 88 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu (3/1 objemově). Směs se míchá 5 minut, potom se přikape 4,4 ml (49,4 mmol) propargylbromidu. Získaný roztok se míchá 1 hodinu, potom se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny. Reakční směs se rozloží nasyceným roztokem chloridu amonného, potom se zředí ethylacetátem a promyje se čtyřikrát vodou a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se do sucha. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 7,20 g (26,4 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,35 (m, SH), 5,30 (šs, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,73 (m, H), 2,25 (s, 1H), 1,95 (m, 1H).

D. terc-butylester 2-(3-(S)-benzyloxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

0,49 g (0,70 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0,08 g (0,42 mmol) jodidu měďného a potom 7,8 ml (56,0 mmol) triethylaminu se při teplotě místnosti přidá k roztoku 3,81 g (13,9 mmol) benzylesteru (2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny a

4,48 g (14,0 mmol) terc-butylesteru (3-jodpyridin-4-yl)-karbové kyseliny v 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 100 °C. Reakční směs se potom ochladí na 50 °C a přidá se 4,2 ml (28,1 mmol) DBU. Po 30 minutách se roztok ochladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem a promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se ve vakuu do sucha. Získaná pevná látka se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 2 % methanolu v dichlormethanu až 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se 4,79 g (10,3 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 5,45 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,90 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (s, 9H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$.

E. terc-butylester 2-[3-(S)-amino-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

2,8 g (6,0 mmol) terc-butylesteru 2-[3-(S)-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny v 30 ml 4,4% roztoku kyseliny mravenčí v methanolu se rychle pomocí kanyly přidá k roztoku 2,0 g (18,8 mmol) palladiové černi v 1 ml vody. Asi po 40 minutách se katalyzátor odfiltruje přes křemelinu a pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se pH upraví na bazické. Filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se odstraní methanol, a získaný roztok se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se do sucha. Získaná bílá pevná látka se může použít v následujícím kroku bez dalšího čištění. Sloučenina

uvedená v názvu se čistí následujícím způsobem pro přípravu sulfonamidové knihovny. Surová pevná látka se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce se spojí a neutralizují se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom se odpaří a odstraní se tak acetonitril. Vodná vrstva se extrahuje čtyřikrát dichlormethanem a organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,88 (AB, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (s, 9H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331$.

F. 5-Chlor-(2,2')-bithiofenyl

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 2-chlor-thiofenu podle postupu popsaného v Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, 1126. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethylacetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se bílá pevná látka.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 7,24 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (d, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 200, 202$, Cl izotopy.

G. 5'-Chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonylchlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 57, část A za použití 5-chlor-[2,2']-bithiofenylu místo thieno[2,3-b]pyridinu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce gradientem směsi 5 % ethyl-

acetátu v hexanu až 10 % ethylacetátu v hexanu a získá se bílá pevná látka.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 7,76 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,92 (d, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 298, 300$, Cl izotopy.

H. terc-butylester 2-[3-(S)-(5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část A za použití 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonylchloridu a terc-butylesteru 2-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2c]pyridin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se může čistit pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky nebo se použije v následujícím kroku po vodném zpracování bez čištění.

Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=593, 595$, Cl izotopy.

I. [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

1,0 ml (13,0 mmol) Kyseliny trifluoroctové se při 0 °C přikape k suspenzi 0,13 g (0,22 mmol) terc-butylesteru 2-[3-(S)-(5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny ve 2 ml dichlormethanu. Po 30 minutách se ledová lázeň odstraní a roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří do sucha a surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. pří-

slušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 14,60 (šs, 1H), 12,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,2 t (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,70 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=493, 495$, Cl izotopy.

Příklad 60

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

A. ethylester 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

1,6 ml (4,0 mmol, 2,5M roztok v hexanu) n-Butyllithia se při -78°C přikape k roztoku 1,0 g (3,8 mmol) ethyldiethylfosforylmethansulfonátu připraveného podle postupu popsaneho v Tetrahedron, 1987, 43(21), 5125, v 15 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 20 minut, potom se pomalu přidá 0,45 ml (4,2 mmol) 5-chlor-2-thiofenkarboxaldehydu. Žlutá směs se míchá při -78°C 1 hodinu, potom se nechá ohřát přes noc na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se reaguje s 2 ml vody a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce dichlormethanem a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,55 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,20 (kv, 2H), 1,39 (t, 3H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253$.

B. tetra-n-bulylamonium sulfonát 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethenu

0,92 g (3,2 mmol) ethylesteru 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny v 16 ml acetonu se reaguje s 1,3 g (3,5 mmol) tetrabutylamoniumjodidu a zahřívá se 19 hodin k varu pod zpětným chladičem. Směs se odpaří do sucha, potom se zředí dichlormethanem a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání olejovité pevné látky, která se použije v dalším kroku bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,28 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,29 (t, 8H), 1,65 (m, 8), 1,45 (m, 8H), 1,00 (t, 12H).

C. 2-(5-chlorthiophen-2-yl)-ethensulfonylchlorid

0,61 ml (7,6 mmol) Sulfurylchloridu se při 0 °C přidá k roztoku 1,8 g (6,9 mmol) trifenyfosfinu v 8,6 ml dichlormethanu. Leodvá lázeň se odstraní a k reakční směsi se pomocí kanyly přidá 1,6 g (3,4 mmol) 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethentetra-n-butyllumoniumsulfonátu v 17 ml dichlormethanu. Získaný žlutý roztok se míchá 1,5 hodiny, potom se přidá 200 ml směsi hexanu a etheru (1:1 objemově), dokud se roztok nevyčeří a vrstvy se nerozdělí. Roztok se slije a spodní olejovitá vrstva se vylije. Roztok se odpaří do sucha a produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce dichlormethanem a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,71 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,91 (d, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 242, 244, 246$, Cl izotopy.

D. terc-butylester 2-{3-(S)-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonfylamino]-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl}pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část A za použití 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonfylchloridu a terc-butylesteru 2-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se může čistit pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky nebo se použije v následujícím kroku po vodném zpracování bez čištění.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,90 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,7 (s, 9H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537, 539$, Cl izotopy.

E. (2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl)-amid 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 59, část 1 za použití terc-butylesteru 2-{3-(S)-[2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonfylamino]-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl}-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují za získání sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,19 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,85 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 436, 438$, Cl izotopy.

Příklad 61

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

A. [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část A za použití 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie za eluce směsí 5 % methanolu v dichlormethanu a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,30 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,68 (AB, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538, 540$, Cl izotopy.

B. [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část B za použití [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny jako výchozí látky. Surový pro-

dukt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,03 (šs, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 4,60 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519, 521$, Cl izotopy.

Příklad 62

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 56, část B za použití [1-(1-chlor-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny jako výchozí látky. Surový produkt se čistí pomocí HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 100 % acetonitrilu. Příslušné frakce obsahující produkt se lyofilizují a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě světle růžové pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,00 (šs, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,88 (m, 1H). Ion spray MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463, 465$, Cl izotopy.

Příklad 63

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 28, části E, F, G za použití 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl chloridu.

^1H NMR (perdeutrodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,83 (šs, 2H), 8,86 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488, 490$; Cl izotopy.

Příklad 64

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 29 částech F, G a H za použití 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,78 (m, 2H), 8,28 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,68 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494, 496$; Cl izotopy.

Příklad 65

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 30, části D, E za použití 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,52 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,58 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494, 496$; Cl izotopy.

Příklad 66

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-2-sulfonové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle postupu popsaného v příkladu 30 části D, E za použití 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonylchloridu.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,30 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,57 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526, 528$; Cl izotopy.

Příklad 67

terc-butylester 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny

A. terc-butylester (2-brompyridin-3-yl)karbamové kyseliny

K roztoku 1,5 g (8,7 mmol) 3-amino-2-brompyridinu a 2,0 g (9,2 mmol) di-terc-butyldikarbonátu v 15 ml tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá 18 ml (18 mmol) 1,0M bis(trimethylsilyl)amidu sod-

ného v tetrahydrofuranu. Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří, rozloží se nasyceným roztokem chloridu amonného, zředí se ethylacetátem a promyje se vodou. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým, zpracuje se aktivním uhlím, filtruje se a odpaří se do sucha. Získá se 2,1 g (7,7 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,44 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,02 (šs, 1H), 1,50 (s, 9H). EI MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273, 275$.

B. terc-butylester 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 1,6 g (5,9 mmol) terc-butylesteru (2-brom-pyridin-3-yl)-karbamové kyseliny a 1,6 g (5,9 mmol) benzylesteru (2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-ylkarbamové kyseliny podle postupu popsaného v příkladu 59, části C, D a E. Získá se 0,29 g (0,88 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,45 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,90 (AB, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (s, 9H). EI MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331$.

Příklad 68

6-Chlor-1H-benzimidazol-2-sulfonylchlorid

Směs 4,3 g (30 mmol) 4-chlor-1,2-fenylendiaminu (4,3 g, 30 mmol), 1,9 g (34 mmol) hydroxidu draselného, 2,1 ml (34 mmol) sirouhlíku, 30 ml ethanolu a 4,5 ml vody se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Přidá se Norit, směs se zahřívá

k varu pod zpětným chladičem 10 minut, potom se filtruje. Horký filtrát se zředí 30 ml vody o teplotě 50 až 75 °C, potom se za míchání přidá 7,5 ml 33% vodné kyseliny octové. Vznikne hnědá pevná látka a směs se ochladí v ledové lázni. Oddělí se 4,2 g (2,3 mmol) 6-chlor-1H-benzimidazol-2-thiolu, promyje se vodou a suší se ve vakuu.

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,50 (d, 1H).

Příklad 69

Thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

1,18 g (8,7 mmol) Thieno[2,3-b]pyridinu se reaguje ve třech krocích podle postupu popsaného v příkladu 8, část A. Surový produkt se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za eluce směsí 20 % ethylacetátu v hexanu a získá se 0,59 g (2,5 mmol) sloučeniny uvedené v názvu:

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,78 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H). EI MS $[\text{M}]^+ = 233, 235$.

Příklad 70

6-Chlor-thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

0,73 g (4,3 mmol) 6-Chlor-thieno[2,3-b]pyridinu se reaguje ve třech krocích podle postupu popsaného v příkladu 8, část A. Po čištění surového produktu pomocí velmi rychlé chromatografie za eluce směsí 15 % ethylacetátu v hexanu se získá 0,75 g (2,8 mmol) sloučeniny uvedené v názvu:

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,19 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,47 (d, 1H). EI MS $[\text{M}]^+ = 267, 269, 271$.

Sloučeniny z příkladů 71 až 74 se syntetizují za použití způsobů a činidel, která jsou analogická způsobům a činidlům popsaným výše.

Příklad 71

[1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

EI MS, $[M]^+ = 469$.

Příklad 72

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 463, 465$ (Cl izomery).

Příklad 73

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

EI MS, $[M+H]^+ = 519, 521$ (Cl izomery).

Příklad 74

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

EI MS, $[M+H]^+ = 436, 438$ (Cl izotopy).

Příklad 75

trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 3-(R)-5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

Část A 7-Methyloxykarbonyl-4-chlorchinolin

5,0 g (21,6 mmol) 4-Chlor-7-trifluormethylchinolinu v 100 ml 80% kyseliny sírové se zahřívá v uzavřené nádobě 24 hodin na 200 °C. Roztok se ochladí, nalije se do vody a neutralizuje se hydroxidem sodným na pH 3-4. Vysrážená pevná látka se oddělí, promyje se vodou a rozpustí se v 2N hydroxidu sodného. Vodný roztok se promyje ethylacetátem, potom se okyselí na pH 3-4. Sraženina se oddělí, promyje se vodou a suší se ve vakuové sušárně přes noc a získá se 5,1 g (24,6 mmol) 7-karboxy-4-chlorchinolinu. 2,0 g (9,6 mmol) této látky se reaguje s 200 ml tetrahydrofuranu a 2 ml dimethylformamidu a 14,5 ml (29 mmol) 2M oxalylchloridu v dichlormethanu. Vzniklá suspenze se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se reaguje s 10 ml methanolu. Po 30 minutách míchání se roztok odpaří a zbytek se převede do dichlormethanu. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a suší se nad síranem sodným a odpaří se za získání 2,1 g (9,5 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. MS m/z: M^+ = 221; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Část B 7-Hydroxymethyl-4-chlorchinolin

2,1 g (9,5 mmol) 7-Methyloxykarbonyl-4-chlorchinolinu se rozpustí v 25 ml tetrahydrofuranu a 200 ml bezvodého etheru. Roztok se ochladí v lázni ze suchého ledu a acetonu a reaguje se s 11,0 ml (11,0 mmol) 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Roztok se ohřeje přibližně na -45 °C asi na 20 minut a rozloží se ethylacetátem. Roztok se zředí 100 ml etheru a reaguje se s 36 ml vody, 36 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a třikrát 36 ml vody. Směs se filtruje a odpaří a

získá se 2,0 g (9,7 mmol) sloučeniny uvedené v názvu, která se suší za vakua a použije se bez čištění v další reakci.

MS m/z: M^+ = 193; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 0,00, 8,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,8 (s, 2H).

Část C 7-Brommethyl-4-chlorchinolin

0,2 g (0,97 mmol) 7-Hydroxymethyl-4-chlorchinolinu se reaguje s 48% kyselinou bromovodíkovou a zahřívá se 1 hodinu na 120 °C. Vznikající roztok se ochladí ledem, zředí se vodou a reaguje se s ethylacetátem a hydrogenuhlíčitanem sodným do bazické reakce podle pH papírku. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří za získání 0,23 g (0,9 mmol) 7-brommethyl-4-chlorchinolinu.

MS m/z: M^+ = 255; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,75 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,7 (s, 2H).

Část D hydrochlorid 3-amino-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidinonu

1,0 g (5,0 mmol) 3-(R)-(t-butylkarbamyl)-2-oxopyrrolidinonu se rozpustí v 70 ml tetrahydrofuranu, ochladí se v ledové lázni a reaguje se s 0,18 g tetrabutylamoniumjodidu a 0,24 g (6,0 mmol) 60% hydridu sodného. Reakční směs se míchá 30 minut při 0 °C, potom se po kapkách reaguje s roztokem 1,3 g (5,1 mmol) 7-brommethyl-4-chlorchinolinu v 50 ml tetrahydrofuranu. Vznikající roztok se míchá 2 hodiny při 0 °C, potom se rozloží chloridem amonným a odpaří se. Zbytek se zředí ethylacetátem, promyje se vodou, organická vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří se. Zbytek se čistí pomocí chromatografie za eluce směsí 3 % methanolu v dichlormethanu a získá se 1,3 g (3,3

mmol) 3-(R)-(t-butylkarbamyl)-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidinonu ve formě pevné látky. Tyto látka se reaguje s nasyceným roztokem chlorovodíku v ethylacetátu a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje, promyje se ethylacetátem a suší se za získání 0,95 g (3,0 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

MS m/z: M^+ =; ^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 9,0 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 4,9 (kv, 2H), 4,2 (t, 1H) 3,4 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,1 (m, 1H).

Část E [1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amid 3-(R)-5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

40,0 mg (0,12 mmol) hydrochloridu 3-amino-1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidinonu se při 0 °C reaguje s 2 ml dimethylformamidu, 8 ml acetonitrilu, 1,2 ml (8,4 mmol) triethylaminu a roztokem 30,0 mg (0,12 mmol) 5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonylchloridu v 2,0 ml acetonitrilu. Po 2 hodinách se roztok nalije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří se za získání 28 mg (0,5 mmol) sloučeniny uvedené v názvu.

MS m/z: 481 $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,8 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H) 6,7 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,8-5,9 (m, 1H), 4,75 (kv, 2H), 4,2 (t, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Část F trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 3-(R)-5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

20 mg [1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 3-(R)-5-chlorthiofen-2-yl)-ethansulfonové kyseliny, 0,5 g octanu amonného a 1,0 g fenolu se zahřívá 1,5 hodiny v uzavřené nádobě na 120 °C. Obsah nádoby se zředí ethylacetátem a promyje se čtyřikrát 100 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, vodou, odpaří se a čistí se pomocí HPLC za eluce směsí 20 % acetonitrilu v 0,1% vodné kyselině trifluoroctové až 100 % acetonitrilu) a lyofilizuje se za získání 2,0 mg sloučeniny uvedené v názvu: MS m/z: 463 $[M+H]^+$ ^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,3 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 4,9 (kv, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Sloučeniny z příkladů 76 až 81 se připraví za použití analogických způsobů a činidel, jako je popsáno výše.

Příklad 76

Trifluoracetát methylesteru 2-(S)-[[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)amin]octové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 559, 561$.

Příklad 77

trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(S)-6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 487, 489$.

Příklad 78

trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(S)-(5-chlorthiofen-2-yl)ethansulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 463, 465$.

Příklad 79

Ditrifluoracetát [1-(4-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 454$.

Příklad 80

N-(3-aminopyridin-4-yl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetamid

MS, $[M+H]^+ = 470$.

Příklad 81

2-[3-(7-Methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-pyridin-4-ylacetamid

MS: $[M+H]^+ = 455$.

Příklad 82

trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

Část A terc-butylester [1-(2-aminoethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny

4,0 g (20 mmol) terc-butylesteru [2-oxo-pyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové kyseliny se rozpustí v 150 ml tetrahydrofuranu,

ochladí se v ledové lázni a reaguje se s 0,95 g (24 mmol) 60% hydridu sodného. Reakční směs se míchá 30 minut, potom se reaguje s 0,16 g (0,044 mmol) tetrabutylamoniumjodidu a 1,7 ml (24 mmol) bromacetonitrilu. Po 3 hodinách se reakce rozloží vodou, odpaří se na malý objem a extrahuje se čtyřikrát dichlormethanem. Spojené organické extrakty se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí za eluce směsí 2 % methanolu v dichlormethanu a získá se 3,4 g (14 mmol) terc-butylesteru[1-kyanomethyl-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové kyseliny. EI MS: m/z : 240, $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,08 (š, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). 3,0 g (12,6 mmol) této látky se rozpustí v 80 ml ethanolu a reaguje se s 0,8 g oxidu platinitého při tlaku vodíku 345 kPa 24 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se odpaří a získá se 2,9 g (12 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. EI MS m/z : 244, $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,13 (š, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,34 (m, 5H), 2,85 (t, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Část B terc-butyl ester {2-oxo-1-[2-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-ylamino)-ethyl]pyrrolidin-3(S)-yl}-karbamové kyseliny

2,7 g (11 mmol) terc-butylesteru [1-(2-aminoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-karbamové kyseliny se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a reaguje se s 3,2 g (12 mmol) 4-nitro-2,3,5,6-tetrachlor-pyridinu a 2,6 ml (24 mmol) N-methylmorfolinu. Reakční směs se míchá 5 hodin, odpaří se a zbytek se čistí pomocí chromatografie za eluce směsí 50 až 60 % ethylacetátu v hexanu a získá se 3,2 g (7,0 mmol) sloučeniny uvedené v názvu. EI MS m/z : 456, 458, 460, 462 $[M]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 5,6 (š, 1H), 5,07 (š, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Část C 3-(S)-Amino-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-2-on

0,42 g (0,92 mmol) terc-butylesteru {2-oxo-1-[2-(2,3,5,6-tetrachlorpyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3(S)-yl}karbamové kyseliny se rozpustí v 16 ml methanolu a reaguje se s 18 ml (8 mmol) 0,5M roztoku methoxydu sodného. Roztok se reaguje s 10 % palladiem na uhlí a třepe se 16 hodin při tlaku vodíku 414 kPa. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se reaguje s nasyceným roztokem chloridu amonného a potom s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje osmkrát dichlormethanem. Dichlormethanová vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za získání 0,19 g (5,9 mmol) bílé pěny. EI MS m/z: 321, [M+1]⁺; ¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,20 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 5,1 (š, 1H), 4,9 (š, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (m, 5H), 2,57 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). 0,14 g (0,44 mmol) této látky se reaguje 2 hodiny při teplotě místnosti s 10 ml 15% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu. Po odpaření roztoku se získá čistý produkt ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou. 0,072 g (0,33 mmol) volné báze se získá po nanesení trifluoracetátu na kolonu silikagelu a eluci směsí hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu (1:10:70). APCI MS m/z: 221, [M+1]⁺; ¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,17 (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 4,90 (š, 1H), 3,55 (m, 3H), 3,34 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Část D trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

0,12 mmol 3-(S)-Amino-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-2-onu (0,12 mmol) se rozpustí v 5 ml acetonitrilu a rea-

guje se s 0,035 ml (0,32 mmol) 4-methylmorfolinu, a přikape se 0,033 g (0,12 mmol) 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu v 1 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se čistí pomocí HPLC a získá se 0,060 g (0,11 mmol) sloučenina uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

MS m/z 451, 453 $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuteromethanol, 300 MHz) δ 8,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,60-3,35 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

Sloučeniny z příkladů 83 až 88 se připraví pomocí analogických postupů a za použití analogických činidel, jako je uvedeno výše.

Příklad 83

{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 483, 485$.

Příklad 84

trifluoacetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu 6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 452, 454$.

Příklad 85

ditrifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 418$.

Příklad 86

2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid

MS, $[M+H]^+ = 427, 429$.

Příklad 87

ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl}amidu (S)-5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 532, 534, 536$.

Příklad 88

ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl}amidu (S)-6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 500, 502, 504$.

Příklad 89

methylester ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl){2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny

K roztoku 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se přidá 0,030 g (0,066 mmol) {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-(S)-yl}amidu a 0,027 g (0,2 mmol) uhličitanu draselného. Po 10 minutách míchání při teplotě místnosti se přidá 0,01 ml (0,1 mmol) bromacetátu a směs se míchá 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se čistí pomocí chromatografie za eluce směsí amoniaku, methanolu a dichlormethanu (1:5:95). Získá se 0,011 g (0,021 mmol) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. MS m/z 523,

525 $[M+1]^+$; ^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz) δ 8,15 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,35 (d, 2H), 4,72 (š, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 3,4 (m, SH), 2,60 (m, 1H), 2,35 (m, 1H).

Sloučeniny z příkladů 90 až 100 se syntetizují za použití způsobů a činidel, která jsou analogická způsobům a činidlům uvedeným výše.

Příklad 90

trifluoracetát ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl){2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 509, 511$.

Příklad 91

allyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

MS. $[M+H]^+ = 491, 493$.

Příklad 92

methyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 465, 467$.

Příklad 93

trifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 476, 478, 480.$

Příklad 94

ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 467, 469.$

Příklad 95

methylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 499, 501.$

Příklad 96

isopropylester ([2-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonyl]{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 527, 529.$

Příklad 97

trifluoracetát ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 485, 487.$

Příklad 98

trifluoracetát (2-methoxyethyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 485, 487$.

Příklad 99

trifluoracetát ethylesteru ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amino)octové kyseliny

MS, $[M+H]^+ = 513, 515$.

Příklad 100

trifluoracetát 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-N-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}akrylamidu

MS, $[M+H]^+ = 390, 392$.

Příklad 101

trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(4-chlorfenyl)močoviny

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

20 g (92 mmol) N-a-(S)-terc-Butoxykarbonyl- α,γ -diaminobutanové kyseliny se suspenduje/rozpustí v 360 ml tetrahydrofuranu, přidá se 15,5 g (100 mmol) hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu, potom 28 g (280 mmol) triethylaminu. Suspenze se míchá při teplotě místnosti 15 minut pod dusíkovou atmosférou, potom se přidá 22 g (115 mmol) hydrochloridu 1-[3-(dimethylamino)pro-

pyl]-3-ethylkarbodiimidu. Reakční směs se zahřívá 22 hodin na 60 °C, ochladí se a pevná látka se odfiltruje přes lůžko ze silikagelu. Pevná látka a silikagel se proymjí tetrahydrofuranem dokud se již podle TLC ve filtrátu neobjevuje žádný produkt. Spojené filtráty se odpaří a zbývající žlutá lepkavá látka se suší přes noc ve vysokém vakuu. Zbývající látka se trituruje 100 ml ethylacetátu, filtruje se a promyje se ethylacetátem a ethyletherem, potom se suší ve vysokém vakuu. Izoluje se 12,2 g (61 mmol) produktu ve formě bezbarvých jehel.

¹H-NMR (deuterochloroform, 300MHz) δ 6,18 (m, 1H); 5,11 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 2,70 (m, 1H), 1,96 (m, 1H); 1,45 (s, 9H). ESI MS, [M+H]⁺ = 201.

B. 2-Benzylidenamino-4-methylbenzonitril

8,9 g (84 mmol) Benzaldehydu se přidá k suspenzi 10,0 g (76 mmol) 2-amino-4-methylbenzonitrilu v 250 ml heptanu a směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Horký roztok se slije do předem ohřáté baňky, čímž se rozdělí hnědá nerozpustná látka a roztok se po přidání 2 ml ethylacetátu ochladí na teplotu místnosti. Získaná pevná látka se odfiltruje a promyje se dvakrát 25 ml směsi heptanu a ethylacetátu a suší se za vysokého vakua a získá se 12,54 g (57 mmol) béžového prášku.

¹H-NMR (deuterochloroform, 300MHz) δ 8,46 (H, s), 7,95 (dd, 2H), 7,50 (m, 4H); 7,07 (dd, 1H); 6,97 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

C. 2-Amino-4-(brommethyl)benzonitril

1,31 g (8 mmol) 2,2'-Azobisisobutyronitrilu (AIBN) se přidá k roztoku 6,87 g (38 mmol) N-bromsukcinimidu a 7 g (31,8 mmol) 2-benzylidenamino-4-methylbenzonitrilu v 250 ml tetrachlormethanu a reakční směs se pod dusíkem zahřívá přes noc k varu

pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a filtruje se přes lůžko z křemeliny a křemelina se promyje 100 ml tetra-chlormethanu. Spojené filtráty se promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 10 až 20 % ethylacetátu v hexanu. Spojené frakce obsahující produkt se odpaří a získaná lepkavá pevná látka se rozpymje směsí ethylacetátu a hexanu a získá se 3,26 g (15 mmol) produktu ve formě světle žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, 300 MHz) δ 7,36 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,45 (šs, 2H), 4,35 (s, 2H). EI MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 212$.

D. terc-butylester [1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl] karbamové kyseliny

1 g (5 mmol) terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové kyseliny se pod dusíkovou atmosférou rozpustí v 100 ml tetrahydrofuranu a ochladí se na 0 °C. K energicky míchanému roztoku se najednou přidá 0,62 g (5,5 mmol) terc-butoxidu draselného, potom 10 mg (0,038 mmol) 18-crown-6 a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 1 hodinu. Roztok se ochladí na 0 °C a přikape se 1,16 g (5,5 mmol) 2-amino-4-(brommethyl)benzonitrilu rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakce se ukončí přidáním 20 ml 0,25M roztoku kyseliny chlorovodíkové, potom se neutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a přidá se solanka. Roztok se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, odpaří se a čistí se pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 0,5 až 5 % methanolu v dichlormethanu. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří a

polotuhý olejovitý zbytek se trituruje 25 ml směsi hexanu a dichlormethanu (100/1). Izoluje se 1,24 g (3,75 mmol) produktu ve formě světle žlutého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,35 (d, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,58 (dd, 1H); 5,15 (šs, 1H); 4,40 (m, 4H); 4,19 (m, 1H); 3,24 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,45 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331$.

E. terc-butylester [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl] karbamové kyseliny

890 mg (2,69 mmol) terc-butylesteru [1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny a 650 mg (8 mmol) 1,3,5-triazinu se smísí s 40 ml ethanolu a přidá se 480 mg (8 mmol) kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá v dusíkové atmosféře přes noc k varu pod zpětným chladičem, ochladí se a presorbuje se přímo na silikagel. Produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 5-20 % methanolu v dichlormethanu (obsahujícím 0,5 až 28 % vodného hydroxidu amonného. Frakce obsahující produkt se odpaří a zbytek se suší ve vakuu přes noc. Izoluje se 0,50 g (1,4 mmol) produktu ve formě světle žlutého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300MHz) δ 9,90 (šs, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,22 (šd, 1H); 4,57 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,39 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358$.

F. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

1,70 g (5,15 mmol) terc-butylesteru [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny se roz-

pustí v 100 ml methanolu a míchá se při 0 °C za probublávání plynného chlorovodíku roztokem dokud nedojde k nasycení (zakalí se). Reakční směs se nechá 10 minut při teplotě místnosti, potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se promyje ethylacetátem a etherem a suší se za vysokého vakua a získá se 1,33 g (4 mmol) produktu ve formě světle žlutého prášku.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,81 (s, 1H); 8,73 (šs, 2H); 8,57 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,65 (dd, 1H); 6,68 (šs, 2H); 4,73 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 2,10 (m, 1H). ESI MS, [M+H]⁺=258.

G. trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(4-chlorfenyl)močoviny

50 mg (0,15 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 40 mg (0,40 mmol) triethylaminu v 3 ml dimethylformamidu se míchá 30 minut při teplotě místnosti a přidá se 25 mg (0,16 mmol) 4-chlorfenylisokyanátuv 2 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se odstraní dimethylformamid při 45 °C a 172 kPa. Zbytek se rozpustí ve směsi 30 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 15 až 45 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se produkt ve formě bělavého prášku, který se promyje 2 ml acetonitrilu a získá se 45 mg (0,086 mmol) produktu ve formě bílého prášku.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300MHz) δ 9,60 (šs, 2H); 8,87 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,37 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 6,65 (d, 1H); 4,64 (m,

2H); 4,36 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 2,40 (m, 1H); 1,91 (m, 1H).
ESI MS, $[M+H]^+ = 411$.

Příklad 102

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2-(5-chlorthiofen-2-yloxy)acetamidu

40 mg (0,12 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 130 mg (1 mmol) diisopropylethylaminu v 1 ml dimethylformamidu se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Tento roztok se přidá k roztoku 23 mg (0,12 mmol) 2-(5-chlorthiofen-2-yloxy)octové kyseliny, 20 mg (0,16 mmol) diisopropylethylaminu a 39 mg (0,12 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborátu

(TBTU) v 1 ml dimethylformamid, který se míchá 5 minut před přidáním při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes víkend. Dimethylformamid se odpaří při 45 °C při 172 kPa a zbytek se rozpustí ve směsi 20 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce směsí 15 až 45 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje ve vakuu a získá se 34 mg (0,062 mmol) produktu ve formě bělavého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,62 (šs, 2H); 8,80 (s, 1H); 8,64 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 4,59 (m, 5H); 3,27 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 1,97 (m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+ = 432$.

Příklad 103

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu

40 mg (0,12 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 80 mg (0,58 mmol) práškového uhličitanu draselného se rozpustí/suspenduje v 1 ml dimethylformamidu a k tomuto roztoku se přidá 41 mg (0,12 mmol) 2-brommethyl-1-terc-butoxykarbonyl-5-chlorindolu rozpuštěného v 1 ml dimethylformamidu. Reakční směs se sonikuje 10 minut, potom se míchá přes noc při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří při 45 °C a 172 kPa a zbytek se extrahuje do methanolu (2x10 ml). Filtrát se zředí 30 ml methanolu a ochladí se na 0 °C a roztokem se do nasycená probublává suchý plynný chlorovodík. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vznikající červený roztok se odpaří ve vakuu a extrahuje se 2 ml acetonitrilu, zředí se vodou (1 % kyseliny trifluoroctové) a nerozpustná pevná látka se odfiltruje a potom se surový materiál čistí pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 20-60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se 12 mg (0,022 mmol) produktu ve formě bělavého prášku.

¹H-NMR (perdeutrodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,43 (s, 1H); 9,61 (šs, 3H); 8,78 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,64 (d, 1H); 4,70 (d, 1H); 4,63 (d, 1H); 4,51 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 3,34 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 2,07 (m, 1H). ESI MS, [M+H]⁺=421.

Příklad 104

trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)močoviny a trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny

40 mg (0,12 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a diisopropylethylamin se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu a přidá se k 23 mg (0,12 mmol) azidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny. Reakční směs se zahřívá 20 minut na 100 °C, ochladí se na teplotu místnosti a dimethylformamid se odpaří při 45 °C a 172 kPa. Zbytek se rozpustí v 30 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 15 až 30 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující dva různé produkty se odděleně spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodné roztoky se lyofilizují a získají se produkty ve formě bílých prášků: 9 mg (0,017 mmol) močoviny; a 22 mg (0,043 mmol) amidu.

Močovina: $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,98 (s, 1H); 9,59 (šs, 2H); 8,80 (s, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,59 (m, 2H); 6,88 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 4,67 (d, 1H); 4,59 (d, 1H); 4,39 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,40 (m, 1H); 1,94 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=421$.

Amid: $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,73 (šs, 2H); 9,02 (d, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,21 (d, 1H); 4,68 (m, 3H); 3,31 (m, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,06 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=421$.

Příklad 105

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]amino}octové kyseliny

A. 3-(S)-Amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-on

600 mg (1,82 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 12 % methanolu/ 2 % vodného hydroxidu amonného (28% vodný roztok)/86 % dichlormethanu a frakce obsahující produkt se spojí a odpaří a získá se 360 mg (1,4 mmol) volné báze ve formě světle žlutého prášku.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,74 (šs, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,29 (dd, 1H); 4,55 (d, 1H); 4,49 (d, 1H); 3,95 (šd, 2H); 3,55 (t, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,27 (m, 1H); 1,69 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=258$.

B. trifluoracetát terc-butylesteru {(1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)amino}octové kyseliny

247 mg (1,267 mmol) terc-Butylbromacetátu v 5 ml dimethylformamidu se přikape k roztoku 326 mg (1,267 mmol) 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 100 mg (1,267 mmol) pyridinu v dimethylformamidu a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 90 minutách se přidá dalších 100 mg (1,267 mmol) pyridinu ve 2 ml dimethylformamidu, potom se přidá další ekvivalent 247 mg (1,267 mmol) terc-butylbromacetátu v 5 ml dimethylformamidu. Reakční směs se nechá míchat 180 minut při teplotě místnosti, zředí se 150 ml dichlormethanu a chromatograficky se čistí na silikagelu za eluce čistým dichlormethanem, potom 20 % methanolu/5 % hydroxidu amonného (28% vodný roztok)/75 % dichlormethanu. Frakce obsahující surový produkt se spojí a odpaří za získání žluté pevné látky obsahující nečistoty, která se rozpustí ve směsi 15 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10-50 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a

zbytek se suší za vysokého vakua přes noc. Izoluje se 300 mg (0,808 mmol) produktu ve formě světle růžové pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeutrodimesylsulfid, 300 MHz) δ 9,76 (šs, 3H); 8,82 (s, 1H); 8,39 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,61 (dd, 1H); 4,64 (m, 2H); 4,11 (m, 3H); 3,33 (m, 2H); 2,40 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,47 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=372$.

C. trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)akryloyl]amino}octové kyseliny

Provede se stejný kondenzační postup, jako je popsáno v příkladu 102, kromě toho, že se kondenzuje trifluoracetát terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amino}octové kyseliny a 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-akrylová kyselina. Zbytek po odpaření reakční směsi se rozpustí ve směsi 40 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluorocotvé) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 30-100 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluorocotvé). Frakce obsahující produkt se spojí, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se terc-butyl-esterový meziprodukt ve formě bílého prášku. Tento meziprodukt se rozpustí v methanolu a ochladí se na 0 °C a roztokem se probublává plynný chlorovodík, dokud se nenasytí. Reakční směs se nechá přes noc při teplotě místnosti, potom se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve směsi 20 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluorocotvé) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 až 100 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluorocotvé). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se 9 mg (0,015 mmol) produktu ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid; 300 MHz) směs rotamerů: δ 9,78 (šs, 2H); 8,82, 8,83 (2s, 1H); 7,62 (m, 3H); 7,36 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,88-6,73 (2d, 1H); 5,28, 4,17 (2t, 1H); 4,40 (m, 3H); 3,64-3,59 (2s, 3H); 3,28 (m, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,10 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=500$.

Příklad 106

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

A. terc-butylester (2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl)karbamové kyseliny

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 101 A, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, 300 MHz) δ 6,18 (m, 1H); 5,11 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,45 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=201$.

B. terc-butylester [1-(3-amino-4-kyanobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]karbamové kyseliny

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 101 D, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, 300 MHz) δ 7,35 (d, 1H); 6,64 (d, 1H); 6,58 (dd, 1H); 5,15 (šs, 1H); 4,40 (m, 4H); 4,19 (m, 1H); 3,24 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,45 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=331$.

C. terc-butylester [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]karbamové kyseliny

Zopakuje se postup popsaný v příkladu 101 E, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,90 (šs, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,22 (šd, 1H); 4,57 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,39 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358$.

D. 3-(R)-Amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-on

Zopakuje se postup popsaný v příkladu 101 F a potom v příkladu 105A, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeurodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,81 (s, 1H); 8,73 (šs, 2H); 8,57 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,65 (dd, 1H); 6,68 (šs, 2H); 4,73 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,35 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 2,10 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258$.

E. trifluoracetát 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R)-yl]amidu kyseliny

36 mg (0,14 mmol) 3-(R)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 40 mg (0,15 mmol) 6-chlorthiofen-2-sulfonylchloridu se rozpustí v 2 ml dichlormethanu a 1 ml dimethylformamidu a přidá se 36 mg (0,35 mmol) triethylaminu. Reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti, potom se odpaří při 45 °C a 172 kPa. Zbytek se rozpustí ve směsi 30 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 20-60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonit-

ril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se 9 mg (0,15 mmol) produktu ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,61 (šs, 2H); 8,75 (m, 2H); 8,34 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,55 (m, 3H); 4,55 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 2,99 (m, 2H); 2,18 (m, 1H); 1,73 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=488$.

Příklad 107

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

A. terc-butylester [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]karbamové kyseliny

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 101D, ale za použití 312 mg (1,56 mmol) terc-butylesteru (2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl)karbamové kyseliny a 440 mg (1,72 mmol) 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu jako výchozích látek. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 50-100 % ethylacetátu v hexanu. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří za získání 471 mg (1,25 mmol) produktu ve formě světle žlutého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, 300MHz) δ 8,28 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,55 (d, 1H); 5,50 (šs, 1H); 4,77 (d, 1H); 4,65 (d, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,47 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=376$.

B. trifluoracetát 3-(R)-amino-1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu

384 mg (1,02 mmol) terc-butylesteru [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]karbamové kyseliny, 962 mg (10,2 mmol) fenolu a 1,576 g (20,4 mmol) bezvodého octanu

amonného se smísí v uzavřené baňce a zahřívá se přes noc na 100 °C. Po ochlazení se přidá 20 ml acetonitrilu a 20 ml vody a fáze se oddělí. Vodná fáze se promyje ethylacetátem a odpaří se do sucha. Zbytek po odpaření se extrahuje methanolem, pevná látka se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi 10 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC za eluce gradientem směsi 10-30 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a produkt se suší za vysokého vakua. Izoluje se 88 mg (0,238 mmol) produktu ve formě bílého prášku.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300MHz) δ 9,11 (šs, 2H); 8,43 (šs, 2H); 8,37 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 4,59 (d, 1H); 4,09 (m, 1H); 3,34 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); 1,96 (m, 1H). ESI MS, [M+H]⁺ = 257.

C. trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

80 mg (0,216 mmol) trifluoracetátu 3-(R)-amino-1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 140 mg (1,08 mmol) diisopropylethylaminu se rozpustí v 12 ml acetonitrilu a míchá se 15 minut při teplotě místnosti a potom se přikape thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchlorid jako roztok v 8 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, přidají se 4 ml vody a roztok se odpaří ve vakuu, čímž se odstraní acetonitril (asi 4 ml roztoku). Přidají se 4 ml směsi 75 % acetonitrilu ve vodě a produkt se čistí pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 až 40 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové).

Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se 52 mg (0,092 mmol) produktu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,12 (šs, 2H); 8,86 (d, 1H); 8,77 (šd, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,21 (d, 1H); 4,61 (d, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,36 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,21 (m, 1H); 1,74 (m, 1H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=454$.

Příklad 108

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu

A. terc-butylester 1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 101D, ale za použití 7-brommethyl-4-chlorchinolinu jako elektrofilu. Surový produkt se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu za eluce směsí 1-20 % methanolu v ethylacetátu. Frakce obsahující produkt se spojí a odpaří se za získání polotuhé olejovité pevné látky, která se trituruje etherem za získání produktu ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 8,83 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,22 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 4,57 (d, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,23 (m, 1H); 1,83 (m, 1H); 1,39 (s, 9H). ESI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=376$.

B. hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu

250 mg (0,665 mmol) terc-butylesteru [1-(4-chlorchinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny, 626 mg

(6,65 mmol) fenolu a 513 mg (6,65 mmol) bezvodého octanu amonného se smísí a zahřívá se v dusíkové atmosféře přes noc na 100 °C pod zpětným chladičem. Směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 20 ml acetonitrilu a 20 ml vody. Roztok se rozdělí na 2 fáze (obě obsahují produkt) a odpaří se do sucha a odděleně se čistí pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 20-40 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt z každého kroku se spojí, rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se suší za vysokého vakua přes noc. Terc-butyl [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové kyseliny jako meziprodukt se rozpustí v methanolu a ochladí se na 0 °C, potom se porbublává roztokem do nasycení plynný chlorovodík. Reakční směs se nechá 2 hodiny při teplotě místnosti a odpaří se ve vakuu. Zbytek se promyje etherem a získá se 170 mg (0,516 mmol) čistého produktu ve formě bezbarvého prášku.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,15 (šs, 2H); 8,75 (šs, 2H); 8,50 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 4,71 (d, 1H); 4,58 (d, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,11 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 2,13 (m, 1H). ESI MS, [M+H]⁺ = 257.

C. trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu

Zopakuje se postup popsany v příkladu 103, ale jako výchozí látka se použije hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu místo hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 11,39 (s, 1H); 9,73 (šs, 1H); 8,97 (šs, 2H); 8,38 (m, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,75 (d,

1H); 6,64 (s, 1H); 4,65 (m, 2H); 4,54 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,32 (m, 2H); 2,46 (m, 1H); 2,05 (m, 1H). ESI MS, $[M+H]^+=420$.

Příklad 109

Trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[3-(5-chlorthiofen-2-yl)allylamino]pyrrolidin-2-onu

40 mg (0,12 mmol) hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu a 80 mg (0,58 mmol) práškového uhličitanu draselného se rozpustí/suspenduje v 1 ml dimethylformamidu a k tomuto roztoku se přidá 30 mg (0,126 mmol) 3-(5-chlorothiofen-2-yl)allylbromidu rozpuštěného v 1 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 10 minut sonikuje, potom se míchá přes noc při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří při 45 °C a 172 kPa, zbytek se extrahuje dvakrát do 10 ml methanolu a pevná látka se odfiltruje. Filtrát se odpaří a surová látka se čistí pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 20-60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodné roztoky se lyofilizují a získá se 15 mg (0,028 mmol) produktu ve formě bělavého prášku.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz) δ 9,64 (šs, 3H); 8,79 (s, H); 7,68 (d, H); 7,59 (dd, H); 7,08 (d, H); 6,95 (d, H); 5,96 (m, H); 4,71 (d, J); 4,64 (d, H); 4,25 (t, H); 3,87 (d, H); 3,37 (m, 2H); 2,47 (m, H); 2,05 (m, H). ESI MS, $[M+H]^+=414$.

Příklad 110

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylamid

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 102, ale za použití 3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylové kyseliny místo 2-(5-chlorthiofen-2-yloxy)octové kyseliny.

ESI MS, $[M+H]^+ = 428$.

Příklad 111

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 103, ale za použití směsi 2-chlormethyl-1-terc-butoxykarbonyl-5-chlorbenzimidazolu a 2-chlormethyl-1-terc-butoxykarbonyl-6-chlorbenzimidazolu místo 2-brommethyl-1-terc-butoxykarbonyl-5-chlorindolu.

ESI MS, $[M+H]^+ = 422$.

Příklad 112

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl][2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]amino}octové kyseliny

Zopakuje se stejný začátek postupu, jako je popsánov příkladu 106E, ale za použití trifluoracetátu terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amino}-octové kyseliny místo 3-(R)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu, a 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonylchloridu místo 6-chlorthiofen-2-sulfonylchloridu. Terc-butylový meziprodukt se izoluje pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10-100 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a meziprodukt se suší přes noc za vysokého vakua. Sušený materiál se rozpustí v methanolu a ochladí se na 0 °C a potom se roztokem probublává do

nasycení plynný chlorovodík. Směs se nechá míchat při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se rozpustí ve směsi 20 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 20-100 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se produkt ve formě bílého prášku.

ESI MS, $[M+H]^+ = 536$.

Příklad 113

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl] (5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino}octové kyseliny

Zopakuje se postup pospaný v příkladu 103, ale za použití trifluoracetátu terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amino}octové kyseliny místo hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu.

ESI MS, $[M+H]^+ = 493$.

Příklad 114

trifluoracetát methylesteru {[1-(aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl] [3-(5-chlorthiofen-2-yl)allyl]amino}-octové kyseliny

Zopakuje se postup popsany v příkladu 103, ale za použití trifluoracetátu terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amino}octové kyseliny místo hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7ylmethyl)pyrro-

lidin-2-onu, a 3-(5-chlorthiofen-2-yl)allylbromidu místo 2-brommethyl-1-terc-butoxykarbonyl-5-chlorindolu.

ESI MS, $[M+H]^+=486$.

Příklad 115

trifluoracetát methylesteru {1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)ureido}octové kyseliny

Zopakuje se stejný začátek postupu, jako je popsáno v příkladu 104, ale za použití trifluoracetátu terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amino}-octové kyseliny místo 3-(R)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu. Přítomna je pouze močovina, nikoli amid. Terc.butylester jako meziprodukt se izoluje pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 10 až 100 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, rozpouštědla se odpaří ve vakuu a meziprodukt se suší přes noc za vysokého vakua. Sušený materiál se rozpustí v methanolu a ochladí se na 0 °C a probublává se do nasycení plynným chlorovodíkem. Roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se rozpustí ve směsi 20 % acetonitrilu ve vodě (2 % kyseliny trifluoroctové) a čistí se pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi za eluce gradientem směsi 20 až 60 % acetonitrilu ve vodě (0,1 % kyseliny trifluoroctové). Frakce obsahující produkt se spojí, acetonitril se odpaří ve vakuu a vodný roztok se lyofilizuje a získá se produkt ve formě bílého prášku.

ESI MS, $[M+H]^+=489$.

Příklad 116

trifluoracetát N-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)akrylamidu

Zopakuje se postup popsaný v příkladu 110, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

ESI MS, $[M+H]^+=428$.

Příklad 117

trifluoracetát 1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu

Zopakuje se postup popsaný v příkladu 103, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

ESI MS, $[M+H]^+=421$.

Příklad 118

trifluoracetát 1-[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-3-(5-chlorthiofen-2-yl)močoviny a trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 5-chlorthiofen-2-karboxylové kyseliny

Zopakuje se postup popsaný v příkladu 104, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky.

Močovina: ESI MS, $[M+H]^+=417$. Amid: ESI MS, $[M+H]^+=402$.

Příklad 119

trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl][5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino]octové kyseliny

A. terc-butylester {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amino}octové kyseliny

Zopakuje se postup popsany v příkladu 105B, ale za použití (R) enantiomeru místo (S) enantiomeru jako výchozí látky. Protože se po kolonové chromatografii získá čistá látka, nemusí se provádět čištění pomocí HPLC. Izoluje se produkt ve formě volné báze.

ESI MS, $[M+H]^+ = 372$.

B. trifluoracetát methylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl](5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-amino}octové kyseliny

Zopakuje se postup popsany v příkladu 113, ale za použití terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R)-yl]amino}octové kyseliny místo trifluoracetátu terc-butylesteru {[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amino}octové kyseliny jako výchozí látky.

ESI MS, $[M+H]^+ = 493$.

Příklad 120

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu

Zopakuje se postup popsany v příkladu 103, ale za použití hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu místo hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozí látky a směsi 2-chlormethyl-1-terc-butoxykarbonyl-5chlorbenzimidazolu a 2-chlormethyl-1-terc-butoxykarbonyl-6-chlorbenzimidazolu místo 2-brommethyl-1-terc-butoxykarbonyl-5-chlorindolu.

ESI MS, $[M+H]^+ = 421$.

Sloučeniny uvedené v příkladech 121-138 se připraví za použití analogických způsobů a činidel, jako je popsáno výše.

Příklad 121

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 487, 489$, Cl izotopy.

Příklad 122

[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 470, 472$, Cl izotopy.

Příklad 123

trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 477$.

Příklad 124

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 464, 466$, Cl izotopy.

Příklad 125

trifluoracetát [1-(4-amino-chinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 488, 490$, Cl izotopy.

Příklad 126

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 493, 395$. Cl izotopy.

Příklad 127

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 460$.

Příklad 128

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 493, 495$, Cl izotopy.

Příklad 129

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pvrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 525, 527$, Cl izotopy.

Příklad 130

trifluoracetát (S)-[1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(5-chlor-thiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 469, 471$, Cl izotopy.

Příklad 131

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 493, 495$, Cl izotopy.

Příklad 132

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 493, 495$, Cl izotopy.

Příklad 133

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+ = 525, 527$, Cl izotopy.

Příklad 134

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+=460$.

Příklad 135

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+=493, 495$, Cl izotopy.

Příklad 136

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+=525, 527$, Cl izotopy.

Příklad 137

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+=460$.

Příklad 138

[(S)-1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny

ESI MS, $[M+H]^+=493, 495$, Cl izotopy.

Podobným způsobem se za použití analogických postupů a činidel připraví následující sloučeniny:

methylester 3-[[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl](5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]propionové kyseliny;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(3-ethylbutyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[benzyl(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)thiazol-5-ylmethylamino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(2H-pyrazol-3-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

3-{[1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-ylamino]methyl}-1H-chinolin-2-on;

1-(7-aminothieno[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;

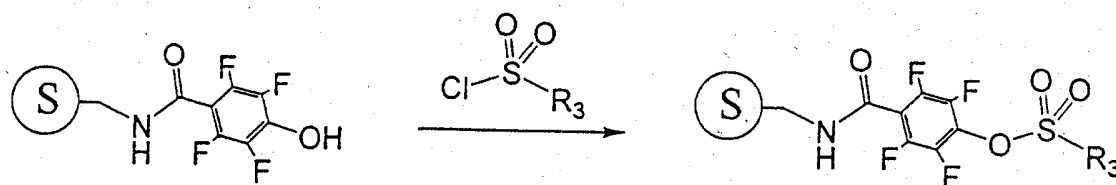
[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;

isopropylester { [2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl] - [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl] - amino } octové kyseliny;

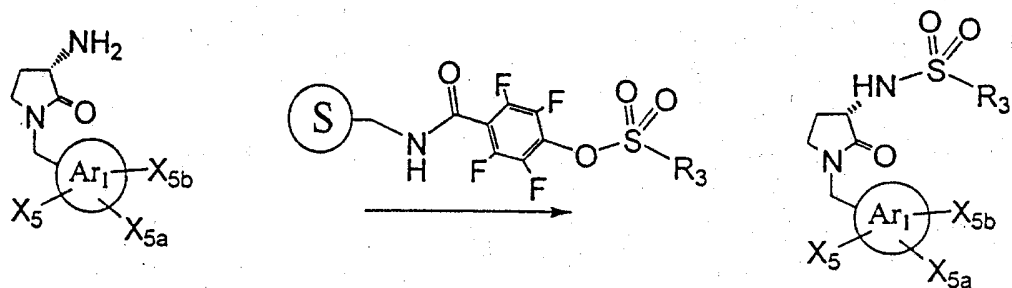
1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on; a

5-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonové kyseliny [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amid.

Příprava 1

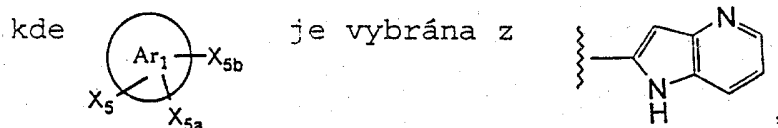
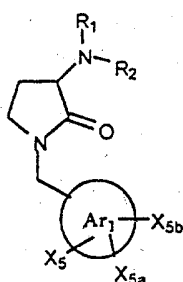


Reakční nádoby se naplní 0,20 g (0,15 mmol) 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorobenzamidomethyl-kopoly(styren-1%-divinylbenzen)-pryskyřice. Každá nádoba se zpracovává 10 minut 2 ml dichlormethanu, potom se reaguje s 0,45 mmol aromatického sulfonylchloridu a 0,104 ml (0,60 mmol) diisopropylethylaminu. Nádoby se uzavřou a protřepávají 16 hodin. Reakční směs se odděleně filtruje a potom se promyje desetkrát 20% vodným roztokem dimethylformamidu, pětkrát tetrahydrofuranem a pětkrát dichlormethanem, potom se suší ve vakuu při teplotě místnosti přes noc. Například 6-chlorbenzothiofen-2-sulfonyloxy-2,3,5,6-tetrafluorobenzamidomethyl-kopoly-(styren-1%-divinylbenzen)-pryskyřice vykazuje: ^{19}F -NMR δ -144,572, -145,608; IČ (cm^{-1}) 1684 (C=O pás), 1391, (asymetrický SO_2 pás) 1195, 1177 (symetrický SO_2 pás).

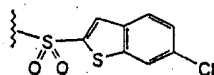


Reakční nádoby se naplní 0,024 g (0,012 mmol) arylsulfonyloxy-2,3,5,6-tetrafluor-benzamidomethyl-kopoly(styren-1%-divinylbenzen)-pryskyřicemi připravenými podle způsobu popsaného výše. Pryskyřice se potom nabobtnají dimethylformamidem, potom se reagují s 0,01M roztokem aminu (1 ml, 0,01 mmol) v dimethylformamidu. Nádoby se přikryjí hliníkovou fólií a 72 hodin se protřepávají. Postup reakce se sleduje pomocí tenkovrstvé chromatografie na silikagelu; pro ukončení reakcí se přidá 1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-enová pryskyřice. Reakční směsi se jednotlivě filtrují a pryskyřice se promyjí methanolem. Filtráty se odpaří v proudu dusíku. Zbytky se rozpustí v methanolu a znovu se dvakrát odpaří. Získané zbytky se reagují s 20% kyselinou trifluoroctovou v 1 ml dichlormethanu a třepou se přes noc. Reakční směs se odpaří proudem dusíku. Přidá se 1 ml dichlormethanu; odpaří se proudem dusíku. Přidá se 1 ml methanolu; odpaří se proudem dusíku. Konečné zbytky se analyzují pomocí LC hmotové spektroskopie; v každém případě se zjistí přítomnost požadovaného produktu. Například produkt reakce 6-chlorbenzothiofen-2-sulfonyloxy-2,3,5,6-tetrafluor-benzamidomethyl-kopoly-(styren-1%-divinylbenzen)-pryskyřice s terc-butylesterem 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny acid a následného odstranění chránicí skupiny 20% kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu vykazuje: $M+H = 461$. Tato látka má IC_{50} proti faktoru Xa nižší, než 500 nM.

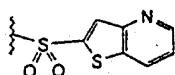
Způsobem popsaným v tomto příkladu se terc-butylester 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové kyseliny, terc-butylester 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny a terc-butylester 2-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboxylové kyseliny reaguje se čtrnácti arylsulfonyloxy-2,3,5,6-tetrafluoro-benzamidomethylkopoly-(styren-1%-divinylbenzen)-pryskyřicemi za získání (po odchránění) sloučenin vzorce:



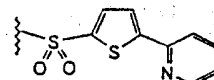
R_1 je atom vodíku; a R_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:



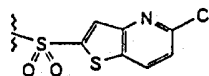
LCMS: $M + H = 461$



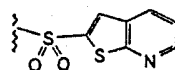
LCMS: $M + H = 428$



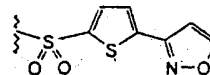
LCMS: $M + H = 454$



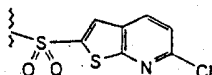
LCMS: $M + H = 462$



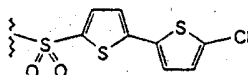
LCMS: $M + H = 428$



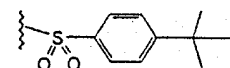
LCMS: $M + H = 444$



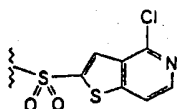
LCMS: $M + H = 462$



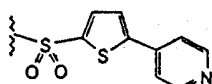
LCMS: $M + H = 493$



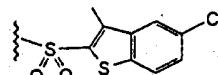
LCMS: $M + H = 427$



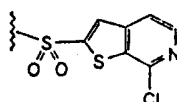
LCMS: $M + H = 462$



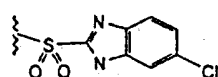
LCMS: $M + H = 454$



LCMS: $M + H = 475$

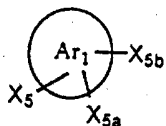


LCMS: $M + H = 462$

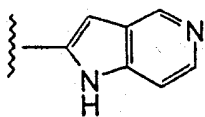


LCMS: $M + H = 445$

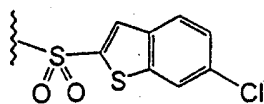
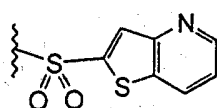
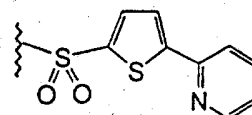
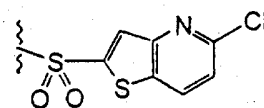
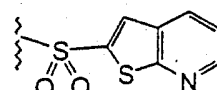
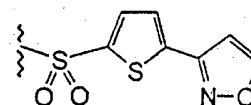
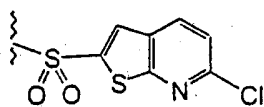
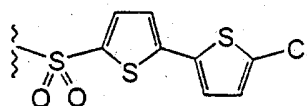
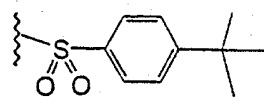
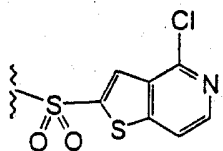
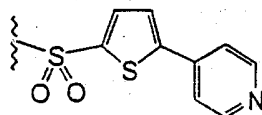
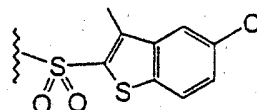
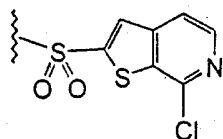
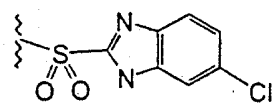
nebo



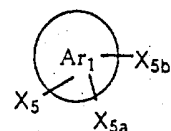
je vybrána z:



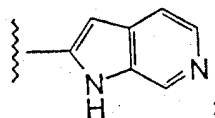
R_1 je atom vodíku; a R_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:

LCMS: $M + H = 461$ LCMS: $M + H = 428$ LCMS: $M + H = 454$ LCMS: $M + H = 462$ LCMS: $M + H = 428$ LCMS: $M + H = 444$ LCMS: $M + H = 462$ LCMS: $M + H = 493$ LCMS: $M + H = 427$ LCMS: $M + H = 462$ LCMS: $M + H = 454$ LCMS: $M + H = 475$ LCMS: $M + H = 462$ LCMS: $M + H = 445$

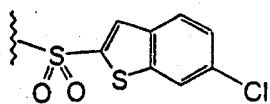
nebo



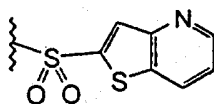
je vybrána z:



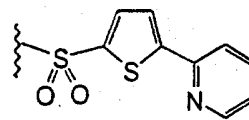
R_1 je atom vodíku; a R_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:



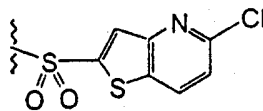
LCMS: M + H = 461



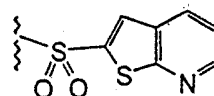
LCMS: M + H = 428



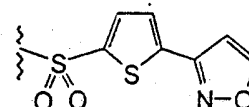
LCMS: M + H = 454



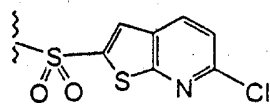
LCMS: M + H = 462



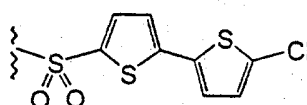
LCMS: M + H = 428



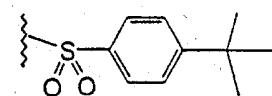
LCMS: M + H = 444



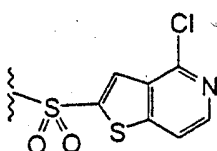
LCMS: M + H = 462



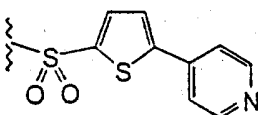
LCMS: M + H = 493



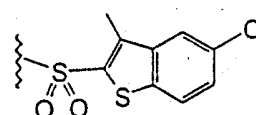
LCMS: M + H = 427



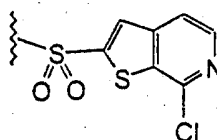
LCMS: M + H = 462



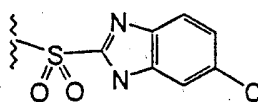
LCMS: M + H = 454



LCMS: M + H = 475

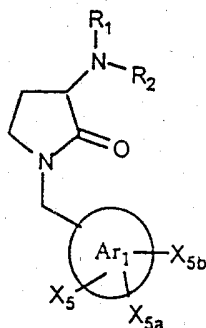


LCMS: M + H = 462

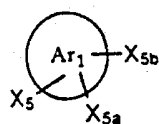


LCMS: M + H = 445

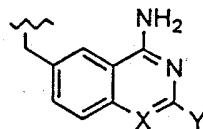
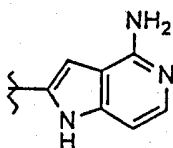
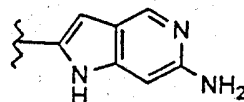
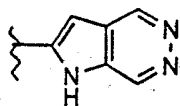
Způsoby popsány podle vynálezu se připraví také sloučeniny vzorce:



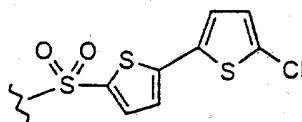
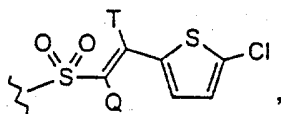
kde:



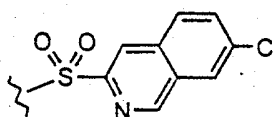
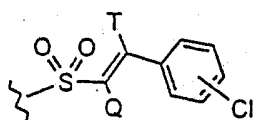
je vybrána z:


$$\begin{aligned} X &= \text{N, CH} \\ Y &= \text{NH}_2, \text{CH}_3 \end{aligned}$$

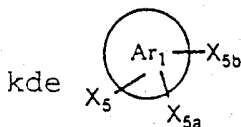
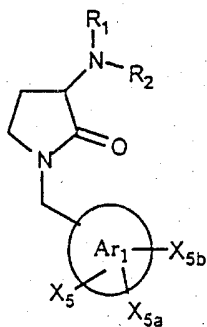
R_1 je atom vodíku; a R_2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



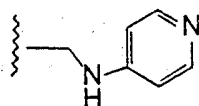
Q, T = H, CH₃, F, Cl


$$Q, T = H, CH_3, F, Cl$$

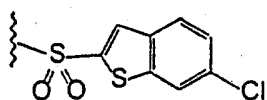
Způsoby popsányými podle vynálezu se také připraví sloučeniny vzorce:



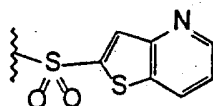
je:



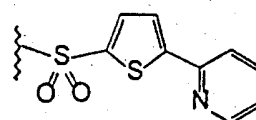
R_1 je atom vodíku; a R_2 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



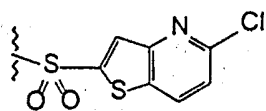
LCMS: M + H = 451



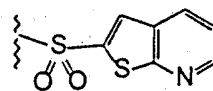
LCMS: M + H = 418



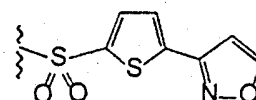
LCMS: M + H = 444



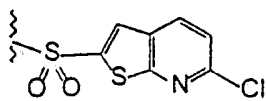
LCMS: M + H = 452



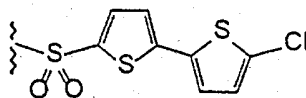
LCMS: M + H = 418



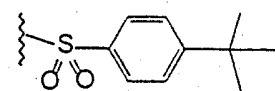
LCMS: M + H = 434



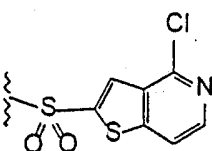
LCMS: M + H = 452



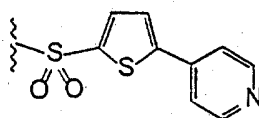
LCMS: M + H = 483



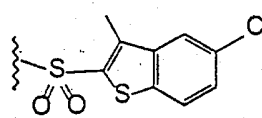
LCMS: M + H = 417



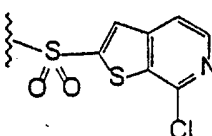
LCMS: M + H = 452



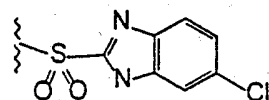
LCMS: M + H = 444



LCMS: M + H = 465



LCMS: M + H = 452



LCMS: M + H = 435

Molekuly popsané podle vynálezu inhibují koagulaci krve, protože jsou schopné inhibovat předposlední enzym v koagulační kaskádě, za kontroly aktivity faktoru Xa. Jak aktivita volného faktoru Xa, tak faktoru Xa obsaženého v prothrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) se inhibují sloučeninami vzorce I. Inhibice aktivity faktoru Xa se dosáhne přímým vznikem komplexu mezi inhibitorem a enzymem a proto je nezávislá na plazmovém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice faktoru Xa se dosáhne podáváním sloučenin buď orální cestou, pomocí nepřetržité nitrožilní infuze, podáním nitro-

žilního bolu nebo jakýmkoli jiným parenterálním způsobem tak, že se požadovaným způsobem preventivně ovlivní vznik thrombinu z prothrombinu vyvolaný faktorem Xa.

Antikoagulační terapie se používá pro léčení a profylaxi různých thrombotických stavů jak žilního, tak tepenného systému. V tepenném systému abnormální vznik thrombu primárně souvisí s věnčitými tepnami, mozkovým a periferním cévním systémem. Mezi onemocnění související s thrombotickou okluzí těchto cév principiálně patří akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní angina, thromboembolismus, akutní ucpání cév spojené s thrombolytickou léčbou a perkutánní transluminální angioplastikou věnčitých tepen (PTCA), přechodný ischemický záchvat, mrtvice, přerušované kulhání a štěp pro kardiovaskulární chirurgii věnčitých (CAGB) nebo periferních tepen. Chronická antiokoagulační terapie může být také výhodná při prevenci luminálního zúžení cév (restenozy), ke kterému často dochází po PTCA a CAGB a při udržování přístupu k cévám pacienta při dlouhodobé hemodialýze pacienta. Pokud jde o žilní systém, dochází k patologickému vzniku thrombu často u žil dolních končetin po operacích břicha, kolene a kyčle (hluboká žilní trombóza, DVT). DVT potom způsobuje dispozici pacienta k vyššímu riziku plicního thromboembolismu. Systémová, roztroušená nitrocévní koagulopathie (DIC) se obecně vyskytuje v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav se vyznačuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plasmových inhibitorů, čímž dojde ke vzniku uzávěrů v mikrocévních systémech určitých orgánů, které ohrožují život. Reprezentativní indikace diskutované výše zahrnují některé (ale ne všechny), možné klinické situace, které je možné léčit pomocí antikoagulační terapie. Odborníkům pracujícím v této oblasti jsou zřejmé okolnosti, které vyžadují buď akutní nebo profylaktickou antokoagulační terapii.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou použít s jinými diagnostickými činidly, antikoagulačními činidly, činidly proti srážení krevních destiček nebo fibrinolytickými činidly. Například přídavkové podávání inhibitorů aktivity faktoru Xa se standardním heparinem, nízkomolekulárním heparinem, přímými inhibitory thrombinu (tj. hirudinem), aspirinem, antagonisty receptoru fibrinogenu, streptokinátou, urokinázou a/nebo aktivátorem tkáňového plasminogenu vede k vyšší antithrombotické nebo thrombolytické účinnosti. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat za účelem léčení thrombotických komplikací u různých živočichů, jako jsou primáti, včetně člověka. Inhibice faktoru Xa je vhodná nejen při antikoagulační terapii pacientů trpících thrombotickými stavy, ale je vhodná kdykoli, když se požaduje inhibice srážení krve, například při předcházení koagulace při skladování úplné krve a při předcházení koagulace u jiných biologických vzorků pro testování nebo skladování.

Tedy, jakýkoli inhibitor aktivity faktoru Xa se může přidat nebo uvést do styku s jakýmkoli médiem obsahujícím (nebo u kterého se očekává, že bude obsahovat) faktor Xa a u kterého se požaduje inhibice koagulace krve.

Kromě použití při antikoagulační terapii se mohou inhibitory aktivity faktoru Xa použít při léčení nebo prevenci jiných fyziologických stavů, při kterých se očekává vznik thrombinu sehraje patologickou roli. Například se o thrombinu předpokládá, že přispívá k chorobnosti a úmrtnosti takových chronických a degenerativních onemocnění, jako je artritida, rakovina, atheroskleróza, restenóza po angioplastice věnčitých tepen a Alzheimerova choroba z důvodu své schopnosti regulovat mnoho různých typů buněk prostřednictvím specifického štěpení a aktivace buněčného povrchu receptoru thrombinu. Inhibice aktivity

faktoru Xa bude účinně blokovat vznik thrombinu a bude proto neutralizovat jakýkoli patologický vliv thrombinu na různé typy buněk.

Podle dalšího provedení předkládaný vynález poskytuje způsob léčení člověka nebo živočicha trpícího různými fyziologickými stavy, které se mohou zmírnit podáváním inhibitoru aktivity faktoru Xa, například stavy popsány výše, kdy tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I nebo prostředku obsahujícího sloučeninu vzorce I tomuto pacientovi. „Účinné množství“ znamená množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které je účinné při inhibici aktivity faktoru Xa a tak poskytuje požadovaný terapeutický efekt.

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceutické kompozice, které obsahují nejméně jednu sloučeninu vzorce I společně s farmaceuticky přijatelným nosiče nebo potahem.

Prakticky se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat parenterálně, nitrožilně, subkutánně, mezisvalově, do tlustého střeva, nasálně, intraperitoneálně, rektálně nebo orálně.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být přítomny ve formách umožňujících podávání nejvhodnějším způsobem a vynález se také týká farmaceutických kompozic obsahujících nejméně jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu, které jsou vhodné pro použití v humánní nebo veterinární medicíně. Takové kompozice se mohou připravit podle známých postupů, za použití jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných adjuvantů nebo excipientů. Mezi adjuvanty patří mimo jiné ředidla, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla. Kompozice mohou být přítomny ve formě tablet, pilulek, granulí, číp-

ků, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injektovatelných roztoků, elixírů nebo sirupů a mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny, kterou tvoří sladidla, příchutě, barviva nebo stabilizátory, které se používají při přípravě farmaceuticky přijatelných přípravků.

Výběr nosiče a obsah aktivní látky v nosiči se obecně určí podle rozpustnosti a chemických vlastností produktu, konkrétního způsobu podávání a podmínek, které lze předpokládat ve farmaceutické praxi. Například pro přípravu tablet se mohou použít přísady, jako je laktóza, citrát sodný, uhličitán vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a rozvolňovací činidla, jako je škrob, kyseliny alginové a určité komplexní silikáty kombinované s lubrikanty, jako je stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pro přípravu tobolek je výhodné použít laktózu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Když se použijí vodné suspenze, obsahují emulgační činidla nebo činidla napomáhající vzniku suspenze. Mohou se také použít ředidla, jako je sacharóza, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform nebo jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze nebo roztoky sloučenin podle předkládaného vynálezu v rostlinném oleji, například sezamovém oleji, podzemnicovém oleji nebo olivovém oleji nebo vodně organické roztoky, jako je voda a propylenglykol, injektovatelné organické estery, jako je ethyloléat a také sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou zvláště vhodné pro podávání mezisvalovou nebo subkutánní injekcí. Pro nitrožilní podávání se mohou použít vodné roztoky, také včetně roztoků solí v čisté destilované vodě pod podmínkou, že je jejich pH vhodně upraveno tak, že jsou příslušně pufovány a udržovány v izotonickém stavu dostatečným

množstvím glukózy nebo chloridu sodného a že jsou sterilizovány zahříváním, ozářením nebo mikrofiltrací.

Vhodné kompozice obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou připravit obvyklými způsoby. Například se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu rozpustit nebo suspendovat v nosiči vhodném pro použití v nebulizeru nebo v suspenzích nebo roztocích aerosolu nebo se mohou absorbovat nebo adsorbovat na pevný nosič vhodný pro použití v inhalačních zařízeních na suché prášky.

Pevné kompozice pro rektální podávání zahrnují čípky upravené podle známých postupů a obsahující nejméně jednu sloučeninu vzorce I.

Procentuální obsah aktivní složky v kompozici podle předkládaného vynálezu se může měnit, přičemž je nutné, aby tvořila takový podíl, aby se získala vhodná dávka. Je zřejmé, že se může několik jednotkových dávkovacích forem podávat současně. Použitou dávku určí lékař a bude záviset na požadovaném terapeutickém účinku, způsobu podávání a trvání léčby a na stavu pacienta. U dospělých se bude dávka obvykle pohybovat mezi 0,01 až 100, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při inhalačním podávání, 0,01 až 100, s výhodou 0,1 až 70 a výhodněji 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti a den při orálním podávání a 0,01 až 50, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti a den při nitrožilním podávání. V každém konkrétním případě se dávka určí podle faktorů, které jsou charakteristické pro léčeného pacienta, jako je věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a další charakteristiky, které mohou mít vliv na účinnost léčiva.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat tak často, jak je to nutné, aby se dosáhlo požadovaného terapeutického účinku.

tického účinku. Někteří pacienti mohou reagovat rychleji na vyšší nebo nižší dávku a mohou využít daleko menší adekvátní dávku. Pro tyto pacienty může být nutná dlouhotrvající léčba při 1 až 4 dávkách za den, podle fyziologických požadavků každého konkrétního pacienta. Obecně se může aktivní látka podávat 1 až 4 za den. Pro některé pacienty může být však nutné nepředepsat více, než jednu nebo dvě dávky za den.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou podle testů popsaných v literatuře značně farmakologicky aktivní a předpokládá se, že tyto testy odpovídají farmakologické aktivitě u člověka a jiných savců. Výsledky následujících farmakologických testů jsou charakteristické pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Enzymové testy:

Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu působit jako inhibitory faktoru Xa, thrombinu, tripsinu, aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA), aktivátoru urokinázového plasminogenu (u-PA), plasminu a aktivovaného proteinu C se hodnotí určením koncentrace inhibitoru, která vede k 50% ztrátě aktivity enzymu (IC_{50}) za použití čištěných enzymů. Všechny enzymové testy se provádějí při teplotě místnosti v 96jamkových mikrotitračních destičkách za použití konečné koncentrace enzymu 1 nM. Koncentrace faktoru Xa a thrombinu se určí titrací aktivního místa a koncentrace všech enzymů jsou založeny na koncentraci proteinu dodávaného výrobcem. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se rozpustí v dimethylsulfoxidu, zředí se příslušnými pufrů a testují se při maximální konečné koncentraci dimethylsulfoxidu 1,25 %. Roztoky sloučenin se přidávají do jamek obsahujících pufr a enzym a preekvilibrují se 5 až 30 minut. Enzymatická reakce se vyvolá přidáním substrátu a 5 mi-

nut se při 405 nm na zařízení pro odečítání mikrotitračních destiček Vmax (Molecular Devices) sleduje vývoj barvy způsobený hydrolýzou peptid-p-nitroanilidového substrátu. Za těchto podmínek se při každém testu použije méně, než 10 % substrátu. Pro výpočet množství inhibitoru, které vede k 50% snížení kontrolní rychlosti (IC_{50}) se použijí počáteční změřené rychlosti. Příslušné hodnoty K_i se potom určí pomocí Cheng-Prusoffovy rovnice ($IC_{50} = K_i [1 + [S]/K_m]$) za předpokladu kinetiky kompetitivní inhibice.

Například trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny má hodnotu K_i 80 nM.

Další *in vitro* test se může použít pro určení účinnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu v normální lidské plasmě. Čas částečně aktivovaného thromboplastinu je test srážení založený na plasmě, který se opírá o *in situ* vznik faktoru Xa, jeho hromadění do prothrombinázového komplexu a následný vznik thrombinu a fibrinu, což nakonec vede ke vzniku sraženiny, jako výsledku testu. Tento test se v současné době používá klinicky pro monitorování *ex vivo* vlivu běžně používaných antikoagulačních heparinových léčiv a také pro klinické testování přímého působení antithrombinových činidel. Proto se aktivita při tomto *in vitro* testu považuje za náhradní ukazatel pro *in vivo* antikoagulační aktivitu.

Test srážení založený na lidské plasmě

Čas částečně aktivovaného thromboplastinu se určí na dvojnásobném MLA Electra 800 zařízení. 100 ml citrátované normální smísené lidské plasmy (George King Biomedical) se přidá do kyvety obsahující 100 ml sloučeniny podle předkládaného vynálezu v pufru Tris/NaCl (pH 7,5) a umístí se do zařízení. Po 3

minutách zahřívání zařízení automaticky přidá 100 ml aktivovaného cefaloplastinového činidla (Actin, Dade) a potom 100 ml 0,035M chloridu vápenatého, aby se zahájila srážecí reakce. Spektrofotometricky se zaznamená vznik sraženiny a měří se v sekundách. Účinnost sloučeniny se kvantifikuje jako koncentrace potřebná pro zdvojnásobení kontrolního času srážení měřeného s lidskou plasmou v nepřítomnosti sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také hodnotit s ohledem na jejich *in vivo* antithrombotickou účinnost pomocí dvou dobře známých experimentálních modelů akutní cévní trombózy. Pro demonstraci antithrombotické aktivity těchto sloučenin na různých zvířecích modelech odpovídajících lidské žilní trombóze a arteriální trombóze se použije králičí model trombózy krční žíly a krysí model trombózy krční tepny.

Experimentální in vivo model žilní trombózy u králíka

Jedná se o dobře charakterizovaný model žilní trombózy bohaté na fibrin, který je ověřen v literatuře a je citlivý na některá antikoagulační léčiva včetně heparinu (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis—a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, J.G.L. Petersen, G. Nielsen a U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis, 71, 214-219 (1994)). Cílem použití tohoto modelu je určit schopnost sloučenin preventivně působit proti vzniku žilních sraženin generovaných *in vivo* v místě poškození a proti částečnému městnání krve v krční žíle.

Samci a samice novozélandských bílých králíků o hmotnosti 1,5 až 2 kg se anestetizují 35 mg/kg ketaminu a 5 mg/kg xylazinu

v objemu 1 ml/kg (i.m.). Pravá krční žíla se kanyluje pro zavedení infuze anestetika (ketamin/xylazin 17/2,5 mg/kg/hodina při rychlosti asi 0,5 ml/hodina) a podávání testovaných látek. Pravá krční tepna se kanyluje pro zaznamenání krevního tlaku v tepně a odebírání krevních vzorků. Tělesná teplota se udržuje na 39 °C pomocí GAYMAR T-PUMP. Izoluje se levá vnější krční žíla a všechny postranní větve podél exponovaných 2 až 3 cm cévy se podvazuje. Vnitřní krční žíla se kanyluje právě nad rozdělením hlavní krční žíly a konec kanyly se posune proximálně k hlavní krční žíle. Pomocí netraumatizujících cévních svorek se izoluje jednocentimetrová část žíly a relativní městnání krve vznikne pomocí ovázání ligatury okolo cévy s jehlou 18G právě pod distální svorkou. Tímto vznikne oblast se sníženým průtokem a částečné městnání v místě poškození. Izolovaná část se opatrně opláchne dvakrát až třikrát salinem pomocí kanyly ve vnitřní krční žíle. Potom se izolovaná část naplní 0,5 ml 0,5% roztoku polyoxyethylenetheru (W-1) na 5 minut. W-1 je detergent, který roztrhne buňky endotelu podél segmentu, čímž vznikne thrombogenní povrch iniciující vznik sraženiny. Po 5 minutách se W-1 ze segmentu odtáhne a segment se znovu promyje dvakrát až třikrát salinem. Potom se odstraní cévní svorky a obnoví se průtok krve touto částí žíly. 30 minut se nechá vznikat a růst sraženina a potom se žíla prořízne právě pod stenotickým podvázáním a pozoruje se průtok krve (absence průtoku krve se zaznamená jako úplné ucpání). Celý izolovaný segment žíly se potom podváže a vzniklá sraženina se vyjme a zváží (hmotnost za vlhka). Vliv testovaných činidel na konečnou hmotnost sraženiny se použije jako primární konečný výsledek testu. Zvířata se udržují ještě dalších asi třicet minut, aby se mohlo provést konečné farmakodynamické měření antikoagulace. Podávání léčiva se zahájí 15 minut před poškozením žíly pomocí W-1 a pokračuje po celou dobu vzniku sraženiny a

maturace. Pro hodnocení hemostatických parametrů se odeberou tři krevní vzorky (3 ml ea): první právě před podáváním W-1; druhý 30 minut po odstranění cévních svorek a třetí na konci pokusu. Antithrombotická účinnost se vyjádří jako snížení konečné hmotnosti sraženiny v preparátech ošetřených sloučeninou podle vynálezu vzhledem k hmotnosti sraženiny u zvířat léčenných nosičem.

Experimentální model in vivo tepenné thrombózy u krysy

Antithrombotická účinnost inhibitorů faktoru Xa proti tepenné thrombóze bohaté na krevní destičky se může hodnotit za použití dobře charakterizovaného krysího modelu thrombózy krční tepny vyvolané chloridem železnatým (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W.A. Schumacher, C.L. Heran, T.E. Steinbacher, S. Youssef a M.I. Ogletree; Journal of Cardiovascular Pharmacology, 22, 526-533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chlorid, K.D. Kurtz, B.W. Main, a G.E. Sausky; Thrombosis Research, 60 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibice in a Rat Arterial Thrombosis Model, R.J. Broersma, L.W. Kutcher a E.F. Heminger, Thrombosis Research 64, 405-412 (1991). Tento model se často používá pro hodnocení antithrombotické účinnosti různých činidel včetně heparinu a přímého působení inhibitorů thrombinu.

Krasy Sprague-Dawley o hmotnosti 375 až 450 g se anestetizují pentobarbitalem sodným (50 mg/kg i.p.). Po dosažení přijatelné úrovně anestézie se břišní strana krku oholí a připraví se pro aseptickou operaci. Připojí se elektrody elektrokardiogramu a během pokusu se sleduje olovo II. Pravá stehenní žíla a tepna se kanylují trubičkou PE-50 pro podávání sloučeniny podle

vynálezu a pro odebírání krevních vzorků a monitorování tlaku krve. Proveďte se střední řez na břišní části krku. Odhalí se dýchací trubice a intubuje se trůčkou PR-240, čímž se zajistí volnost dýchacích cest. Odhalí se pravá krční tepna a aby se usnadnila instrumentace umístí se okolo cévy dva švy hedvábím 4-0. Aby bylo možné měřit průtok krve, umístí se okolo cévy elektromagnetická průtoková sonda (0,95 až 1,0 lumen). Distálně od sondy pod cévou se umístí pásek parafilmu o velikosti 4x4 cm, aby se céva izolovala od uložení ve svalovině. Proveďte se měření základní linie průtoku, do horní části ve směru po proudu od sondy se na deset minut umístí proužek filtračního papíru nasycený 35% chloridem železnatým a potom se odstraní. Chlorid železnatý difunduje do části tepny pod ním a způsobí deendotelializaci vedoucí k akutnímu vzniku thrombu. Po aplikaci filtračního papíru nasáklého chloridem železnatým se po dobu 60 minut monitoruje krevní tlak, průtok krve krční tepnou a srdeční rytmus. Po uzavření cévy (definovaném jako dosažení nulového průtoku krve) nebo 60 minut po aplikaci filtračního papíru (pokud se udrží průchodnost) se tepna podváže proximálně a distálně k místu poškození a céva se vyjme. Sraženina se vyjme a okamžitě zvaží a zaznamená se primární závěr studie.

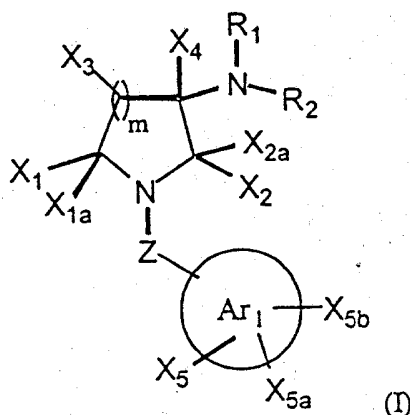
Po chirurgickém zákroku se odebere vzorek krve (B1). Z tepenného katétru se odeberou všechny krevní vzorky a smísí se s citrátem sodným, čímž se předejde srážení. Po každém krevním vzorku se katétr promyje 0,5 ml 0,9% salinu. Sloučenina podle předkládaného vynálezu se podává nitrožilně (i.v.), přičemž se začne 5 minut před aplikací chloridu železnatého. Čas mezi aplikací chloridu železnatého a čas, při kterém průtok krve v krční tepně dosáhne nuly se zaznamená jako čas ucpání (TTO). Pro cévy, které se neuzavřou, je tato doba 60 minut. TTO se přiřadí hodnota 60 minut. Pět minut po aplikaci chloridu železnatého se odebere druhý vzorek krve (B2). Po deseti

minutách vystavení působení chloridu železnatého se z cévy odstraní filtrační papír a zvířata se monitorují po zbytek pokusu. Poté, co průtok krve dosáhne nuly, se odebere třetí vzorek krve (B3) a sraženina se vyjme a zváží. Měření doby krvácení templátu se provádí na prstu chodidla přední končetiny ve stejném čase, kdy se odebírají krevní vzorky. Koagulační profily zahrnující čas částečně aktivovaného thromboplastinu (APTT) a čas prothrombinu (PT) se provedou na všech krevních vzorcích. V některých případech se sloučenina podle předkládaného vynálezu může podávat perorálně. Krysy se drží ručně za použití běžných postupů a sloučeniny se podávají pomocí žaludeční sondy pomocí dávkovací zakřivené jehly číslo 18 (objem 5 ml/kg). Patnáct minut po nitrožilové dávkování se zvířata anestetizují a pracuje se s nimi tak, jak je popsáno výše. Pokusy se potom provádějí podle postupu popsaného výše.

Předkládaný vynález se může provést v jiných konkrétních formách, aniž by to ovlivnilo jeho podstatu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde Ar_1 je bicyklická heteroarylová skupina, která obsahuje první nejbližší kruh, který je vázaný k Z a kruh vzdálenější od prvního kruhu, kdy tento vzdálenější kruh obsahuje nejméně jeden atom dusíku;

Z je alkylenylová skupina;

R_1 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, $R'O(CH_2)_x-$, skupina $R'O_2C(CH_2)_x-$, skupina $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x-$ nebo skupina $Y^1Y^2N(CH_2)_x-$;

R' je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina;

R_2 je skupina $R_3S(O)_p-$ nebo skupina $R_3R_4NS(O)_p-$;

R_3 je popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná heterocyklylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě

substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkenylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkenylová skupina, nebo R_1 a R_3 společně se skupinou $-N-S(O)_p-$ nebo skupinou $-N-S(O)_p-NR_4-$, prostřednictvím kterých jsou R_1 a R_3 spojeny, tvoří pětičlennou až sedmičlennou popřípadě substituovanou heterocyklylovou skupinu; a

R_4 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo R_3 a R_4 společně s atomem dusíku, kterému jsou R_3 a R_4 vázány, tvoří popřípadě substituovanou čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu;

X_1 a X_{1a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina a popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo X_1 a X_{1a} společně tvoří oxoskupinu;

X_2 a X_{2a} jsou atom vodíku nebo společně tvoří oxoskupinu;

X_3 je atom vodíku, hydroxylová skupina, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylová skupina, popřípadě substituovaná heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo X_3 a jedna ze skupin X_1 a X_{1a} společně tvoří čtyřčlennou až sedmičlennou cykloalkylovou skupinu;

X_4 je atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina, nebo hydroxyalkylová skupina;

X_5 , X_{5a} a X_{5b} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R_5R_6N- , skupina (hydroxy)HN-, skupina (alkoxy)HN-, nebo skupina (amino)HN-, skupina R_7O- , skupina R_5R_6NCO- , skupina $R_5R_6NSO_2-$, skupina R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina a skupina $R_8(O)C(CH_2)_q-$ nebo jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituent, který je v alfa poloze vzhledem k atomu dusíku jmenovaného vzdálenějšího kruhu

Ar₁

a je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina, skupina H_2N- , (popřípadě substituovaná nižší alkyl)HN (hydroxy)HN-, (alkoxy)HN-, a (amino)HN-;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, popřípadě substituovaná alkylová skupina, popřípadě substituovaná aryllová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku, prostřednictvím kterého jsou spojeny, tvoří čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu;

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, nebo jedna ze skupin R_5 a R_6 je atom vodíku a druhá ze skupin R_5 a R_6 je skupina $R_8(O)CCH_2-$ nebo nižší acylová skupina;

R_7 je atom vodíku, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, nižší acylová skupina nebo skupina $R_8(O)CCH_2-$;

R_s je atom vodíku, popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina, alkoxyskupina nebo hydroxylová skupina;

m je 0, 1, 2 nebo 3;

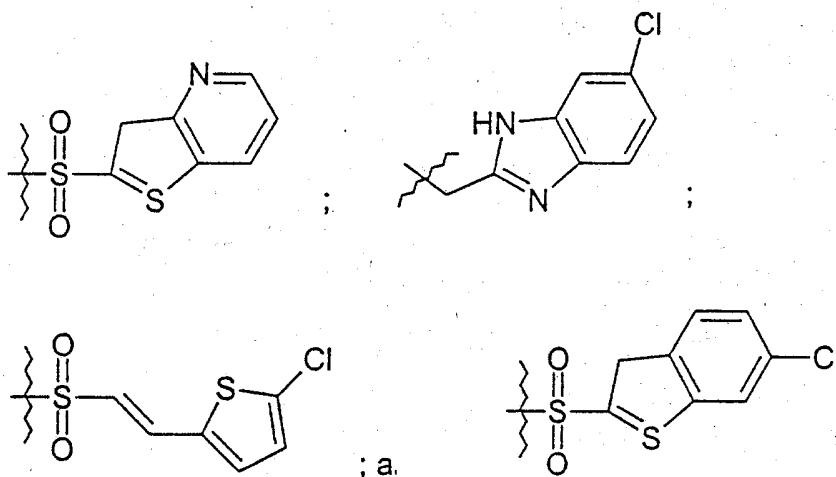
p je 1 nebo 2;

q je 0 nebo 1,

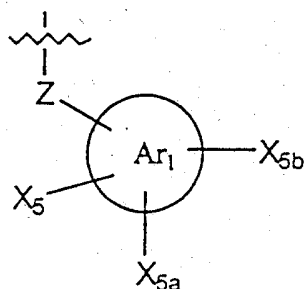
x je 1, 2, 3, 4, nebo 5, nebo

její farmaceuticky přijatelné soli, její N-oxidy, její hydráty nebo její solváty.

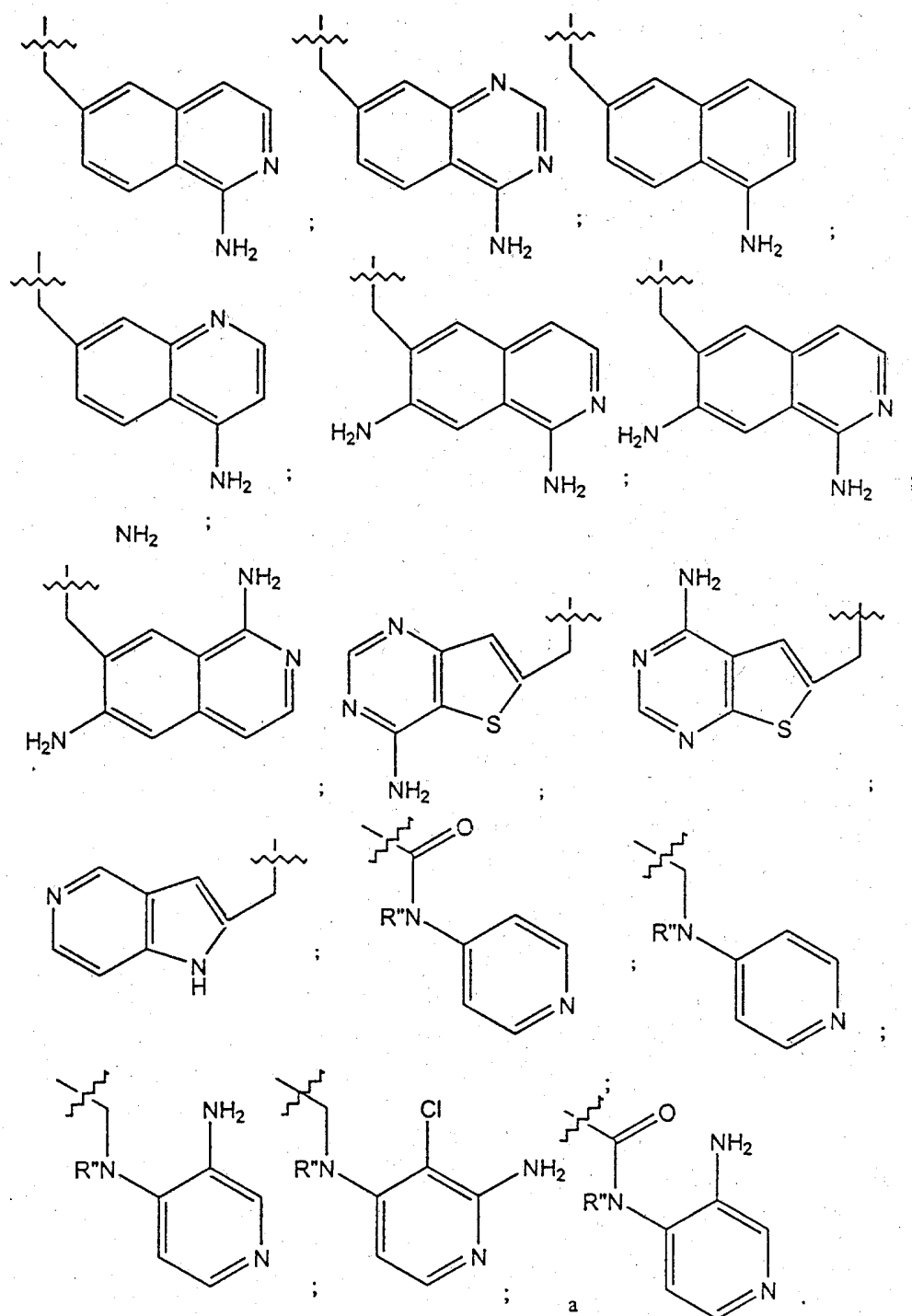
2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



3. Sloučenina podle nároku 1, kde



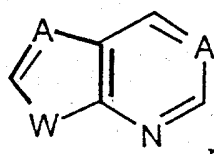
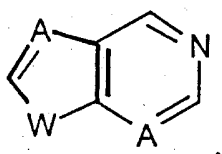
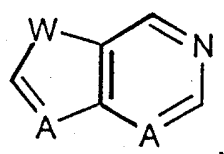
je vybrána ze skupiny, kterou tvoří



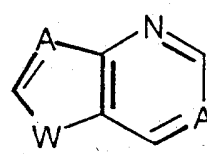
4. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je atom vodíku, popřípadě substituovaná heteroarylalkylová skupina, popřípadě substituovaná arylalkylová skupina nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde R_2 je skupina $R_3S(O)_p^-$.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde p je 2.
7. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 je popřípadě substituovaná fenylová skupina, popřípadě substituovaná naftylová skupina, popřípadě substituovaná thienylová skupina, popřípadě substituovaná benzothiénylová skupina, popřípadě substituovaná thienylopyridylová skupina, popřípadě substituovaná chinolinylová skupina nebo popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina.
8. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je methylenylová skupina a m je 1.
9. Sloučenina podle nároku 1, kde X_2 a X_{2a} společně tvoří oxoskupinu.
10. Sloučenina podle nároku 1, kde X_1 , X_{1a} , X_3 a X_4 je atom vodíku.
11. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 je popřípadě substituovaná isochinolinylová skupina.
12. Sloučenina podle nároku 11, kde Z je vázána k isochinolinylové skupině v poloze 7.
13. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 je popřípadě substituovaná chinolinylová skupina.
14. Sloučenina podle nároku 13, kde Z je vázaná k chinolinylové skupině v její poloze 7.
15. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar^1 je popřípadě substituovaná skupina vzorce



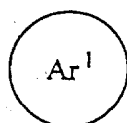
nebo



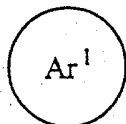
a W je atom síry, kyslíku nebo skupina NR_{11} , kde R_{11} je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylal-kylová skupina, skupina $R_8(O)C(CH_2)_q-$ a A je skupina CH nebo atom dusíku.

16. Sloučenina podle nároku 15, kde Z je vázaná k uvedené skupině prostřednictvím pětičlenného kruhu.

17. Sloučenina podle nároku 1, kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je substituent, který je na bližším kruhu bicyklické skupiny



v poloze, která je alfa vzhledem k místu, ke kterému je připojena Z ke skupině

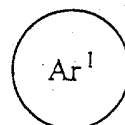


a je vybraný ze skupiny, kterou

tvoří atom vodíku, hydroxylová skupina a aminoskupina.

18. Sloučenina podle nároku 17, kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} je hydroxylová skupina nebo aminoskupina.

19. Sloučenina podle nároku 1, kde jedna ze skupin X_5 , X_{5a} a X_{5b} , která substituuje vzdálenější kruh skupiny



v poloze alfa k jejímu atomu dusíku, je atom vodíku nebo skupina (H, popřípadě substituovaný nižší alkyl, hydroxy nebo amino)HN-.

20. Sloučenina podle nároku 1, která je vybraná ze skupiny, kterou tvoří

methylester 3-[[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]propionové kyseliny;

1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(3-ethylbutyl)amino]pyrrolidin-2-on;
1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[benzyl-(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)thiazol-5-ylmethylamino]pyrrolidin-2-on;
1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)-(2H-pyrazol-3-ylmethyl))amino]pyrrolidin-2-on;
1-(7-aminothieno[3,2-b]pyridin-2-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
isopropylester {[2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(R)-yl]-amino}octové kyseliny;
1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(R)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-on;
[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amid 5-chlor-1H-benzoimidazol-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
hydrochlorid [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
[1-(1-hydroxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

- trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- hydrochlorid [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1-amino-6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 4-(2-chlor-6-nitrofenoxy)benzen sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

[1-(2-hydroxychinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(2-aminochinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
[1-(2-hydroxychinolin-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
[1-(2-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
[1-(2-hydroxychinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [2-(1H-benzimidazol-5-ylethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [2-(6-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(7-hydroxythieno[2,3-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

- trifluoracetát [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyridin-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid thieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid 4-pyridin-3-yl-thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
- [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
- [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
- [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor-[2,2']-bithiofenyl-5-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(1,6-diamino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
[1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amidu 3-(R)-5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
trifluoracetát methylesteru 2-(S)-[[1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)amino]octové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-amino-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(S)-6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
trifluoracetát [1-(4-amino-chinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(S)-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
ditrifluoroacetát [1-(4-aminochinolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
N-(3-aminopyridin-4-yl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetamid;
2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-pyridin-4-ylacetamid;
trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-yl-amino)ethyl]pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid 5'-chlor-[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

- trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu 6-chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- ditrifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-yl}amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
- ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;
- ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- methylester ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl){2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3(-yl)amino)octové kyseliny;
- trifluoracetát ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;
- allyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]-pyrrolidin-3-yl}amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- methyl-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;
- ditrifluoracetát {1-[2-(2-amino-3-chlorpyridin-4-ylamino)-ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}amidu (S)-thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- methylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;

- isopropylester ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;
- trifluoracetát ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-yl}amino)octové kyseliny;
- trifluoracetát (2-methoxy-ethyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny;
- trifluoracetát ethylesteru ([2-(5-chlorthiofen-2-yl)ethensulfonyl]-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}-amino)octové kyseliny;
- trifluoracetát 3-(5-chlorthiofen-2-yl)-N-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3-yl}akrylamidu;
- trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;
- trifluoroacetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-indol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;
- trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;
- trifluoracetát [1-(4-aminochinazolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;
- [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S) - [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S) - [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S) - [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S) - [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S) - [1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 5-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [(S)-1-(4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 5'-chlor[2,2']bithiofenyl-5-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny; a

[(S)-1-(4-amino-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amid 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny.

21. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

trifluoracetát [1-(6-methoxyisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu 7-methoxynaftalen-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát 1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-3-(S)-[(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]pyrrolidin-2-onu;

[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát (S)-[1-(4-aminothieno[3,2-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-amidu 2-(5-chlorthiofen-2-yl)-ethensulfonové kyseliny;

trifluoracetát [1-(1-aminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

trifluoracetát {2-oxo-1-[2-(pyridin-4-yl-amino)ethyl]pyrrolidin-3-(S)-yl}amidu 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny;

methylester ((6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonyl)-{2-oxo-1-[2-(pyridin-4-ylamino)ethyl]pyrrolidin-3(-yl)amino)octové kyseliny;

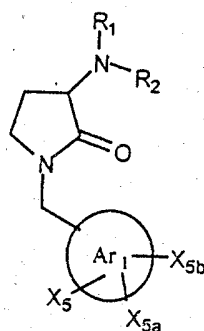
ditrifluoracetát [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)yl]amid thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

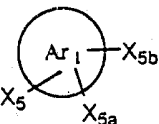
trifluoracetát [1-(1-amino-isochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové kyseliny;

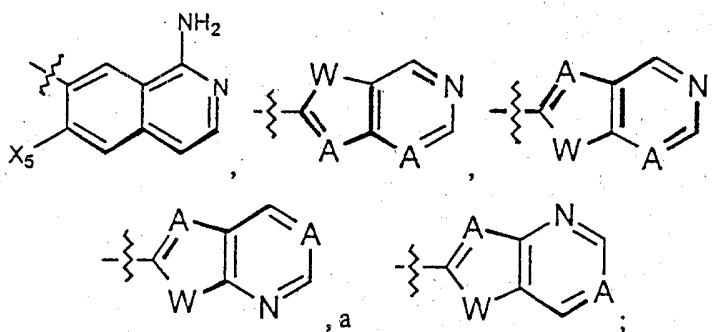
trifluoracetát [1-(4-aminochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 2(S)-(5-chlor-thiofen-2-yl)ethensulfonové kyseliny; a

bistrifluoracetát [1-(1,6-diaminoisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]amidu 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové kyseliny.

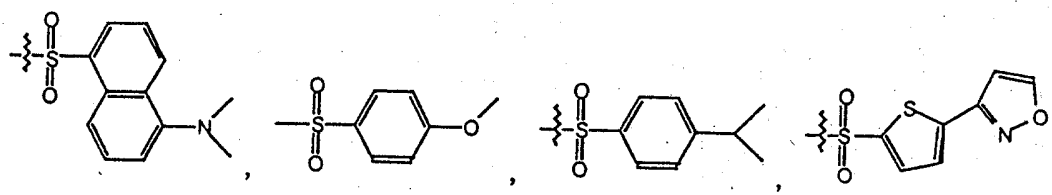
22. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

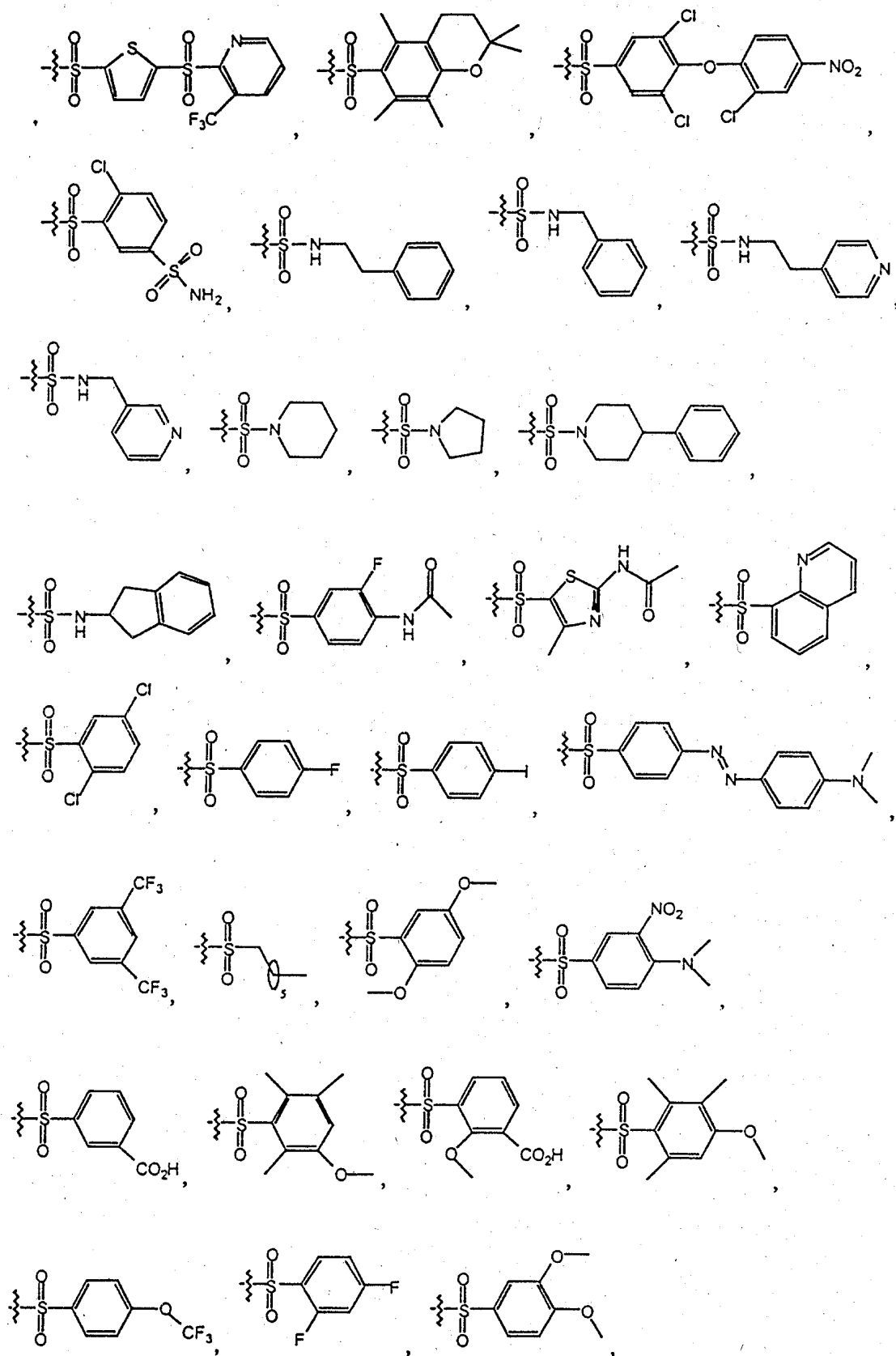


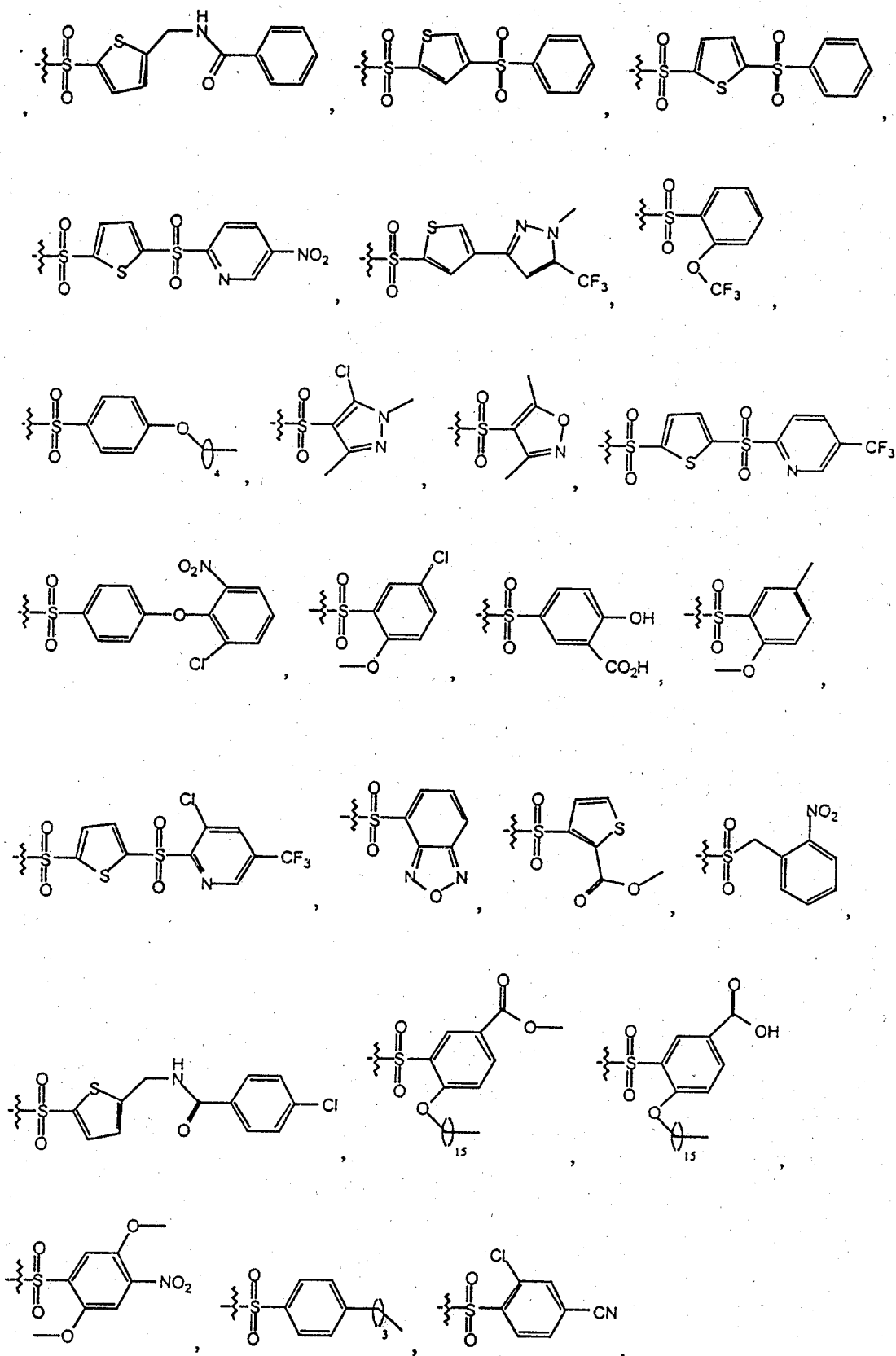
kde  je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří

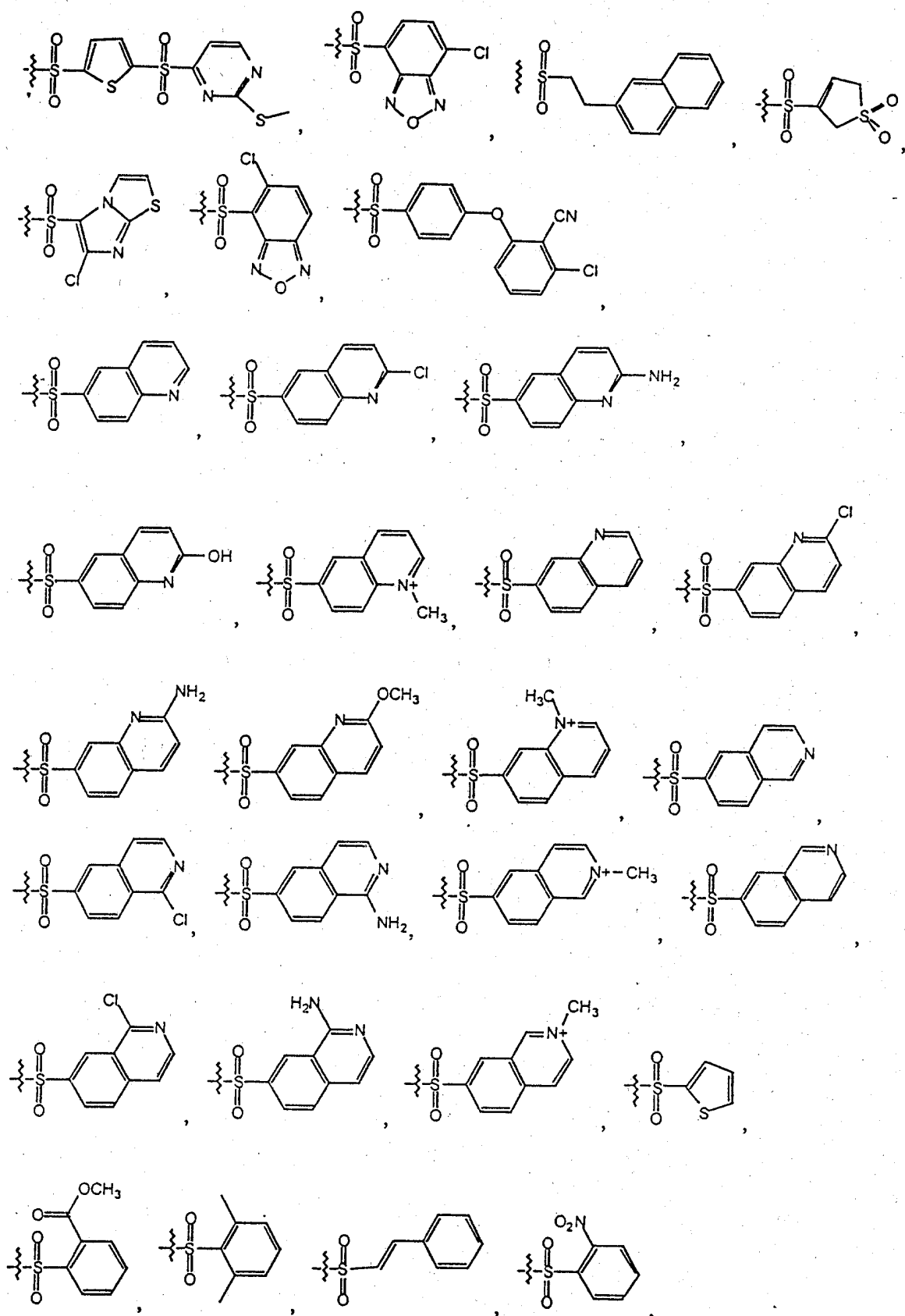


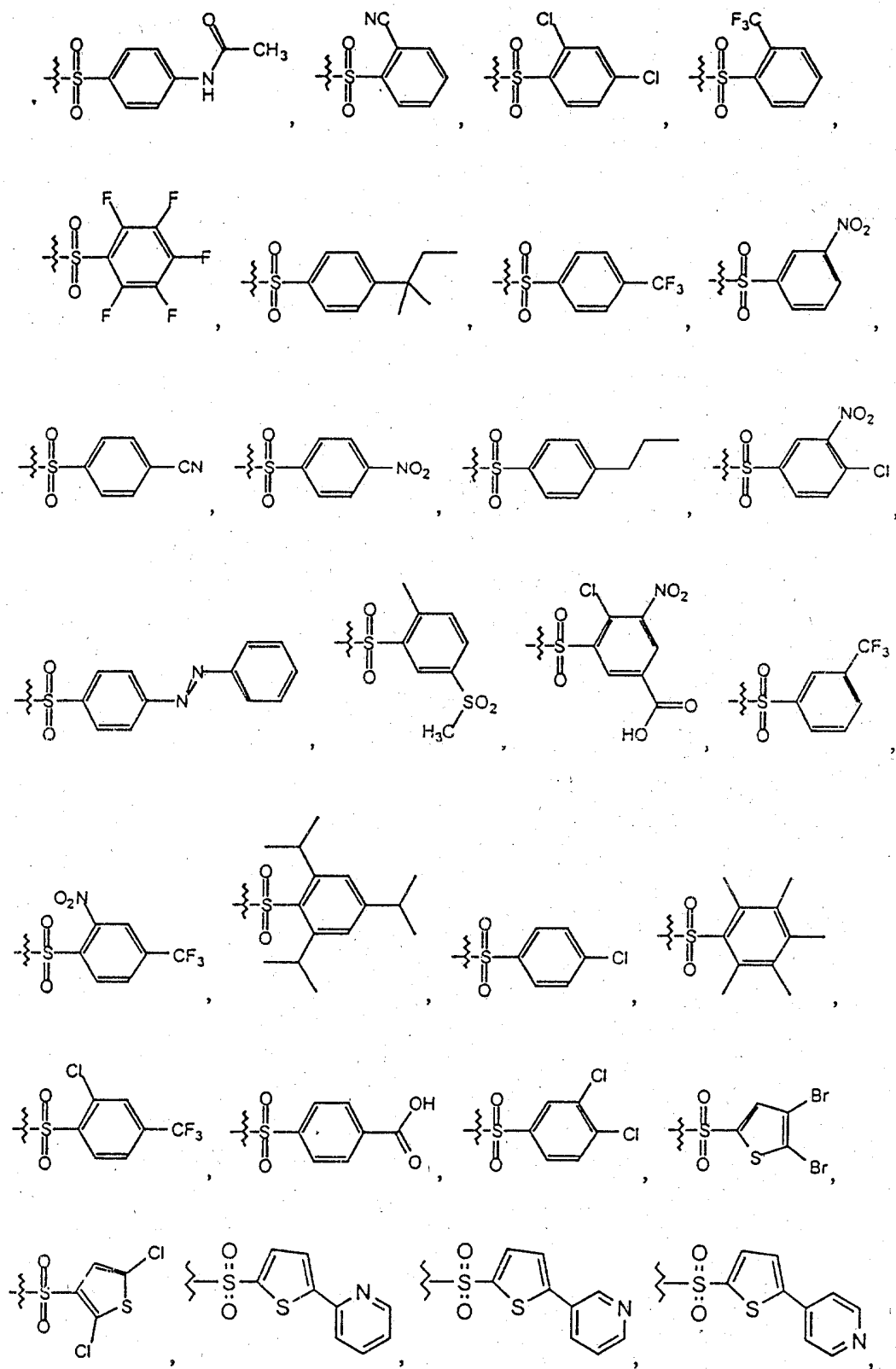
W je atom síry, kyslíku nebo skupina NR_{11} , kde R_{11} je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina nebo skupina $\text{R}_8(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_q-$; A je skupina CH nebo atom dusíku; a R_2 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří

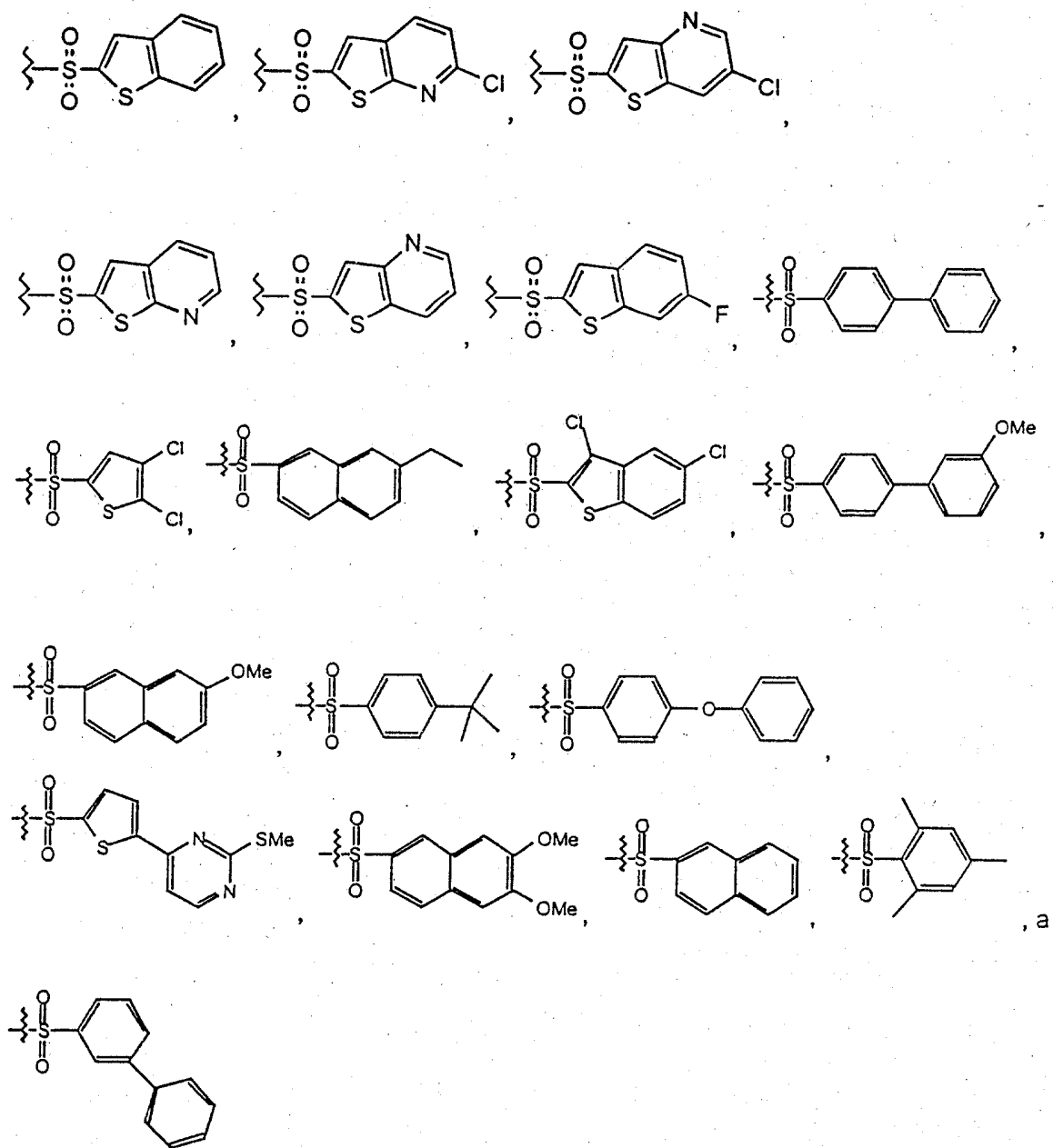




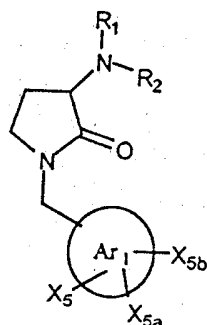




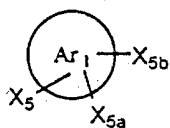




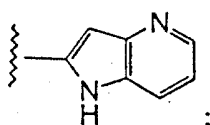
23. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



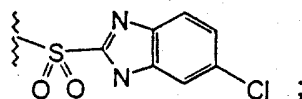
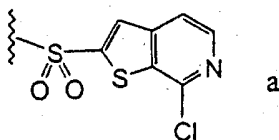
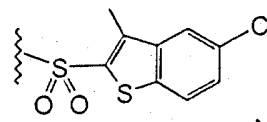
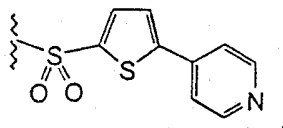
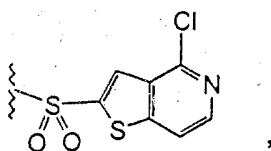
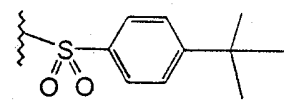
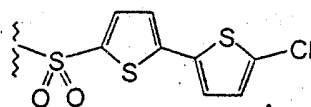
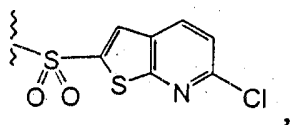
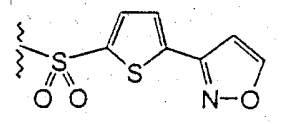
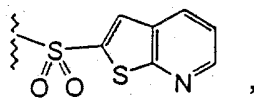
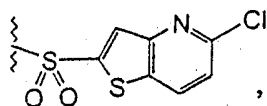
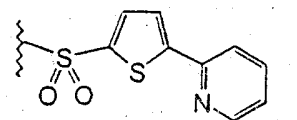
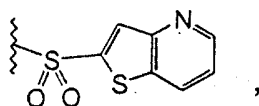
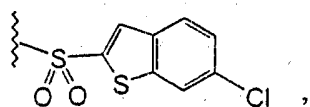
kde



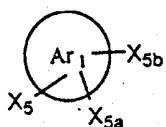
je



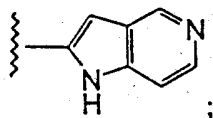
R_1 je atom vodíku; a R_2 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



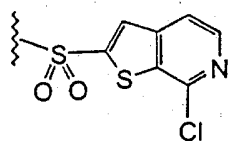
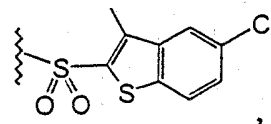
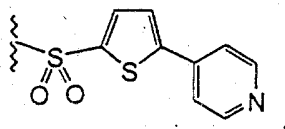
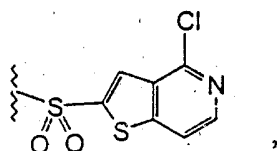
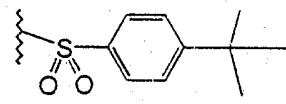
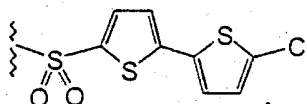
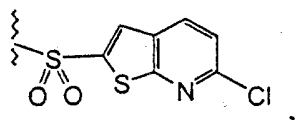
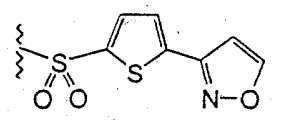
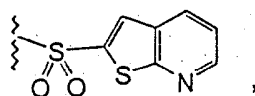
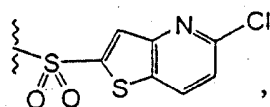
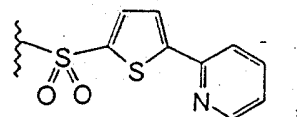
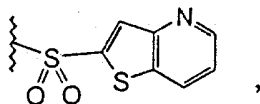
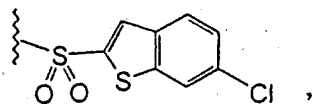
nebo



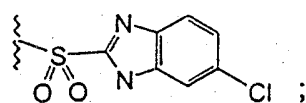
je



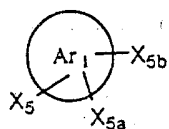
R_1 je atom vodíku; a R_2 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



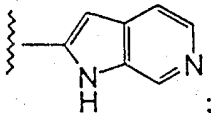
a



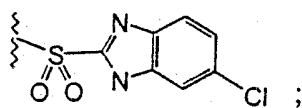
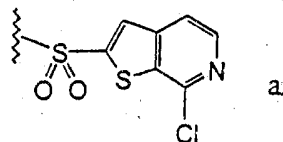
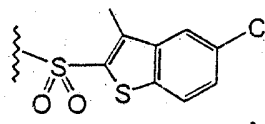
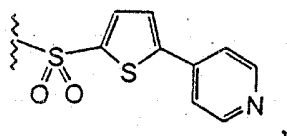
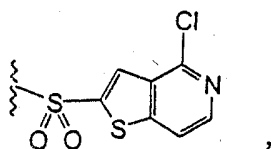
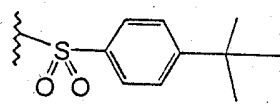
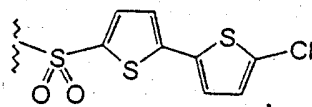
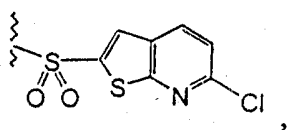
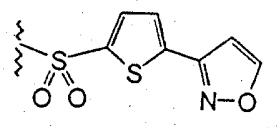
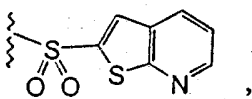
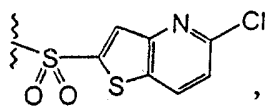
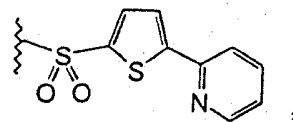
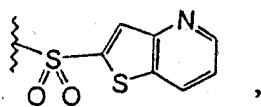
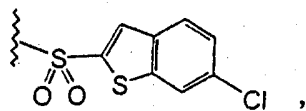
nebo



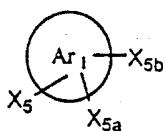
je



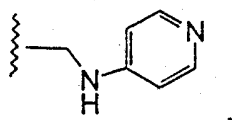
R_1 je atom vodíku; a R_2 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří:



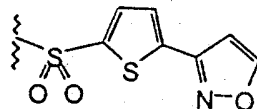
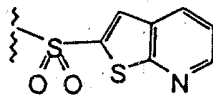
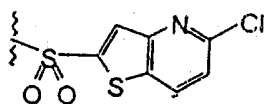
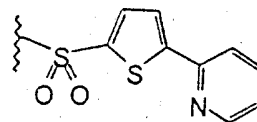
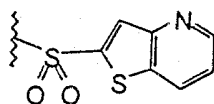
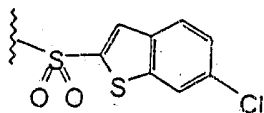
nebo

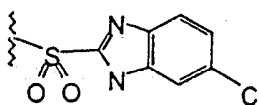
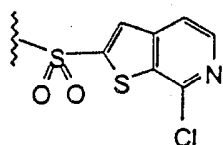
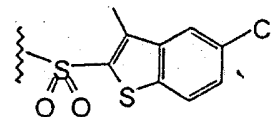
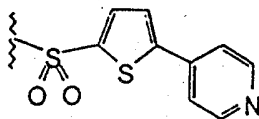
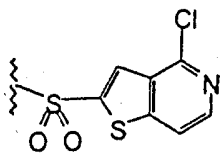
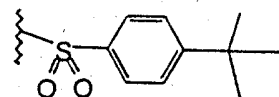
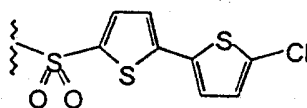
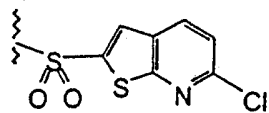


je



R_1 je atom vodíku; a R_2 je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří:





24. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

25. Způsob léčení pacienta trpícího fyziologickou poruchou, kterou je možné upravit inhibicí aktivity faktoru Xa, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi.

26. Způsob podle nároku 25, vyznačující se tím, že fyziologickou poruchou je abnormální vznik thrombu, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, thromboembolismus, akutní uzavření cév související s thrombolytickou léčbou nebo perkutánní transluminální koronární angioplastikou, přechodné ischemické záchvaty, mrtvice, patologický vznik thrombu vyskytující se v žilách dolních končetin po operaci břicha, kolene a kyčle, nebezpečí plicního thromboembolismu, nebo roztroušená systémová intravaskulární koagulopathie vyskytující se v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcích nebo rakovině.

27. Způsob podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fyziologickou poruchou je abnormální vznik thrombu, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, thromboembolismus, akutní uzavření cév související s thrombolytickou léčbou, přechodné ischemické záchvaty, restenóza po koronární nebo žilní angioplastice, patologický vznik thrombu vyskytující se v žilách dolních končetin po operaci břicha, kolene a kyčle nebo nebezpečí plicního thromboembolismu.

28. Způsob podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že fyziologickou poruchou je mrtvice, lumenální zúžení cév nebo roztroušená systémová intravaskulární koagulopathie vyskytující se v cévním systému během septického šoku, určitých virových infekcích nebo rakovině.