

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

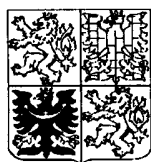
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1995-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/009469**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/IB96/01353**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/24369**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 K 5/06
C 07 D 471/04
C 07 D 521/00
A 61 K 38/05
A 61 K 31/395

(71) Přihlášovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Carpino Philip A., Groton, CT, US;
Jardine DaSilva Paul A., Providence, RI, US;
Lefker Bruce A., Gales Ferry, CT, US;
Ragan John A., Gales Ferry, CT, US;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

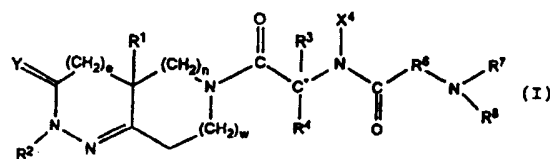
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sekretagogy růstového hormonu, jejich
použití a farmaceutické kompozice na
jejich bázi a meziprodukty**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde obecné symboly mají význam uvedený v nárocích a jejich farmaceuticky vhodné soli, které jsou sekretagogy růstového hormonu a které zvyšují haladiny endogenního růstového hormonu. Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčení a prevenci osteoporózy, městnavého srdečního selhání, slabosti spojené se stárnutím, obezity, pro urychlování hojení zlomenin kostí, atenuaci proteinové katabolické odpovědi po velkých operacích, snižování kachexie a ztráty proteinů v důsledku chronické choroby, urychlování hojení ran, urychlování zotavení pacientů s popáleninami nebo u pacientů, kteří prodělali velký chirurgický zásah, pro zvyšování svalové síly, pohyblivosti, zachování tloušťky kůže, metabolické homeostázy nebo renální homeostázy. Pro léčení osteoporózy jsou také užitečné kombinace těchto sloučenin s bisfosfonátovou sloučeninou, jako je alendronát; estrogenem, premarinem a popřípadě progesteronem; agonistou nebo

antagonistou estrogenu; nebo kalcitoninem. Farmaceutické kompozice vhodné pro zvyšování endogenní produkce nebo uvolňování růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha, které jako účinnou složku obsahují výše uvedenou sloučeninu obecného vzorce I, popřípadě v kombinaci se sekretagogem růstového hormonu zvoleným ze souboru zahrnujícího GHRP-6, Hexarelin, GHRP-1, faktor uvolňování růstového hormonu /GRF/, IGF-1, IGF-2 a B_{HT}920. Meziprodukty pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.



01-1053-98-Ho

Sekretagogy růstového hormonu, jejich použití a farmaceutické kompozice na jejich bázi a meziprodukty

Oblast techniky

Vynález se týká určitých dipeptidových sloučenin, které jsou sekretagogy růstového hormonu, a proto jsou užitečné pro léčení a prevenci různých chorob, zejména osteoporosy. Dále se vynález také týká použití těchto sloučenin a farmaceutických kompozic na jejich bázi. Konečně se vynález také týká meziproduktů pro výrobu těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Růstový hormon, který je vylučován podvěskem mozkovým, stimuluje růst všech tělesných tkání schopných růstu. Kromě toho je známo, že vykazuje následující základní účinky na metabolické procesy v těle:

1. v podstatě ve všech tělních buňkách zvyšuje rychlost syntézy proteinu;
2. snižuje rychlost utilizace sacharidů v tělních buňkách a
3. zvyšuje mobilizaci volných mastných kyselin a jejich energetické využití.

Deficience růstového hormonu vyvolává různé zdravotní poruchy. U dětí tento nedostatek vyvolává nanismus. U dospělých se k následkům získané deficience růstového faktoru řadí hluboké snížení hmoty netukových tkání doprovázené zvýšením celkové hmoty tělního tuku, zvláště

v oblasti trupu. Snížení hmoty kosterního a srdečního svalstva a svalové síly vede k výraznému snížení zátěžové kapacity. Hustota kostí je rovněž snížena. Ukázalo se, že podáváním exogenního růstového hormonu je možno dosáhnout reverze řady těchto metabolických změn. Dalším pozitivním léčebným účinkem je snížení hladiny LDL cholesterolu a zlepšení psychické pohody.

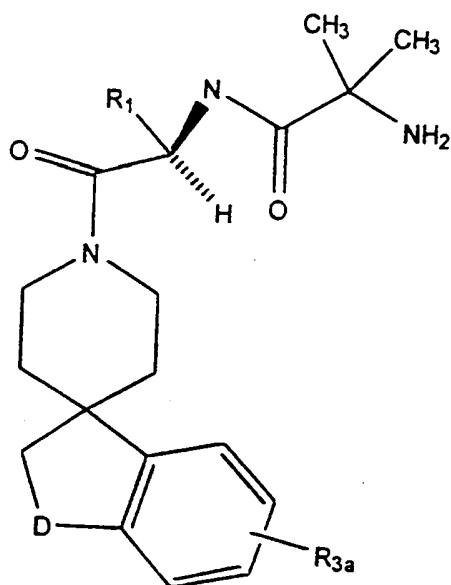
V případech vyžadujících zvýšení hladiny růstového hormonu byl problém obecně vyřešen poskytnutím exogenního růstového hormonu nebo podáváním činidla, které stimuluje produkci a/nebo uvolňování růstového hormonu. V obou případech peptidylová povaha této sloučeniny nezbytně předurčuje její injekční podávání. Zpočátku byl růstový hormon získáván extrakcí hypofýzy mrtvol. V důsledku toho byl získaný produkt velice drahý a nesl s sebou riziko, že choroba spojená se zdrojem podvěsku mozkového by mohla být přenesena na recipienta růstového hormonu (například Jacobova-Creutzfeldova choroba). Nedávno se stal dostupným rekombinantní růstový hormon, který, ač nadále nepřináší žádné riziko přenosu choroby, je stále ještě velice drahým produktem, který musí být podáván ve formě injekcí nebo nosních sprejů.

Ve většině případů je nedostatek růstového hormonu vyvolán poruchami jeho uvolňování, a nikoliv primárními poruchami syntézy růstového hormonu v hypofýze. Alternativním přístupem k normalizaci hladiny růstového hormonu v séru je tedy stimulace jeho uvolňování ze somatotropů. Zvýšení sekrece růstového faktoru je možno dosáhnout stimulací nebo inhibicí různých neurotransmiterových systémů v mozku a hypothalamu. V současné době jsou tedy vyvíjena syntetická činidla uvolňující růstový hormon ke stimulaci sekrece růstového hormonu z hypofýzy. Tato činidla mohou mít, oproti nákladné a nepohodlné substituční terapii růstovým hormonem,

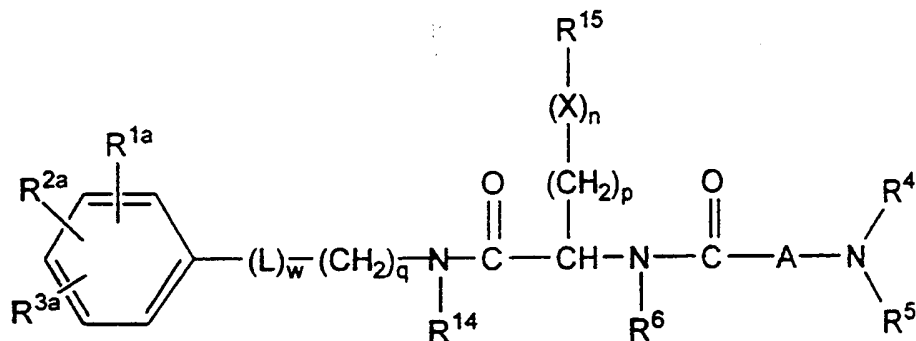
několik výhod. Svým účinkem podél fyziologických regulačních drah mohou nejvhodnější činnidla stimulovat pulsní sekreci růstového faktoru, a díky intaktním smyčkám negativní zpětné vazby tak nebude nedocházet k nadbytečnému zvýšení hladiny růstového hormonu, které je při podávání exogenního růstového faktoru spojováno s nežádoucími vedlejšími účinky.

Jako fyziologické a farmakologické stimulatory sekrece růstového hormonu je možno uvést arginin, L-3,4-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA), glukagon, vasopresin a inzulinem indukovanou hypoglykémii, jakož i činnosti, jako je spánek a cvičení. Tyto stimulatory nepřímo vyvolávají uvolnění růstového hormonu z hypofýzy tak, že určitým způsobem účinkují na hypothalamus, pravděpodobně buď snižují sekreci somatostatinu nebo zvyšují sekreci známého sekretagogu, faktoru uvolňujícího růstový hormon (growth hormone releasing factor, GHRF), nebo neznámého hormonu uvolňujícího endogenní růstový hormon, nebo působí na všechny tyto činitele.

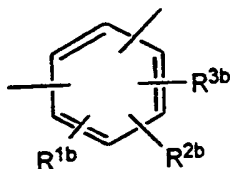
Byly vyvinuty další sloučeniny, které stimulují uvolňování endogenního růstového hormonu, jako jsou analogické peptidylové sloučeniny příbuzné GRF nebo peptidy popsané v US patentu 4 411 890. Tyto peptidy, ačkoliv jsou výrazně menší než růstové hormony, jsou ještě sukceptibilní různým proteasám. Tak jako je tomu u většiny peptidů, je jejich potenciál orální biodostupnosti nízký. WO 94/13696 se týká určitých spiropiperidinů a homologů, které podporují uvolňování růstového hormonu. Přednostní sloučeniny podle WO 94/13696 odpovídají obecnému vzorci



WO 94/11012 se týká určitých dipeptidů, které podporují uvolňování růstového hormonu. Tyto dipeptidy odpovídají obecnému vzorci



kde L představuje skupinu obecného vzorce



O sloučeninách podle WO 94/11012 a WO 94/13696 se uvádí, že jsou užitečné při léčení osteoporosy v kombinaci parathyroidním hormonem nebo bisfosfonátem.

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce

$$\begin{array}{c}
 \text{Y} \\
 \parallel \\
 \text{N} - (\text{CH}_2)_e - \text{C}(\text{R}^1) - (\text{CH}_2)_n - \text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4) - \text{N}(\text{X}^4) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^6 - \text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8) \\
 \mid \qquad \qquad \qquad \mid \qquad \qquad \qquad \mid \\
 \text{R}^2 \qquad \qquad \qquad \text{N} = \text{C} \qquad \qquad \qquad (\text{CH}_2)_w \\
 \text{kde}
 \end{array}
 \quad (I)$$

R¹ představuje vodík, skupinu -CN, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂X⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qC(O)OX⁶, -(CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qOX⁶, -(CH₂)_qOC(O)X⁶, -(CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qC(O)X⁶, -(CH₂)_qC(O)-(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)OX⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qS(O)_mX⁶, -(CH₂)_qS(O)_m(CH₂)_t-A¹, alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, -(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_q-cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, -(CH₂)_q-Y¹-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -(CH₂)_qY¹-(CH₂)_t-A¹ nebo -(CH₂)_q-Y¹-(CH₂)_t-cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny

a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S(O)}_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce S(O)_m , $-\text{C(O)NX}^6-$, $-\text{CH=CH-}$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$, $-\text{N(X}^6\text{)C(O)-}$, $-\text{C(O)NX}^6-$, $-\text{C(O)O-}$, $-\text{OC(O)N(X}^6\text{)-}$ nebo $-\text{OC(O)-}$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

každý z uvedených skupin $(\text{CH}_2)_q$ a $(\text{CH}_2)_t$ je popřípadě substituována hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S(O)}_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou, 1, 2 nebo 3 atomy fluoru nebo jednou nebo dvěma alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-\text{C(O)OX}^6$, $-\text{C(O)N(X}^6\text{)(X}^6\text{)}$, $-\text{N(X}^6\text{)(X}^6\text{)}$, $-\text{S(O)}_m$ -alkyl

s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN
nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

R^3 představuje skupinu A^1 , alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu -alkylcykloalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- X^1 -alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -alkyl- X^1 -alkyl- A^1 s 1 až 5 atomy uhlíku v první a 0 až 5 atomy uhlíku ve druhé alkylové části nebo skupinu -alkyl- X^1 -alkylcykloalkyl s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny v definici R^3 jsou popřípadě substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-C(O)OX^3$, 1, 2, 3, 4 nebo 5 halogeny nebo 1, 2 nebo 3 skupinami OX^3 ;

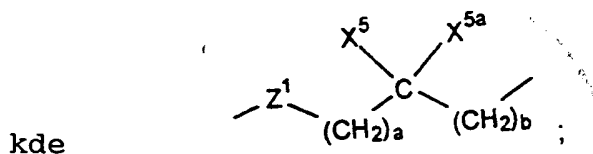
X^1 představuje kyslík, skupinu $S(O)_m$,
 $-N(X^2)C(O)-$, $-C(O)N(X^2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$,
 $-CX^2=CX^2-$, $-N(X^2)C(O)O-$, $-OC(O)N(X^2)-$ nebo
 $-C\equiv C-$;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^4 brán dohromady s R^3 a atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, zčásti nebo zcela nasycený čtyř- až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, který je přikondenzován

k zčásti nebo zcela nenasycenému nebo zcela nasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, které popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

X^4 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo X^4 brán dohromady s R^4 a atomem dusíku, k němuž je X^4 připojen a atomem uhlíku, k němuž je připojen R^4 , tvoří pěti- až sedmičlenný kruh;

R^6 představuje vazbu nebo skupinu obecného vzorce



a a b představuje každý nezávisle 0, 1, 2 nebo 3;

X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, tri-fluormethylskupinu, skupinu A^1 nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^5 a X^{5a} je popřípadě substituována substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího A^1 , OX^2 , $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^2$, cykloalkyl- skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, $-N(X^2)(X^2)$ a $-C(O)N(X^2)(X^2)$; nebo atom uhlíku nesoucí X^5 nebo X^{5a} tvoří jeden nebo dva alkylenové můstky s atomem dusíku nesoucím R^7 a R^8 , přičemž každý alkylenový můstek obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku a když vznikne jeden alkylenový můstek, potom

na uhlíkovém atomu může být substituentem X^5 nebo X^{5a} , nikoliv však oba současně, a na dusíkovém atomu může být substituentem R^7 nebo R^8 , nikoliv však oba současně, a dále, když vzniknou dva alkylenové můstky, potom na uhlíkovém atomu nemůže být žádný z X^5 a X^{5a} a na dusíkovém atomu nemůže být žádný z R^7 a R^8 ;

nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny tvoří zčásti nebo zcela nasycený tří- až sedmičlenný kruh nebo zčásti nebo zcela nasycený čtyř až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík;

nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} a atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří bicyklický kruhový systém zahrnující zčásti nebo zcela nasycený pěti- nebo šestičlenný kruh, jenž popřípadě obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasyčenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

Z^1 představuje vazbu, kyslík nebo skupinu $N-X^2$, přičemž když a a b představují oba číslo 0, potom Z^1 nepředstavuje skupinu $N-X^2$ nebo kyslík;

R^7 a R^8 představuje nezávisle vždy vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

příčemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici R^7 a R^8 je popřípadě nezávisle substituována skupinou A^1 , $-C(O)O$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 atomy halogenu, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 skupinami $-O-C(O)$ -alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1 až 3 alkoxykupinami s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo

R^7 a R^8 brány dohromady tvoří skupinu $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$; kde L představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasycený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

příčemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován v jednom nebo popřípadě v obou kruzích - představuje-li A^1 bicyklický kruhový systém - až 3 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom,

jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-\text{OX}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, oxoskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylenedioxy skupinu $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2$ -fenyl, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{X}^6$, $-\text{CONX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{SO}_2\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{CONX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6-\text{SO}_2\text{NX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{C}(\text{O})\text{X}^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylenedioxy skupinou, potom může být substituován pouze jednou methylenedioxy skupinou; kde

- X^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^{11} je popřípadě substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;
- X^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když X^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

X^{11} a X^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce
 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, kyslík,
 $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$ a

r nezávisle při každém svém výskytu před-
stavuje číslo 1, 2 nebo 3;

X^2 při každém svém výskytu nezávisle představuje vždy atom
vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1
až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou
cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž
popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy
uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina
se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^2 jsou popřípadě
nezávisle substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1
až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1
až 3 skupinami OX^3 ;

X^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík
nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^6 představuje nezávisle vodík, popřípadě substituova-
nou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenova-
nou alkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě
substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy
uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až
7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná
alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě sub-
stituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku
v definici X^6 jsou popřípadě nezávisle substituová-
ny 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,
hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy
uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $CONH_2$, $-S(O)_m-$

alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylát-alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1H-tetrazol-5-ylskupinou; nebo

když jsou dvě skupiny X^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou tyto dvě alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

X^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž však

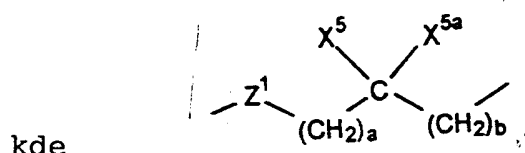
X^6 a X^{12} nepředstavují atomy vodíku, když jsou připojeny ke zbytkům $C(O)$ nebo SO_2 ve skupinách $C(O)X^6$, $C(O)X^{12}$, SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^6 představuje vazbu, potom L představuje skupinu $N(X^2)$ a r při každém svém výskytu ve skupině $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ představuje nezávisle číslo 2 nebo 3;

racemické-diastereomerické směsi a optické isomery těchto sloučenin, jakož i farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto látek.

Skupinu přednostních sloučenin, označovanou jako "skupina A", tvoří sloučeniny obecného vzorce I, uvedeného výše, kde

- X^4 představuje vodík;
- R^4 představuje vodík nebo methylskupinu;
- R^7 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;
- R^8 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou nebo dvěma hydroxyskupinami;
- R^6 představuje skupinu obecného vzorce



- Z^1 představuje vazbu;
- a představuje číslo 0 nebo 1; a
- X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, trifluormethylskupinu, fenylskupinu nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituována skupinou OX^2 , imidazolylskupinou, fenylskupinou, indolylskupinou, p-hydroxyfenylskupinou, cykloalkylskupinou s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-N(X^2)(X^2)$ nebo $-C(O)N(X^2)(X^2)$; nebo
- X^5 a R^7 brány dohromady tvoří alkylenový můstek s 1 až 5 atomy uhlíku;

a ostatní obecné symboly mají význam uvedený výše u obecného vzorce I.

Sloučeniny ze skupiny A, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu B". Do skupiny B spadají sloučeniny ze skupiny A obecného vzorce I uvedeného výše, kde b představuje číslo 0; x^5 a x^{5a} představuje každý nezávisle atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; R^3 je zvolen ze souboru zahrnujícího skupiny 1-indolyl- CH_2 -, 2-indolyl- CH_2 -, 3-indolyl- CH_2 -, 1-naftyl- CH_2 -, 2-naftyl- CH_2 -, 1-benzimidazolyl- CH_2 -, 2-benzimidazolyl- CH_2 -, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 2-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 3-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu fenyl- CH_2 -S- CH_2 -, thienylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkyl-O- CH_2 - s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenyl- CH_2 -O-fenyl- CH_2 - a 3-benzothienyl- CH_2 -, kde arylová část nebo arylové části skupin ve významu R^3 jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího methylenedioxy-skupinu, fluor, chlor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H a CF_3 .

Sloučeniny ze skupiny B, jimž se dává ještě větší přednost, tvoří "skupinu C". Do skupiny C tedy spadají sloučeniny ze skupiny B obecného vzorce I uvedeného výše, kde R^4 představuje atom vodíku; a představuje číslo 0; n představuje číslo 1 nebo 2; w představuje číslo 0 nebo 1; x^5 a x^{5a} představuje každý nezávisle vodík, methylskupinu nebo hydroxymethylskupinu, přičemž když x^5 představuje vodík, potom x^{5a} nepředstavuje vodík; R^7 a R^8 představuje každý vodík; R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2 -O- CH_2 -, fenyl- CH_2 -S- CH_2 -, 1-naftyl- CH_2 -, 2-naftyl- CH_2 -, fenyl(CH_2)₃- nebo 3-indolyl- CH_2 -; kde arylová část skupin ve významu R^3 je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 a CF_3 .

Sloučeniny ze skupiny C, jimž se dává ještě větší přednost, tvoří "skupinu D". Do skupiny D spadají sloučeniny ze skupiny C obecného vzorce I uvedeného výše, kde R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku; kde A^1 v definici R^1 je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 a CF_3 ; cykloalkylové a alkylové skupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CO_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlík v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 až 3 atomy fluoru; Y představuje kyslík; R^2 představuje vodík, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, fenylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž tato alkylskupina s 1 až 8 atomy uhlíku je popřípadě substituována hydroxyskupinou, skupinou $-CF_3$ nebo 1 až 3 atomy halogenu.

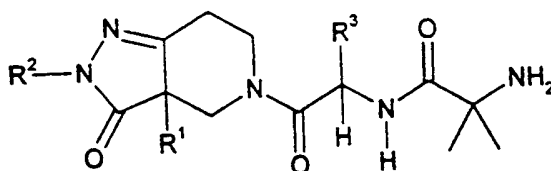
Sloučeniny ze skupiny D, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu E". Do skupiny E spadají sloučeniny ze skupiny D obecného vzorce I uvedeného výše, kde w představuje číslo 0 a n představuje číslo 1.

Další sloučeniny ze skupiny D, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu F". Do skupiny F spadají sloučeniny ze skupiny D obecného vzorce I uvedeného výše, kde e představuje číslo 0; n a w představuje každý číslo 1; R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_t-A^1$; kde A^1 uvedený v definici významu R^1 představuje fenylskupinu, thienylskupinu, thiazolylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy

nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, Me, OMe, CF₃, OCF₃ a OCF₂H; t představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R³ představuje skupinu fenyl-CH₂-O-CH₂-, fenyl-(CH₂)₃- nebo 3-indolyl-CH₂-, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího F, Cl, Me, OMe, CF₃, OCF₃ a OCF₂H.

Sloučeniny ze skupiny F, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu G". Do skupiny G spadají sloučeniny ze skupiny F obecného vzorce I uvedeného výše, kde X⁵ a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R¹ představuje skupinu -CH₂-fenyl, -CH₂-4-fluorfenyl, -CH₂-pyridyl nebo -CH₂-thiazolyl a R² představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, terc.butylskupinu nebo skupinu -CH₂CF₃.

Sloučeniny ze skupiny G, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu G¹". Do skupiny G¹ spadají sloučeniny ze skupiny G obecného vzorce



kde

R¹ představuje skupinu -CH₂-fenyl, R² představuje methylskupinu a R³ představuje skupinu -(CH₂)₃-fenyl;

R¹ představuje skupinu -CH₂-fenyl, R² představuje methylskupinu a R³ představuje skupinu 3-indolyl-CH₂-;

R¹ představuje skupinu -CH₂-fenyl, R² představuje ethylskupinu a R³ představuje skupinu 3-indolyl-CH₂-;

R¹ představuje skupinu -CH₂-4-fluorfenyl, R² představuje methylskupinu a R³ představuje skupinu 3-indolyl-CH₂-;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje ethylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-4-fluorfenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje terc.butylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$; nebo

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-3,4-difluorfenylskupinu}$.

Ze sloučenin ze skupiny G^1 se dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(3,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Sloučeniny ze skupiny G, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu H". Do skupiny H spadají sloučeniny ze skupiny G obecného vzorce I uvedené výše, kde R^1 představuje $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$ a R^3 představuje skupinu $\text{fenyl-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$.

Ze sloučenin ze skupiny H se dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[1-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Sloučeniny ze skupiny G, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu I". Do skupiny I spadají sloučeniny ze skupiny G, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl nebo $-\text{CH}_2$ -4-fluorfenyl a R^3 představuje skupinu 3-indolyl- CH_2 -.

Ze sloučenin ze skupiny I se dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny I se také dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny I se také dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Sloučeniny ze skupiny G, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu J". Do skupiny J spadají sloučeniny ze skupiny G, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl nebo $-\text{CH}_2$ -4-fluorfenyl a R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2 -O- CH_2 -.

Ze sloučenin ze skupiny J se dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a z této dia-

stereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům. 3a-(R) isomeru se dává větší přednost než 3a-(S) isomeru a přednostní solí je L-tartrátová sůl 3a-(R) isomeru.

Ze sloučenin ze skupiny J se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny J se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu, a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům. 3a-(R) isomeru se dává větší přednost než 3a-(S) isomeru.

Ze sloučenin ze skupiny J se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-{1-(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramidu a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny J se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu, a z této diastereomerické směsi se dává přednost odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Sloučeniny ze skupiny D, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu K". Do skupiny K spadají sloučeniny ze skupiny D, kde e představuje číslo 1; n představuje číslo 1; w představuje číslo 1; R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_t-A^1$; kde A^1 v definici významu R^1 představuje fenylskupinu, thienylskupinu, thiazolylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidinylskupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; t představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2-O-CH_2- , fenyl- $(CH_2)_3-$ nebo 3-indolyl- CH_2- , přičemž arylová část těchto skupin je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

Sloučeniny ze skupiny K, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu L". Do skupiny L spadají sloučeniny ze skupiny K, kde x^5 a x^{5a} představuje každý methylskupinu; R^1 představuje skupinu $-CH_2$ -fenyl, $-CH_2$ -4-fluorfenyl, $-CH_2$ -pyridyl nebo $-CH_2$ -thiazolyl a R^2 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, terc.butylskupinu nebo skupinu $-CH_2CF_3$.

Sloučeniny ze skupiny L, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu L¹". Do skupiny L¹ spadají sloučeniny ze skupiny L, kde R^1 představuje skupinu $-CH_2$ -fenyl; R^2 představuje vodík nebo methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-CH_2-O-CH_2$ -fenyl.

Ze sloučenin ze skupiny J se dále dává přednost diastereomerní směsi 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a z ní pak zejména izolovanému 3a-(R) nebo 3a-(S) isomeru, přičemž 3a-(R) isomeru se dává větší přednost než 3a-(S) isomeru.

Další sloučeniny ze skupiny A, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu M". Do skupiny M spadají sloučeniny ze skupiny A obecného vzorce I uvedeného výše, kde b představuje číslo 0; x^5 a x^{5a} představuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; R^3 představuje skupinu 1-indolyl- CH_2 -, 2-indolyl- CH_2 -, 3-indolyl- CH_2 -, 1-naftyl- CH_2 -, 2-naftyl- CH_2 -, 1-benzimidazolyl- CH_2 -, 2-benzimidazolyl- CH_2 -, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 2-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 3-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenyl- CH_2 -S- CH_2 -, thienylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkyl-O- CH_2 - s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenyl- CH_2 -O-fenyl- CH_2 -, 3-benzothienyl- CH_2 -, thienyl- CH_2 -O- CH_2 -, thiazolyl- CH_2 -O- CH_2 -, pyridyl- CH_2 -O- CH_2 -, pyrimidinyl- CH_2 -O- CH_2 - a fenyl-O- CH_2 - CH_2 -, přičemž každá z arylových částí skupin uvedených v definici R^3 je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H a CF_3 .

Sloučeniny ze skupiny M, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu M^1 ". Do skupiny M^1 spadají sloučeniny ze skupiny M obecného vzorce I uvedeného výše, kde R^4 představuje vodík; a představuje číslo 0; n představuje číslo 1; w představuje číslo 1; e představuje číslo 0; x^5 a x^{5a} představuje každý nezávisle vodík, methylskupinu nebo hydroxymethylskupinu, přičemž když x^5 představuje vodík, potom x^{5a} nepředstavuje vodík; R^7 a R^8 představuje každý vodík; y představuje kyslík; R^2 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, propylskupinu, isopropylskupinu, terc.butylskupinu, skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, CF_3 nebo $-\text{CH}_2$ -cyklopropyl; R^1 představuje skupinu $\text{CH}_2\text{-A}^1$; A^1 v definici R^1 představuje fenylskupinu, thienylskupinu, thiazolylskupinu, pyridyl-

skupinu nebo pyrimidinylskupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; a R^3 představuje skupinu fenyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, fenyl $(\text{CH}_2)_3\text{-}$, 3-indolyl- $\text{CH}_2\text{-}$, thienyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, thiazolyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, pyridyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, pyrimidinyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ nebo fenyl- $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

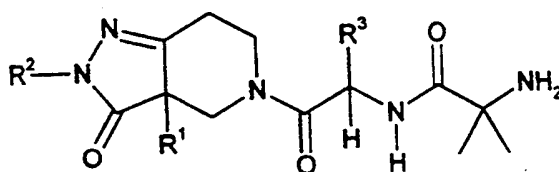
Sloučeniny ze skupiny M^1 , jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu N". Do skupiny N spadají sloučeniny ze skupiny M^1 obecného vzorce I uvedeného výše, kde X^5 a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R^2 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo skupinu $\text{-CH}_2\text{CF}_3$; A^1 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^3 představuje skupinu fenyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, fenyl- $(\text{CH}_2)_3\text{-}$ nebo thienyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

Další sloučeniny ze skupiny M^1 , jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu O". Do skupiny O spadají sloučeniny ze skupiny M^1 obecného vzorce I uvedeného výše, kde X^5 a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R^2 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo skupinu $\text{-CH}_2\text{CF}_3$; A^1 představuje 2-pyridylskupinu nebo 3-pyridylskupinu popřípadě substituovanou jedním až dvěma substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^3 představuje skupinu fenyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, fenyl- $(\text{CH}_2)_3\text{-}$ nebo thienyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$,

jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF₃, OCF₃ a OCF₂H.

Další sloučeniny ze skupiny M¹, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu P". Do skupiny P spadají sloučeniny ze skupiny M¹ obecného vzorce I uvedeného výše, kde X⁵ a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R² představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo skupinu -CH₂CF₃; A¹ představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF₃, OCF₃ a OCF₂H; R³ představuje skupinu 2-pyridyl-CH₂-O-CH₂- nebo 3-pyridyl-CH₂-O-CH₂-, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až dvěma substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF₃, OCF₃ a OCF₂H.

Sloučeniny ze skupiny O, jimž se dává větší přednost, tvoří "skupinu Q". Do skupiny Q spadají sloučeniny ze skupiny O obecného vzorce



kde

R² představuje methylskupinu; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-fenyl;

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-3-chlorfenyl;

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-4-chlorfenyl;

10.02.99

R^2 představuje skupinu CH_2CF_3 ; A^1 představuje 2-pyridylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-2,4\text{-dichlorfenyl}$;

R^2 představuje skupinu CH_2CF_3 ; A^1 představuje 2-pyridylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-3\text{-chlorthiofen}$; nebo

R^2 představuje skupinu CH_2CF_3 ; A^1 představuje 2-pyridylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-2,4\text{-difluorfenyl}$

a jejich racemické-diastereomerické směsi a optické isomery.

Ze sloučenin ze skupiny Q se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamidu, přičemž ještě větší přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S)-isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny Q se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-{1-(R)-(3-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamidu, přičemž ještě větší přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S)-isomerům.

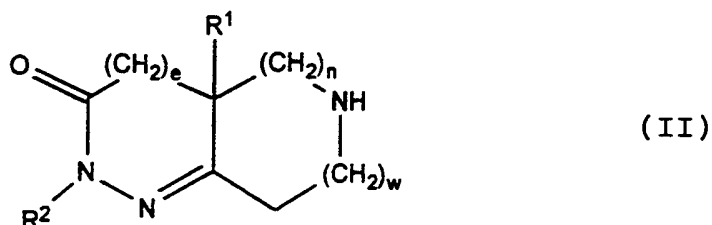
Ze sloučenin ze skupiny Q se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamidu, přičemž ještě větší přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S)-isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny Q se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-{1-(R)-(2,4-dichlorbenzyl-oxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl]-2-methylpropionamidu, přičemž ještě větší přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S)-isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny Q se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorthiofen-2-ylmethoxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,5,7-hexahydropyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl]ethyl]-2-methylpropionamidu, přičemž ještě větší přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S)-isomerům.

Ze sloučenin ze skupiny Q se dále dává přednost diastereomerické směsi 2-amino-N-{1-(R)-(2,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl]-2-methylpropionamidu, přičemž ještě větší přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S)-isomerům.

Sloučeniny, které jsou užitečné jako meziprodukty pro syntézu sloučenin obecného vzorce I, odpovídají obecnému vzorci II



kde

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2, přičemž však w a n nemohou současně představovat číslo 0;

R^1 představuje vodík, skupinu $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OX}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{N-}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, $-(\text{CH}_2)_t\text{-A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-cykloalkyl}$ se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}^1\text{-alkyl}$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-(\text{CH}_2)_q\text{Y}^1\text{-(CH}_2)_t\text{-A}^1$ nebo $-(\text{CH}_2)_q\text{-Y}^1\text{-(CH}_2)_t\text{-cykloalkyl}$ se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$ s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-\text{CO}_2\text{-alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

Y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $\text{S}(\text{O})_m$, $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6$, $-\text{CH}=\text{CH-}$, $-\text{C}\equiv\text{C-}$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{-}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6\text{-}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)\text{-}$ nebo $-\text{OC}(\text{O})\text{-}$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

uvedená skupina $(CH_2)_q$ a $(CH_2)_t$ je každá popřípadě substituována 1 až 3 atomy fluoru, 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CO_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1H-tetrazol-5-ylskupinou;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-C(O)OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)(X^6)$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasycený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořeného zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu,

jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

příčemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován v jednom nebo popřípadě v obou kruzích - představuje-li A^1 bicyklický kruhový systém - až třemi substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-C(O)OX^6$, oxoskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylen-dioxyskupinu, skupinu $-N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)C(O)(X^6)$, $-SO_2N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)-SO_2$ -fenyl, $-N(X^6)SO_2X^6$, $-CONX^{11}X^{12}$, $-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6SO_2X^{12}$, $-NX^6CONX^{11}X^{12}$, $-NX^6-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6C(O)X^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylen-dioxyskupinou, potom může být substituován pouze jednou methylen-dioxyskupinou; kde

X^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^{11} je popřípadě nezávisle substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy

10.02.99

uhlíku nebo 1 až 3 alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

x^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když x^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

x^{11} a x^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $C(x^2)(x^2)$, kyslík, $S(O)_m$ nebo $N(x^2)$;

r nezávisle při každém svém výskytu představuje číslo 1, 2 nebo 3;

x^2 při každém svém výskytu nezávisle představuje vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^2 jsou popřípadě nezávisle substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1 až 3 skupinami OX^3 ;

x^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

10.02.99

x^6 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^6 jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou CONH_2 , $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

když jsou dvě skupiny x^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou tyto dvě alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

x^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

přičemž však

X^6 a X^{12} nepředstavuje atom vodíku, když je připojen ke zbytku $C(O)$ nebo SO_2 ve skupinách $S(O)X^6$, $C(O)X^{12}$, SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^2 představuje vodík, potom R^1 nepředstavuje skupinu $-CH=CH-$ fenyl;

racemické-diastereomerické směsi a optické isomery těchto sloučenin, jakož i farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto látek.

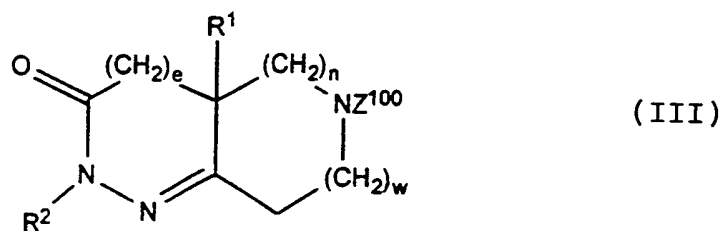
Meziprodukty obecného vzorce II, jimž se dává přednost, tvoří "skupinu AA". Do této skupiny AA spadají sloučeniny obecného vzorce II, kde w představuje číslo 0 nebo 1; n představuje číslo 1; R^1 představuje vodík, skupinu $-(CH_2)_q-$ cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(CH_2)_t-A^1$ nebo alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku uvedené v definici R^1 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy fluoru a A^1 v definici R^1 je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, methoxy, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylcykloalkylskupinu s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, fenylskupinu nebo alkylfenylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž alkylové a fenylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, CF_3 , hydroxy a methoxy.

Sloučeniny ze skupiny AA, kterým se dává větší přednost, tvoří "skupinu BB". Do této skupiny tedy spadají sloučeniny ze skupiny AA, kde w představuje číslo 1; e představuje číslo 0; R^1 představuje skupinu $-CH_2-$ pyridyl,

-CH₂-thiazolyl nebo -CH₂-fenyl popřípadě substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor a chlor; a R² představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, přičemž alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku a fenylskupina v definici R² jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, hydroxyskupinu a methoxyskupinu.

Ze sloučenin ze skupiny BB se přednost dává diastereomerní směsi sloučenin, kde R¹ představuje skupinu -CH₂-fenyl a R² představuje methylskupinu nebo vodík a zvláštní přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Další skupinu meziproduktů, které jsou užitečné při syntéze sloučenin obecného vzorce I, tvoří sloučeniny obecného vzorce III



kde

Z¹⁰⁰ představuje methylskupinu, BOC, CBZ, CF₃C(O)-, Fmoc, TROC, tritylskupinu, p-toluensulfonylskupinu, skupinu CH₃C(O)- nebo benzylskupinu, která je popřípadě substituována methoxyskupinou, dimethoxyskupinou nebo nitroskupinou;

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2, přičemž však w a n nemohou současně představovat číslo 0;

R^1 představuje vodík, skupinu $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OX}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{X}^6$, $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, $-(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$, $-(\text{CH}_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(\text{CH}_2)_q\text{Y}^1$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-(\text{CH}_2)_q\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_t\text{A}^1$ nebo $-(\text{CH}_2)_q\text{Y}^1-(\text{CH}_2)_t$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

Y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $\text{S}(\text{O})_m$, $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)-$ nebo $-\text{OC}(\text{O})-$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

uvedená skupina $(\text{CH}_2)_q$ a $(\text{CH}_2)_t$ je každá popřípadě substituována hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1

až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S(O)}_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou, 1 až 3 atomy fluoru nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-\text{C(O)OX}^6$, $-\text{C(O)N(X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N(X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{S(O)}_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{C(O)A}^1$, $-\text{C(O)(X}^6)$, CF_3 , CN nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasycený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

příčemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován na jednom, nebo pokud A^1 představuje bicyklický kruhový systém, na jednom nebo obou kruzích, až třemi substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-C(O)OX^6$, oxo-skupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylen-dioxyskupinu, skupinu $-N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)C(O)(X^6)$, $-SO_2N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)SO_2$ -fenyl, $-N(X^6)SO_2X^6$, $-CONX^{11}X^{12}$, $-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6SO_2X^{12}$, $-NX^6CONX^{11}X^{12}$, $-NX^6-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6C(O)X^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylen-dioxyskupinou, potom může být substituován pouze jednou methylen-dioxyskupinou; kde

X^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^{11} je popřípadě nezávisle substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

x^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když x^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

x^{11} a x^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, kyslík, $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$; a

r při každém svém výskytu představuje nezávisle číslo 1, 2 nebo 3;

x^2 při každém svém výskytu představuje nezávisle vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^2 jsou popřípadě nezávisle substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1 až 3 skupinami OX^3 ;

x^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

x^6 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až

6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^6 jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou CONH_2 , $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

když jsou dvě skupiny X^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou obě tyto alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

X^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

přičemž však

X^6 a X^{12} nepředstavuje atom vodíku, když je připojen ke zbytkům $\text{C}(\text{O})$ nebo SO_2 ve skupinách $\text{C}(\text{O})X^6$, $\text{C}(\text{O})X^{12}$, SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^2 představuje vodík, potom R^1 nepředstavuje skupinu $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl;

když R^2 představuje vodík a R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu BOC;

když R^2 představuje vodík a R^1 představuje 2-cyklohex-1-enyl, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu BOC;

když R^2 představuje vodík a R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu BOC; a

když R^2 představuje fenylskupinu a R^1 skupinu $-\text{CH}_3$, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$,

jejich racemické-diastereomerní směsi a optické isomery.

Meziprodukty obecného vzorce III, jimž se dává přednost, tvoří "skupinu CC". Do této skupiny CC spadají sloučeniny obecného vzorce III, kde w představuje číslo 0 nebo 1; n představuje číslo 1; Z^{100} představuje skupinu BOC, methylskupinu, benzylskupinu nebo skupinu CBZ; R^1 představuje vodík, skupinu $-(\text{CH}_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(\text{CH}_2)_t-A^1$ nebo alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy fluoru a A^1 uvedený v definici R^1 je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, methoxy, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, fenylskupinu nebo skupinu -alkylfenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž alkylové a fenylové skupiny jsou popřípadě

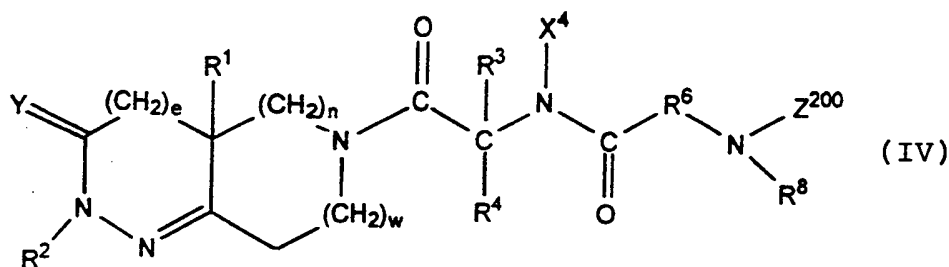
10.02.99

substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, CF_3 , hydroxy a methoxy.

Sloučeniny ze skupiny CC, kterým se dává větší přednost, tvoří "skupinu DD". Do této skupiny tedy spadají sloučeniny ze skupiny CC, kde Z^{100} představuje skupinu BOC; w představuje číslo 1; e představuje číslo 0; R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -pyridyl, $-\text{CH}_2$ -thiazolyl nebo $-\text{CH}_2$ -fenyl popřípadě substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor a chlor; a R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, přičemž alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku a fenylskupina v definici R^2 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, hydroxyskupinu a methoxyskupinu.

Ze sloučenin ze skupiny DD se přednost dává diastereomerní směsi sloučenin, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl a R^2 představuje methylskupinu nebo vodík a zvláštní přednost se dává odděleným 3a-(R) a 3a-(S) isomerům.

Další skupinu meziproduktů, které jsou užitečné při syntéze sloučenin obecného vzorce I, tvoří sloučeniny obecného vzorce IV



kde

Z^{200} představuje t-BOC, CBZ, $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})-$, Fmoc, TROC, tritylskupinu, p-toluensulfonylskupinu nebo benzylskupinu, která je popřípadě substituována

methoxyskupinou, dimethoxyskupinou nebo nitro-
skupinou;

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2,
přičemž však w a n nemohou současně představovat
číslo 0;

Y představuje kyslík nebo síru;

R^1 představuje vodík, skupinu $-CN$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)X^6$,
 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)(CH_2)_t A^1$, $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2(CH_2)_t A^1$,
 $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2X^6$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)N(X^6)(CH_2)_t A^1$,
 $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q C(O)N(X^6)(X^6)$,
 $-(CH_2)_q C(O)N(X^6)(CH_2)_t A^1$, $-(CH_2)_q C(O)OX^6$,
 $-(CH_2)_q C(O)O(CH_2)_t A^1$, $-(CH_2)_q OX^6$, $-(CH_2)_q OC(O)X^6$,
 $-(CH_2)_q OC(O)(CH_2)_t A^1$, $-(CH_2)_q OC(O)N(X^6)(CH_2)_t A^1$,
 $-(CH_2)_q OC(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q C(O)X^6$, $-(CH_2)_q C(O)-$
 $(CH_2)_t A^1$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)OX^6$, $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2N-$
 $(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q S(O)_m X^6$, $-(CH_2)_q S(O)_m (CH_2)_t A^1$,
alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, $-(CH_2)_t A^1$,
 $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku
v cykloalkylové části, $-(CH_2)_q Y^1$ -alkyl s 1 až 6
atomy uhlíku v alkylové části, $-(CH_2)_q Y^1-(CH_2)_t A^1$
nebo $-(CH_2)_q Y^1-(CH_2)_t$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy
uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny
a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě
substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy
uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m-$
alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CO_2$ -alkylesterovou
skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,
1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy
fluoru;

10.02.99

y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $S(O)_m$,
 $-C(O)NX^6$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N(X^6)C(O)-$,
 $-C(O)NX^6-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)N(X^6)-$ nebo
 $-OC(O)-$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

uvedená skupina $(CH_2)_q$ a $(CH_2)_t$ je každá popřípadě
substituována 1 až 3 atomy fluoru, 1 nebo 2 alkyl-
skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou,
alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxysku-
pinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy
uhlíku, skupinou $-CO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku
v alkylové části nebo 1H-tetrazol-5-ylskupinou;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy
uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy
uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cyklo-
alkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy
uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž
alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou
popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou
 $-C(O)OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)(X^6)$, $-S(O)_m$ -alkyl s
1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN
nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

R^3 představuje skupinu A^1 , alkylskupinu s 1 až 10
atomy uhlíku, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 6 atomy
uhlíku v alkylové části, skupinu -alkylcykloalkyl
s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy
uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- X^1 -
alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových
části, -alkyl- X^1 -alkyl- A^1 s 1 až 5 atomy uhlíku

10.02.99

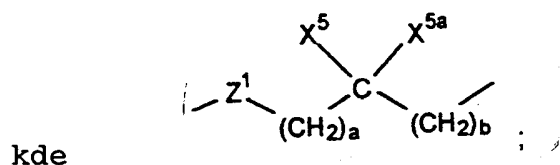
v první a 0 až 5 atomy uhlíku ve druhé alkylové části nebo skupinu -alkyl- X^1 -alkylcykloalkyl s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny v definici R^3 jsou popřípadě substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-C(O)OX^3$, 1, 2, 3, 4 nebo 5 halogeny nebo 1, 2 nebo 3 skupinami OX^3 ;

X^1 představuje kyslík, skupinu $S(O)_m$,
 $-N(X^2)C(O)-$, $-C(O)N(X^2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$,
 $-CX^2=CX^2-$, $-N(X^2)C(O)O-$, $OC(O)N(X^2)-$ nebo
 $-C\equiv C-$;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^4 brán dohromady s R^3 a atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, zčásti nebo zcela nasycený čtyř- až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, který obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

X^4 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo X^4 brán dohromady s R^4 spolu s atomem dusíku, k němuž je X^4 připojen a atomem uhlíku, k němuž je připojen R^4 , tvoří pěti- až sedmičlenný kruh;

R^6 představuje vazbu nebo skupinu obecného vzorce



a a b představuje každý nezávisle 0, 1, 2 nebo 3;

X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, tri-
fluormethylskupinu, skupinu A^1 nebo popřípadě
substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy
uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná
alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v defini-
ci X^5 a X^{5a} je popřípadě substituována sub-
stituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího
 A^1 , $-OX^2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
 $-C(O)OX^2$, cykloalkyl- skupinu se 3 až 7 atomy
uhlíku, $-N(X^2)(X^2)$ a $-C(O)N(X^2)(X^2)$;
nebo atom uhlíku nesoucí X^5 a X^{5a} tvoří
alkylenový můstek s atomem dusíku nesoucím
 Z^{200} a R^8 , přičemž tento alkylenový můstek
obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku s tou podmínkou,
že na uhlíkovém atomu může být substituentem
 X^5 nebo X^{5a} , nikoliv však oba současně, a na
dusíkovém atomu může být substituentem Z^{200}
nebo R^8 , nikoliv však oba současně,
nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} spolu s atomem
uhlíku, k němuž jsou připojeny tvoří zčásti
nebo zcela nasycený tří- až sedmičlenný kruh
nebo zčásti nebo zcela nasycený čtyř- až
osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy
nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího
kyslík, síru a dusík;
nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} spolu s atomem
uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří bi-

cyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasyčenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

Z^1 představuje vazbu, kyslík nebo skupinu $N-X^2$, přičemž když a a b představují oba číslo 0, potom Z^1 nepředstavuje skupinu $N-X^2$ nebo kyslík;

R^8 představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici R^8 je popřípadě nezávisle substituována skupinou A^1 , $-C(O)O$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 atomy halogenu, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 skupinami $-O-C(O)$ -alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1 až 3 alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasyčený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4

heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasyčenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

příčemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován v jednom nebo popřípadě obou kruzích - pokud A^1 představuje bicyklický kruhový systém - až 3 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-C(O)OX^6$, oxoskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylenedioxy skupinu, skupinu $-N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)C(O)(X^6)$, $-SO_2N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)SO_2$ -fenyl, $-N(X^6)SO_2X^6$, $-CONX^{11}X^{12}$, $-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6SO_2X^{12}$, $-NX^6CONX^{11}X^{12}$, $-NX^6-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6C(O)X^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylenedioxy skupinou, potom může být substituován pouze jednou methylenedioxy skupinou; kde

X^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^{11} je popřípadě nezávisle substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části,

skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

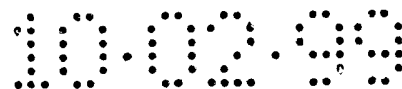
X^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když X^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

X^{11} a X^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, kyslík, $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$; a

r při každém svém výskytu představuje nezávisle číslo 1, 2 nebo 3;

X^2 při každém svém výskytu představuje nezávisle vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^2 jsou popřípadě nezávisle substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1 až 3 skupinami OX^3 ;



- x^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- x^6 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^6 jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou CONH_2 , $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo
- když jsou dvě skupiny x^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou tyto dvě alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;
- x^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a
- m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž však

x^6 a x^{12} nepředstavuje atom vodíku, když je připojen ke zbytkům $C(O)$ nebo SO_2 ve skupinách $C(O)x^6$, $C(O)x^{12}$, SO_2x^6 nebo SO_2x^{12} ; a

když R^6 představuje vazbu, potom L představuje skupinu $N(X^2)$ a r při každém svém výskytu v definici $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ představuje číslo 2 nebo 3;

jejich racemické-diastereomerní směsi a optické isomery.

Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce IV, kde e představuje číslo 0; Y představuje kyslík; R^1 představuje skupinu $-CH_2$ -fenyl; R^2 představuje methylskupinu nebo vodík; n představuje číslo 1; w představuje číslo 1; R^3 představuje skupinu $-CH_2-O-CH_2$ -fenyl; R^4 představuje vodík; x^4 představuje vodík; R^6 představuje skupinu $-C(CH_3)_2-$; Z^{200} představuje skupinu BOC a R^8 představuje vodík.

Předmětem vynálezu je dále:

způsob zvyšování hladiny endogenního růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha, při němž se člověku nebo jinému živočichu podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I;

farmaceutická kompozice pro zvyšování endogenní produkce nebo uvolňování růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha, která obsahuje inertní nosič a účinné množství sloučeniny obecného vzorce I;

farmaceutická kompozice pro zvyšování endogenní produkce nebo uvolňování růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha, která obsahuje inertní nosič, účinné

množství sloučeniny obecného vzorce I a další sekretatog růstového hormonu, jako GHRP-6, Hexarelin, GHRP-1, IGF-1, IGF-2, B-HT920 nebo faktor uvolňování růstového hormonu (GRF) nebo jeho analog;

způsob léčení nebo prevence osteoporosy, při němž se člověku nebo jinému živočichu, který takovou léčbu nebo prevenci potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro léčbu nebo prevenci osteoporosy;

způsob léčení nebo prevence osteoporosy, při němž se člověku nebo jinému živočichu trpícímu osteoporosou, podává kombinace bisfosfonátové sloučeniny, jako je alendronát, zvláště přednostně bisfosfonátová sloučenina ibandronát, a sloučeniny obecného vzorce I;

způsob léčení nebo prevence osteoporosy, při němž se člověku nebo jinému živočichu trpícímu osteoporosou podává kombinace estrogenu nebo Premarin^(R) a sloučeniny obecného vzorce I a popřípadě progesteronu;

způsob zvyšování hladiny IGF-1 u IGF-1 deficientních lidí nebo jiných živočichů, při němž se člověku nebo jinému živočichu trpícímu nedostatkem IGF-1 podává sloučenina obecného vzorce I;

způsob léčení osteoporosy, při němž se člověku nebo jinému živočichu trpícímu osteoporosou podává kombinace agonisty nebo antagonisty estrogenu, jako je tamoxifen, droloxifen, raloxifen a idoxifen a sloučeniny obecného vzorce I;

zvláště přednostní způsob léčení osteoporosy, při němž se člověku nebo jinému živočichu trpícímu osteoporosou podává kombinace agonisty nebo antagonisty estrogenu,

10.02.99

jako je

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-
tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol; nebo

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-
tetrahydroisochinolin;

a sloučeniny obecného vzorce I;

způsob léčby osteoporosy, při němž se člověku nebo
jinému živočichu trpícímu osteoporosou podává kombinace
kalcitoninu a sloučeniny obecného vzorce I;

způsob zvyšování svalové hmoty, při němž se člověku
nebo jinému živočichu, který takové ošetření potřebuje,
podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro
podporu uvolňování endogenního růstového hormonu; a

způsob podporování růstu u dětí s nedostatkem
růstového hormonu, při němž se dětem s nedostatkem růstového
hormonu podává sloučenina obecného vzorce I účinná pro
podporu uvolňování endogenního růstového hormonu.

Předmětem vynálezu je dále způsob léčby nebo prevence chorob nebo stavů, které je možno léčit nebo jim předcházet růstovým hormonem, při němž se člověku nebo jinému živočichu, který takové léčení nebo prevenci potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro podporu uvolňování endogenního růstového hormonu.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu způsob léčení nebo prevence kongestivního srdečního selhání, slabosti spojené se stárnutím a obezity, při němž se člověku nebo jinému živočichu, který takové léčení nebo prevence potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro podporu uvolňování endogenního růstového hormonu; při tomto způsobu je chorobou nebo stavem, který má být léčen nebo kterému má být zabráněno, přednostně kongestivní srdeční selhání nebo slabost spojená se stárnutím.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu způsob urychlování hojení zlomenin kostí, zmírňování katabolismu proteinů, jako odpovědi na závažné operace, snižování kachexie a ztráty proteinů následkem chronického onemocnění, jako je AIDS a rakovina, urychlování hojení ran a urychlování zotavení u pacientů s popáleninami nebo pacientů, kteří prodělali závažný chirurgický zásah, při němž se člověku nebo jinému živočichu, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro podporu uvolňování endogenního růstového hormonu; tohoto způsobu se přednostně používá pro urychlování hojení zlomenin kostí nebo pro urychlování zotavení pacientů, kteří prodělali závažný chirurgický zásah.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu způsob zvyšování svalové síly, pohyblivosti, udržování tloušťky kůže, metabolické homeostázy a renální homeostázy, při němž

se člověku nebo jinému živočichu, který takové léčení potřebuje, podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro podporu uvolňování endogenního růstového hormonu.

Sloučeniny podle vynálezu, které podporují uvolňování růstového hormonu, jsou stabilní za různých fyziologických podmínek, a mohou být podávány parenterálně, nasálně nebo orálně.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že určité substituenty uvedené v tomto popisu mohou mít v kombinaci s dalšími takovými substituenty nebo heteroatomy ve sloučenině sníženou chemickou stabilitu. Sloučeninám se sníženou chemickou stabilitou se nedává přednost.

Obecně je sloučeniny obecného vzorce I možno připravovat způsoby, které zahrnují postupy, jež jsou v oboru preparativní chemie známy. Některé způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I tvoří další aspekt tohoto vynálezu a jsou znázorněny v následujících reakčních schemech.

Dále je uvedeno objasnění některých pojmů, kterých se používá ve výše uvedených strukturních vzorcích a dalším textu (pokud zde však není uvedeno jinak).

Pod pojmem "alkyl" se rozumí alkylskupiny o uvedené délce s konfigurací přímou nebo rozvětvenou, které mohou popřípadě obsahovat dvojné nebo trojné vazby. Jako příklady takových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, allyl, ethinyl, propenyl, butadienyl, hexenyl apod.

Pokud se v definici vyskytuje alkyl s 0 atomy uhlíku, rozumí se pod tímto pojmem jednoduchá kovalentní vazba.

Pod pojmem "alkoxy" se rozumí alkoxy skupiny o uvedené délce s konfigurací přímou nebo rozvětvenou, které popřípadě mohou obsahovat dvojné nebo trojné vazby. Jako příklady takových skupin je možno uvést methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, terc.butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy, isohexoxy, allyloxy, 2-propinyloxy, isobutenyloxy, hexenyloxy apod.

Pod pojmem "halogen" se rozumí atom halogenu, tedy fluoru, chloru, bromu a jodu.

Pod pojmem "halogenovaná alkylskupina" se rozumí alkylskupina definovaná výše, která je substitutována jedním nebo více atomy halogenu, jak jsou definovány výše.

Pod pojmem "halogenovaná cykloalkylskupina" se rozumí cykloalkylskupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu, jak jsou definovány výše.

Pod pojmem "aryl" se rozumí fenylskupina a naftylskupina a aromatické pěti- a šestičlenné kruhy s 1 až 4 heteroatomy nebo kondenzované pěti- nebo šestičlenné bicyklické kruhy obsahující 1 až 4 heteroatomy dusíku, síry nebo kyslíku. Jako příklady takových heterocyklických aromatických kruhů je možno uvést pyridin, thiofen (známý také jako thienyl), furan, benzothiofen, tetrazol, indol, N-methylindol, dihydroindol, indazol, N-formylindol, benzimidazol, thiazol, pyrimidin a thiadiazol.

Odborníku v tomto oboru bude zřejmé, že určité kombinace substituentů obsahujících heteroatomy, které jsou

uvedeny v tomto popisu, definují sloučeniny, jež budou za fyziologických podmínek méně stabilní (například sloučeniny obsahující acetalové nebo aminorové vazby). Takovým sloučeninám se dává menší přednost.

Pod označením "proléčiva" se rozumějí sloučeniny, které jsou prekursory léčiv, jež po podání uvolní léčivo in vivo prostřednictvím některého chemického nebo fyziologického procesu (proléčivo se například může při uvedení na fyziologickou hodnotu pH převést na požadovanou léčivovou formu). Proléčiva mohou například štěpením uvolnit odpovídající volnou kyselinu a jako neomezující příklady takových hydrolyzovatelných esterotvorných zbytků ve sloučeninách podle vynálezu je možno uvést substituenty karboxylové kyseliny (například případy, kdy R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_qC(O)_2X^6$, kde X^6 představuje vodík, nebo R^2 nebo A^1 obsahují zbytky karboxylové kyseliny), kde volný atom vodíku je v karboxyskupině nahrazen alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxymethylskupinou se 2 až 12 atomy uhlíku, 1-(alkanoyloxy)ethylskupinou se 4 až 9 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylskupinou s 5 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxymethylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-(alkoxykarbonyloxy)ethylskupinou se 4 až 7 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkoxykarbonyloxy)ethylskupinou s 5 až 8 atomy uhlíku, N-(alkoxykarbonyl)aminomethylskupinou se 3 až 9 atomy uhlíku, 1-(N-(alkoxykarbonyl)amino)ethylskupinou se 4 až 10 atomy uhlíku, 3-ftalidylskupinou, 4-krotonolaktonylskupinou, gamma-butyrolakton-4-ylskupinou, di-N,N-alkylaminoalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z prvních dvou alkylových částí a 2 až 3 atomy uhlíku ve zbývajících alkylové části (jako je β -dimethylaminoethylskupina), karbamoylalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, piperidinoskupinou,

pyrrolidinoskupinou nebo morfolinoalkylskupinou se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.

Jako další příklady proléčiv je možno uvést sloučeniny uvolňující alkohol obecného vzorce I. V takových proléčivech je volný atom vodíku hydroxylového substituentu (například ve sloučeninách, kde R^1 obsahuje hydroxyskupinu) nahrazen alkanoyloxymethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové části, 1-(alkanoyloxy)ethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové části, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové části, alkoxykarbonyloxymethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, N-alkoxykarbonylaminomethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, sukcinoylskupinou, alkanoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, α -aminoalkanoylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylacetylskupinou a α -aminoacylskupinou nebo α -aminoacyl- α -aminoacylskupinou, kde každý α -aminoacylový zbytek je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího zbytky přírodních L-aminokyselin vyskytující se v proteinech, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalkyl)_2$ s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a glykosylskupinu (tj. zbytek vzniklý odstraněním hydroxyskupiny z hemiacetalu sacharidu).

Proléčiva sloučenin podle vynálezu, v nichž je karboxyskupina v karboxylové kyselině obecného vzorce I nahrazena skupinou esteru, je možno připravovat tak, že se nechá reagovat karboxylová kyselina s vhodným alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného v inertním rozpouštědle, jako dimethylformamidu při teplotě od asi 0 do asi 100°C po dobu asi 1 až asi 24 hodin. Alternativně je kyselinu možno nechat reagovat s vhodným alkoholem, jako rozpouštědlem, za přítomnosti katalytického množství kyseliny, jako koncentrované kyseliny sírové, při teplotě od asi 20 do 120°C, přednostně při teplotě zpětného

toku, po dobu asi 1 až asi 24 hodin. Dále se tato proléčiva mohou připravovat tak, že se kyselina nechá reagovat v inertním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, za současného odstraňování vznikající vody za použití fyzikálních (například Dean Starkova odlučovače) nebo chemických (například molekulárního síta) prostředků.

Proléčiva sloučenin podle vynálezu, v nichž je alkoholová funkční skupina derivatizována na etherovou skupinu, je možno připravovat tak, že se alkohol nechá reagovat s vhodným alkylbromidem nebo jodidem za přítomnosti báze, jako uhličitanu draselného, v inertním rozpouštědle, jako dimethylformamidu, při teplotě asi 0 až asi 100°C po dobu asi 1 až asi 24 hodin. Alkanoylaminomethyl-ethery je možno získat reakcí alkoholu s bis(alkanoylamino)-methanem za přítomnosti katalytického množství kyseliny v inertním rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, způsobem popsaným v US 4 997 984. Alternativně je tyto sloučeniny možno připravovat postupy popsanými v Hoffman et al., J. Org. Chem. 1994, 59, str. 3530.

Některé z výše vysvětlených pojmů se ve shora a dále uvedených definicích obecných vzorců mohou vyskytovat více než jednou. V tomto případě jsou tyto pojmy definovány nezávisle při každém svém výskytu.

V tomto popisu a připojených patentových nárocích mají používané zkratky následující významy:

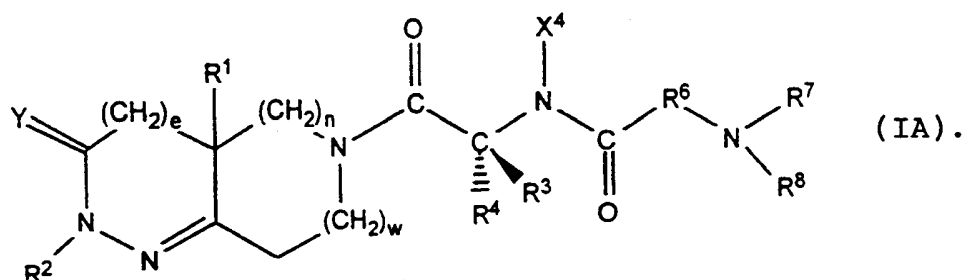
BOC	terc.butoxykarbonyl
BOP	benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)- fosfoniumhexafluorfosfát
CBZ	benzyloxykarbonyl
CDI	N,N'-karbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂	methylenchlorid

10.02.99

CHCl ₃	chloroform
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DMF	dimethylformamid
EDC	hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu
EtOAc	ethylacetát
Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
Hex	Hexan
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBT	hydrát hydroxybenzotriazolu
HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie
MS	hmotnostní spektrum
NMR	nukleární magnetická resonance
PTH	parathyroidní hormon
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TRH	hormon uvolňující thyreotropin
TROC	2,2,2-trichlorethoxykarbonyl

Všechny sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují alespoň jedno centrum asymetrie, které je v obecném vzorci I označeno hvězdičkou. V molekule mohou být přítomna další centra asymetrie, v závislosti na povaze různých substituentů v této molekule. Každé takové centrum asymetrie vede ke vzniku dvou optických isomerů. Všechny takové optické isomery, ve formě izolovaných, čistých nebo zčásti purifikovaných optických isomerů, jakož i jejich racemické nebo diastereomerní směsi spadají do rozsahu tohoto vynálezu. V případě centra asymetrie představovaného hvězdičkou, bylo zjištěno, že absolutní stereochemie účinnějšího, a tedy přednostního isomeru odpovídá obecnému vzorci IA

10.02.99



Této absolutní konfiguraci se také dává přednost u sloučenin obecného vzorce I. Pokud R⁴ představuje vodík, odpovídá prostorová konfigurace centra asymetrie konfiguraci D-aminokyseliny. Ve většině případů se tato konfigurace popisuje také jako R-konfigurace, ačkoliv to může být závislé na významech R³ a R⁴ použitých pro odvození stereochemického přiřazení R nebo S.

Sloučeniny podle vynálezu je obecně možno izolovat ve formě jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, které tyto sloučeniny tvoří s anorganickými a organickými kyselinami. Jako příklady takových kyselin je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, mravenčí, octovou, trifluoroctovou, propionovou, maleinovou, jantarovou, D-vinnou, L-vinnou, malonovou, methansulfonovou apod. Kromě toho, některé sloučeniny, jež obsahují kyselou funkční skupinu, jako karboxyskupinu, mohou být izolovány ve formě svých anorganických solí, v nichž je protion zvolen ze souboru zahrnujícího sodík, draslík, lithium, vápník, hořčík apod., jakož i ve formě solí s organickými bázemi.

Farmaceuticky vhodné soli je možno připravovat tak, že se přibližně 1 ekvivalent sloučeniny obecného vzorce I uvede do styku přibližně s 1 ekvivalentem vhodné kyseliny, jejíž sůl je požadována. Zpracování a izolace výsledné soli jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy.

Sloučeniny obecného vzorce I uvolňující růstový hormon jsou užitečné in vitro, jako jedinečný prostředek pochopení jak je sekrece růstového hormonu regulována na úrovni hypofýzy. Do tohoto aspektu spadá použití při vyhodnocování mnoha faktorů, o nichž se předpokládá, nebo je to o nich známo, že mají vliv na sekreci růstového hormonu, jako je věk, pohlaví, nutriční faktory, glukosa, aminokyseliny, mastné kyseliny, jakož i stavy hladovění a nasycení. Kromě toho je sloučenin podle vynálezu možno použít při zkoumání, jak jiné hormony modifikují aktivitu uvolňování růstového hormonu. Tak například již bylo zjištěno, že somatostatin inhibuje uvolňování růstového hormonu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno in vivo podávat živočichům, včetně člověka, za účelem uvolňování růstového hormonu. Tyto sloučeniny jsou užitečné pro léčení symptomů spojených s deficiencí růstového hormonu; pro stimulaci růstu nebo zvyšování efektivnosti výkrmu zvířat chovaných pro masnou výrobu za účelem zlepšení kvality jatečných kusů; pro zvýšení produkce mléka u mléčného skotu; pro zlepšení hojení kostí nebo ran a zlepšení vitálních funkcí orgánů. Sloučeniny podle vynálezu tím, že indukují sekreci endogenního růstového hormonu, budou měnit tělesné složení a modifikovat jiné metabolické, imunologické a vývojové procesy závislé na růstovém hormonu. Tak například je sloučeniny podle vynálezu možno podávat kuřatům, krůtám, hospodářským zvířatům (jako ovčím, vepřům, koním, hovězímu dobytku atd.), zvířecím společníkům (například psům), nebo mohou být užitečné při chovu vodních živočichů pro urychlení růstu a zlepšení poměru proteinu a tuku. Kromě toho je tyto sloučeniny možno in vivo podávat lidem jako diagnostický prostředek, kterým se přímo stanoví, zda je hypofýza schopna uvolňovat růstový hormon. Tak je například možno sloučeniny obecného vzorce I podávat in vivo dětem. Vzorky séra odebrané před a po podání sloučeniny obecného vzorce I je

možno zkoušet na růstový hormon. Porovnání množství růstového hormonu v každém vzorku je potom prostředkem pro přímé stanovení schopnosti pacientovy hypofýzy uvolňovat růstový hormon.

Předmětem vynálezu jsou tedy také farmaceutické prostředky, které jako účinnou složku zahrnují alespoň jednu ze sloučenin obecného vzorce I spolu s farmaceuticky vhodným nosičem. Farmaceutické prostředky mohou popřípadě kromě alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I dále zahrnovat anabolické činidlo nebo další sloučeninu, která vykazuje odlišnou účinnost, například permitanty antibiotického růstu nebo činidla pro léčbu osteoporosy, nebo jiné farmaceuticky účinné látky za vzniku kombinace zvyšující účinnost a minimalizující vedlejší účinky.

Jako neomezující příklady činidel podporujících růst a anabolických činidel je možno uvést TRH, PTH, diethylstilbesterol, estrogeny, β -agonisty, theofylin, anabolické steroidy, enkefaliny, prostaglandiny řady E, sloučeniny popsané v US patentu č. 3 239 345, například zeranol; sloučeniny popsané v US patentu č. 4 036 979, například sulbenox; a peptidy popsané v US patentu č. 4 411 890. Uvedené dokumenty jsou zde citovány náhradou za přenesení celého jejich obsahu do tohoto popisu.

Kombinace sekretagogů růstového hormonu podle vynálezu s jiným sekretagogem růstového hormonu, jako jsou peptidy uvolňující růstový hormon GHRP-6 a GHRP-1 popsané v US patentu č. 4 411 890 a zveřejněných mezinárodních patentových přihláškách WO 89/07110, WO 89/07111 a B-HT920, jakož i hexarelin a nově vyvinutý GHRP-2 popsané ve WO 92/04081 nebo hormon uvolňující růstový hormon (GHRH, také označovaný jako GRF) a jeho analogy nebo růstový hormon a jeho analogy nebo somatomediny včetně IFG-1 a IGF-2 nebo μ -adrenergické

agonisty, jako klonidin, nebo serotoninové 5HT_{1D} agonisty, jako sumitriptan, nebo činidla inhibující somatostatín nebo jeho uvolňování, jako fysostigmin a pyridostigmin, jsou užitečné pro zvyšování endogenních hladin růstového hormonu u savců. Kombinace sekretagogů růstového hormonu podle vynálezu s GRF vykazují synergický účinek na zvýšení endogenního růstového hormonu.

Jak je dobře známo odborníkům v tomto oboru, známá a potenciální použití růstového hormonu jsou různá a rozmanitá [viz "Human Growth Hormone", Strobel and Thomas, Pharmacological Reviews, 45, str. 1 až 34 (1994); T. Rosen et al., Horm. Res., 1995, 43, str. 93 až 99; M. Degerblad et al., European Journal of Endocrinology, 1995, 133, str. 180 až 188; J. O. Jorgensen, European Journal of Endocrinology, 1994, 130, str. 224 až 228; K. C. Copeland et al., Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, sv. 78 č. 5; str. 1040 až 1047; J. A. Aloji et al., Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, sv. 79 č. 4, str. 943 až 949; F. Cordido et al., Metab. Clin. Exp., (1995), 44(6), str. 745 až 748; K. M. Fairhall et al., J. Endocrinol., (1995), 145(3), str. 417 až 426; R. M. Frieboes et al., Neuroendocrinology (1995), 61(5), str. 584 až 589, a M. Llovera et al., Int. J. Cancer (1995), 61(1), str. 138 až 141]. Podávání sloučeniny podle vynálezu za účelem stimulace uvolňování endogenního růstového hormonu tedy může mít stejné účinky nebo použití jako růstový hormon samotný. Jako příklady různých použití růstového hormonu je možno uvést: stimulaci uvolňování růstového hormonu u starších osob; léčení dospělých s nedostatkem růstového hormonu; prevenci katabolických vedlejších účinků glukokortikoidů, léčení osteoporosy, stimulaci imunitního systému, urychlování hojení ran, urychlování hojení zlomenin, léčbu opožděného růstu, léčbu městnavého srdečního selhání, jak je to popsáno v PCT publikaci WO 95/28173 a WO 95/28174 (způsob zkoušení

sekretatogů růstového hormonu na účinnost při léčení městnavého srdečního selhání je například popsán v R. Yang et al., Circulation, sv. 92, č. 2, str. 262, 1995), léčení akutního nebo chronického selhání ledvin nebo renální insuficience, léčení malého vzrůstu, včetně případů dětí s nedostatkem růstového hormonu, léčení malého vzrůstu spojeného s chronickým onemocněním, léčení obesity, léčení růstové retardace spojené s Praderovým-Williho syndromem a Turnerovým syndromem; urychlení zotavení a zkracování hospitalizace pacientů s popáleninami nebo pacientů po velkých chirurgických výkonech, jako po operacích gastrointestinálního traktu; léčbu retardace nitroděložního růstu, dysplasie skeletu, hyperkortizonismu a Cushingova syndromu; náhradu růstového hormonu u stresovaných pacientů; léčbu osteochondrodysplasie, Noonanova syndromu, poruch spánku; léčbu Alzheimerovy choroby; léčbu opožděného hojení ran; léčení psychosociální deprivace; léčbu pulmonárních poruch a závislosti na ventilaci; zmírňování protein-katabolické odpovědi po velkých operacích; léčbu malosorpčních syndromů, snižování kachexie a ztráty proteinů vlivem chronických onemocnění, jako je rakovina nebo AIDS; urychlování hmotnostního přírůstku a přírůstku proteinů u pacientů na TPN (úplné parenterální výživě); léčení hyperinsulinemie, včetně nesidioblastosy; adjuvantní léčení pro indukci ovulace a prevenci nebo léčení gastrických nebo duodenálních vředů; stimulace vývoje brzlíku a prevence ochabnutí funkcí brzlíku spojeného s věkem; přídatné léčení chronicky hemodialyzovaných pacientů; léčení imunosupresivních pacientů a posílení protilátkové odpovědi po očkování; zlepšování svalové síly, zvyšování svalové hmoty, mobility, udržování tloušťky kůže, metabolické homeostázy a renální homeostázy u starších osob s chatrným zdravím; stimulaci osteoblastů, přestavby kostí a růstu chrupavky; léčení neurologických chorob, jako periferní neuropathie a neuropathie indukované léky, Guillian-Barreho syndromu, amyotrofické laterální sklerosy, roztrou-

šené sklerosy, cerebrovaskulárních příhod a demyelinizačních chorob; stimulaci imunitního systému a poruch vyvolaných stárnutím u zvířecích společníků; použití jako růstového promotant u skotu; a stimulaci růstu vlny u ovcí.

Odborníkům v tomto oboru je známo, že existují četné sloučeniny, jichž se nyní používá ve snaze léčit výše jmenované choroby nebo indikace. Kombinace těchto terapeutických činidel, z nichž jsou některé rovněž uvedeny výše, s růstovým promotantem, vykazují anabolické a žádoucí vlastnosti těchto různých terapeutických činidel. Terapeutická činidla a sekretatogy růstového hormonu podle vynálezu mohou být u těchto kombinací podávány nezávisle a postupně nebo podávány současně v dávkových rozmezích od jedné setiny do jednonásobku úrovně dávky, která je účinná, jsou-li tyto sloučeniny a sekretagogy použity jednotlivě. Kombinovanou terapii při inhibici resorpce kostí, prevenci osteoporosy, snížení lomivosti kostí, zlepšení hojení zlomenin kostí, stimulaci tvorby kostí a zvýšení minerální hustoty kostí je možno provádět za použití kombinace bisfosfonátů a sekretagogů růstového hormonu podle tohoto vynálezu (diskuse o kombinální terapii za použití bisfosfonátů a sekretagogů růstového hormonu viz PCT publikaci WO 95/11029). Použití bisfosfonátů pro tyto účely je například popsáno v Hamdy, N. A. T., Role of Biphosphonates in Metabolic Bone Diseases, Trends in Endocrinol. Metab., 1993, 4, str. 19 až 25. Jako neomezující příklady takto účinných bisfosfonátů je možno uvést alendronát, tiludronát, dimethyl-APD, risedronát, etidronát, YM-175, klodronát, pamidronát a BM-210995 (ibandronát). V závislosti na jejich účinnosti se pacientům pro dosažení účinné léčby osteoporosy orálně podává bisfosfonát v dávkách od 0,1 mg do 5 g/den a sekretagog růstového faktoru podle vynálezu v dávkách 0,01 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být kombinovány se savčími agonisty/antagonisty estrogenu. V kombinacích podle vynálezu je možno jako druhé sloučeniny použít jakéhokoliv agonisty/antagonisty estrogenu. Pod pojmem "agonista/antagonista estrogenu" se rozumí sloučeniny, které se vážou k receptorům estrogenu, inhibují kostní změny a zabraňují ztrátě kostní hmoty. Konkrétně se pod pojmem "agonisté estrogenu" rozumějí chemické sloučeniny, které jsou schopny se vázat k receptorovým místům estrogenu v savčích tkáních a napodobují účinek estrogenu v jedné nebo více tkáních. Pod pojmem "antagonisté estrogenu" se zde rozumí chemické sloučeniny, které jsou schopny se vázat k receptorovým místům estrogenu v savčích tkáních a blokovat účinek estrogenu v jedné nebo více tkáních. Takové účinky odborník v tomto oboru snadno stanoví za použití standardních zkoušek, jako jsou zkoušky vazby k receptoru estrogenu, standardní metody histomorfometrie a densitometrie kostí (viz Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, str. 1 až 74; Grier S. J. et al., The Use of Dual Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50 až 62; Wahner H. W. a Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice, Martin Dunitz Ltd., London 1994, str. 1 až 296). Dále jsou uvedeny různé takové sloučeniny. Odborníku v tomto oboru jsou však známy i jiné agonisty/antagonisty estrogenu. Přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je droloxifen ((E)-3-[1-[4-[2-dimethylamino)ethoxy]-fenyl]-2-fenyl-1-butenyl]fenol) a příbuzné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu č. 5 047 431.

Jiným přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je tamoxifen ((Z)-2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]-N,N-dimethylethanamin-2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylát (1:1)) a podobné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu

č. 4 536 516. Jinou příbuznou sloučeninou je 4-hydroxytamoxifen, který je popsán v US patentu 4 623 600.

Dalším přednostním agonistou/antagonistou estrogenu je raloxifen ([6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]fenyl]methanon hydrochlorid) a podobné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu č. 4 418 068.

Dalším agonistou/antagonistou estrogenu, jemuž se dává přednost, je idoxifen (1-[4-[[1-(4-jodfenyl)-2-fenyl-1-butenyl]fenoxy]ethyl]pyrrolidin) a jemu podobné sloučeniny, které jsou popsány v US patentu č. 4 839 155.

Ještě dalšími přednostními agonisty/antagonisty estrogenu jsou sloučeniny popsané v US patentu č. 5 552 412. Z těchto sloučenin se zvláštní přednost dává

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu a

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu.

10.02.99

Další agonisty/antagonisty estrogenu, deriváty 2-fenyl-3-aroylbenzothiofenu a 2-fenyl-3-aroylbenzothiofen-1-oxidu, jsou popsány v US patentu č. 4 133 814.

V následujících odstavcích jsou uvedena přednostní rozmezí dávek pro různá antiresorpční činidla.

Množství antiresorpčního činidla, kterého má být použito, se stanoví na základě jeho účinnosti jako činidla inhibujícího úbytek kosti. Tato účinnost se stanoví pomocí individuální farmakokinetiky jednotlivých sloučenin a jejich minimální a maximální účinné dávky při inhibici úbytku kosti za použití výše uvedených protokolů.

Obecně je účinná denní dávka agonistů/antagonistů při použití podle vynálezu, například pro léčbu osteoporosy, (pokud se jich používá v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu) v rozmezí od 0,01 do 200, přednostně od 0,5 do 100 mg/kg.

Konkrétně účinná denní dávka droloxifenu leží v rozmezí od 0,1 do 40, přednostně od 0,1 do 5 mg/kg.

Účinná denní dávka raloxifenu leží konkrétně v rozmezí od 0,1 do 100, přednostně od 0,1 do 10 mg/kg.

Účinná denní dávka tamoxifenu leží konkrétně v rozmezí od 0,1 do 100, přednostně od 0,1 do 5 mg/kg.

Konkrétně denní účinná dávka
cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;
(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-olu a

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu

leží v rozmezí od 0,0001 do 100, přednostně od 0,001 do 10 mg/kg.

Účinná denní dávka 4-hydroxytamoxifenu leží v rozmezí od 0,0001 do 100, přednostně od 0,001 do 10 mg/kg.

Sloučeniny schopné stimulovat sekreci růstového hormonu u kultur buněk potkaní hypofýzy je možno identifikovat za použití následujícího protokolu. Tato zkouška je také užitečná pro porovnání se standardy při stanovování úrovně dávky. Buňky se izolují z podvěsků mozkových šestitýdenních samců potkana Wistar. Po dekapitaci se přední laloky hypofýzy umístí do chladného sterilního Hankova vyváženého solného roztoku, který neobsahuje vápník a hořčík (HBSS). Tkáň se jemně rozmělní, poté podrobí dvěma cyklům mechanicky podporované enzymatické dispergace za použití bakteriální proteasy (EC 3.4.24.4, Sigma P-6141) v HBSS o koncentraci 10 jednotek/ml. Směs tkáně a enzymu se míchá v rotující nádobě při frekvenci otáčení 30 min^{-1} v atmosféře 5% oxidu uhličitého při asi 37°C po dobu asi 30 minut, po asi 15 minutách a asi 30 minutách ručně trituruje za použití 10ml pipety. Výsledná směs se asi 5 minut centrifuguje při

200 xg. K supernatantu se přidá koňské sérum, aby se neutralizoval nadbytek proteasy. Peleta se resuspenduje v čerstvé protease a vzniklá suspenze se za výše uvedených podmínek přibližně 30 minut míchá a ručně trituruje, na závěr jehlou o velikosti 28. Přidá se znovu koňské sérum, načež se buňky z obou výluhů spojí, peletizují (200 x g po dobu asi 15 minut), promyjí, resuspendují v kultivačním médiu a spočítají. Buňky se navzorkují v množství asi $6,0$ až $6,5 \times 10^4$ buněk/cm² do 48-jamkových misek Costar a 3 až 4 dny kultivují v Dulbeccem modifikovaném Eaglově médiu (D-MEM) doplněném 4,5 g/litr glukosy, 10% koňským sérem, 2,5% fetálním hovězím sérem, 1% neesenciálními aminokyselinami, 100 U/ml nystatinu a 50 mg/ml gentamycinsulfátu a poté zkoušejí na sekreci růstového hormonu.

Těsně před zkouškou se kultivační jamky dvakrát promyjí a poté ekvilibrují asi 30 minut v uvolňovacím médiu (D-MEM purfovaném 25mM Hepes, pH 7,4 a obsahujícím 0,5% hovězí sérový albumin, při 37°C). Zkoušené sloučeniny se rozpustí v dimethylsulfoxidu a roztok se zředí předebrátým uvolňovacím médiem. Zkoušky se provádějí se čtyřmi replikacemi. Zkouška se zahájí přidávkou 0,5 ml uvolňovacího média (obsahujícího vehikulum nebo zkoušenou sloučeninu) do každé kultivační jamky. Inkubace se provádí při asi 37°C po dobu asi 15 minut a ukončí se odstraněním kultivačního média, které se centrifuguje při 2000 x g po dobu asi 15 minut, aby se odstranil buněčný materiál. Koncentrace potkaního růstového hormonu v supernatantu se stanoví pomocí standardního protokolu radioimunoeseje za použití referenčních vzorků potkaního růstového hormonu (NIDDK-rGH-RP-2) a potkaního antiséra růstového hormonu vypěstovaného v opicích (NIDDK-anti-rGH-S-5) získaného od Dr. A. Parlowa (Harbor-UCLA Medical Center, Torrence, CA, USA). Další potkaní růstový hormon (1,5 jednotky/mg, č. G2414, Scripps, Labs, San Diego, CA, USA) se joduje na specifickou aktivitu

přibližně 30 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ za použití metody s chloraminem T, jako značkou. Imunokomplexy se získají přidavkem koziho antiséra k opičímu IgG (Organon Teknika, Durham, NC, USA) a polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 10 000 až 20 000 do konečné koncentrace 4,3%; izolace se provádí centrifugací. Tato zkouška má rozmezí pracovních parametrů 0,08 až 2,5 μg potkaního růstového hormonu na zkumavku nad základními hladinami. Účinné sloučeniny typicky stimulují uvolňování růstového hormonu více než 1,4krát. Odkaz: Cheng K., Chan W.-S., Barreto Jr. A., Convey E. M., Smith R. G., 1989.

Zkouška exogenně stimulovaného uvolňování růstového hormonu u potkanů po intravenosním podání zkoušené sloučeniny

Samice potkana Sprague-Dawley o stáří 21 dnů (Charles River Laboratory, Wilmington, MA, USA) se nechají aklimatizovat na místní podmínky vivária (24°C, s cyklem 12 hodin osvitů a 12 hodin tmy) po dobu asi 1 týdne před zkoušením. Všem potkanům se ponechá přístup k vodě a peletizované potravě dostupné na trhu (Agway Country Food, Syracuse, NY, USA) ad libitum. Zkoušky se provádějí v souladu se směrnicí NIH o péči a používání laboratorních zvířat.

V den zkoušky se zkoušené sloučeniny rozpustí ve vehikulu obsahujícím 1% ethanol, 1mM kyselinu octovou a 0,1% hovězí sérový albumin v solném roztoku. Každá sloučenina se zkouší při $n = 3$. Potkani se zváží a anestetizují intraperitoneální injekcí sodné soli pentobarbitalu (Nembutol, 50 mg/kg tělesné hmotnosti). 14 minut po podání anestetika se pro odběr krevních vzorků naříznou konce ocasů a krev se nechá nakapat do mikrocentrifugačních zkumavek (základní krevní vzorek, přibližně 100 μl). 15 minut po podání anestetika se intravenosními injekcemi do ocasní vény podají zkoušené sloučeniny, při celkovém objemu injekce 1 ml/kg tělesné hmotnosti. Další krevní vzorky se z ocasu odeberou

5, 10 a 15 minut po podání sloučeniny. Krevní vzorky se udržují na ledu až do centrifugačního oddělení séra (1430 x g po dobu 10 minut při 10°C). Sérum se skladuje při -80°C až do stanovení růstového hormonu pomocí radioimunoeseje, jak je popsán výše a dále.

Hodnocení exogenně stimulovaného uvolňování růstového hormonu u psů po orálním podání

V den 1 pokusu se naváží vhodná dávka zkoušené sloučeniny a rozpustí ve vodě. Vždy 4 psům pro každý dávkovací režim se podají žaludeční sondou dávky o objemu 0,5 ml/kg. Vzorky krve (2 ml) se odebírají z jugulární vény přímou punkcí před podáním dávky a 0,08, 0,17, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6 a 8 hodin po podání za použití 2ml vakutainerů obsahujících lithiumheparin. Připravená plasma se až do analýzy skladuje při -20°C.

Měření psiho růstového hormonu

Koncentrace psiho růstového hormonu se stanoví pomocí standardního protokolu radioimunoeseje za použití psiho růstového hormonu (antigen pro jodaci a referenční vzorek AFP-1983B) a psiho antiséra růstového hormonu vypěstovaného v opicích (AFP-21452578) získaného od Dr. A. Parlowa (Harbor-UCLA Medical Center, Torrence, CA, USA). Značka se získá chloramin-T jodací psiho růstového hormonu na specifickou aktivitu 20 až 40 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$. Imunokomplexy se získají přidávkem kozího antiséra k opičímu IgG (Organon Teknika, Durham, NC, USA) a polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 10 000 až 20 000 do konečné koncentrace 4,3%; izolace se provádí centrifugací. Tato zkouška má rozmezí pracovních parametrů 0,08 až 2,5 μg psiho růstového hormonu na zkumavku.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu je možno podávat orálně, parenterálně (například intramuskulárními, intraperitoneálními, intravenosními nebo subkutánními injekcemi, nebo pomocí implantátů), nasálně, vaginálně, rektálně, sublinguálně nebo topicky. Za účelem získání dávkovací formy vhodné pro každý z těchto způsobů podávání se tyto sloučeniny mohou zpracovávat spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči.

Jako pevné dávkovací formy pro orální podávání je možno uvést tobolky, tablety, pilule, prášky a granule. V takových pevných dávkovacích formách je účinná sloučenina smísená s alespoň jedním inertním farmaceuticky vhodným nosičem, jako je sacharosa, laktosa nebo škrob. Tyto dávkovací formy také mohou, v souladu s normální farmaceutickou praxí, kromě inertních ředidel obsahovat další látky, například lubrikanty, jako stearan hořečnatý. V případě tobolek, tablet a pilulí mohou dávkovací formy také zahrnovat pufrovací činidla. Tablety a pilule mohou být dále opatřeny enterickým povlakem.

Jako kapalné dávkovací formy pro orální podávání je možno uvést farmaceuticky vhodné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry, které obsahují inertní ředidla, jichž se v tomto oboru obvykle používá, jako vodu. Kromě inertních ředidel mohou tyto prostředky také obsahovat pomocné látky, jako zvlhčovačla, emulgační a suspenzní přísady, sladidla, ochucovačla a parfumační látky.

Jako prostředky podle vynálezu pro parenterální podávání je možno uvést sterilní vodné nebo nevodné roztoky, suspenze a emulze. Nevodnými rozpouštědly nebo vehikuly jsou pak například propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, jako olivový nebo kukuřičný olej, želatina a injektovatelné organické estery, jako ethyloléat. Takové dávkovací

formy mohou rovněž obsahovat adjuvanty, jako konzervační činidla, zvlhčovačla, emulgátory a dispergátory. Tyto prostředky mohou být sterilizovány, například filtrací přes filtr zachycující bakterie, zapracováním sterilizačního činidla do prostředku, ozářením nebo zahříváním prostředku. Je možno je také vyrábět ve formě sterilních pevných přípravků, které je bezprostředně před použitím možno rozpustit ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injektovatelném médiu.

Prostředky pro rektální nebo vaginální podávání představují přednostně čípky, které kromě účinné látky mohou obsahovat další účinné látky a excipienty, jako je kakaové máslo nebo parafin pro čípky.

Prostředky pro nasální a sublinguální podávání je také možno připravit za použití standardních excipientů, jež jsou v tomto oboru dobře známy.

Velikost dávky účinných složek v prostředcích podle vynálezu může kolísat, množství účinné složky však musí být takové, aby se získala vhodná dávkovací forma. Zvolené dávkování závisí na požadovaném terapeutickém účinku, na způsobu podávání a délce léčení. Aby se dosáhlo účinného uvolňování růstového hormonu, bude obecně úroveň denní dávky ležet v rozmezí od 0,0001 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti člověka nebo jiného živočicha, například savce.

Přednostně denní dávka leží v rozmezí od 0,01 do 5,0 mg/kg tělesné hmotnosti, a je ji možno podávat v podobě jedné dávky nebo ve formě několika dílčích dávek.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu je možno připravovat postupnými nebo konvergentními syntetickými postupy. Podrobnosti o syntéze při přípravě slou-

čenin obecného vzorce I postupným postupem jsou uvedeny v následujících reakčních schemech.

Řada chráněných derivátů aminokyselin, kde chránicí skupina Prt, Z^{100} a Z^{200} představuje například skupinu BOC, CBZ, benzylskupinu, ethoxykarbonylskupinu, skupinu $CF_3C(O)-$, FMOC, TROC, tritylskupinu nebo p-toluensulfonylskupinu, je dostupných na trhu. Jiné chráněné deriváty aminokyselin je možno připravit způsoby známými z literatury. Některé 3-oxo-2-karboxylpyrrolidiny a 4-oxo-3-karboxypiperidiny jsou dostupné na trhu a řada dalších příbuzných pyrrolidinů a 4-substituovaných piperidinů je známa z literatury.

V řadě schemat znázorněných dále jsou popsány sloučeniny, které obsahují chránicí skupiny Prt, Z^{100} nebo Z^{200} . Benzyloxykarbonylové skupiny je možno odstraňovat mnoha postupy, jako katalytickou hydrogenací za použití vodíku za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo platiny v protickém rozpouštědla, jako methanolu. Jako katalyzátoru se dává přednost hydroxidu palladnatému na uhlíku nebo palladiu na uhlíku. Při této hydrogenaci je možno použít tlaku vodíku od 6,87 do 6 870, přednostně od 68,7 do 481 kPa. Alternativně je benzyloxykarbonylové skupiny možno odstraňovat přenosovou hydrogenací.

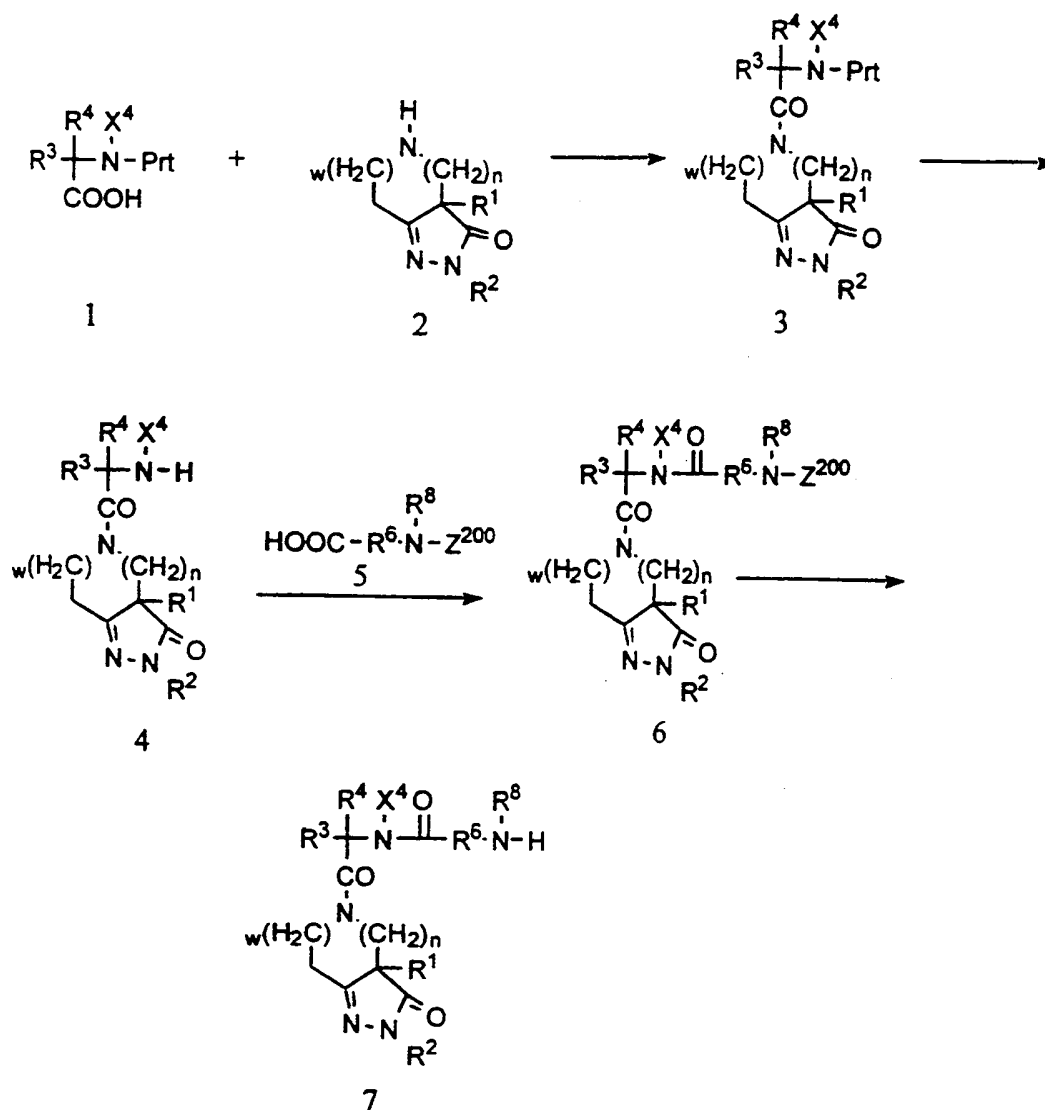
Chránicí skupiny BOC je možno odstraňovat za použití silné kyseliny, jako trifluoroctové kyseliny nebo chlorovodíkové kyseliny, popřípadě za přítomnosti koroz-pouštědla, jako dichlormethanu, ethylacetátu, etheru nebo methanolu, při teplotě od asi -30 do 70, přednostně od asi -5 do asi 35°C.

Benzylestery aminů je možno odstraňovat mnoha postupy, jako je katalytická hydrogenace vodíkem za přítomnosti palladiového katalyzátoru v protickém rozpouštědle,

10.02.99

jako methanolu. Při této hydrogenaci je možno použít tlaku vodíku od 6,87 do 6 870, přednostně od 68,7 do 481 kPa. Zavádění a odstraňování těchto a jiných chránicích skupin je diskutováno v publikaci T. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981.

S c h e m a 1



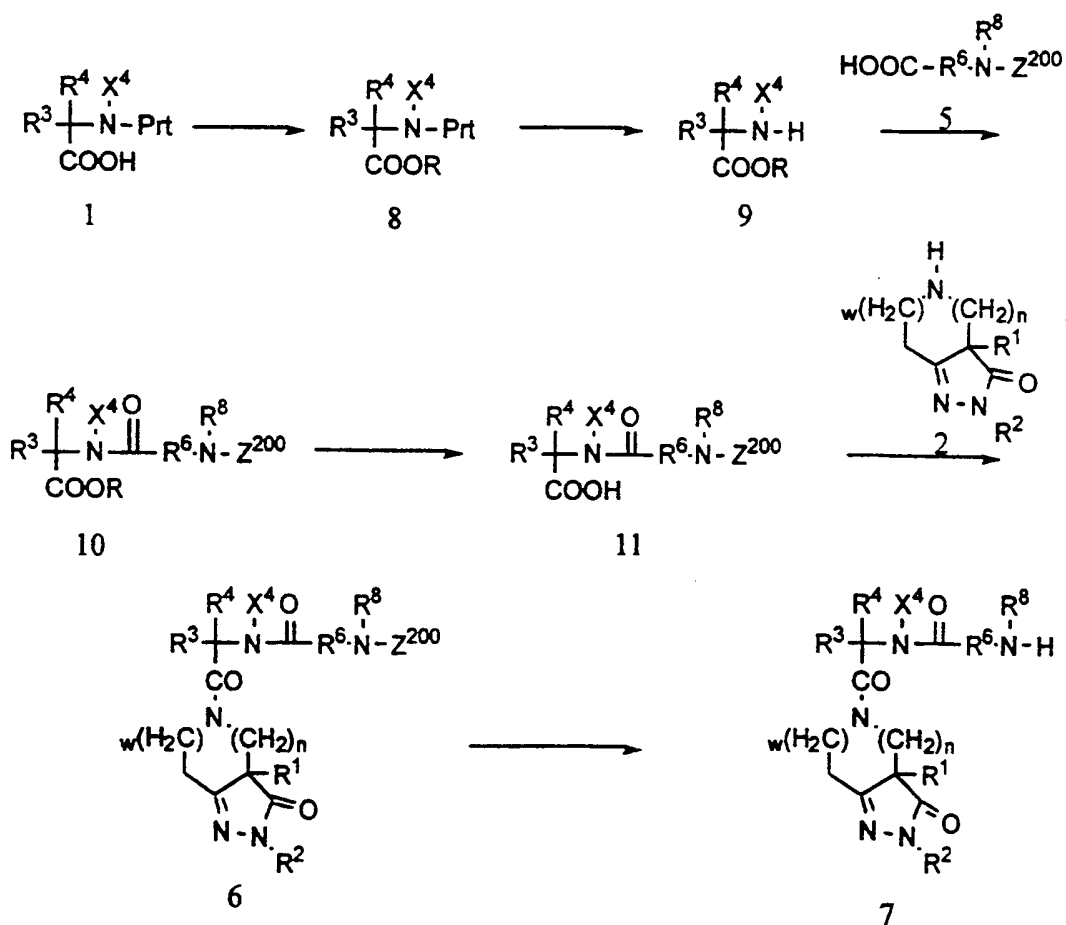
Schema 1: Chráněné deriváty aminokyselin obecného vzorce 1, kde chránicí skupina Prt představuje například skupinu BOC, FMOC nebo CBZ, jsou v řadě případů dostupné na trhu. Jiné aminokyseliny je možno připravit postupy známými z literatury.

Při postupu podle schematu 1 se kopuluje amin obecného vzorce 2 s chráněnou aminokyselinou obecného vzorce 1, kde Prt představuje vhodnou chránicí skupinu. Tato reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jako dichlormethanu nebo dimethylformamidu, za použití kopulačního činidla, jako EDC nebo DCC, za přítomnosti HOBT nebo HOAT. V případě, že amin je přítomen ve formě hydrochloridové soli, přednostně se k reakční směsi přidává jeden nebo dva ekvivalenty vhodné báze, jako triethylaminu. Alternativně je tuto kopulaci možno provádět za použití kopulačního činidla, jako BOP, v inertním rozpouštědle, jako methanolu. Tato kopulační reakce se obecně provádí při teplotách od asi -30 do asi 80, přednostně od -10 do 25°C. Další podmínky pro kopulaci peptidů jsou diskutovány v publikaci Houben-Weyl, sv. XV, část II, E. Wunsch, Ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart, SRN. Oddělování nežádoucích vedlejších produktů a čištění meziproductů se provádí chromatografií na silikagelu, za použití postupů mžikové chromatografie (W. C. Still, M. Kahn a A. Mitra, J. Org. Chem., 43, 2923, 1978), krystalizací nebo triturací.

Transformace sloučeniny obecného vzorce 3 na meziproducty obecného vzorce 4 se provádí tak, že se výše popsáním postupem odstraní chránicí skupina Prt. Sloučeniny obecného vzorce 4 je možno podrobit kopulační reakci s aminokyselinami obecného vzorce 5 výše popsáním postupem, přičemž se získají meziproducty obecného vzorce 6. Deprotekcí aminu obecného vzorce 6 se získají sloučeniny obecného vzorce 7.

10.02.99

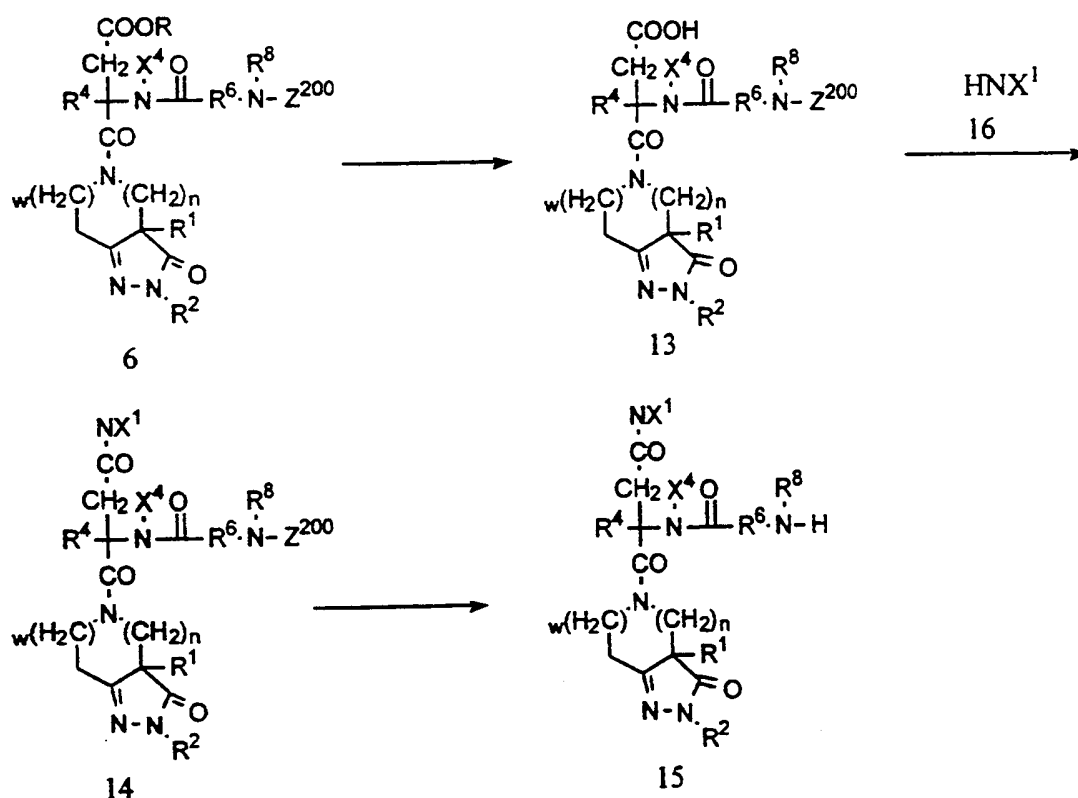
S c h e m a 2



Schema 2: Alternativně je sloučeniny obecného vzorce 7 možno připravovat konvergentním způsobem, jak je to znázorněno ve schematu 2. Intermediární estery obecného vzorce 8 je možno připravit tak, že na aminokyselinu obecného vzorce 1, kde Prt představuje vhodnou chránicí skupinu, působí báží, jako uhličitanem draselným, a poté alkylhalogenidem, jako jodmethanem, ve vhodném rozpouštědle, jako dimethylformamidu. Amin obecného vzorce 8 se deprotekcí převede na sloučeninu obecného vzorce 9. Alternativně je řadu aminokyselin obecného vzorce 9 možno získat na trhu. Meziprodukt obecného vzorce 10 se připraví kopulací sloučeniny obecného vzorce 9 s aminokyselinou obecného vzorce 5. Ester meziproductu obecného vzorce 10 je možno převést na intermediární kyselinu obecného vzorce 11 za použití řady postupů známých v tom-

to oboru. Tak lze například methyl- a ethylestery hydrolyzovat hydroxidem lithným v protickém rozpouštědle, jako vodném methanolu nebo vodném tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -20 do 120, přednostně od asi 0 do 50°C. Kromě toho je benzylskupinu možno odstranit řadou redukčních postupů, jako je hydrogenace za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo platiny v protickém rozpouštědle, jako methanolu. Kyselina obecného vzorce 11 se poté kopuluje s aminem obecného vzorce 2 za vzniku meziproduktu obecného vzorce 6. Sloučeninu obecného vzorce 6 je možno odstraněním chránicí skupiny Z^{200} převést na sloučeninu obecného vzorce 7.

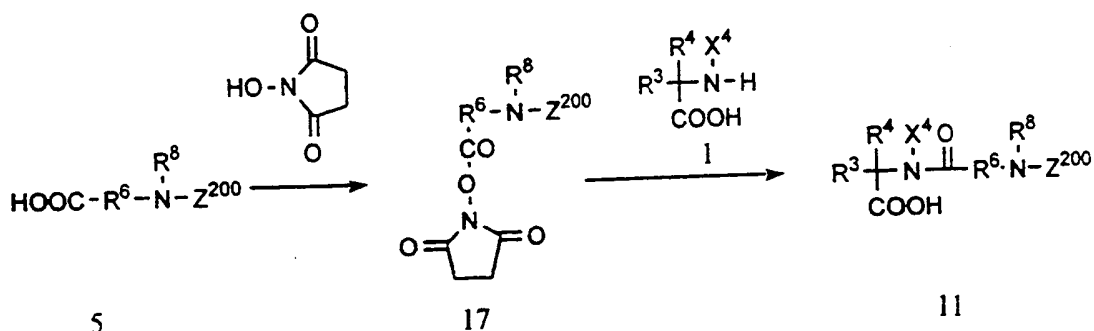
S c h e m a 3



Schema 3: Estery obecného vzorce 6 je možno převádět na intermediární kyseliny obecného vzorce 13 za použití řady známých postupů. Tak je například methyl- a ethylestery

možno hydrolyzovat hydroxidem lithným v protickém rozpouštědle, jako vodném methanolu nebo vodném tetrahydrofuranu, při teplotě od asi -20 do 120, přednostně od asi 0 do 50°C. Kromě toho je benzylskupinu možno odstranit řadou redukčních postupů, jako je hydrogenace za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia nebo platiny v protickém rozpouštědle, jako methanolu. Kyselina obecného vzorce 13 se poté kopuluje s aminem obecného vzorce 16 za vzniku meziprojektu obecného vzorce 14. Sloučeninu obecného vzorce 14 je možno odstraněním chránicí skupiny Z^{200} převést na sloučeninu obecného vzorce 15.

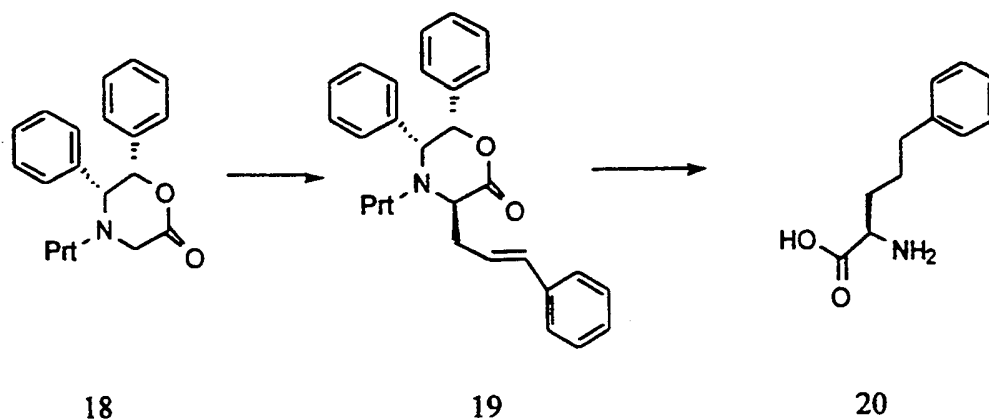
S c h e m a 4



Schema 4: Estery obecného vzorce 17 je možno připravovat tak, že se kyselina obecného vzorce 5 nechá reagovat s hydroxysukcinimidem za přítomnosti kopulačního činidla, jako EDC, v inertním rozpouštědle, jako methylenchloridu, jak je to znázorněno ve schematu 4. Reakcí esteru obecného vzorce 17 s aminokyselinou obecného vzorce 1 v rozpouštědle, jako dioxanu, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu, za přítomnosti báze, jako diisopropylethylaminu, se získá sloučenina obecného vzorce 11.

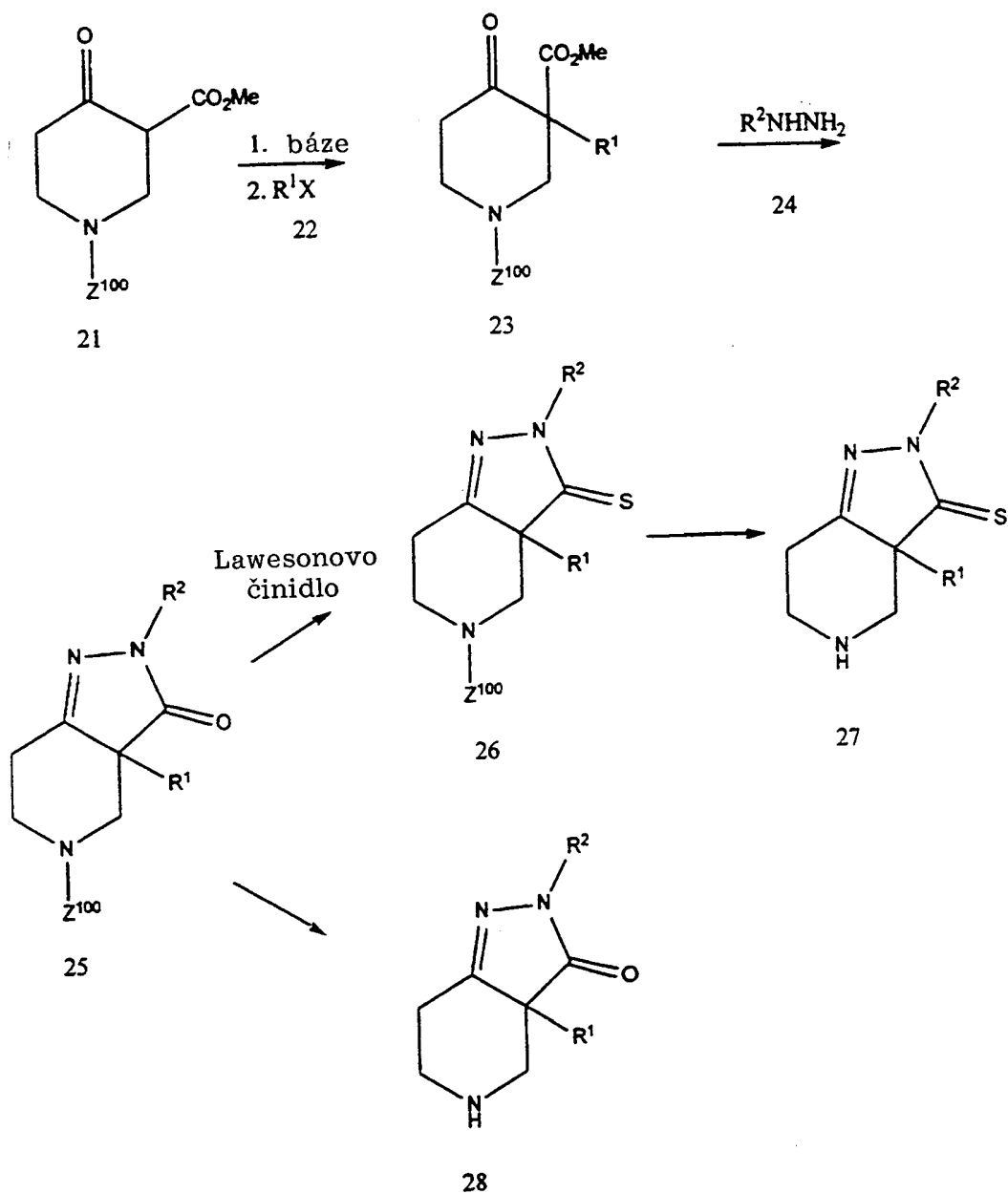
10.02.99

S c h e m a 5



Schema 5: Při postupu podle schematu 5 se alkyluje difenyl-oxazinon obecného vzorce 18 cinamylbromidem za přítomnosti bis(trimethylsilyl)amidu sodného za vzniku sloučeniny obecného vzorce 19. Tato sloučenina se dále po odstranění chránicí skupiny (Prt) a hydrogenaci za použití chloridu palladnatého, jako katalyzátoru, převede na požadovanou (D)-2-amino-5-fenylpentanovou kyselinu obecného vzorce 20.

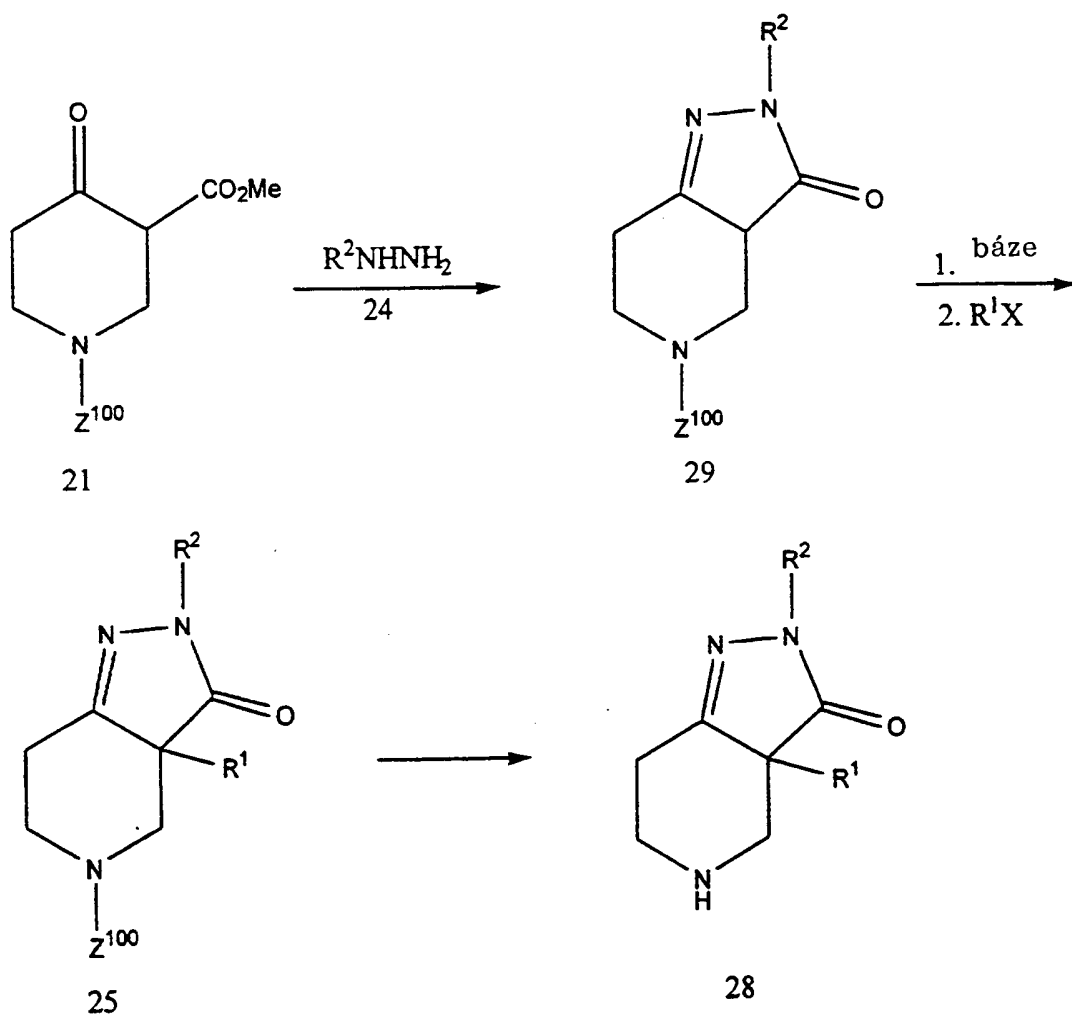
S c h e m a 6



Schema 6: Při postupu podle schematu 6 se po reakci esteru obecného vzorce 21 s bází, jako hydridem sodným, v rozpouštědle, jako dimethylformamidu, a následné reakci s alkylhalogenidem obecného vzorce 22 získá sloučenina obecného

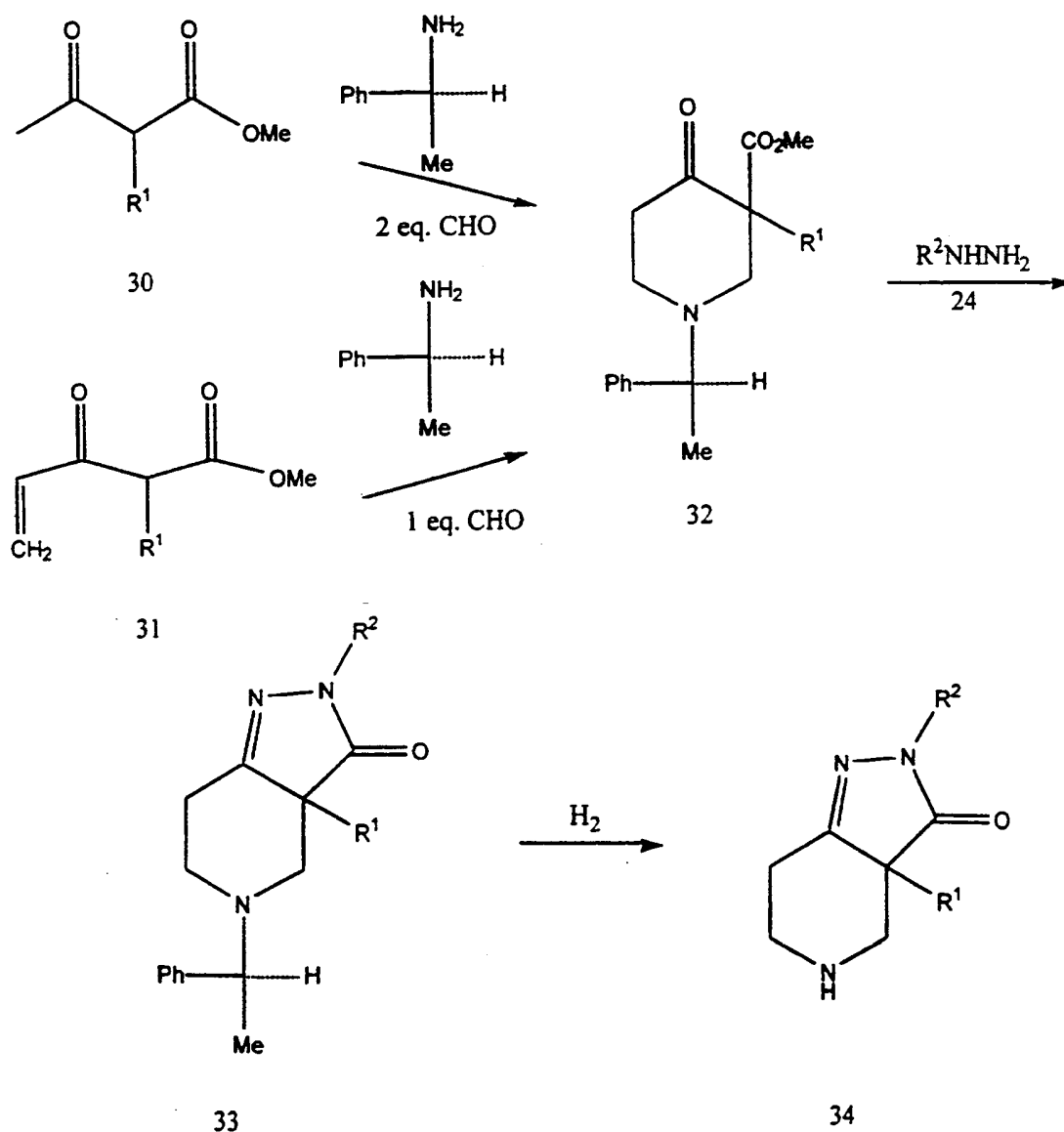
vzorce 23. Sloučenina obecného vzorce 23 se nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce 24, jako hydrazinem nebo methylhydrazinem, v rozpouštědle, jako refluxujícím ethanolu, reakční směs se zkoncentruje a zbytek se zahřívá v toluenu na teplotu zpětného toku nebo teplotu jí blízkou, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 25. Alternativně se sloučenina obecného vzorce 23 nechá reagovat se solí hydrazinu za přítomnosti octanu sodného v refluxujícím ethanolu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 25. Po deprotekcí aminu se získá sloučenina obecného vzorce 28. Thioamidy obecného vzorce 26 je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce 25 s Lawessonovým činidlem v refluxujícím toluenu nebo benzenu. Odstraněním chránicí skupiny se sloučenina obecného vzorce 26 převede na sloučeninu obecného vzorce 27.

S c h e m a 7



Schema 7: Sloučenina obecného vzorce 21 se nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce 24 v rozpouštědle, jako refluxujícím ethanolu, reakční směs se zkoncentruje a zbytek se zahřívá v toluenu na teplotu zpětného toku nebo teplotu jí blízkou, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 29. Alternativně se sloučenina obecného vzorce 21 nechá reagovat se solí hydrazinu za přítomnosti octanu sodného v refluxujícím ethanolu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 29. Reakcí amidu obecného vzorce 29 s bází, jako hydridem sodným, v rozpouštědle, jako dimethylformamide a následnou reakcí s alkylhalogenidem je možno získat sloučeninu obecného vzorce 25. Po deprotekcii aminu se získá sloučenina obecného vzorce 28.

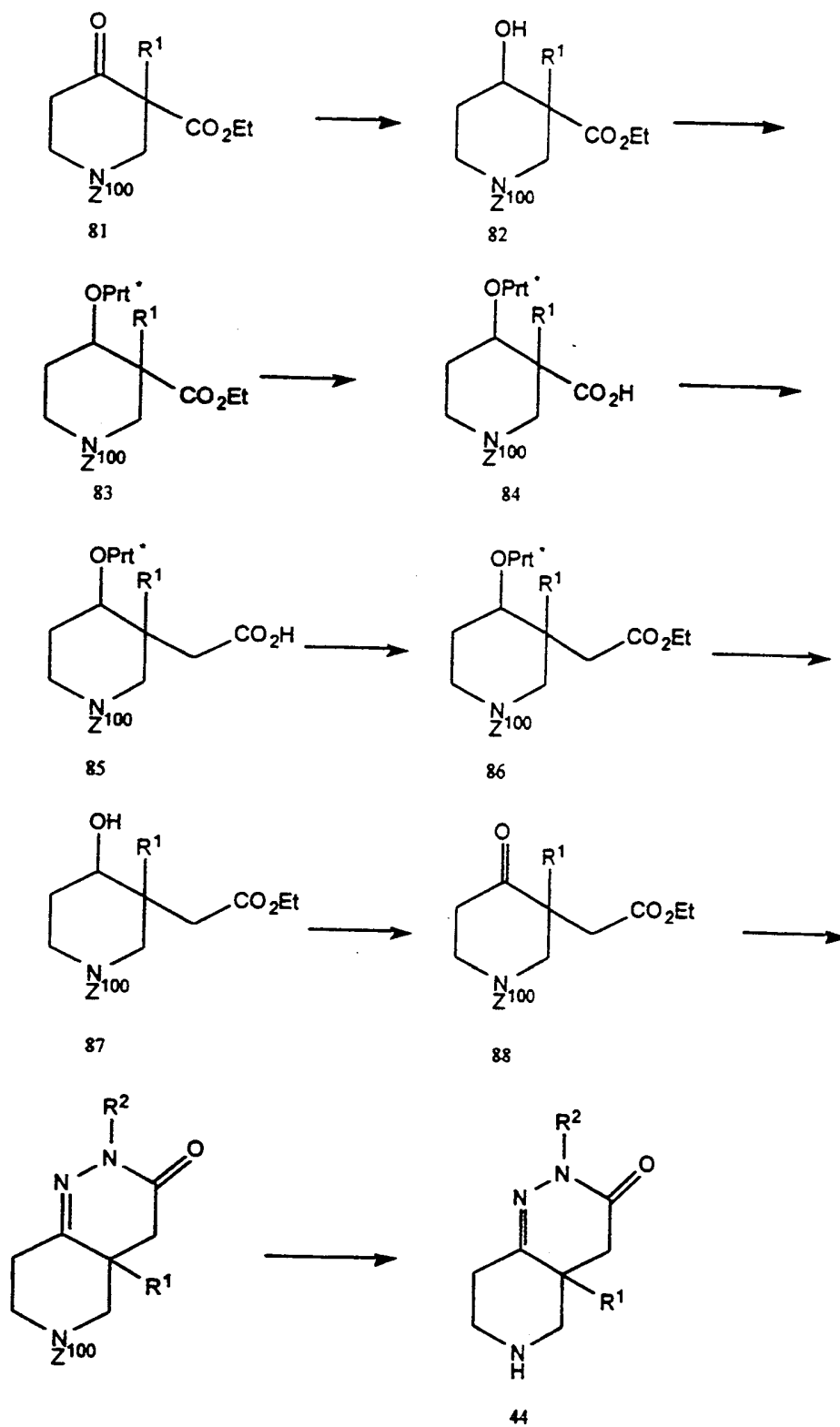
S c h e m a 8



Schema 8: Reakcí ketoesteru obecného vzorce 30 s chirálním aminem, jako alfa-methylbenzylaminem, za použití vhodného aldehydu, jako formaldehydu, nebo reakcí vinylketoesteru obecného vzorce 31 s chirálním aminem, jako alfa-methylbenzylaminem, za použití vhodného aldehydu, jako formaldehydu, se dvojitou Mannichovou reakcí získá sloučenina obecného vzorce 32. Reakcí sloučeniny obecného vzorce 32 s hydrazinem se získá chirální sloučenina obecného vzorce 33. Po deprotekcí dusíkového atomu za použití vodíku a vhodného katalyzátoru, jako palladia, se získají sloučeniny obecného vzorce 34.

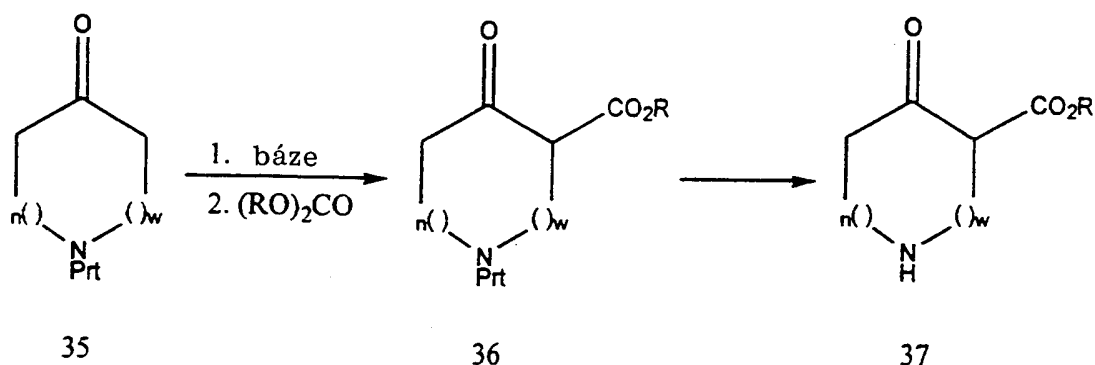
10.02.99

S c h e m a 9

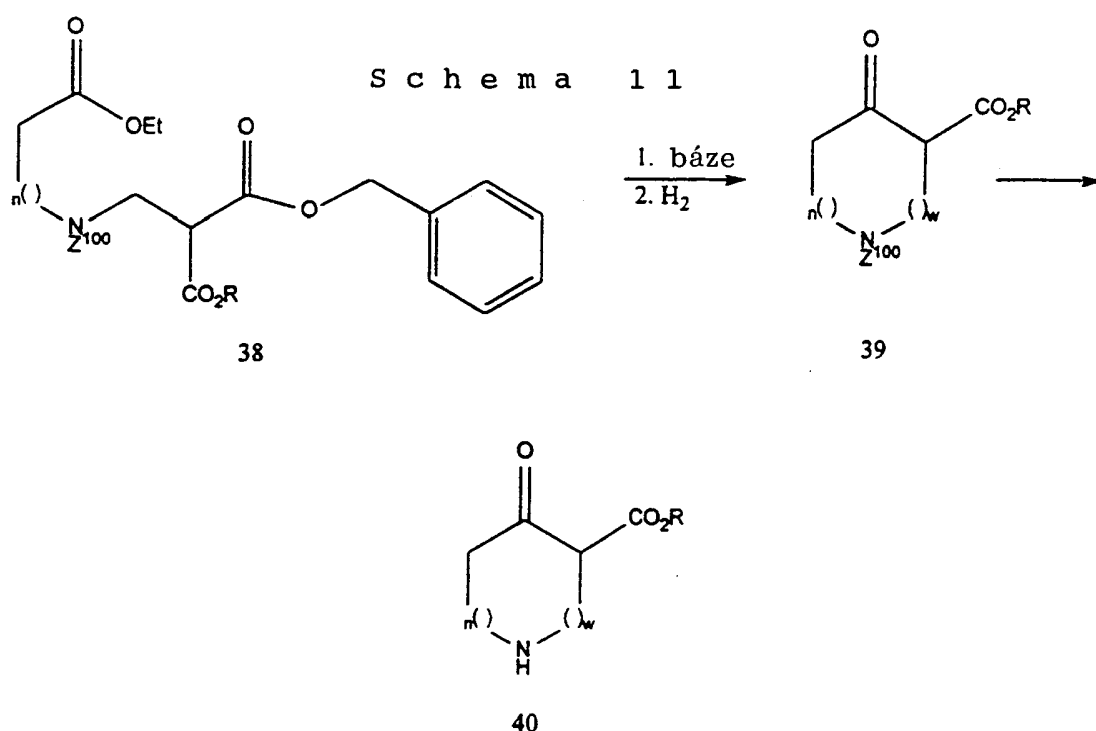


Schema 9: Po reakci sloučeniny obecného vzorce 81 s redukčním činidlem, jako tetrahydroboritanem sodným a zavedení chránicí skupiny na dusík se získá sloučenina obecného vzorce 82. Zavedením chránicí skupiny na hydroxyskupinu se získá sloučenina obecného vzorce 83. Zmýdlením tohoto esteru se získá sloučenina obecného vzorce 84, která se nechá reagovat s thionylchloridem. Po následně reakci s diazomethanem se získá homologická kyselina obecného vzorce 85, která se esterifikuje na sloučeninu obecného vzorce 86, z níž se po odstranění O-chránicí skupiny získá sloučenina obecného vzorce 87. Oxidací této sloučeniny se získá keton obecného vzorce 88, z něhož se po reakci s hydrazinem a následném odštěpení chránicí skupiny dusíku získá sloučenina obecného vzorce 44.

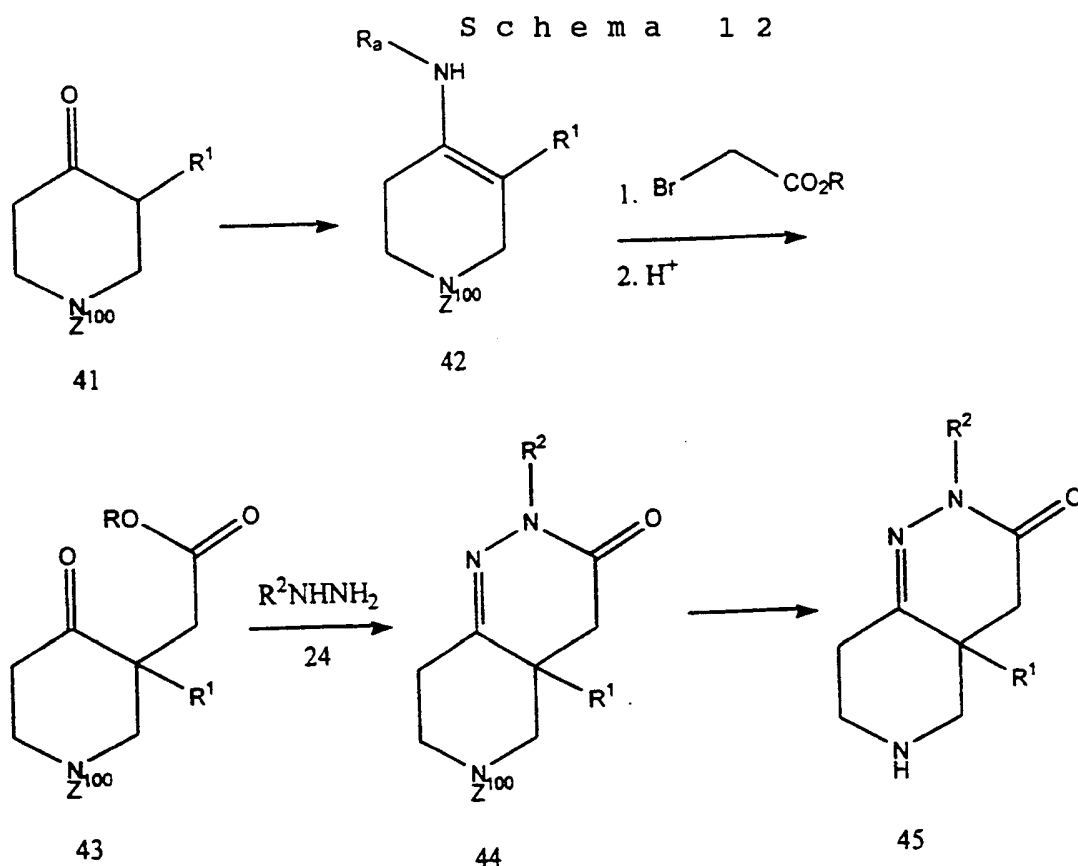
S c h e m a 1 0



Schema 10: Po reakci sloučeniny obecného vzorce 35 s bází, jako hydridem sodným, v rozpouštědle, jako dimethylformamidu, a následné reakci s diethylkarbonátem se získá ethylester obecného vzorce 36. Po deprotektce aminoskupiny se sloučenina obecného vzorce 36 převede na sloučeninu obecného vzorce 37.

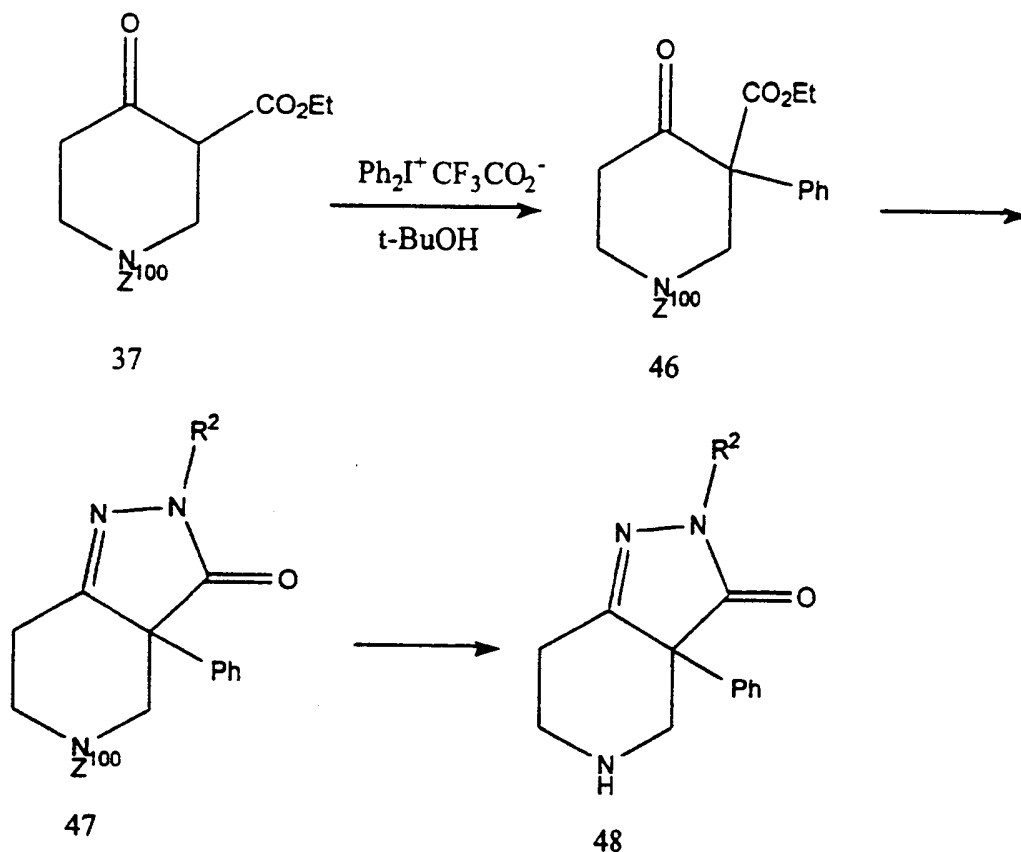


Schema 11: Malonát obecného vzorce 38 se nechá reagovat s bází, jako hydridem sodným, v rozpouštědle, jako dimethylformamidu. Benzylskupina získaného produktu se odštěpí následnou hydrogenolýzou za použití vodíku a katalyzátoru, jako palladia, ve vhodném rozpouštědle, jako methanolu, za vzniku esteru obecného vzorce 39. Z této sloučeniny se po deprotekcí aminoskupiny získá sloučenina obecného vzorce 40.



Schema 12: Reakcí ketonu obecného vzorce 41 se sekundárním aminem, jako piperidinem, ve vhodném rozpouštědle, jako benzenu, a po odstranění vody získá enamin obecného vzorce 42. Tento enamin se alkyluje alfa-halogenesterem, jako ethylbromacetátem, ve vhodném rozpouštědle, jako benzenu nebo tetrahydrofuranu, za použití vhodné báze, jako LDA nebo $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$. Získaný ketoester obecného vzorce 43 se nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce 24 za vzniku sloučeniny obecného vzorce 44. Po deprotekcí dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 45.

S c h e m a 1 3

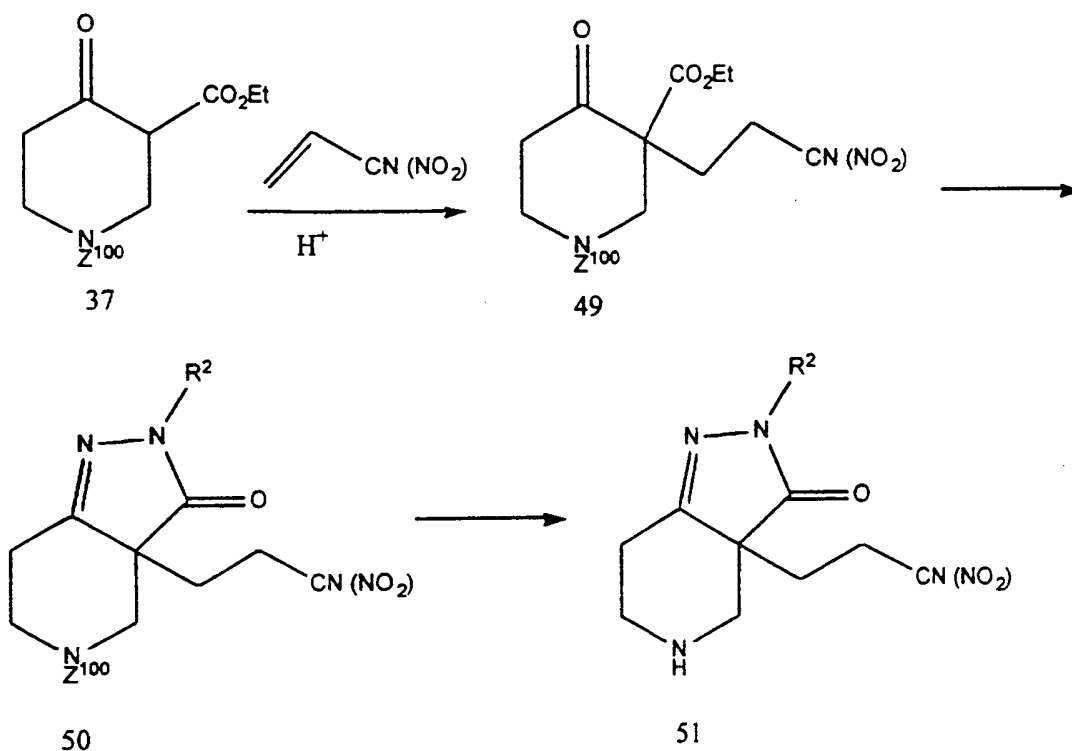


Schema 13: Reakcí ketoesteru obecného vzorce 37 s jodoniovou solí, jako difenyljodoniumtrifluoracetátem, ve vhodném rozpouštědle, jako terc.butanolu, se získá ketoester obecného vzorce 46. Sloučenina obecného vzorce 46 se nechá

10.02.99

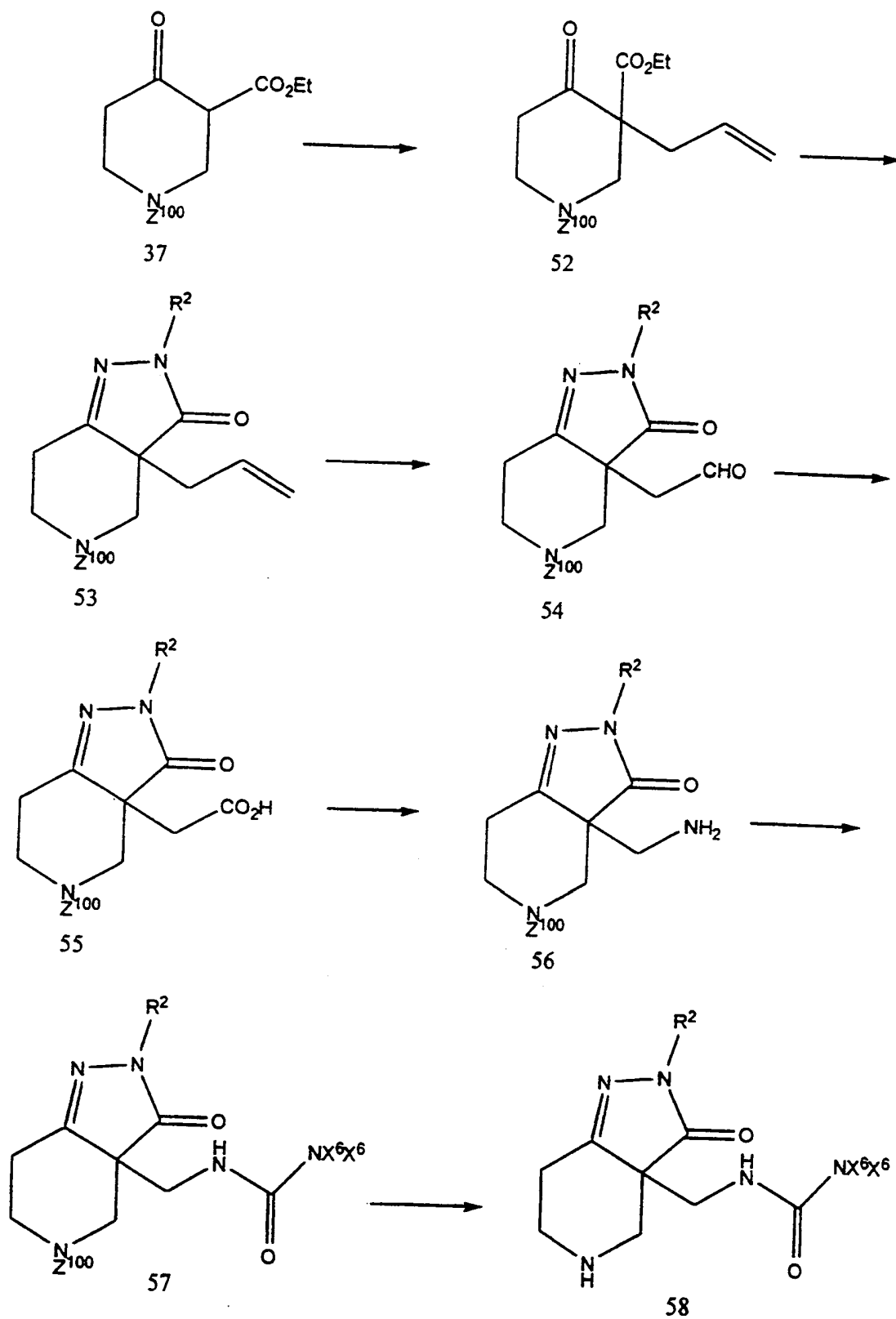
reagovat s hydrazinem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 47. Po deprotekci dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 48 (podrobnější popis viz Synthesis, (9), 1984, str. 709).

S c h e m a 1 4



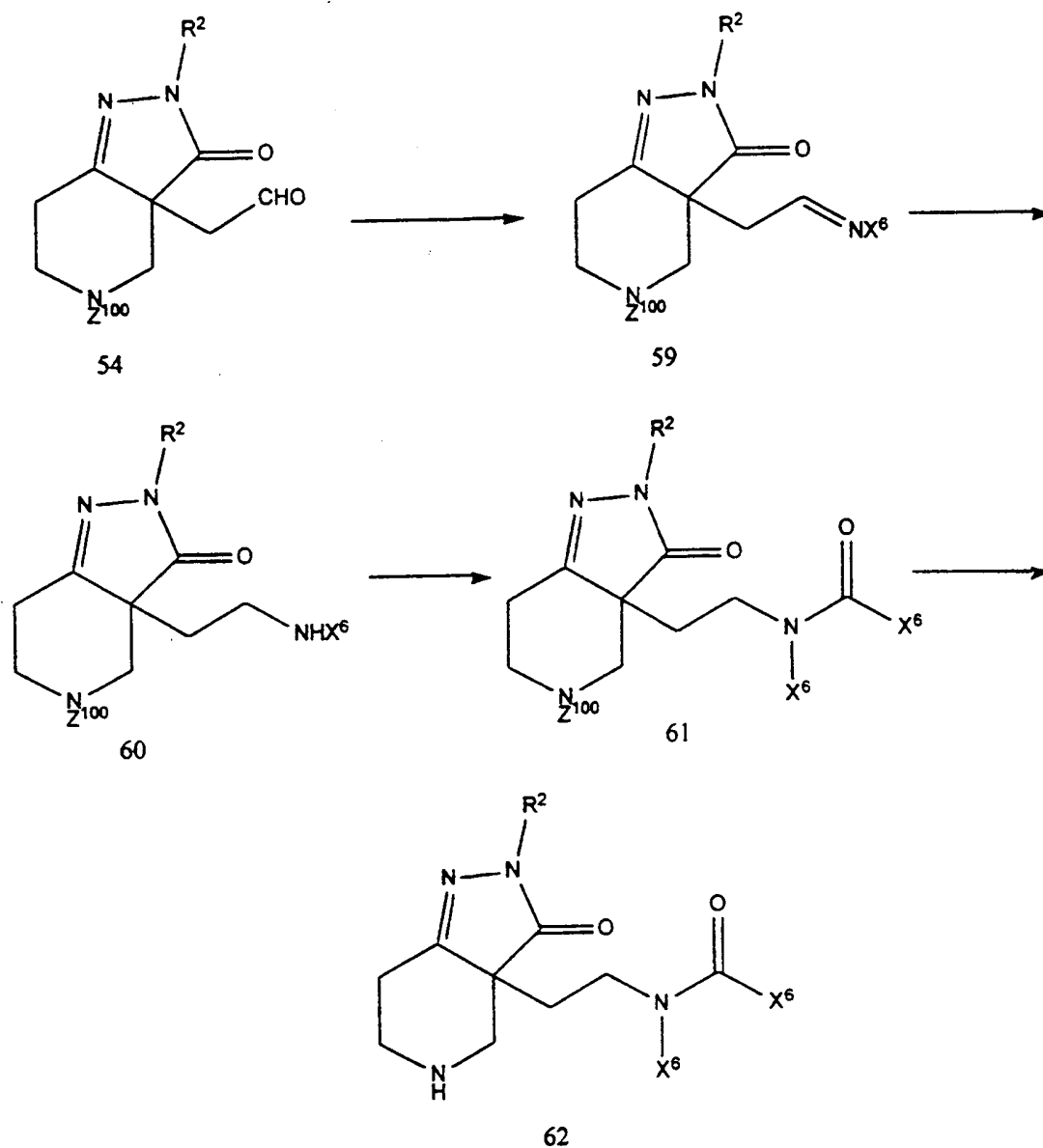
Schema 14: Reakcí ketoesteru obecného vzorce 37 s olefinem, jako akrylonitrilem, se získá ketoester obecného vzorce 49, který se nechá reagovat s hydrazinem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 50. Po deprotekci dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 51.

S c h e m a 1 5



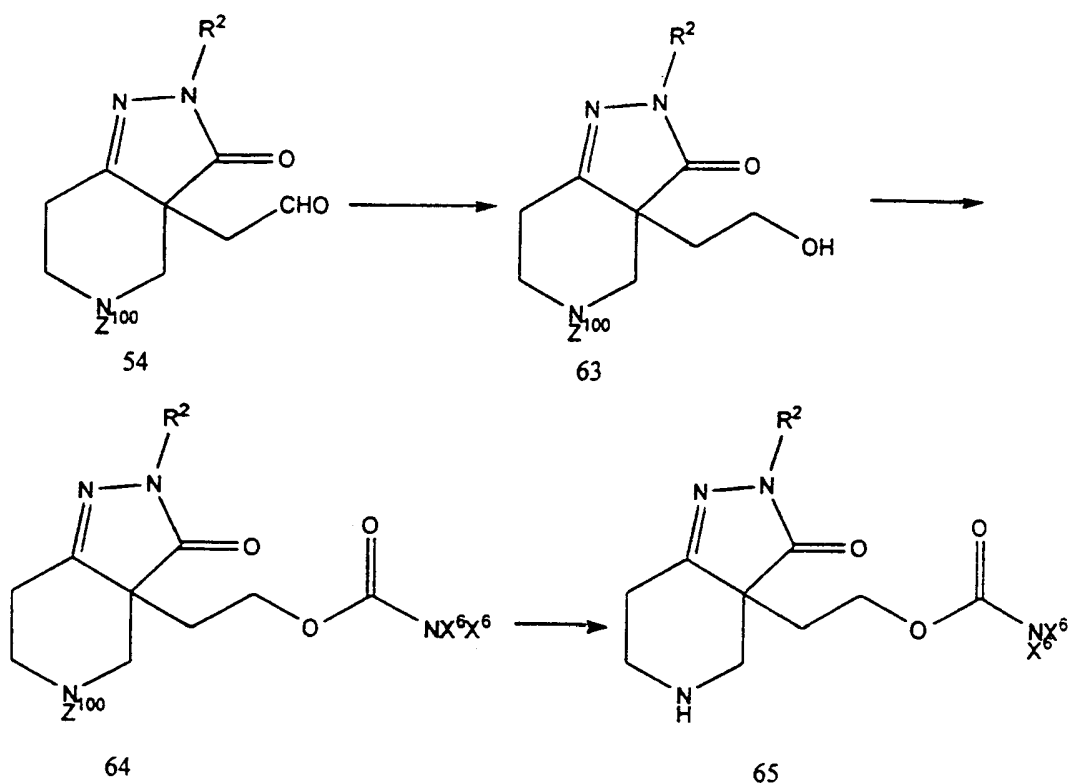
Schema 15: Reakcí ketoesteru obecného vzorce 37 s allylbromidem a vhodnou bází, jako hydridem sodným, ve vhodném rozpouštědle, jako dimethylformamidu, se získá ketoester obecného vzorce 52. Tento ketoester se nechá reagovat s hydrazinem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 53, která se podrobí ozonolýze ve vhodném rozpouštědle, jako methylenchloridu. Po následné reakci s redukčním činidlem, jako dimethylsulfidem, se získá aldehyd obecného vzorce 54, který se oxiduje na karboxylovou kyselinu obecného vzorce 55. Tato sloučenina se podrobí Curtiově přesmyku. Intermediární isokyanát se hydrolyzuje na primární amin obecného vzorce 56. Tato sloučenina se nechá reagovat s isokyanátem nebo karbamátem za vzniku močoviny obecného vzorce 57. Po deprotektci dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 58.

S c h e m a 1 6



Schema 16: Reakcí sloučeniny obecného vzorce 54 s primárním aminem se získá imin obecného vzorce 59, který se poté redukuje na sloučeninu obecného vzorce 60. Tato sloučenina se nechá reagovat s acylačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 61. Po deprotekcí dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 62.

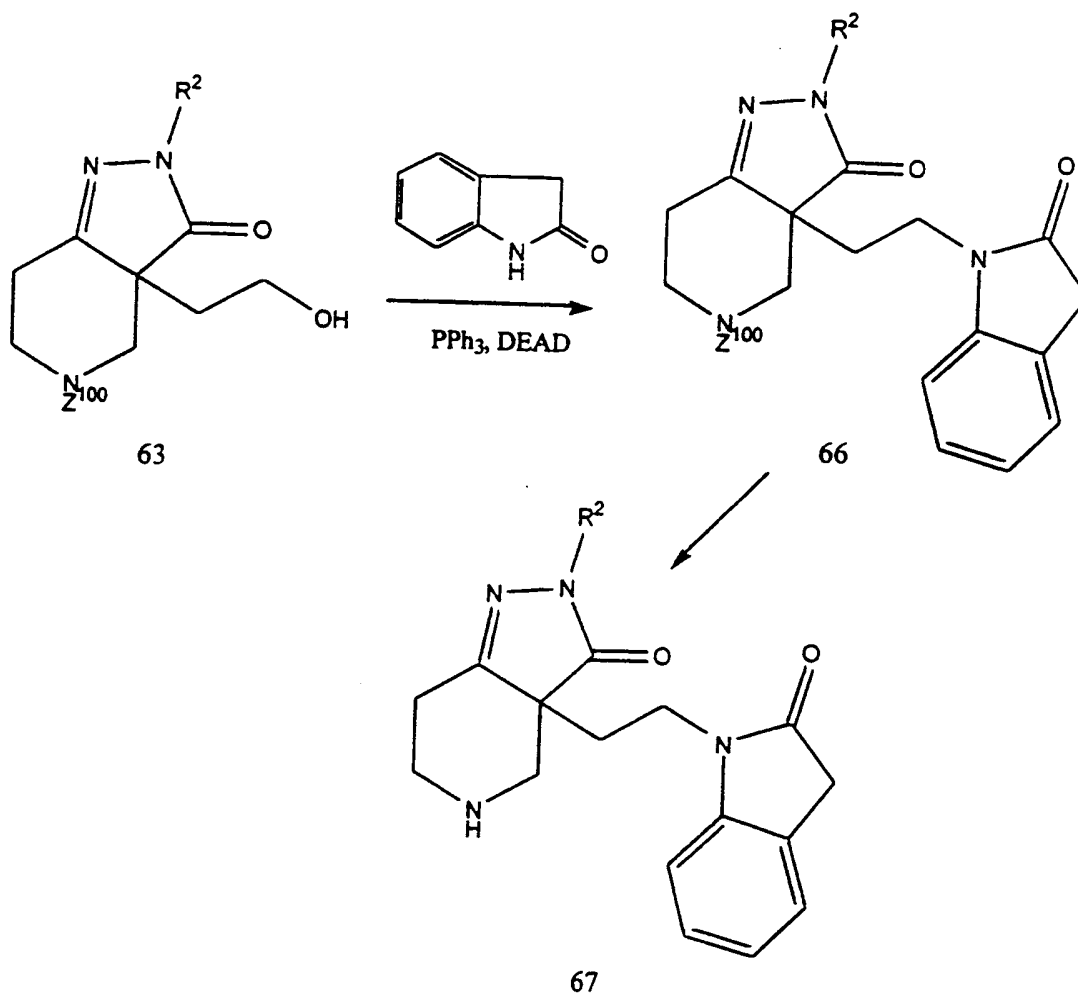
S c h e m a 1 7



Schema 17: Reakcí sloučeniny obecného vzorce 54 s redukčním činidlem, jako tetrahydroboritanem sodným, se získá sloučenina obecného vzorce 63. Tato sloučenina se nechá reagovat s acylačním činidlem, jako isokyanátem nebo karbamátem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 64. Po deprotekcí dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 65.

10.02.99

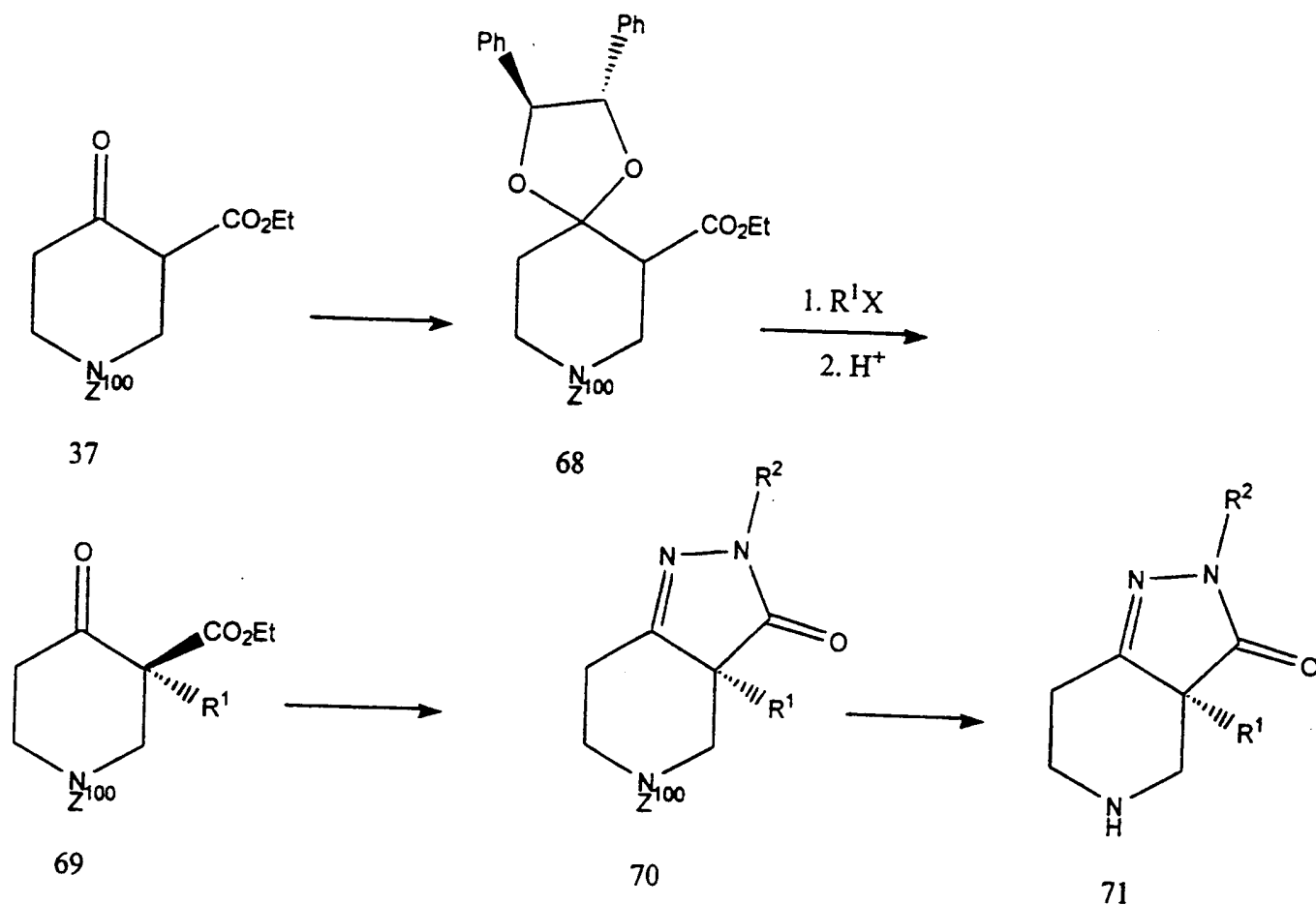
S c h e m a 1 8



Schema 18: Reakcí sloučeniny obecného vzorce 63 s fosfinem, jako triphenylfosfinem, azosloučeninou, jako diethylazodikarboxylátem a oxindolem se získá sloučenina obecného vzorce 66. Po deprotekci dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 67.

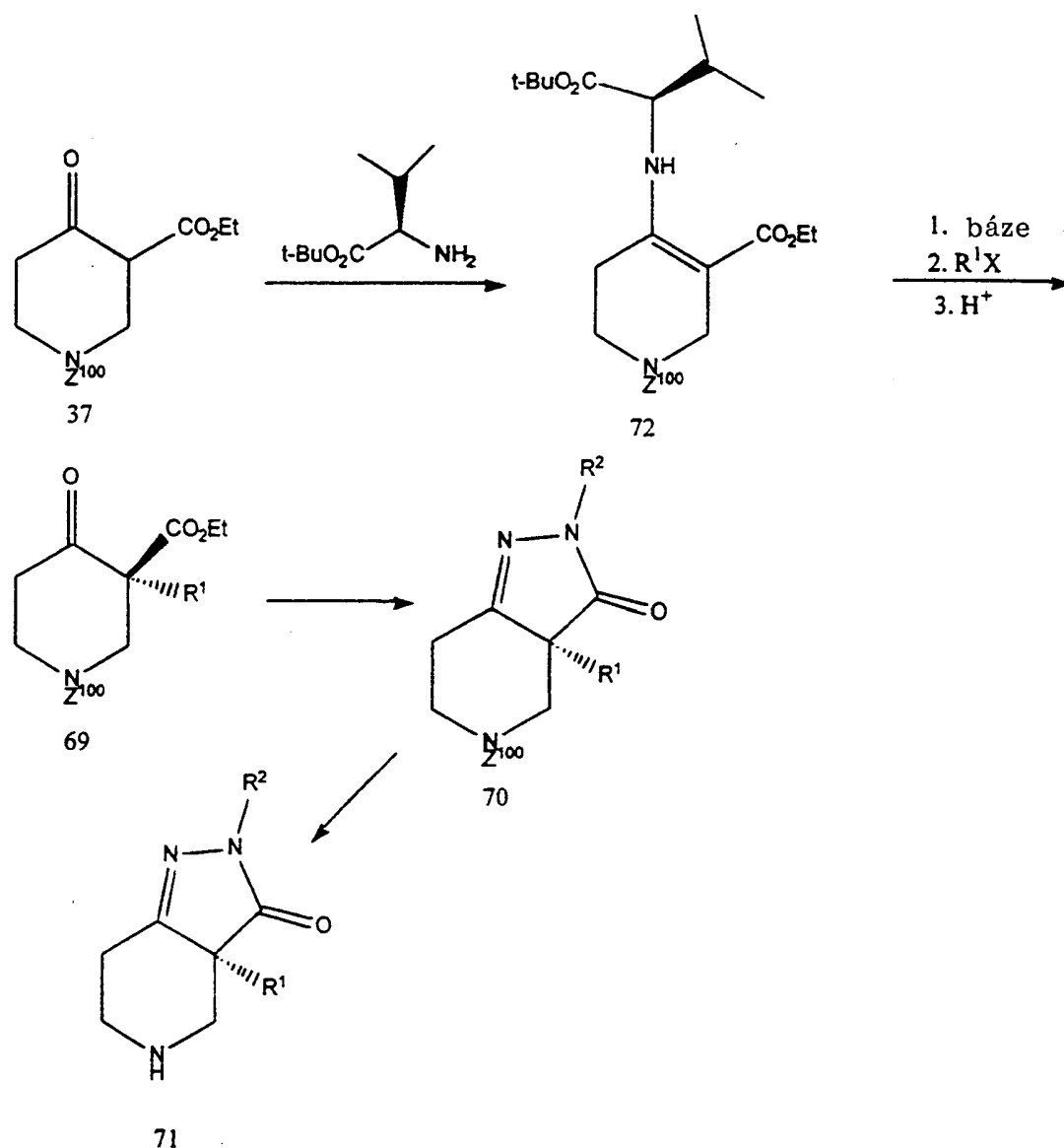
10.02.99

S c h e m a 1 9



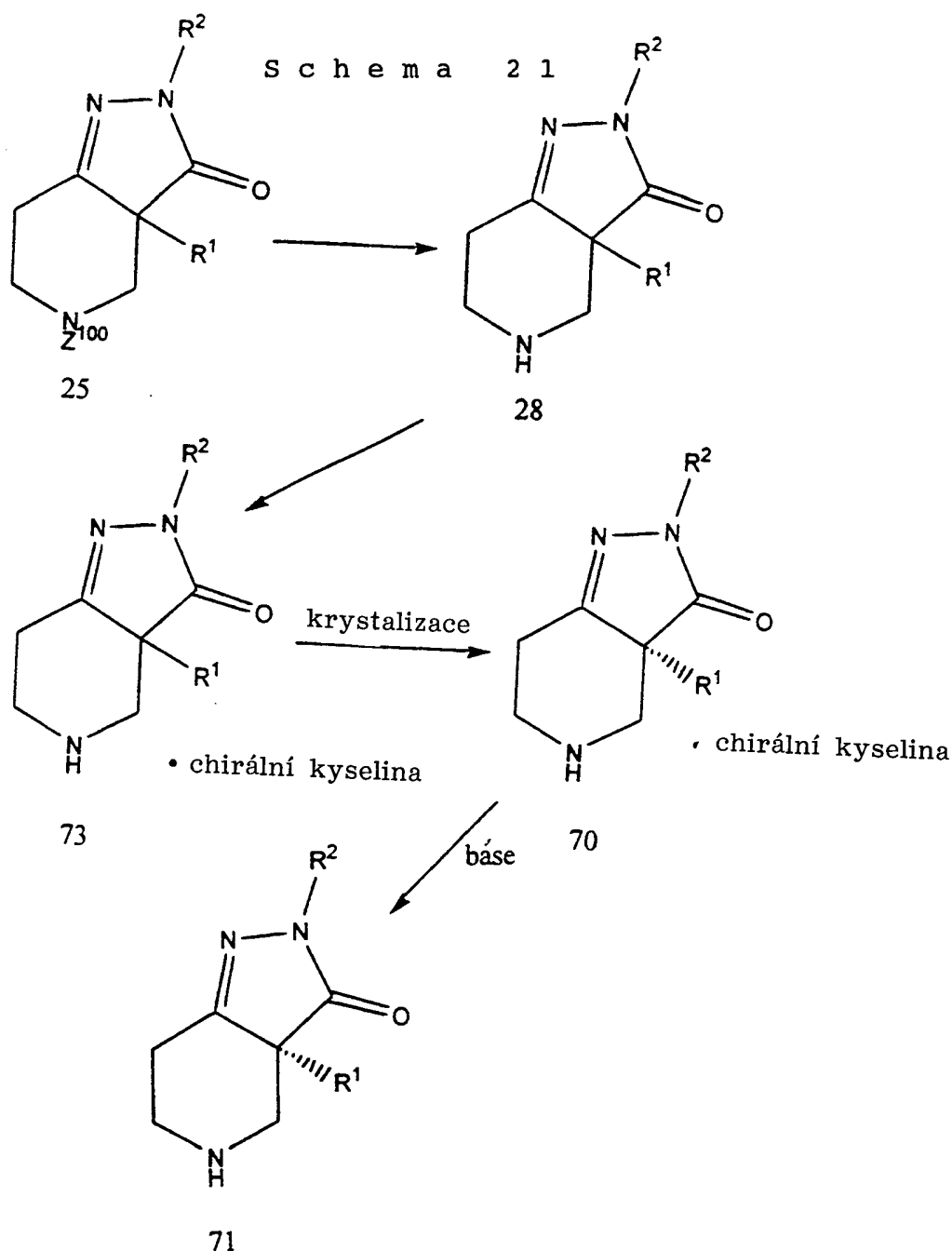
Schema 19: Ketoester obecného vzorce 37 se nechá reagovat s chirálním diolem a kyselým katalyzátorem, přičemž voda se odstraňuje za použití vhodného rozpouštědla, jako benzenu. Získaný ketal obecného vzorce 68 se alkyluje alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako LDA a podrobí hydrolýze za přítomnosti kyselého katalyzátoru, za vzniku chirálních ketoesterů obecného vzorce 69. Sloučenina vzorce 69 se nechá reagovat s hydrazinem za vzniku chirálních sloučenin obecného vzorce 70. Po deprotekcí dusíku se získají sloučeniny obecného vzorce 71.

S c h e m a 2 0



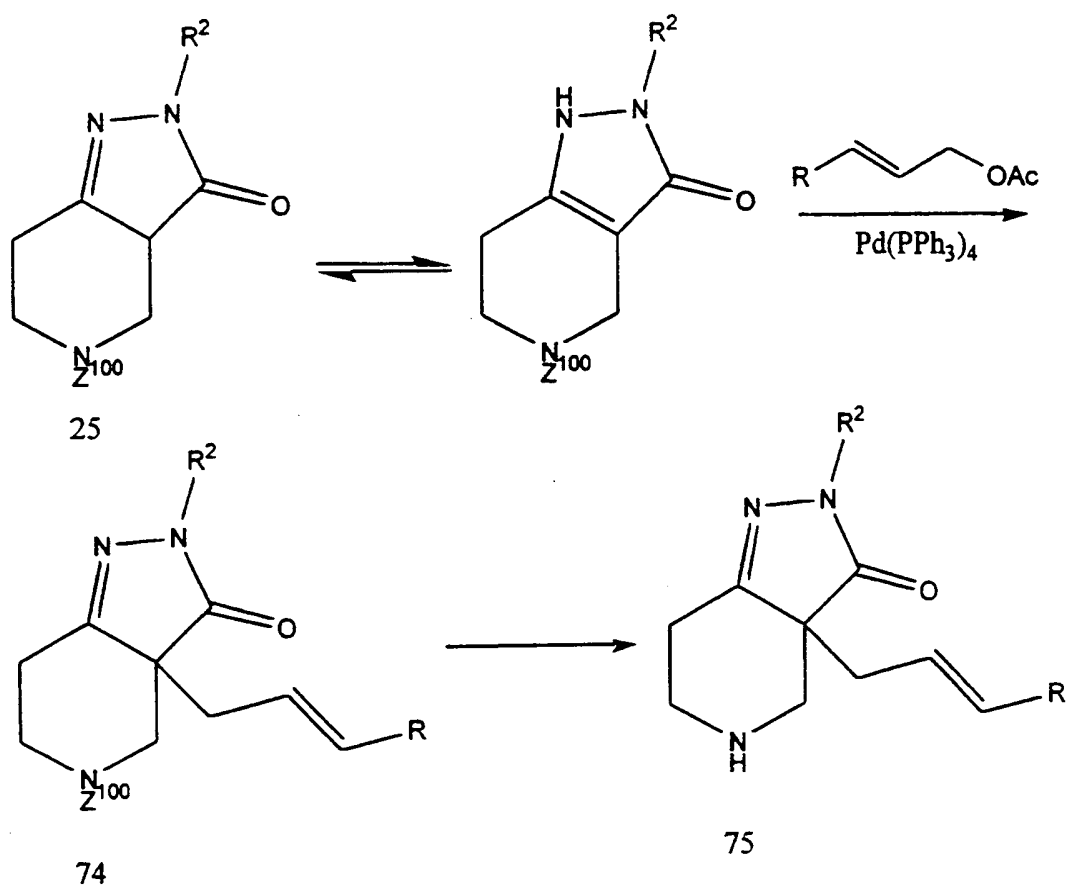
Schema 20: Reakcí ketoesteru obecného vzorce 37 s esterem chirální aminokyseliny, jako terc.butylesterem valinu, se získá chirální enamin obecného vzorce 72. Tato sloučenina se alkyluje alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako LDA. Vzniklý enamin se podrobí kyselé katalyzované hydrolýze, čímž se získají chirální ketoestery obecného vzorce 69. Reakcí těchto ketoesterů s hydrazinem se získají chirální sloučeniny obecného vzorce 70. Po deprotekci dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 71.

10.02.99



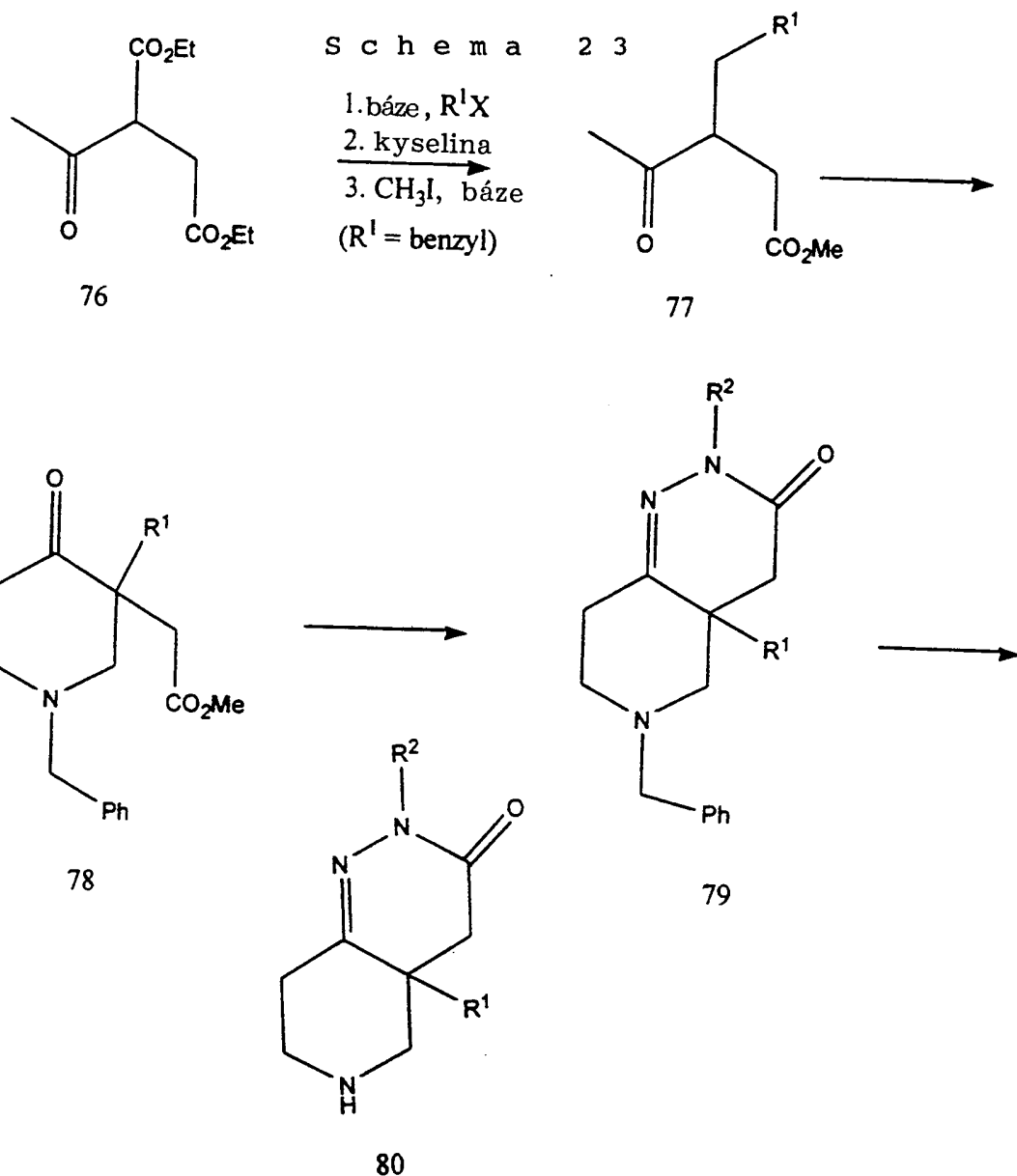
Schema 21: Ze sloučeniny obecného vzorce 25 se po deprotekcí dusíku získají sloučeniny obecného vzorce 28. Tato sloučenina se nechá reagovat s chirální kyselinou za vzniku směsi diastereomerních solí obecného vzorce 73. Po jejich krystalizaci těchto diastereomerních solí se získá sůl chirální sloučeniny obecného vzorce 70 s kyselinou. Sůl obecného vzorce 70 se nechá reagovat s bází, čímž se uvolní chirální sloučenina obecného vzorce 71.

S c h e m a 2 2



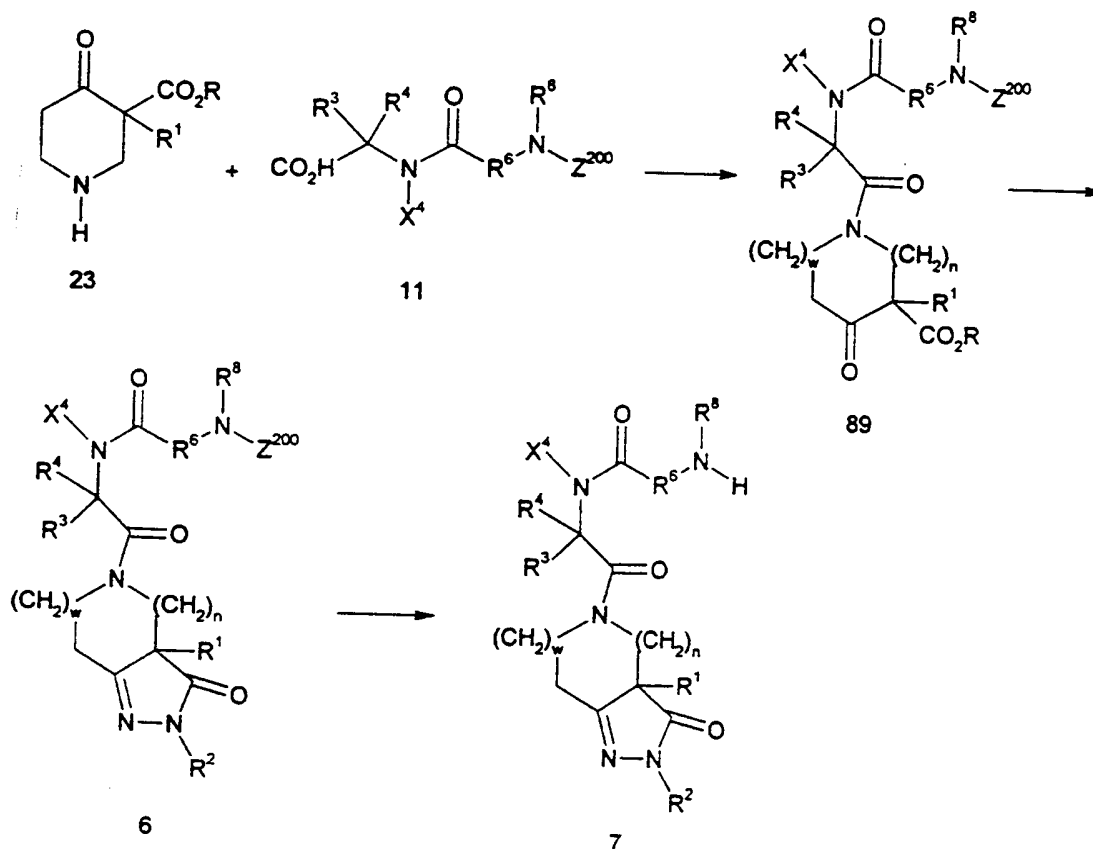
Schema 22: Alkylací sloučenin obecného vzorce 25 za použití allylacetátu za přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako tetrakis(trifenylfosfin)palladia, se získá sloučenina obecného vzorce 74. Po deprotektci dusíku se získá sloučenina obecného vzorce 75 (podrobnější popis viz Tetrahedron (50), str. 515, 1994).

10.02.99

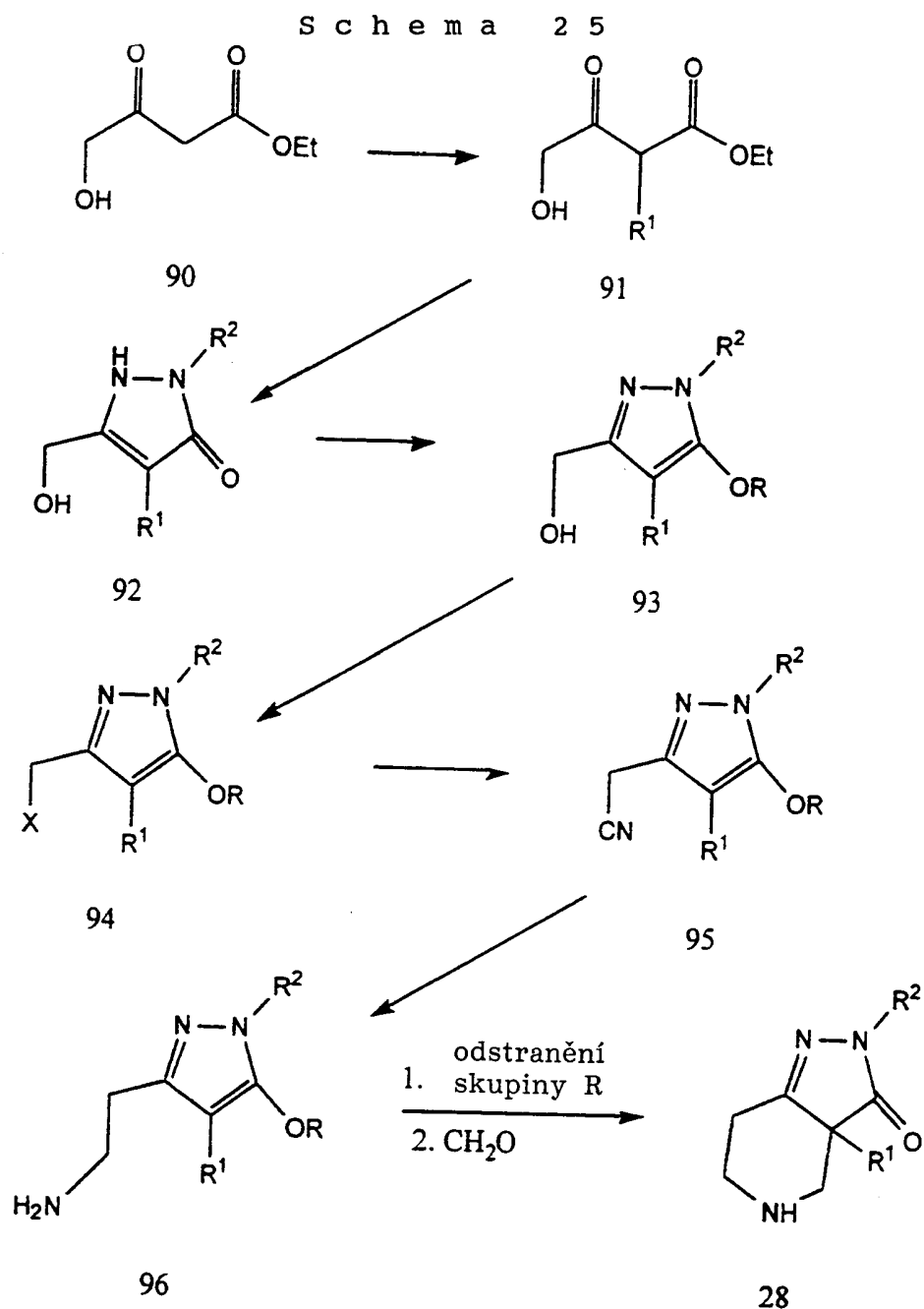


Schema 23: Reakcí ketodiesteru obecného vzorce 76 s alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako hydridu sodného, následnou kysele katalyzovanou hydrolýzou a dekarboxylací a po esterifikaci za použití methyljodidu a vhodné báze se získá sloučenina obecného vzorce 77. Tato sloučenina se nechá reagovat s vhodným aldehydem, jako formaldehydem, a benzylaminem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 78. Sloučenina obecného vzorce 78 se nechá reagovat s hydrazinem za vzniku chirálních sloučenin obecného vzorce 79. Po deprotektci dusíku se získají sloučeniny obecného vzorce 80.

S c h e m a 2 4



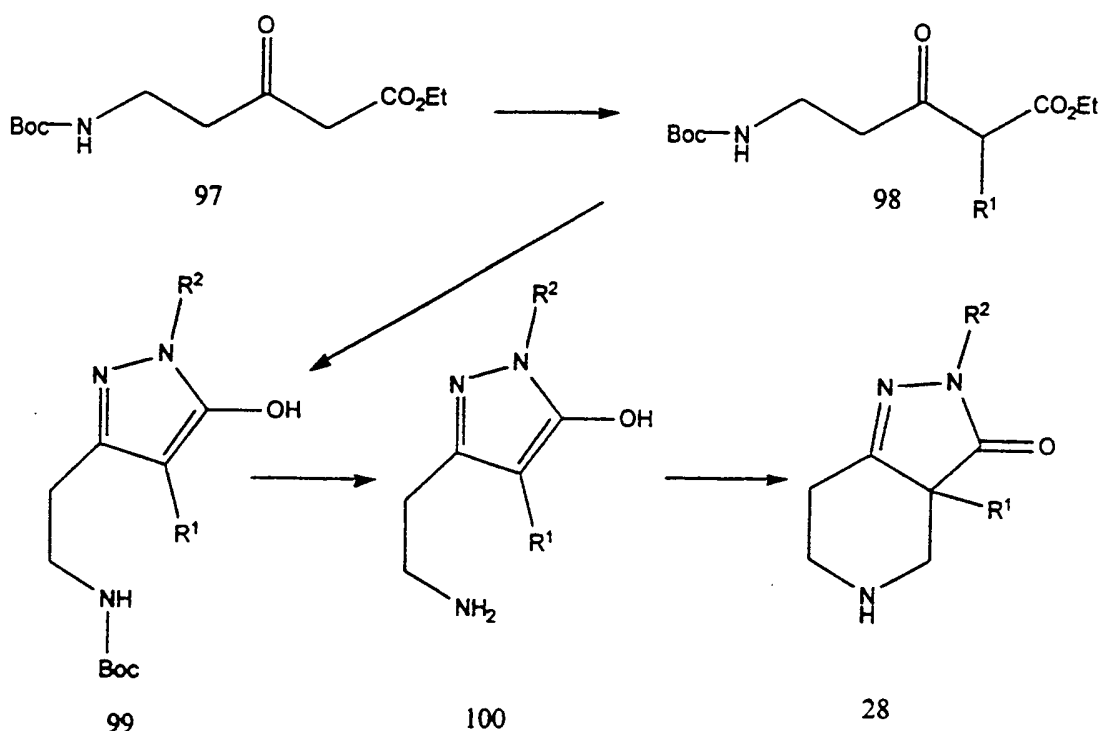
Schema 24: Reakcí aminu obecného vzorce 23 s kyselinou obecného vzorce 11 v inertním rozpouštědle, jako dichlor-methanu nebo dimethylformamidu a za použití kopulačního či-nidla, jako EDC nebo DCC, za přítomnosti HOBT se získají sloučeniny obecného vzorce 89. Tyto sloučeniny se nechají reagovat s hydrazinem za vzniku sloučenin obecného vzorce 6. Po deprotektci dusíku se získají sloučeniny obecného vzorce 7.



Schema 25: Reakcí hydroxyacetoacetátového esteru obecného vzorce 90 s alkylhalogenidem za přítomnosti vhodné báze, jako hydridu sodného, se získají sloučeniny obecného vzorce 91. Reakcí těchto sloučenin s hydrazinem se získají sloučeniny obecného vzorce 92. Karbonylový kyslík ve sloučenině obecného vzorce 92 se alkyluje a výsledná sloučenina obecného vzorce 93 se převede na halogenid obecného vzorce

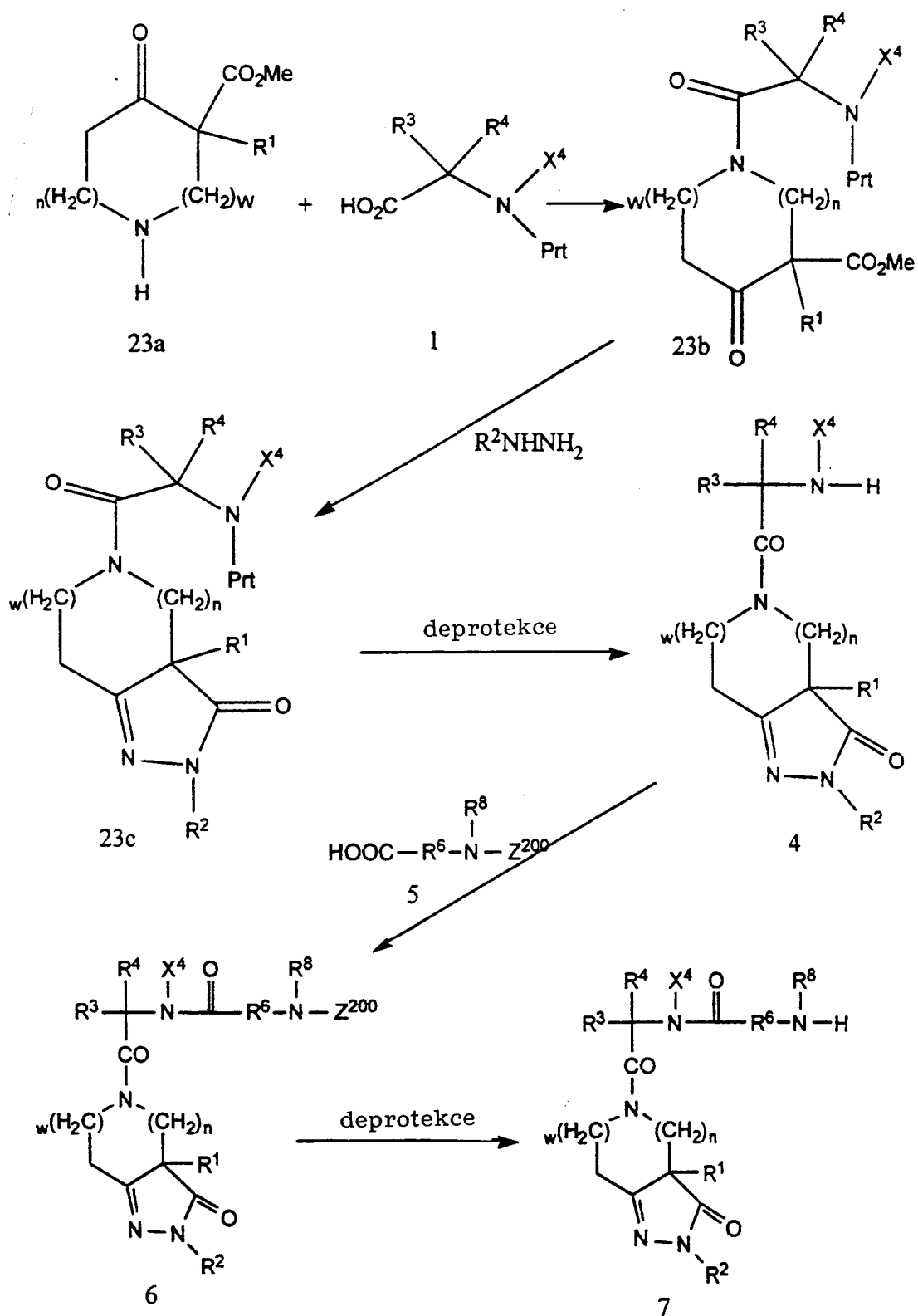
94. Vytěsněním halogenidového zbytku X kyanidovým iontem se získá nitril obecného vzorce 95. Tento nitril se redukuje na primární amin obecného vzorce 96, z něhož se po deprotekcí a cyklizaci za přítomnosti formaldehydu získá sloučenina obecného vzorce 28.

S c h e m a 2 6



Schema 26: Reakcí beta-keto-chráněného aminorvalerátu, jako sloučeniny obecného vzorce 97, s alkylhalogenidem za přítomnosti vhodné báze, jako hydridu sodného, se získá sloučenina obecného vzorce 98. Tato sloučenina se nechá reagovat s hydrazinem za vzniku sloučeniny obecného vzorce 99. Po deprotekcí sloučeniny obecného vzorce 99 se získá primární amin obecného vzorce 100, který se cyklizuje za přítomnosti formaldehydu za vzniku sloučeniny obecného vzorce 28.

S c h e m a 27



Schema 27: Reakcí aminu obecného vzorce 23a, s kyselinou, jako kyselinou obecného vzorce 1, za přítomnosti EDC a HOAT ve vhodném rozpouštědle se získá ketoester obecného vzorce 23b. Tento ketoester je možno nechat reagovat se solí hydrazinu za přítomnosti octanu sodného v refluxujícím ethanolu za vzniku hydrazinu obecného vzorce 23c. Po deprotekcí za vhodných podmínek se získá amin obecného vzorce 4. Po kopulaci meziprojektu obecného vzorce 4 s aminokyselinou obecného vzorce 5, kterou je možno provádět výše popsáným postupem, se získá meziprojekt obecného vzorce 6. Deprotekcí tohoto aminu se získá sloučenina obecného vzorce 7.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Obecné experimentální postupy

Pro sloupcovou chromatografii bylo použito silikagelu Amicon 30 μm , o velikosti pórů 6 nm. Teploty tání byly stanoveny za použití bodotávku Buchi 510 a jsou nekorigovány. Protonová a uhlíková NMR spektra byla zaznamenána na zařízení Varian XL-300, Bruker AC-300, Varian Unity 400 nebo Bruker AC-250 při 25°C. Chemické posuny jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů směrem dolů od tetramethylsilanu. Hmotnostní spektra získaná za použití svazku částic byla naměřena na spektrometru Hewlett-Packard za použití amoniaku, jako zdroje chemické ionizace. Pro počáteční rozpuštění vzorku bylo použito chloroformu nebo methanolu. Hmotnostní spektra LSIMS (Liquid Secondary Ion Mass Spectra) byla získána na spektrometru s vysokým rozlišením Kratos Concept-1S a vzorky rozpuštěné ve směsi dithioerythritolu a dithiothreitolu v poměru 1 : 5 nebo v thioglycerolové matrici byly bombardovány ionty cesia. Pro počáteční rozpuštění vzorků bylo použito chloroformu nebo methanolu. Uváděné údaje představu-

jí součty 3 až 20 skanů kalibrovaných vzhledem k jodidu cesnému. Analýza pomocí TLC byla prováděna za použití desek potažených silikagelem E. Merck Kieselgel 60 F254, přičemž vizualizace byla prováděna po eluci uvedeným rozpouštědlem nebo rozpouštědly obarvením 15% ethanolickou fosfomolybdenovou kyselinou a zahřátím na horké desce.

Obečný postup A (kopulace peptidů za použití EDC)

0,2 až 0,5M roztok primárního aminu (1,0 ekvivalentu) v dichlormethanu (nebo hydrochloridu primárního aminu a 1,0 až 1,3 ekvivalentu triethylaminu) se postupně smísí s 1,0 až 1,2 ekvivalentu karboxylové kyseliny, jako druhé kopulační složky, 1,5 až 1,8 ekvivalentu hydrátu hydroxybenzotriazolu (HOBT) nebo HOAT a 1,0 až 1,2 ekvivalentu (stechiometrický ekvivalent množství karboxylové kyseliny) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC). Reakční směs se přes noc míchá v ledové lázni (ledová lázeň se nechá zahřát a reakční směs se tedy obecně udržuje po dobu asi 4 až 6 hodin při asi 0 až 20°C a zbývající dobu při asi 20 až 25°C). Poté se reakční směs zředí ethylacetátem nebo jiným uvedeným rozpouštědlem. Zředěná směs se promyje dvakrát 1M hydroxidem sodným, dvakrát 1M kyselinou chlorovodíkovou (pokud produkt není zásaditý) a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získaný surový produkt se přečistí, jak je uvedeno. Při kopulaci s primárním aminem nebo jeho hydrochloridem se může použít složky karboxylové kyseliny v podobě soli s dicyklohexylaminem; v tomto případě se nepoužívá triethylaminu.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid 2-amino-N-{1(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramidu a hydrochlorid 2-amino-N-{1(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo-[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramidu

A. 1-terc. Butylester, 3-ethylester 4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

Směs 8,00 g (38,5 mmol) hydrochloridu ethylesteru 4-oxopiperidin-3-karboxylové kyseliny, 9,23 g (42,4 mmol) diterc.butyldikarbonátu a 3,89 g (38,5 mmol) triethylaminu ve 150 ml tetrahydrofuranu se asi 72 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje třikrát vždy 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 10,0 g sloučeniny 1A ve formě bílé pevné látky.

MS (Cl, NH₃) 272 (MH⁺)

B. 1-terc. Butylester, 3-ethylester 3-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 2,00 g (7,4 mmol) sloučeniny 1A v 10 ml dimethylformamidu se přidá 282 mg (7,4 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Výsledná směs se asi 15 minut míchá při teplotě místnosti. Ke vzniklému roztoku se za míchání přidá roztok 1,39 g (7,4 mmol) 4-fluorbenzylbromidu v 7 ml dimethylformamidu. Reakční směs se asi 72 hodin míchá

při teplotě místnosti, zředí ethylacetátem, promyje jedenkrát vodou a čtyřikrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 2,8 g sloučeniny 1B.

MS (Cl, NH₃) 380 (MH⁺)

C. terc.Butylester 3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 2,54 g (6,7 mmol) sloučeniny 1B a 309 mg (6,7 mmol) methylhydrazinu ve 100 ml ethanolu se asi 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu a toluenový roztok se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití gradientu směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 18 : 82 až 75 : 25 (objemově), jako elučního činidla. Získá se 1,0 g sloučeniny 1C ve formě čirého bezbarvého oleje.

MS (Cl, NH₃) 362 (MH⁺)

D. Trifluoracetát 3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

K 1,00 g (2,8 mmol) sloučeniny 1C se při asi 0°C přidá 10 ml trifluoroctové kyseliny. Výsledná směs se asi 1 hodinu míchá a přidá se k ní ethylacetát. Ethylacetátová směs se zkoncentruje. Získá se 1,0 g sloučeniny 1D.

MS (Cl, NH₃) 263 (MH⁺)

E. (R)-3-Benzylloxy-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)propionová kyselina

K 1,83 g (6,2 mmol) N-t-BOC-O-benzyl-D-serinu ve 35 ml dimethylformamidu se přidá 1,02 g (7,4 mmol) uhličitanu

draselného a poté 0,92 g (6,5 mmol) jodmethanu. Výsledná směs se míchá přes noc pod atmosférou dusíku při asi 24°C a zředí 200 ml vody. Vodná směs se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí pětkrát vodou a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Surový methylester (R)-3-benzyloxy-2-terc.butoxykarbonylaminopropionové kyseliny se při asi 0°C rozpustí v 15 ml chladné trifluoroctové kyseliny. Vzniklá směs se asi 2 hodiny míchá a zkoncentruje. Zbytek se zředí 1M hydroxidem sodným a extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Získá se 0,84 g (4,02 mmol) methylesteru (R)-2-amino-3-benzyloxypropionové kyseliny, který se podrobí kopulační reakci s 0,81 g (4,02 mmol) N-t-BOC- α -methylalaninu. Získá se 1,80 g methylesteru (R)-3-benzyloxy-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)propionové kyseliny. Surový produkt se rozpustí ve 20 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 4 : 1. K výslednému roztoku se přidá roztok 335 mg (7,98 mmol) hydrátu hydroxidu lithného v 1 ml vody. Vzniklá směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se zředí ethylacetátem, okyselí vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje třikrát ethylacetátem. Organické extrakty se spojí a promyjí jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 1,60 g sloučeniny 1E ve formě oleje, který během stání ztuhne.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,30 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 5,07 (bs, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,53 (q, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,3 - 1,5 (m, 15H)

F. terc.Butylester (1-{1(R)-Benzyloxymethyl-2-[3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethylkarbamoyl}-1-methylethyl)karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 193 mg (0,51 mmol) sloučeniny 1D a 196 mg (0,51 mmol) sloučeniny 1E za vzniku směsi směsi diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití gradientu směsi ethylacetátu a hexanu 1 : 1 až 100 : 0, jako elučního činidla. Získá se 60 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 1F a 100 mg polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 1F.

MS (Cl, NH₃) 624 (MH⁺) pro oba isomery

G. Hydrochlorid 2-amino-N-{1(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramidu

K 60 mg (0,10 mmol) isomeru 1 sloučeniny 1F v 10 ml ethanolu se přidají 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, zkoncentruje a zbytek se vysráží ze systému ethanol/hexan. Získá se 50 mg isomeru 1, sloučeniny 1G, ve formě bílého prášku.

MS (Cl, NH₃) 524 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) (částečně): δ 7,32 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,02 (m, 7H), 2,66 (m, 2H), 1,57 (s, 6H)

H. Hydrochlorid 2-amino-N-{1(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramidu

Ke 100 mg (0,16 mmol) isomeru 2 sloučeniny 1F v 10 ml ethanolu se přidají 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, zkoncentruje a zbytek se vysráží ze systému ethanol/hexan. Získá se 60 mg isomeru 2, sloučeniny 1H, ve formě bílého prášku.

MS (Cl, NH₃) 524 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) (částečně): 7,32 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,61 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 1,58 (s, 6H)

P ř í k l a d 2

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-[3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. Methylester (R)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propionové kyseliny

K 4,92 g (16,2 mmol) N- α -t-BOC-D-tryptofanu ve 100 ml dimethylformamidu se přidá 2,46 g (17,8 mmol) uhličitanu draselného a poté 2,41 g (17,0 mmol) jodmethanu. Výsledná směs se míchá přes noc pod atmosférou dusíku při 24°C a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí pětkrát 500 ml vody a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 4,67 g bílé pevné látky. K surovému methylesteru (R)-2-terc.butoxykarbonylamino-3-(1H-indol-3-yl)propionové kyseliny se při asi 0°C přidá 15 ml chladné trifluoroctové kyseliny. Vzniklá směs se asi 2 hodiny míchá a zkoncentruje. Zbytek se zředí 1M hydroxidem sodným a extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Získá se methylester (R)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propionové kyseliny ve formě oranžového oleje v kvantitativním výtěžku.

B. Methylester (R)-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propionové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se 1,55 g (7,1 mmol) surového produktu ze stupně 2A kopuluje s 1,44 g (7,1 mmol) N-t-Boc- α -methylalaninu. Získaný olej se přečistí chromatografií na silikagelu za použití gradientu 10%, 20%, 30%, 40% a 50% ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla. Získá se 1,32 g methylesteru (R)-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propionové kyseliny.

C. (R)-2-(2-terc.Butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propionová kyselina

K roztoku 1,03 g (2,64 mmol) sloučeniny 2B v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 381 mg (9,1 mmol) hydrátu hydroxidu lithného ve 2 ml vody. Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, odpaří se z ní přebytek tetrahydrofuranu a báziická vodná směs se extrahuje třikrát ethylacetátem a poté zředěnou kyselinou octovou nebo chlorovodíkovou okyselí na pH 4. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 1,03 g sloučeniny 2C ve formě oranžové pěny.
MS (Cl, NH₃) 390 (MH⁺). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,61 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,81 (bs, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,32 (s, 9H)

D. terc.Butylester {1-[2-[3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]-pyridin-5-yl]-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 193 mg (0,51 mmol) sloučeniny 1D a 200 mg (0,51 mmol) sloučeniny 2C. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití gradientu směsi ethylacetátu a hexanu 1 : 1 až

100 : 0, jako elučního činidla. Získá se 230 mg sloučeniny 2D.
MS (Cl, NH₃) 633 (MH⁺)

E. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-[3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 230 mg (0,36 mmol) sloučeniny 2D v 10 ml ethanolu se přidají 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, zkoncentruje a zbytek se vysráží ze systému ethanol/hexan. Získá se 130 mg sloučeniny 2E ve formě bílého prášku. MS (Cl, NH₃) 533 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) (částečně): δ: 7,79 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,19 - 6,77 (m, 7H), 6,54 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,11 - 2,68 (m, 6H), 2,47 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,59 (m, 6H)

P ř í k l a d 3

2-Amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1R-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid

A. 1-terc. Butylester, 3-methylester 4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

Ke směsi 7,00 g (36,2 mmol) methylesteru 4-oxopiperidin-3-karboxylové kyseliny a 8,82 g (72,3 mmol) 4,4-dimethylaminopyridinu ve 200 ml methylenchloridu se během asi 30 minut při asi 0°C přidá roztok 7,88 g (36,2 mmol) diterc.butyldikarbonátu ve 150 ml methylenchloridu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, poté asi 17 hodin míchá a zkoncentruje. Zbytek se zředí chloroformem a promyje třikrát vždy 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem

chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 9,18 g čirého žlutého oleje.

B. 1-terc.Butylester, 3-methylester 3-(R,S)-benzyl-4-oxo-piperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 5,00 g (19,4 mmol) sloučeniny 3A v 10 ml dimethylformamidu se přidá 745 mg (7,4 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Vzniklá směs se asi 15 minut míchá při teplotě místnosti. K výslednému roztoku se za míchání kanylou přidá roztok 3,32 g (19,4 mmol) benzylbromidu v 15 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá asi 42 hodin při teplotě místnosti, zředí ethylacetátem, promyje jednou vodou a čtyřikrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 6,0 g sloučeniny 3B ve formě žlutého oleje. MS (Cl, NH₃) 348 (MH⁺)

C. terc.Butylester 3a-(R,S)-Benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 4,00 g (11,5 mmol) sloučeniny 3B a 530 mg (11,5 mmol) methylhydrazinu ve 100 ml ethanolu se asi 8 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu a toluenový roztok se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan v poměru 15 : 85 až 75 : 25 objemově. Získá se 2,6 g sloučeniny 3C ve formě čirého bezbarvého oleje. MS (Cl, NH₃) 344 (MH⁺)

D. 3a-(R,S)-Benzyl-2-methyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on

K 2,60 g (7,6 mmol) sloučeniny 3C se při asi 0°C přidá 20 ml trifluoroctové kyseliny. Výsledná směs se asi 2,5 hodiny míchá a přidá se k ní ethylacetát. Vzniklý roztok se promyje 6M hydroxidem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 1,8 g sloučeniny 3D. MS (Cl, NH₃) 244 (MH⁺)

E. terc. Butylester {1-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1R-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}-karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 125 mg (4,6 mmol) sloučeniny 3C a 1,75 g (0,51 mmol) sloučeniny 2C. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan 6 : 4 objemově až 7% methanol v ethylacetátu. Získá se 150 mg sloučeniny 3E.

F. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1R-(1H-indol-3-yl-methyl)-2-oxoethyl]isobutyramid

Ke 150 mg (0,24 mmol) sloučeniny 3E v 15 ml ethanolu se přidá 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, zkoncentruje a zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a hexanu. Získá se 100 mg sloučeniny 3F.

MS (Cl, NH₃) 515 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,20 - 6,91 (m, 9H), 6,56 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,61 (m, 8H)

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a
hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc. Butylester {1-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 1,12 g (4,6 mmol) sloučeniny 3C a 1,75 g (0,51 mmol) sloučeniny 1E. Získá se směs diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan v poměru 1 : 1 objemově až 100% ethylacetát. Získá se 350 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 4A a 250 mg polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 4A. MS (Cl, NH₃) 606 (MH⁺) pro oba isomery

B. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 250 mg (0,41 mmol) isomeru 1 sloučeniny 4A v 15 ml ethanolu se přidá 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 5 hodin míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému ethanol/hexan a vysuší za vakua. Získá se 130 mg isomeru 1, sloučeniny 4B. MS (Cl, NH₃) 506 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,33 (m, 5H), 7,14 (m, 5H), 5,22 (m, 1H), 4,57 (m, 3H), 3,80

(m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,63 (m, 7H)

C. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 250 mg (0,41 mmol) isomeru 2 sloučeniny 4A v 15 ml ethanolu se přidá 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 5 hodin míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému ethanol/hexan a vysuší za vakua. Získá se 120 mg isomeru 2, sloučeniny 4C. MS (Cl, NH₃) 506 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,31 (m, 5H), 7,13 (m, 5H), 6,78 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,62 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 1,58 (m, 7H)

D. Methansulfonát 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného se přidá ke 3,60 g (6,6 mmol) isomeru 1, sloučeniny 4B. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, ethylacetátový roztok se ochladí na asi 0°C a přidá se k němu 0,43 ml (6,6 mmol) methansulfonové kyseliny. Výsledná směs se asi 0,5 hodiny míchá a ke vzniklému roztoku se přidá hexan (200 ml). Reakční směs se asi 1 hodinu míchá a přefiltruje. Získá se 3,40 g bílé pevné látky. Tato pevná látka se překrystaluje ze 3% vodného ethylacetátu. Získá se 2,55 g isomeru 1, sloučeniny 4D, ve formě bílé krystalické pevné látky. MS (Cl, NH₃) 506 (MH⁺)

P ř í k l a d 5

Hydrochlorid 2-amino-N-[1-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramidu a
hydrochlorid 2-amino-N-[1-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramidu

A. terc. Butylester 2-oxo-5,6-difenyl-3-(3-fenylallyl)-morfolin-4-karboxylové kyseliny

K roztoku 13,8 g (70,0 mmol) cinnamylbromidu a 4,94 g (14,0 mmol) terc.butyl-(2S,3R)-(+)-6-oxo-2,3-difenyl-4-morfolinkarboxylátu ve 350 ml bezvodého tetrahydrofuranu ochlazenému na asi -78°C se přidá 28 ml (28 mmol) 1M natriumbistrimethylsilylamidu v tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá asi 1,5 hodiny při -78°C a poté nalije do 750 ml ethylacetátu. Ethylacetátová směs se promyje dvakrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Žlutý olejovitý zbytek se přes noc míchá se 150 ml hexanu a vysrážená pevná látka se shromáždí filtrací. Získá se 3,2 g sloučeniny 5A ve formě bílé pevné látky.

B. 5(S),6(R)-Difenyl-3(R)-(3-fenylallyl)morfolin-2-on

Ke 2,97 g (6,33 mmol) sloučeniny 5A se při asi 0°C přidá 20 ml trifluoroctové kyseliny. Vzniklá směs se asi 2 hodiny míchá a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve vodě a vodný roztok se vodným hydroxidem sodným zalkalizuje na trvalou hodnotu pH 10. Výsledná směs se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získaný oranžový olejovitý zbytek se přečistí

chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 10 : 90 objemově, jako elučního činidla. Získá se 880 mg sloučeniny 5B ve formě bílé pevné látky.

C. 2-(R)-Amino-5-fenylpentanová kyselina

Směs 440 mg (1,19 mmol) sloučeniny 5B a 120 mg chloridu palladnatého ve 20 ml ethanolu a 10 ml tetrahydrofuranu se asi 16 hodin hydrogenuje za tlaku 309 kPa, poté přefiltruje přes infusoriovou hlinku a filtrát se zkoncentruje. Zbytek se trituruje s etherem. Získá se 240 mg sloučeniny 5C ve formě bílé pevné látky.

D. 2,5-Dioxopyrrolidin-1-ylester 2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionové kyseliny

K suspenzi 5,0 g (24,6 mmol) N-t-BOC- α -methylalaninu v 13,5 ml methylenchloridu se přidá 3,4 g (29,6 mmol) N-hydroxysukcinimidu a 5,65 g (29,6 mmol) EDC. Výsledná suspenze se asi 17 hodin míchá při teplotě místnosti a zředí ethylacetátem. Zředěná směs se promyje vždy dvakrát vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1 : 1 objemově, jako elučního činidla. Získá se 5,2 g sloučeniny 5D ve formě bílé pevné látky.

E. (R)-2-(2-terc.Butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)-5-fenylpentanová kyselina

Směs 203 mg (1,05 mmol) sloučeniny 5D, 378 mg (1,26 mmol) sloučeniny 5C a 434 mg (3,36 mmol) diisopropylethylaminu ve 2 ml dimethylformamidu se přes noc míchá a poté zředí ethylacetátem. Ethylacetátová směs se extrahuje dvakrát 1M

kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se extrahuje jednou ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát vodou a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití 80% chloroformu v hexanu, poté 100% chloroformu a na závěr 10% methanolu v chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 127 mg sloučeniny 5E.

F. terc.Butylester {1-[1-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 130 mg (0,53 mmol) sloučeniny 3C a 200 mg (0,53 mmol) sloučeniny 5E. Získá se směs diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan v poměru 1 : 1 objemově až 100% ethylacetát. Získá se 40 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 5F a 40 mg polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 5F. MS (Cl, NH₃) 604 (MH⁺) pro oba isomery

G. Hydrochlorid 2-amino-N-[1-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramidu

Ke 40 mg (0,07 mmol) isomeru 1 sloučeniny 5F v 10 ml ethanolu se přidají 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému methylenchlorid/hexan a vysuší za vakua. Získá se 30 mg isomeru 1, sloučeniny 5G. MS (Cl, NH₃) 504 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečně): δ 7,19 (m, 10H), 4,37 (m, 1H), 3,02 (m, 6H), 2,67 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,28 (m, 1H)

H. Hydrochlorid 2-amino-N-[1-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramidu

Ke 40 mg (0,07 mmol) isomeru 2 sloučeniny 5F v 10 ml ethanolu se přidají 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému methylenchlorid/hexan a vysuší za vakua. Získá se 30 mg isomeru 2, sloučeniny 5H. MS (Cl, NH₃) 504 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečně): δ 7,25 (m, 9H), 6,88 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,71 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,62 (m, 6H), 1,28 (m, 1H)

P ř í k l a d 6

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc. Butylester {1-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 200 mg (0,82 mmol) sloučeniny 3C a 320 mg (0,82 mmol) sloučeniny 1E. Získá se směs diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu ethylacetát : hexan v poměru 1 : 1 objemově až 10% methanol v ethylacetátu. Získá se 170 mg sloučeniny 6A.

B. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 170 mg (0,28 mmol) sloučeniny 6A ve 20 ml ethanolu se přidá 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému ethanol/hexan. Získá se 70 mg sloučeniny 6B. MS (Cl, NH₃) 506 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,32 (m, 5H), 7,16 (m, 5H), 5,22 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,71 (m, 3H), 1,56 (m, 8H)

P ř í k l a d 7

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc. Butylester 3a-(R,S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K 555 mg (1,60 mmol) sloučeniny 3B ve 27 ml ethanolu se přidá 240 mg (1,60 mmol) ethylhydrazinoxalátu. Reakční směs se asi 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu hexan : ethylacetát v poměru 10 : 1 až 3 : 7 objemově. Získá se 357 mg sloučeniny 7A. MS (Cl, NH₃) 358 (MH⁺)

B. 3a-(R,S)-Benzyl-2-ethyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on

Ke 350 mg (0,98 mmol) sloučeniny 7A ve 3 ml ethanolu se přidá 1,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 257 mg sloučeniny 7B. MS (Cl, NH₃) 258 (MH⁺)

C. terc. Butylester {1-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se 82 mg (0,28 mmol) sloučeniny 7B kopuluje se 100 mg (0,26 mmol) sloučeniny 2C a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu od 100% methylenchloridu do 2% methanolu v methylenchloridu. Získá se 110 mg sloučeniny 7C. MS (Cl, NH₃) 629 (MH⁺)

D. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 100 mg (0,15 mmol) sloučeniny 7C ve 2 ml ethanolu se přidá 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se míchá asi 2 hodiny při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 72 mg sloučeniny 7D ve formě bezbarvé pěny. MS (Cl, NH₃) 529 (MH⁺)

P ř í k l a d 8

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a
hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc. Butylester {1-[2-(3a-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 85 mg (0,29 mmol) sloučeniny 7B a 100 mg (0,26 mmol) sloučeniny 1E. Získá se směs diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu 100% methylenchlorid až 2% methanol v methylenchloridu. Získá se 6 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 8A a 11 mg polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 8B. MS (Cl, NH₃) 620 (MH⁺) pro oba isomery

B. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

K 5,7 mg (0,009 mmol) isomeru 1 sloučeniny 8A v 1 ml ethanolu se přidá 0,4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 4,7 mg isomeru 1, sloučeniny 8B. MS (Cl, NH₃) 520 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečně): δ 7,41 - 7,05 (m, 10H), 5,20 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,61 (m, 3H), 1,39 (m, 9H)

C. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

K 10 mg (0,016 mmol) isomeru 2 sloučeniny 8A v 1 ml ethanolu se přidá 0,4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 8 mg isomeru 2, sloučeniny 8C. MS (Cl, NH₃) 520 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečně): δ 7,43 - 7,00 (m, 10H), 6,81 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,37 (m, 9H)

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(2-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc.Butylester 2-benzyl-3-hydroxy-2,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 800 mg (3,11 mmol) sloučeniny 3B, 495 mg (3,11 mmol) dihydrochloridu benzylhydrazinu a 423 mg (3,11 mmol) trihydrátu octanu sodného v 15 ml ethanolu se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu. Toluenový roztok se asi 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Vzniklá směs se zředí ethylacetátem a promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití 100% ethylacetátu a poté 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 530 mg sloučeniny 9A ve formě světle hnědé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 330 (MH⁺)

B. 2-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ol

K 411 mg (1,24 mmol) sloučeniny 3E ve 30 ml ethanolu se přidá 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 30 minut míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 353 mg sloučeniny 9B. MS (Cl, NH₃) 230 (MH⁺)

C. terc.Butylester {1-[2-(2-benzyl-3-hydroxy-2,4,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-R-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 100 mg (0,38 mmol) sloučeniny 9B a 145 mg (0,38 mmol) sloučeniny 1E. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 95 : 5 objemově, jako elučního činidla. Získá se 42 mg sloučeniny 9C ve formě bílé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 592 (MH⁺)

D. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(2-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 42 mg (0,07 mmol) sloučeniny 9D ve 20 ml ethanolu se přidá 6 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 30 minut míchá při teplotě místnosti, zředí ethanolem a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 35 mg sloučeniny 9D ve formě bílé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 492 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD): (částečné) 7,41 - 7,16 (m, 10H), 5,19 (m, 3H), 4,48 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,58 (m, 6H)

P ř í k l a d 1 0

Hydrochlorid 2-amino-N-{2-[3a-(R)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramidu a hydrochlorid 2-amino-N-{2-[3a-(S)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramidu

A. terc.Butylester 3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 840 mg (2,42 mmol) sloučeniny 3B a 276 mg (2,42 mmol) 2,2,2-trifluorethylhydrazinu (70% ve vodě) ve 20 ml ethanolu se asi 5 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 40 ml toluenu a toluenový roztok se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 objemově, jako elučního činidla. Získá se 703 mg sloučeniny 10A ve formě žlutého oleje. MS (Cl, NH₃) 412 (MH⁺)

B. 3a-(R,S)-Benzyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on

Ke 600 mg (1,46 mmol) sloučeniny 10A se při asi 0 °C přidají 3 ml chladné trifluoroctové kyseliny. Výsledná směs se asi 3 hodiny míchá. Teplota získaného roztoku se nechá vyrovnat na teplotu místnosti. Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se 5M hydroxidem sodným zalkalizuje na pH 11 a poté nasytí uhličitanem draselným. Reakční roztok se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 345 mg sloučeniny 10B ve formě opakního oleje. MS (Cl, NH₃) 312 (MH⁺)

C. terc.Butylester (1-{2-[3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl}-1-methylethyl)karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 137 mg (0,44 mmol) sloučeniny 10B a 167 mg (0,44 mmol) sloučeniny 1E. Získá se směs diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu

100% methylenchlorid až 5% methanol v methylenchloridu.

Získá se 128 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 10C a 63 mg polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 10C. MS (Cl, NH₃) 674 (MH⁺) pro oba isomery

D. Hydrochlorid 2-amino-N-(2-[3a-(R)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramidu

Ke 120 mg (0,18 mmol) isomeru 1 sloučeniny 10C v 3,5 ml ethanolu se přidá 1,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 94 mg isomeru 1, sloučeniny 10D ve formě špinavě bílého prášku. MS (Cl, NH₃) 574 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,41 (m, 5H), 7,18 (m, 5H), 5,21 (m, 1H), 4,57 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,63 (m, 6H)

E. Hydrochlorid 2-amino-N-(2-[3a-(S)-benzyl-3-oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramidu

K 53 mg (0,079 mmol) isomeru 2 sloučeniny 10C v 3,5 ml ethanolu se přidá 1,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Získá se 41 mg isomeru 1, sloučeniny 10E ve formě světle žluté pevné látky. MS (Cl, NH₃) 574 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,33 (m, 5H), 7,15 (m, 4H), 6,81 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,09 (m, 3H), 2,64 (m, 3H), 1,58 (m, 6H)

P ř í k l a d 1 1

Methansulfonát 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a methansulfonát 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc.Butylester 3a-(R,S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Ke 2,07 g (5,95 mmol) sloučeniny 14B ve 40 ml ethanolu se přidá 0,97 g (7,7 mmol) hydrochloridu terc.-butylhydrazinu a 0,63 g (7,7 mmol) octanu sodného. Reakční směs se asi 17 hodin zahřívá na 70°C a ochladí. Matečný louh se dekantováním oddělí od sraženiny a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v 80 ml toluenu a toluenový roztok se asi 6 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 objemově, jako elučního činidla. Získá se 1,7 g sloučeniny 11A. MS (Cl, NH₃) 386 (MH⁺)

B. 3a-(R,S)-Benzyl-2-terc.butyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-on

Ke 535 mg (1,39 mmol) sloučeniny 11A ve 20 ml methylenchloridu se přidá 225 µl methansulfonové kyseliny. Reakční směs se asi 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, zředí ethylacetátem a promyje dvakrát 1M hydroxidem sodným a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 246 mg sloučeniny 11B. MS (Cl, NH₃) 286 (MH⁺)

C. terc. Butylester {1-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methyl-ethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 246 mg (0,86 mmol) sloučeniny 11B a 328 mg sloučeniny 14F. Získá se směsi diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 4 objemově, jako elučního činidla. Získá se 250 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 11C a 90 mg polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 11C. MS (Cl, NH₃) 648 (MH⁺) pro oba isomery

D. Methansulfonát 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 210 mg (0,32 mmol) isomeru 1 sloučeniny 11C v 15 ml methylenchloridu se při asi 0°C přidá 28 µl (0,44 mmol) methansulfonové kyseliny. Ledová lázeň se odstaví, reakční směs se asi 3 hodiny míchá a zředí diethyletherem (15 ml). Vyloučená pevná látka se shromáždí filtrací. Získá se 100 mg isomeru 1, sloučeniny 11D. MS (Cl, NH₃) 548 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,33 (m, 5H), 7,27 - 7,07 (m, 5H), 5,21 (m, 1H), 4,54 (m, 3H), 3,86 (m, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,62 (m, 6H), 1,18 (s, 9H)

E. Methansulfonát 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

K 85 mg (0,13 mmol) isomeru 2 sloučeniny 11C v 10 ml methylenchloridu se při asi 0°C přidá 21 µl (0,32 mmol) methansulfonové kyseliny. Ledová lázeň se odstaví, reakční

směs se asi 3 hodiny míchá a zředí 20 ml diethyletheru. Vyloučená pevná látka se shromáždí filtrací. Získá se 46 mg isomeru 2, sloučeniny 11E. MS (Cl, NH₃) 548 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 8,28 (brd, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,18 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,60 (m, 3H), 3,70 (m, 3H), 3,18 - 2,92 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,57 (m, 6H), 1,13 (s, 9H)

P ř í k l a d 1 2

Dihydrochlorid 2-amino-N-[1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. 1-terc.Butylester, 3-methylester 4-oxo-3-(R,S)-pyridin-2-ylmethylpiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 2,00 g (7,8 mmol) sloučeniny 3A ve 32 ml tetrahydrofuranu se při asi 0°C přidá 468 mg (11,7 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Vzniklá směs se asi 30 minut míchá a za míchání se k ní během 5 minut přidá roztok 762 mg (6,0 mmol) 2-pikolylochloridu v 5 ml tetrahydrofuranu. K výsledné směsi se přidá 432 mg (2,6 mmol) jodidu draselného. Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku, poté zředí ethylacetátem, promyje jednou vodou a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi etheru a hexanu v poměru 6 : 4 objemově a poté směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 6 : 4 objemově, jako elučního činidla. Získá se 1,2 g sloučeniny 12A. MS (Cl, NH₃) 349 (MH⁺)

B. terc.Butylester 2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 1,20 g (3,45 mmol) sloučeniny 12A a 159 mg (3,45 mmol) methylhydrazinu ve 20 ml ethanolu se asi 6,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve 25 ml toluenu. Toluenový roztok se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zkoncentruje a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 65 : 35 objemově, jako elučního činidla. Získá se 450 mg sloučeniny 12B. MS (Cl, NH₃) 345 (MH⁺)

C. Dihydrochlorid 2-methyl-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

Směs 450 mg (1,30 mmol) sloučeniny 12B ve 2 ml 4M chlorovodíku v dioxanu se asi 4,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje a získá se 450 mg sloučeniny 12C. MS (Cl, NH₃) 245 (MH⁺)

D. terc.Butylester {1-[1-(1-(R)-H-indol-3-ylmethyl)-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsáním v obecném postupu A se kopuluje 108 mg (0,31 mmol) sloučeniny 12C a 122 mg (0,31 mmol) sloučeniny 2C. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5 objemově, jako elučního činidla. Získá se 118 mg sloučeniny 12D. MS (Cl, NH₃) 616 (MH⁺)

E. Dihydrochlorid 2-amino-N-[1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

Směs 110 mg (0,18 mmol) sloučeniny 12D ve 4M chlorovodíku v dioxanu (1 ml) se 17 hodin míchá při teplotě místnosti. Vzniklá směs se zkoncentruje a získá se 51 mg sloučeniny 12E. MS (Cl, NH₃) 516 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 8,91 - 8,52 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,76 - 7,50 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,63 (s, 6H)

P ř í k l a d 1 3

Dihydrochlorid 2-Amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]-isobutyramidu

A. terc. Butylester {1-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 86 mg (0,27 mmol) sloučeniny 12C a 103 mg (0,27 mmol) sloučeniny 1E. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 95 : 5 objemově, jako elučního činidla. Získá se 82 mg sloučeniny 13A.

B. Dihydrochlorid 2-Amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]-isobutyramidu

Směs 75 mg (0,12 mmol) sloučeniny 13A v 1 ml 4M chlorovodíku v dioxanu se asi 17 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Získá se 80 mg sloučeniny

13B. MS (Cl, NH₃) 507 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 8,78 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 - 7,82 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 4,57 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 1,63 (m, 6H)

P ř í k l a d 1 4

2-Amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxy-methyl-2-oxoethyl]isobutyramid

A. 1-terc. Butylester, 3-methylester 4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

Ke směsi 100,0 g (516,4 mmol) methylesteru 4-oxopiperidin-3-karboxylové kyseliny a 63 g (516,4 mmol) 4,4-dimethylaminopyridinu v 1 litru methylenchloridu se při 0°C během asi 90 minut přidá roztok 113,0 g (516,4 mmol) di-terc.butylidikarbonátu ve 100 ml methylenchloridu. Reakční směs se pomalu zahřeje na teplotu místnosti, poté asi 19 hodin míchá, promyje třikrát vždy 10% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 130,5 g sloučeniny 14A ve formě amorfnní pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,03 (br, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 1,42 (s, 9H)

B. 1-terc. Butylester, 3-methylester 3-(R)-benzyl-4-oxopiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K míchané suspenzi 11,7 g (293 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze promytá 2 x 100 ml hexanu) ve 100 ml dimethylformamidu se při asi 0°C během 45 minut přidá roztok 65,4 g (254 mmol) sloučeniny 14A ve 150 ml dimethylformamidu. Ledová lázeň se odstaví, výsledná směs se asi 45 minut míchá při teplotě místnosti, znovu ochladí na 0°C a

za míchání se k ní přikape 35,2 ml (296 mmol) benzylbromidu ve 200 ml dimethylformamidu. Vzniklá směs se míchá asi 23 hodin při teplotě místnosti. K získanému roztoku se opatrně přidá 550 ml vody. Vodná směs se míchá asi 30 minut, načež se extrahuje třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí pětkrát vodou a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 98 g žlutého oleje, který se nechá vykřystalovat z hexanu. Získá se 71 g sloučeniny 14B ve formě bílé pevné látky. MS (Cl^- , NH_3) 348 (MH^+). ^1H NMR (CDCl_3) (částečné): δ 7,23 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 4,58 (brm, 1H), 4,18 (br, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,28 - 2,96 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)

C. terc. Butylester 3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 47,0 g (135 mmol) sloučeniny 14B, 38,9 g (270 mmol) sulfátu methylhydrazinu a 44,3 g (540 mmol) octanu sodného v 900 ml ethanolu se pod atmosférou dusíku asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se promyje třikrát vodou a jednou vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Žlutý olejovitý zbytek se asi 3 hodiny míchá se 750 ml hexanu. Získá se 41,17 g sloučeniny 14C ve formě bílé pevné látky. MS (Cl^- , NH_3) 344 (MH^+). ^1H NMR (CDCl_3) (částečné): δ 7,19 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 4,61 (brm, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 1,52 (s, 9H)

D. Hydrochlorid 3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

Roztokem 24,55 g (71,5 mmol) sloučeniny 14C v 800 ml diethyletheru se při asi 0°C po dobu asi 12 minut nechá

probublávat bezvodý chlorovodík. Výsledná směs se asi 3 hodiny míchá, přičemž dojde k vyloučení bílé sraženiny. Vyloučená pevná látka se shromáždí filtrací. Získá se 19,2 g sloučeniny 14D. MS (Cl, NH₃) 244 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,25 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (m, 1H)

E. 2,5-Dioxopyrrolidin-1-ylester 2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionové kyseliny

K míchanému roztoku 100,0 g (492 mmol) Boc-α-methylalaninu a 94,0 g (492 mmol) EDC ve 2 litrech methylenchloridu se při asi 0°C po částech přidá 56,63 g (492 mmol) N-hydroxysukcinimidu. Reakční směs se poté nechá zahřát na teplotu místnosti, 24 hodin míchá, promyje vždy dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 124,0 g sloučeniny 14E ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4,96 (br, 1H), 2,82 (s, 4H), 1,66 (s, 6H), 1,48 (s, 9H)

F. 3-(R)-Benzyloxy-2-(2-terc.butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)propionová kyselina

Směs 50,5 g (168 mmol) sloučeniny 14E, 33,5 g (168 mmol) O-benzyl-D-serinu a 51,05 g (505 mmol) triethylaminu ve 400 ml dioxanu a 100 ml vody se asi 16 hodin zahřívá na asi 45°C. Reakční směs se zředí ethylacetátem, okyselí kyselinou octovou na pH 2 a oddělí se vrstvy. Organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Získá se 650 g sloučeniny 14F ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,55 (d, 1H), 7,29 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,38 (s, 9H)

G. L-Tartrát 3a-(R)-benzyl-2-methyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

Směs 5,00 g (20,6 mmol) volné báze sloučeniny 14D a 3,09 g (20,6 mmol) L-vinné kyseliny v 80 ml acetonu a 3,2 ml vody se pod atmosférou dusíku asi 70 hodin zahřívá na asi 70°C. Během tohoto stupně se reakční směs změní na hustou suspenzi, k níž se přidá ještě 20 ml acetonu. Reakční směs se pomalu ochladí na teplotu místnosti a poté přefiltruje. Pevná látka se shromáždí a promyje acetonem a vysuší za vakua. Získá se 7,03 g sloučeniny 14G ve formě bílé pevné látky.

H. 3a-(R)-Benzyl-2-methyl-2,3a,4,5,6,7-hexahidropyrazolo-[4,3-c]pyridin-3-on

K suspenzi 5,00 g (12,7 mmol) sloučeniny 14G v 80 ml methylenchloridu se při asi 0°C přidá 1,72 ml (25,4 mmol) hydroxidu amonného. Výsledná směs se asi 15 minut míchá. Chladný roztok se přefiltruje a bezprostředně se ho použije v následujícím stupni.

I. terc.Butylester {1-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}-karbamové kyseliny

Směs 4,83 g (12,7 mmol) sloučeniny 14F, roztoku ze stupně 14H, 2,60 g (19,1 mmol) HOAT a 2,45 g (12,8 mmol) EDC se míchá 1 hodinu po atmosférou dusíku při asi 0°C a přefiltruje. Filtrát se promyje nasyceným vodným hydrogenuhlitanem sodným, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 7,35 g sloučeniny 14I ve formě bílé pevné látky.

J. 2-Amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxy-methyl-2-oxoethyl]isobutyramid

K 755 mg (1,25 mmol) sloučeniny 14I v 7 ml methylenchloridu se při asi 0°C přidá 3,5 ml chladné trifluoroctové kyseliny. Výsledná směs se asi 1 hodinu míchá při asi 0°C, poté nechá zahřát na teplotu místnosti, míchá asi 2 hodiny a zkoncentruje. Zbytek se dvakrát odpaří s toluenem a rozpustí v chloroformu. Chloroformový roztok se promyje dvakrát nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a jednou vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Získá se 594 mg sloučeniny 14J ve formě oleje.

P ř í k l a d 1 5

Hydrochlorid 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc.Butylester 2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 3,00 g (11,66 mmol) sloučeniny 3A a 537 mg (11,66 mmol) methylhydrazinu ve 100 ml ethanolu se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu a toluenový roztok se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zředí ethylacetátem, promyje dvakrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu 100% ethylacetát až 5% methanol v methylenchloridu. Získá se 2,28 g sloučeniny 15A ve formě bílé pevné

látky. ^1H NMR (CD_3OD): δ 4,20 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 1,48 (s, 9H)

B. Hydrochlorid 2-methyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo-[4,3-c]pyridin-3-onu

K 510 mg (2,01 mmol) sloučeniny 15A ve 30 ml ethanolu se přidá 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 35 minut míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 425 mg sloučeniny 15B ve formě žluté pevné látky. ^1H NMR (CD_3OD): δ 4,27 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,05 (t, 2H)

C. terc.Butylester {1-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 100 mg (0,53 mmol) sloučeniny 15B a 202 mg (0,53 mmol) sloučeniny 1E. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 objemově, jako elučního činidla. Získá se 54 mg sloučeniny 15C ve formě bílé pevné látky. MS (Cl , NH_3) 516 (MH^+)

D. Hydrochlorid 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

K 54 mg (0,10 mmol) sloučeniny 15C ve 30 ml ethanolu se přidá 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 40 minut míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 50 mg sloučeniny 15D. MS (Cl , NH_3) 416

(MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,28 (m, 5H), 5,18 (m, 1H), 4,69 - 4,38 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,57 (s, 6H)

P ř í k l a d 1 6

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(2-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahdropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. terc.Butylester 2-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahdropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

Směs 800 mg (3,11 mmol) sloučeniny 3A a 495 mg (3,11 mmol) dihydrochloridu benzylhydrazinu v 15 ml ethanolu se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje. Zbytek se rozpustí ve 100 ml toluenu a toluenový roztok se asi 48 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zředí ethylacetátem, promyje dvakrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu 100% ethylacetát až 5% methanol v methylenchloridu. Získá se 530 mg sloučeniny 16A ve formě zlatohnědé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 330 (MH⁺)

B. Hydrochlorid 2-benzyl-2,3a,4,5,6,7-hexahdropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

K 411 mg (1,24 mmol) sloučeniny 16A ve 30 ml ethanolu se přidá 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 30 minut míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 353 mg sloučeniny 16B ve formě žluté pevné látky. MS (Cl, NH₃) 230 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,26

- 7,40 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,53 (t, 2H),
3,00 (t, 2H)

C. (R)-2-(2-terc.Butoxykarbonylamino-2-methylpropionyl-
amino)-3-(1H-indol-3-yl)propionová kyselina

K míchanému roztoku 30,6 g (0,15 mol) D-tryptofanu, 30,4 g (0,30 mol) N-methylmorfolinu ve 450 ml směsi dioxanu a vody v poměru 4 : 1 se přidá 45,0 g (0,15 mol) sloučeniny 14E. Reakční směs se asi 72 hodin míchá a po odpaření přebytku dioxanu se k ní přidá voda a ethylacetát. Hodnota pH vzniklého roztoku se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 3 a oddělí se vrstvy. Organická vrstva se promyje vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje ze systému ethylacetát/hexany. Získá se 37,0 g špinavě bílé pevné látky.

D. terc.Butylester {1-[2-(2-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-yl-methyl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsáním v obecném postupu A se kopuluje 100 mg (0,38 mmol) sloučeniny 16B a 202 mg (0,53 mmol) sloučeniny 16C. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 objemově, jako elučního činidla. Získá se 45 mg sloučeniny 16D ve formě bílé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 601 (MH⁺)

E. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(2-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

K 45 mg (0,07 mmol) sloučeniny 16D v 60 ml ethanolu se přidá 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 35 minut míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se vysráží ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 30 mg sloučeniny 16E. ^1H NMR (CD_3OD) (částečné): δ 7,40 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,38 - 4,93 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,57 (m, 6H), 1,38 (m, 1H)

P ř í k l a d 1 7

Hydrochlorid 2-amino-N-[1-benzyloxymethyl-2-(2,3a-dimethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. 1-terc. Butylester, 3-(R,S)-methylester 3-methyl-4-oxo-piperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 2,00 g (7,77 mmol) sloučeniny 3A ve 30 ml dimethylformamidu se přidá 308 mg (7,77 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Vzniklá směs se asi 25 minut míchá při teplotě místnosti. K výslednému roztoku se za míchání přidá 0,50 ml (7,77 mmol) methyljodidu. Reakční směs se míchá asi 17 hodin při teplotě místnosti, zředí ethylacetátem a promyje jednou vodou a čtyřikrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 objemově, jako elučního činidla. Získá se 1,75 g sloučeniny 17A ve formě čirého oleje. MS (Cl^- , NH_3) 272 (MH^+)

B. terc. Butylester 2,3a-(R,S)-dimethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

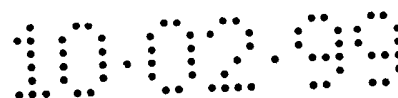
Směs 1,62 g (9,50 mmol) sloučeniny 17A a 435 mg (9,50 mmol) methylhydrazinu ve 30 ml ethanolu se asi 4 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí v 50 ml toluenu. Toluenový roztok se asi 14 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Výsledná směs se zředí ethylacetátem, promyje dvakrát vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 objemově, jako elučního činidla. Získá se 1,00 g sloučeniny 17B ve formě bílé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 268 (MH⁺)

C. Hydrochlorid 2,3a-(R,S)-dimethyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

K 1,00 g (3,74 mmol) sloučeniny 17B ve 40 ml ethanolu se přidá 8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se asi 35 minut míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 850 mg sloučeniny 17C ve formě bílé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 168 (MH⁺)

D. terc. Butylester {1-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2,3a-(R,S)-dimethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsáním v obecném postupu A se kopuluje 150 mg (0,74 mmol) sloučeniny 17C a 514 mg (1,35 mmol) sloučeniny 1E. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 85 : 15 objemově, jako elučního činidla. Získá se 185 mg sloučeniny 17D ve formě bílé pevné látky.



E. Hydrochlorid 2-amino-N-[1-benzyloxymethyl-2-(2,3a-dimethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 173 mg (0,33 mmol) sloučeniny 17B ve 40 ml ethanolu se přidá 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá směs se asi 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a zkoncentruje. Zbytek se zředí chloroformem a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití rozpouštědlového gradientu 100% ethylacetát až 10% dimethylamin v ethylacetátu. Zbytek se rozpustí v ethanolu a ethanolic-ký roztok se okyslí vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá směs se zkoncentruje a zbytek se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát. Získá se 65 mg sloučeniny 17E ve formě bílé pevné látky. MS (Cl, NH₃) 502 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 7,32 (m, 5H), 5,14 (m, 1H), 4,53 (m, 3H), 3,71 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,61 (m, 6H), 1,38 (s, 3H)

P ř í k l a d 1 8

Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu a
hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. Methylester 3-benzyl-4-oxopiperidin-3-karboxylové kyseliny

Ke 200 mg (0,58 mmol) sloučeniny 3B se při asi 0°C přidá 5 ml chladné trifluoroctové kyseliny. Vzniklá směs se

míchá asi 1 hodinu a poté zkoncentruje. Zbytek se odpaří s ethylacetátem a hexanem a zalkalizuje přídavkem 2M hydroxidu sodného. Výsledná směs se extrahuje chloroformem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se sloučenina 18A v kvantitativním výtěžku.

B. Methylester 3-(R,S)-benzyl-1-[3-benzyloxy-2-(R)-(2-terc.-butoxykarbonylamino-2-methylpropionylamino)propionyl]-4-oxopiperidin-3-karboxylové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 1,77 g (7,16 mmol) sloučeniny 18A a 3,04 g (8,0 mmol) sloučeniny 14F. Získá se směs diastereomerů. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 objemově, jako elučního činidla. Získá se 820 mg méně polárního isomeru 1 sloučeniny 18B a 1,14 g polárnějšího isomeru 2 sloučeniny 18B. MS (Cl, NH₃) 611 (MH⁺) pro oba isomery

C. terc.Butylester {1-[2-(3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methyl-ethyl}karbamové kyseliny

K roztoku 820 mg (1,32 mmol) isomeru 1 sloučeniny 18B ve 13 ml ethanolu se přidá 342 mg (2,63 mmol) sulfátu hydrazinu a 431 mg (5,26 mmol) octanu sodného. Reakční směs se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu 75% ethylacetát v hexanu až 100% ethylacetát. Získá se 550 mg isomeru 1 sloučeniny 18C. K roztoku 1,14 g (1,86 mmol) isomeru 2 sloučeniny 18B ve 20 ml ethanolu se

přidá 485 mg (3,73 mmol) sulfátu hydrazinu a 613 mg (7,48 mmol) octanu sodného. Vzniklá směs se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se zředí ethylacetátem a promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 75 : 25 objemově, jako elučního činidla. Získá se 710 mg isomeru 2 sloučeniny 18C.

D. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 200 mg (0,34 mmol) isomeru 1 sloučeniny 18C ve 12 ml ethanolu se přidá 6 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se třikrát odpaří s ethanolem. Získá se 20 mg isomeru 1, sloučeniny 18D. MS (Cl, NH₃) 492 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 8,42 (brd, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,18 (m, 5H), 5,23 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,61 (m, 3H), 1,62 (m, 6H), 1,39 (m, 1H)

E. Hydrochlorid 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

Ke 200 mg (0,34 mmol) isomeru 2 sloučeniny 18C ve 20 ml ethanolu se přidá 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se asi 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se třikrát odpaří s ethanolem. Získá se 30 mg isomeru 2, sloučeniny 18E. MS (Cl, NH₃) 492 (MH⁺). ¹H NMR (CD₃OD) (částečné): δ 8,29 (brd, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,11 (m, 4H), 6,88 (m, 1H),

5,29 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,62 (m, 3H), 3,91 - 3,70 (m, 3H), 3,22 - 2,95 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 1,57 (m, 6H), 1,30 (m, 1H), 0,89 (m, 1H)

P ř í k l a d 1 9

Dihydrochlorid 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-thiazol-4-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

A. 1-terc. Butylester, 3-ethylester 4-oxo-3-(R,S)-thiazol-4-ylmethylpiperidin-1,3-dikarboxylové kyseliny

K roztoku 300 mg (1,10 mmol) sloučeniny 1A v 5 ml tetrahydrofuranu se při asi 0°C přidá 67 mg (1,66 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Vzniklá směs se míchá asi 30 minut a ke vzniklému roztoku se za chladu přidá 204 mg (1,21 mmol) 4-chlormethylthiazolu (Hsiao, C. N., Synth. Comm. 20, str. 3507 (1990)) v 5 ml tetrahydrofuranu a poté 87 mg (0,53 mmol) jodidu draselného. Reakční směs se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 objemově, jako elučního činidla. Získá se 90 mg sloučeniny uvedené v nadpisu. MS (Cl, NH₃) 648 (MH⁺)

B. terc. Butylester 2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-thiazol-4-yl-methyl-2,3,3a,4,6,7-hexahdropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karboxylové kyseliny

K 90 mg (0,24 mmol) sloučeniny 19A ve 2 ml ethanolu se přidá 11,2 mg (0,24 mmol) methylhydrazinu. Výsledná směs se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k

ní ještě 33,6 mg (0,72 mmol) methylhydrazinu a v refluxování se pokračuje po dobu asi 7 hodin. Reakční směs se zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve 3 ml toluenu. Toluenný roztok se asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 4 objemově, jako elučního činidla. Získá se 44 mg sloučeniny 19B. MS (Cl^- , NH_3) 648 (MH^+)

C. Dihydrochlorid 2-methyl-3a-(R,S)-thiazol-4-ylmethyl-2,3a,4,5,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-onu

Směs 44 mg (0,10 mmol) sloučeniny 19B v 1 ml 4M chlorovodíku v dioxanu se asi 4 hodiny míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se odpaří s methylenchloridem. Získá se 40 mg sloučeniny 19C. MS (Cl^- , NH_3) 251 (MH^+)

D. terc. Butylester {1-[1-(R)-Benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-thiazol-4-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethylkarbamoyl]-1-methylethyl}karbamové kyseliny

Způsobem popsaným v obecném postupu A se kopuluje 40 mg (0,12 mmol) sloučeniny 19C a 39 mg (0,12 mmol) sloučeniny 14F. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 9 : 1 objemově, jako elučního činidla. Získá se 40 mg sloučeniny 19D. MS (Cl^- , NH_3) 613 (MH^+)

E. Dihydrochlorid 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-thiazol-4-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]isobutyramidu

40 mg (0,06 mmol) sloučeniny 19D v 1 ml 4M chlorovodíku v dioxanu se asi 5 hodin míchá při teplotě místnosti a poté zkoncentruje. Zbytek se odpaří s methylenchloridem. Získá se 40 mg sloučdniny 19E. MS (Cl, NH₃) 513 (MH⁺)

P ř í k l a d 2 0

L-Tartrátová sůl 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu

K 4,6 g sloučeniny uvedené v nadpisu příkladu 14 ve 20 ml methanolu se při asi 0°C přidá roztok 1,36 g L-vinné kyseliny ve 20 ml methanolu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti, asi 40 minut míchá a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 220 ml ethylacetátu, asi 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, asi 18 hodin míchá při asi 72°C, ochladí na teplotu místnosti a přefiltruje. Získá se 5,78 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bezbarvé krystalické pevné látky.

P ř í k l a d 2 1

terc.Butylester 3-benzyl-3-methoxykarbonylmethyl-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny

A. terc.Butylester 3-benzyl-4-oxopiperidin-1-karboxylové kyseliny

Směs β-ketoesteru (4480 mg, 12,9 mmol) a chloridu lithného (1100 mg, 25,8 mmol) v dimethylformamidu (2,0 ml) se asi 17 hodin zahřívá na asi 120°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se vysuší a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na sili-

kagelu za použití 20% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 1320 mg požadovaného produktu ve formě žlutého oleje. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,4 (m, 5H), 4,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 1,5 (s, 9H). MS (APCI): 190 (M+1-BOC)

B. terc.Butylester 3-benzyl-3-methoxykarbonylmethyl-4-oxo-piperidin-1-karboxylové kyseliny

Roztok produktu ze stupně A příkladu 21 (1320 mg, 4,56 mmol), pyrrolidinu (972 mg, 13 mmol) a p-toluensulfonové kyseliny (33 mg) v benzenu (30 ml) se asi 17 hodin refluxuje přes molekulární síto 0,3 μm , ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v benzenu (10 ml). Benzenový roztok se ochladí na asi 0°C a přikape se k němu methylbromacetát (1530 mg, 10 mmol). Reakční směs se pomalu nechá zahřát na teplotu místnosti a poté asi 17 hodin zahřívá ke zpětnému toku, přidá se k ní voda (5 ml) a v refluxování se pokračuje další asi 2 hodiny. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití 15% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 280 mg produktu. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m, 5H), 4,5 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (dd, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,5 (s, 9H). MS (APCI): 362 (M+1)

P ř í k l a d 2 2

3-terc.Butylester, 1-methylester 6-oxo-1-fenylcyklohexan-1,3-dikarboxylové kyseliny

Roztok difenylrtuti (890 mg, 2,5 mmol) v chloroformu (4 ml) se pod atmosférou dusíku zahřívá na asi 40°C a po malých dávkách se k němu přidá octan olovičitý (1110 mg, 2,5 mmol). Vzniklý zelenožlutý roztok se asi 0,5 hodiny míchá při asi 40°C a přidá se k němu β -ketoester (520 mg, 2,0 mmol) a poté pyridin (0,2 ml, 2,5 mmol). Po asi 5 hodinách při asi 40°C se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v etheru (100 ml) a etherový roztok se přefiltruje. Filtrát se promyje 3N kyselinou sírovou (3x), vysuší a zkoncentruje. Získá se 616 mg žluté pevné látky, která se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu za použití 25% ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla. Získá se 368 mg požadovaného produktu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 3,7 (s, 5H), 2,6 (s, 2H), 1,5 (s, 9H). MS (APCI): 334 (M+1)

P ř í k l a d 2 3

Hydrochlorid (D)-2-amino-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)propionové kyseliny

A. (D)-2-terc.Butoxykarbonylamino-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)-propionová kyselina

K míchanému roztoku Boc-D-serinu (8,2 g, 40 mmol) v dimethylformamidu (75 ml) se během asi 10 minut při asi 0°C přidá hydrid sodný (60% disperze, 3,2 g, 80 mmol). Reakční směs se míchá asi 1,75 hodiny při asi 0°C, poté asi 0,25 hodiny při teplotě místnosti, ochladí na asi 0°C a přikape se k ní roztok 2,4-dichlortoluenu (5,56 ml, 40 mmol) v dimethylformamidu (5 ml). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu asi 23°C, asi 17 hodin míchá a rozdělí mezi diisopropylether a 10% kyselinu chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje diisopropyletherem (2 x). Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a

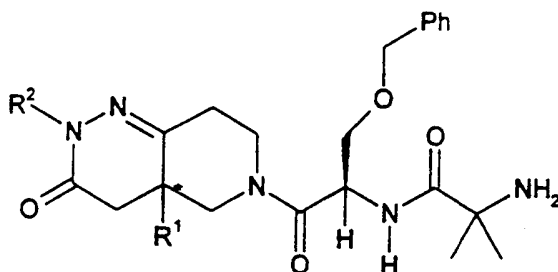
zkoncentrují. Získá se 14,75 g surového produktu, kterého se použije dále bez dalšího přečištění. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,6 - 7,2 (m, 3H), 5,4 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,0 (d, 1H), 3,8 (dd, 2H), 1,1 (s, 9H). MS (APCI): 246, 266 (M+1, M+2)

B. Hydrochlorid (D)-2-amino-3-(2,4-dichlorbenzyloxy)propionové kyseliny

Produkt ze stupně A příkladu 23 (14,7 g, 40 mmol) ve 4M chlorovodíku v dioxanu (100 ml) se asi 17 hodin míchá a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 12 g světle žluté pevné látky (100 %). MS (APCI): 265 (M+1)

P ř í k l a d 2 4

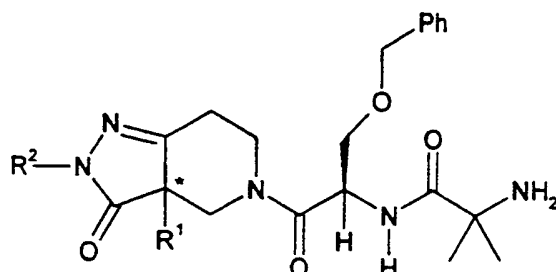
Sloučenina 24 obecného vzorce



kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl a R^2 představuje methylskupinu, se syntetizuje podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 3C až 3F za použití sloučeniny z příkladu 21, jako výchozí látky. Izolují se oba, R,R a S,R, diastereomery (ve výše uvedeném vzorci je druhé centrum stereoisomerie na uhlíkovém atomu C-3 označeno hvězdičkou). MS (M+1) = 520 (za použití bombardování částicemi).

P ř í k l a d y 2 5 a 2 6

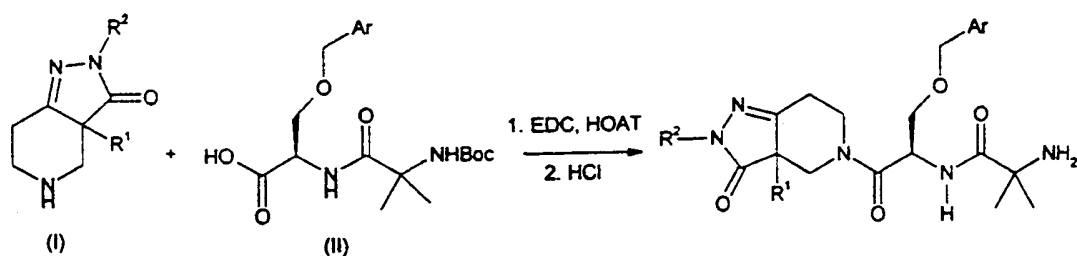
Sloučeniny 25 a 26 obecného vzorce



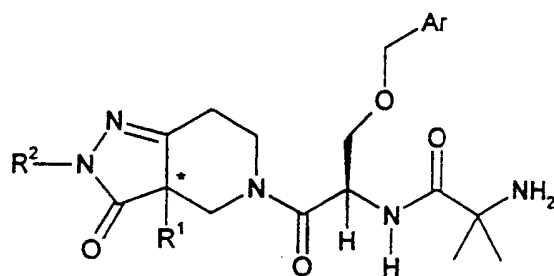
kde R^1 představuje fenylskupinu a R^2 představuje methylskupinu, přičemž sloučenina 25 je R,R-isomer a sloučenina 26 je S,R-isomer, se syntetizují podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 3C až 3F za použití sloučeniny z příkladu 22, jako výchozí látky a poté chromatograficky izolují dva oddělené isomery. MS pro oba isomery $(M+1) = 493$ (za použití bombardování částicemi).

P ř í k l a d y 2 7 a ž 1 5 9

Sloučeniny 27 až 159 uvedené v následující tabulce, se vyrobí postupem znázorněným dále, kopulací vhodně substituovaného pyrazalonpiperidinu obecného vzorce I (v následujícím schematu) s (D)-OBnSer derivátem obecného vzorce II (v následujícím schematu) podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 3E až 3F.



Pyrazalonpiperidiny obecného vzorce I se připraví podobným postupem, jaký je popsán v příkladech 3B a 3C za použití vhodného alkylačního činidla a alkylhydrazinu. Derivát (D)-OBnSer obecného vzorce II se vyrobí třístupňovým postupem, podobně jak je to popsáno v příkladech 23A, 23B a 5F.



Př.#	Isomer	R ²	R ¹ = -CH ₂ -A ¹	Ar	MS	MS metoda
27	d1	H	2-pyridyl	fenyl	493	PB
28	d1	H	4-thiazolyl	fenyl	499	PB
29	d2	H	4-thiazolyl	fenyl	499	PB
30	d1	H	5-thiazolyl	fenyl	499	APCI
31	d1	Me	fenyl	2,4-di-Cl-Ph	574.5	APCI
32	d1	Me	fenyl	2,4-di-F-Ph	542	PB
33	d1	Me	fenyl	[2,3-O-CH ₂ -O]Ph	550.2	PB
34	d1	Me	fenyl	2-CF ₃ -Ph	575	PB
35	d1	Me	fenyl	2-Me-Ph	520	PB
36	d1	Me	fenyl	2-pyridyl	507	PB
37	d1	Me	fenyl	3,4-di-F-Ph	542	PB
38	d1,2	Me	fenyl	3,5-di-CF ₃ -Ph	642	PB
39	d1	Me	fenyl	3,5-di-Cl-Ph	576	APCI

10.02.99

40	d2	Me	fenyl	3-CF ₃ -Ph	575	APCI
41	d1	Me	fenyl	3-Cl-Ph	540	APCI
42	d1	Me	fenyl	3-Cl-thiofen	546, 548	APCI
43	d1	Me	fenyl	3-F-4-Cl-Ph	560	APCI
44	d1	Me	fenyl	3-Me-Ph	520	PB
45	d1	Me	fenyl	4-Cl-Ph	540	PB
46	d1	Me	fenyl	4-pyridyl	507	PB
47	d1	Me	fenyl	4-thiazolyl	513	PB
48	d1	Me	fenyl	5-thiazolyl	513	APCI
49	d1,2	Me	fenyl	benzisoxazolyl	547	PB
50	d1	Me	fenyl	4-pyrimidinyl	508	PB
51	d1,2	Me	4-Ph-Ph	4-thiazolyl	589	APCI
52	d1,2	Me	4-Ph-Ph	2-pyridyl	583	APCI
53	d1	Me	4-F-Ph	fenyl	524	PB
54	d2	Me	4-F-Ph	fenyl	524	PB
55	d1	Me	4-F-Ph	3-Cl-Ph	558	PB
56	d2	Me	4-F-Ph	3-Cl-Ph	558	PB
57	d1	Me	4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	560	APCI
58	d2	Me	4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	560	APCI
59	d1,2	Me	4-F-Ph	2-pyridyl	525	APCI
60	d1,2	Me	4-F-Ph	2-CF ₃ -Ph	592	APCI
61	d1	Me	4-CF ₃ -Ph	4-Cl-Ph	609	APCI
62	d1,2	Me	4-CF ₃ -Ph	4-Cl-Ph	609	APCI
63	d1,2	Me	3-pyridyl	fenyl	508	PB
64	d1	Me	3-fenyl	3-pyridyl	508	PB
65	d1	Me	2-chinolinylyl	fenyl	594	PB
66	d2	Me	2-chinolinylyl	fenyl	594	PB
67	d1	Me	2-pyridyl	fenyl	506	PB
68	d2	Me	2-pyridyl	fenyl	506	PB
69	d1,2	Me	2-pyridyl	3-F-4-Cl-Ph	559, 561	APCI
70	d1	Me	2-pyridyl	3-Cl-thiofen	547, 549	APCI
71	d1	Me	2-pyridyl	3-CF ₃ -Ph	575	PB
72	d1,2	Me	2,4-di-F-Ph	3,4-di-F-Ph	579	APCI
73	d1,2	Me	2,4-di-F-Ph	2-pyridyl	544	PB
74	d1	Me	4-thiazolyl	fenyl	513	APCI
75	d2	Me	4-thiazolyl	fenyl	513	PB

76	d1	Me	5-thiazolyl	fenyl	513	PB
77	d1	Et	2-pyridyl	fenyl	521	PB
78	d1,2	Et	fenyl	4-thiazolyl	541	APCI
79	d1	Et	fenyl	3,5-di-CF ₃ -Ph	656	PB
80	d1,2	Et	fenyl	3,4-di-F-Ph	556	PB
81	d1	Et	2,4-di-F-Ph	2,4-di-F-Ph	593	APCI
82	d2	Et	2,4-di-F-Ph	2,4-di-F-Ph	593	APCI
83	d1	Et	2,4-di-F-Ph	2-CF ₃ -Ph	625	APCI
84	d2	Et	2,4-di-F-Ph	2-CF ₃ -Ph	625	APCI
85	d1	Et	2,4-di-F-Ph	3,4-di-F-Ph	593	APCI
86	d2	Et	2,4-di-F-Ph	3,4-di-F-Ph	593	APCI
87	d1	Et	2-pyridyl	3,4-di-F-Ph	607	PB
88	d2	Et	2-pyridyl	3,4-di-F-Ph	607	PB
89	d1	Et	4-CF ₃ -Ph	2,4-di-F-Ph	625	APCI
90	d2	Et	4-CF ₃ -Ph	2,4-di-F-Ph	625	APCI
91	d1	Et	4-CF ₃ -Ph	3-Cl-Ph	623	APCI
92	d1	Et	4-CF ₃ -Ph	4-Cl-Ph	623	APCI
93	d2	Et	4-CF ₃ -Ph	4-Cl-Ph	623	APCI
94	d1	Et	4-CH ₃ -Ph	3-Cl-Ph	568	APCI
95	d2	Et	4-CH ₃ -Ph	3-Cl-Ph	568	APCI
96	d1	Et	4-Cl-Ph	3,4-di-F-Ph	590	PB
97	d2	Et	4-Cl-Ph	3,4-di-F-Ph	590	PB
98	d1	Et	4-Cl-Ph	3-5-di-Cl-Ph	622	PB
99	d2	Et	4-Cl-Ph	3-5-di-Cl-Ph	622	PB
100	d1	Et	4-Cl-Ph	3-Cl-Ph	589	PB
101	d2	Et	4-Cl-Ph	3-Cl-Ph	589	PB
102	d1	Et	4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	574	PB
103	d2	Et	4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	574	PB
104	d1	Et	4-F-Ph	3-Cl-Ph	572	APCI
105	d2	Et	4-F-Ph	3-Cl-Ph	572	APCI
106	d1,2	Et	4-Me-Ph	2-CF ₃ -Ph	602	APCI
107	d1,2	Et	4-Me-Ph	3,4-di-F-Ph	570	APCI
108	d1,2	CF ₃ CH ₂	fenyl	4-thiazolyl	595	APCI
109	d1	CF ₃ CH ₂	fenyl	3-CF ₃ -Ph	642.3	APCI
110	d1	CF ₃ CH ₂	fenyl	3,5-di-Cl-Ph	643	APCI
111	d2	CF ₃ CH ₂	fenyl	3,5-di-Cl-Ph	644	APCI



112	d1	CF ₃ CH ₂ fenyl	3,4-di-F-Ph	610.2	APCI
113	d2	CF ₃ CH ₂ fenyl	3,4-di-F-Ph	610.2	APCI
114	d1	CF ₃ CH ₂ fenyl	3,5-di-Cl-Ph	643	APCI
115	d2	CF ₃ CH ₂ fenyl	3,5-di-Cl-Ph	644	APCI
116	d1	CF ₃ CH ₂ fenyl	3-CF ₃ -Ph	642.3	APCI
117	d1	CF ₃ CH ₂ fenyl	3,4-di-F-Ph	610.2	APCI
118	d2	CF ₃ CH ₂ fenyl	3,4-di-F-Ph	610.2	APCI
119	d1,2	CF ₃ CH ₂ fenyl	4-thiazolyl	595	APCI
120	d1,2	CF ₃ CH ₂ 2,4-di-Cl-Ph	2-pyridyl	643	APCI
121	d1,2	CF ₃ CH ₂ 2,4-di-Cl-Ph	4-thiazolyl	649	APCI
122	d1	CF ₃ CH ₂ 2,4-F-Ph	2-CF ₃ -Ph	679	APCI
123	d2	CF ₃ CH ₂ 2,4-F-Ph	2-CF ₃ -Ph	679	APCI
124	d1	CF ₃ CH ₂ 2,4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	647	APCI
125	d2	CF ₃ CH ₂ 2,4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	647	APCI
126	d1,2	CF ₃ CH ₂ 2,4-F-Ph	4-thiazolyl	617	PB
127	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2,4-di-Cl-Ph	643	APCI
128	d2	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2,4-di-Cl-Ph	643	APCI
129	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2,4-di-F-Ph	611	PB
130	d2	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2,4-di-F-Ph	611	PB
131	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2-CF ₃ -4-F-Ph	661	APCI
132	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2-CF ₃ -Ph	643	PB
133	d2	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	2-CF ₃ -Ph	643	PB
134	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3,4-di-F-Ph	611	PB
135	d2	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3,4-di-F-Ph	611	PB
136	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3,5-di-Cl-Ph	643	APCI
137	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3-Cl-Ph	609	PB
138	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3-Cl-thiofen	615, 617	APCI
139	d1,2	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3-F-4-Cl-Ph	627, 629	APCI
140	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	3-OCF ₃ -Ph	659	APCI
141	d1	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	4-Cl-Ph	609	PB
142	d2	CF ₃ CH ₂ 2-pyridyl	4-Cl-Ph	609	PB
143	d1,2	CF ₃ CH ₂ 3-pyridyl	2,4-di-F-Ph	612	APCI
144	d1,2	CF ₃ CH ₂ 3-pyridyl	2-CF ₃ -Ph	644	APCI
145	d1,2	CF ₃ CH ₂ 3-pyridyl	4-Cl-Ph	610	APCI
146	d1	CF ₃ CH ₂ 4-CH ₃ -Ph	3-Cl-Ph	622	APCI
147	d2	CF ₃ CH ₂ 4-CH ₃ -Ph	3-Cl-Ph	622	APCI

148	d1	CF ₃ CH ₂ 4-Cl-Ph	3,4-di-F-Ph	644	PB
149	d2	CF ₃ CH ₂ 4-Cl-Ph	3,4-di-F-Ph	644	PB
150	d1	CF ₃ CH ₂ 4-Cl-Ph	3,5-di-Cl-Ph	675	PB
151	d2	CF ₃ CH ₂ 4-Cl-Ph	3,5-di-Cl-Ph	675	PB
152	d2	CF ₃ CH ₂ 4-Cl-Ph	3-Cl-Ph	642	PB
153	d1	CF ₃ CH ₂ 4-Cl-Ph	3-Cl-Ph	642	PB
154	d1	CF ₃ CH ₂ 4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	628	PB
155	d2	CF ₃ CH ₂ 4-F-Ph	3,4-di-F-Ph	628	PB
156	d1	CF ₃ CH ₂ 4-F-Ph	3-Cl-Ph	626	PB
157	d2	CF ₃ CH ₂ 4-F-Ph	3-Cl-Ph	626	PB
158	d1,2	CF ₃ CH ₂ 4-Me-Ph	2-CF ₃ -Ph	656	APCI
159	d1,2	CF ₃ CH ₂ 4-Me-Ph	3,4-di-F-Ph	624	APCI

Poznámka:

Označení isomeru uvedené v tabulce se vztahuje ke stereochemii v poloze 3 uhlíkového atomu (ve vzorci označena hvězdičkou) pyrazalonpiperidinové skupiny. Výrazy "d1" a "d2" označují chromatograficky oddělené isomery, zatímco "d1,2" se vztahuje ke směsi isomerů. Použité zkratky mají následující významy: Ph = fenyl, PB = bombardování částicemi, APCI = chemická ionizace za atmosférického tlaku.

Dále jsou uvedeny hodnoty NMR pro některé sloučeniny z výše uvedené tabulky.

Příklad 37: ¹H NMR (400 MHz, d4-MeOH): d 7,2 (m, 5H), 5,2 (t, 1H), 4,6 (m, 3H), 3,8 (d, 2H), 3,1 (d, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,6 (dd, 2H), 1,6 (s, 6H).

Příklady 67 & 68: ¹H NMR (300 MHz, d4-MeOH): d 8,85 (s, 1H), 8,6 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,0 (t, 1H), 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 1H), 4,6 (bs, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,65 (s, 6H).

Příklad 128: ¹H NMR (400 MHz, d4-MeOH): d 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,5 (t, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,2 (s, 1H), 4,6 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,9 (m, 4H), 3,5 (m), 3,2 (m, 2H), 2,8 (dd, 2H), 1,6 (s, 6H).

Příklad 129 & 130: ¹H NMR (400 MHz, d4-MeOH): d 8,76 (s, 1H), 8,50 (t, 1H), 7,92 (dt, 2H), 7,43 (q, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,90 (m), 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,7 - 3,4 (m), 3,30 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (dd, 2H), 1,60 (s, 6H).

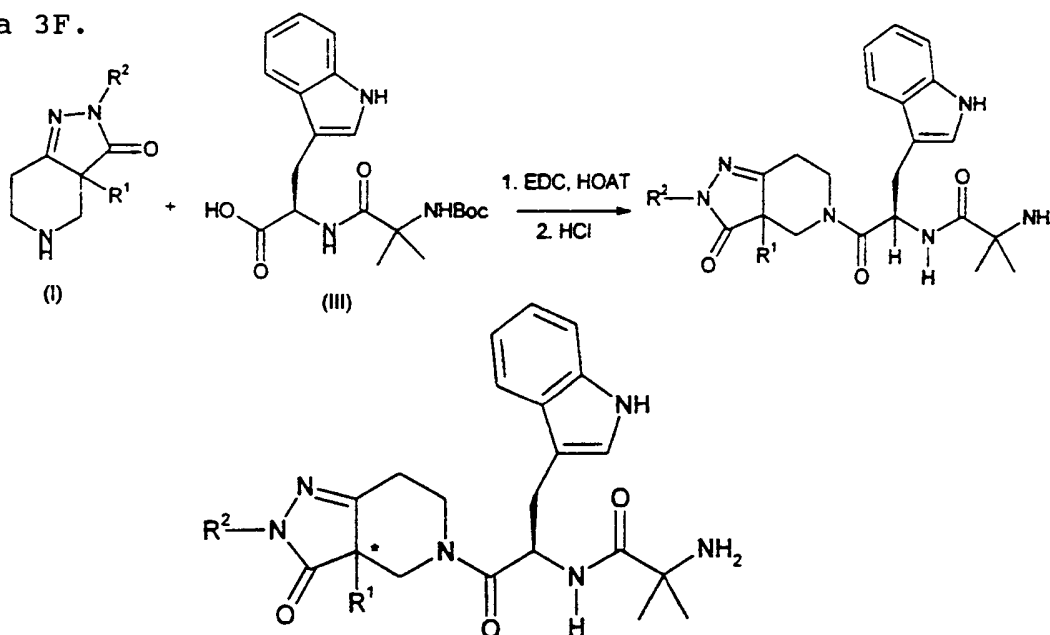
Příklad 138: ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 8,8 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,5 (t, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 5,2 (s, 1H), 4,85 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (dd, 2H), 3,2 (d, 2H), 2,8 (dd, 2H), 1,6 (s, 6H).

Příklad 141 & 142: ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 8,75 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,3 (s, 2H), 5,2 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,5 (dd, 2H), 3,15 (d, 1H), 2,8 (dd, 2H), 1,6 (s, 2H).

Příklad 137: ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 8,7 (1, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,9 (t, 2H), 7,25 (m, 4H), 5,2 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,8 (t, 2H), 3,5 (dd, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,8 (dd, 2H), 1,6 (s, 6H).

P ř í k l a d y 1 6 0 a ž 1 7 9

Sloučeniny 160 až 179 uvedené v následující tabulce se vyrobí způsobem znázorněným v následujícím schematu, kopulací vhodně substituovaného pyrazalonpiperidinu obecného vzorce I (ve schematu) a (D)-Trp derivátu vzorce III (viz příklad 2C), a to podobně jak to je popsáno v příkladech 3E a 3F.



Př. #	Isomer	R^2	$\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{-A}^1$	MS	MS metoda
160	d1	Me	4- CF_3 -Ph	584	APCI
161	d1,2	Me	4- CF_3 -Ph	584	APCI
162	d1	Me	4-F-Ph	533	PB
163	d2	Me	4-F-Ph	533	PB

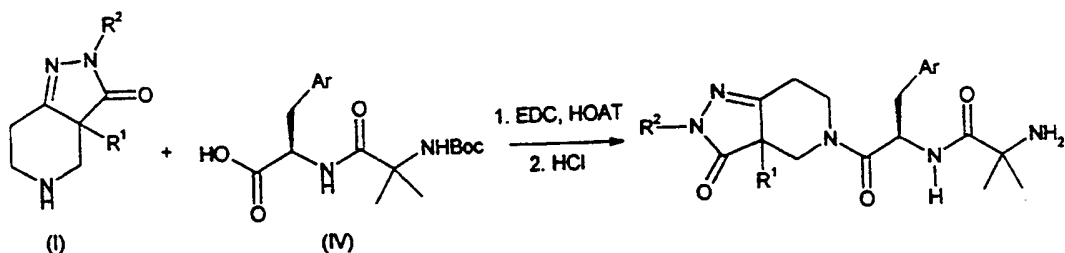
164	d1	Me	4-Ph-Ph	591	APCI
165	d1,2	Et	2,4-di-Cl-Ph	597	APCI
166	d1,2	Et	2,4-F-Ph	566	APCI
167	d1	Et	4-CF ₃ -Ph	598	APCI
168	d1,2	Et	4-CF ₃ -Ph	598	APCI
169	d1	Et	4-Cl-Ph	563	PB
170	d2	Et	4-Cl-Ph	563	PB
171	d1,2	Et	4-F-Ph	547	APCI
172	d1,2	Et	4-Me-Ph	543	APCI
173	d1,2	CF ₃ CH ₂	2,4-di-Cl-Ph	651.5	APCI
174	d1,2	CF ₃ CH ₂	2,4-di-F-Ph	620	APCI
175	d1	CF ₃ CH ₂	4-Cl-Ph	617	PB
176	d2	CF ₃ CH ₂	4-Cl-Ph	617	PB
177	d1	CF ₃ CH ₂	4-F-Ph	601	APCI
178	d2	CF ₃ CH ₂	4-F-Ph	601	APCI
179	d1,2	CF ₃ CH ₂	4-Me-Ph	597	APCI

Poznámka:

V tabulce uvedené označení isomeru se vztahuje ke stereochemii v poloze 3 uhlíkového atomu (ve vzorci označena hvězdičkou) pyrazalonpiperidinové skupiny. Výrazy "d1" a "d2" označují chromatograficky oddělené isomery, zatímco "d1,2" se vztahuje ke směsi isomerů.

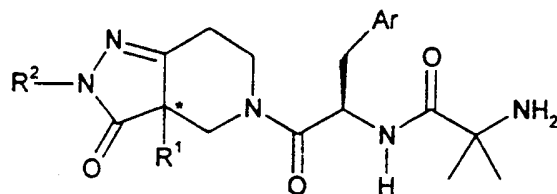
P ř í k l a d y 1 8 0 až 1 8 3

Sloučeniny 180 až 183 uvedené v následující tabulce se vyrobí postupem znázorněným ve schematu, kopulací vhodně substituovaného pyrazalonpiperidinu obecného vzorce I a kyselého meziproduktu vzorce IV, podobným postupem, jaký je popsán v postupech uvedených v příkladech 3E a 3F.



10.02.99

Kyselý meziprodukt vzorce IV se vyrobí dobře zavedeným postupem tak, že se za podmínek uvedených v příkladu 5F nechá reagovat aminokyselina s produktem z příkladu 5D.



Př. #	Isomer	R²	R¹ = -CH₂-A¹	Ar	MS	metoda
180	d1,2	Me	fenyl	(CH₂)₂Ph	504	PB
181	d1,2	Me	fenyl	SCH₂Ph	559	PB
182	d1	Me	fenyl	2-naftalenyl	527	APCI
183	d1,2	Me	fenyl	CH₂O-(4-F-Ph)	524	PB

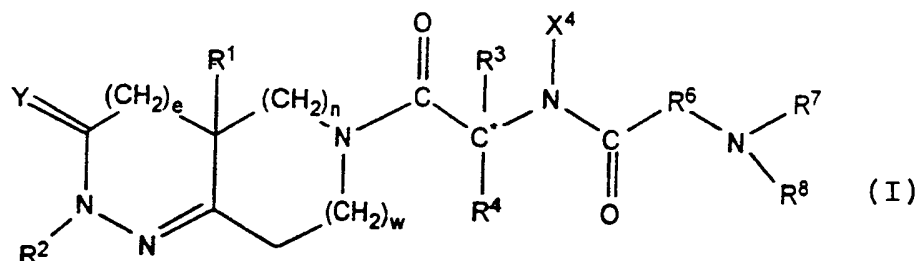
Poznámka:

Označení isomeru se vztahuje ke stereochemii v poloze 3 uhlíkového atomu (ve vzorci označena hvězdičkou) pyrazalon-piperidinové skupiny. Výrazy "d1" a "d2" označují chromatograficky oddělené isomery, zatímco "d1,2" se vztahuje ke směsi isomerů.

10926

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2,
příčemž však w a n nemohou současně představovat
číslo 0;

Y představuje kyslík nebo síru;

R¹ představuje vodík, skupinu -CN, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶,
-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂(CH₂)_t-A¹,
-(CH₂)_qN(X⁶)SO₂X⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹,
-(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(X⁶),
-(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qC(O)OX⁶,
-(CH₂)_qC(O)O(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qOX⁶, -(CH₂)_qOC(O)X⁶,
-(CH₂)_qOC(O)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹,
-(CH₂)_qOC(O)N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qC(O)X⁶, -(CH₂)_qC(O)-
(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)OX⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂N-
(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qS(O)_mX⁶, -(CH₂)_qS(O)_m(CH₂)_t-A¹,
alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, -(CH₂)_t-A¹,
-(CH₂)_q-cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku
v cykloalkylové části, -(CH₂)_q-Y¹-alkyl s 1 až 6
atomy uhlíku v alkylové části, -(CH₂)_qY¹-(CH₂)_t-A¹
nebo -(CH₂)_q-Y¹-(CH₂)_t-cykloalkyl se 3 až 7 atomy
uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny

a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $\text{S}(\text{O})_m$, $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NX}^6-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)-$ nebo $-\text{OC}(\text{O})-$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

každý z uvedených skupin $(\text{CH}_2)_q$ a $(\text{CH}_2)_t$ je popřípadě substituována hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-\text{CONH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou, 1, 2 nebo 3 atomy fluoru nebo jednou nebo dvěma alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl

s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

R^3 představuje skupinu A^1 , alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, skupinu $-alkyl-A^1$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu $-alkylcykloalkyl$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu $-alkyl-X^1-alkyl$ s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-alkyl-X^1-alkyl-A^1$ s 1 až 5 atomy uhlíku v první a 0 až 5 atomy uhlíku ve druhé alkylové části nebo skupinu $-alkyl-X^1-alkylcykloalkyl$ s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny v definici R^3 jsou popřípadě substituovány skupinou $-S(O)_m-alkyl$ s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-C(O)OX^3$, 1, 2, 3, 4 nebo 5 halogeny nebo 1, 2 nebo 3 skupinami OX^3 ;

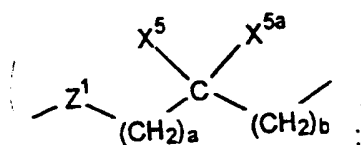
X^1 představuje kyslík, skupinu $S(O)_m$, $-N(X^2)C(O)-$, $-C(O)N(X^2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CX^2=CX^2-$, $-N(X^2)C(O)O-$, $-OC(O)N(X^2)-$ nebo $-C\equiv C-$;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^4 brán dohromady s R^3 a atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, zčásti nebo zcela nasycený čtyř- až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, který je přikondenzován

k zčásti nebo zcela nenasycenému nebo zcela nasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, které popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

X^4 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo X^4 brán dohromady s R^4 a atomem dusíku, k němuž je X^4 připojen a atomem uhlíku, k němuž je připojen R^4 , tvoří pěti- až sedmičlenný kruh;

R^6 představuje vazbu nebo skupinu obecného vzorce



kde

a a b představuje každý nezávisle 0, 1, 2 nebo 3;

X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, tri-fluormethylskupinu, skupinu A^1 nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^5 a X^{5a} je popřípadě substituována substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího A^1 , OX^2 , $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^2$, cykloalkyl- skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, $-N(X^2)(X^2)$ a $-C(O)N(X^2)(X^2)$; nebo atom uhlíku nesoucí X^5 nebo X^{5a} tvoří jeden nebo dva alkylenové můstky s atomem dusíku nesoucím R^7 a R^8 , přičemž každý alkylenový můstek obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku a když vznikne jeden alkylenový můstek, potom

na uhlíkovém atomu může být substituentem X^5 nebo X^{5a} , nikoliv však oba současně, a na dusíkovém atomu může být substituentem R^7 nebo R^8 , nikoliv však oba současně, a dále, když vzniknou dva alkylenové můstky, potom na uhlíkovém atomu nemůže být žádný z X^5 a X^{5a} a na dusíkovém atomu nemůže být žádný z R^7 a R^8 ;

nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny tvoří zčásti nebo zcela nasycený tří- až sedmičlenný kruh nebo zčásti nebo zcela nasycený čtyř až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík;

nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} a atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří bicyklický kruhový systém zahrnující zčásti nebo zcela nasycený pěti- nebo šestičlenný kruh, jenž popřípadě obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasyčenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

Z^1 představuje vazbu, kyslík nebo skupinu $N-X^2$, přičemž když a a b představují oba číslo 0, potom Z^1 nepředstavuje skupinu $N-X^2$ nebo kyslík;

R^7 a R^8 představuje nezávisle vždy vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

příčemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici R^7 a R^8 je popřípadě nezávisle substituována skupinou A^1 , $-C(O)O$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 atomy halogenu, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 skupinami $-O-C(O)$ -alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1 až 3 alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo

R^7 a R^8 brány dohromady tvoří skupinu $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$; kde L představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasyčený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasyčenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

příčemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován v jednom nebo popřípadě v obou kruzích - představuje-li A^1 bicyklický kruhový systém - až 3 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom,

jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-\text{OX}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, oxoskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 Atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylenedioxy skupinu, skupinu $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2$ -fenyl, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{X}^6$, $-\text{CONX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{SO}_2\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{CONX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6-\text{SO}_2\text{NX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{C}(\text{O})\text{X}^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylenedioxy skupinou, potom může být substituován pouze jednou methylenedioxy skupinou; kde

X^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^{11} je popřípadě substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když X^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze

souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

X^{11} a X^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce
 $-(\text{CH}_2)_r-\text{L}^1-(\text{CH}_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $\text{C}(\text{X}^2)(\text{X}^2)$, kyslík, $\text{S}(\text{O})_m$ nebo $\text{N}(\text{X}^2)$ a

r nezávisle při každém svém výskytu představuje číslo 1, 2 nebo 3;

X^2 při každém svém výskytu nezávisle představuje vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^2 jsou popřípadě nezávisle substituovány skupinou $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1 až 3 skupinami OX^3 ;

X^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^6 představuje nezávisle vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^6 jsou popřípadě nezávisle substituová-

ny 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou CONH_2 , $-\text{S(O)}_m-$ alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxylát-alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1H-tetrazol-5-ylskupinou; nebo

když jsou dvě skupiny X^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou tyto dvě alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

X^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž však

X^6 a X^{12} nepředstavují atomy vodíku, když jsou připojeny ke zbytkům C(O) nebo SO_2 ve skupinách C(O)X^6 , C(O)X^{12} , SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^6 představuje vazbu, potom L představuje skupinu $\text{N(X}^2\text{)}$ a r při každém svém výskytu ve skupině $-(\text{CH}_2)_r-\text{L}-(\text{CH}_2)_r-$ představuje nezávisle číslo 2 nebo 3;

racemické-diaстереomerické směsi a optické isomery těchto sloučenin, jakož i farmaceuticky vhodné soli a proléčiva těchto látek.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I,
kde

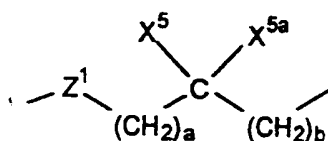
X^4 představuje vodík;

R^4 představuje vodík nebo methylskupinu;

R^7 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku;

R^8 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou nebo dvěma hydroxyskupinami;

R^6 představuje skupinu obecného vzorce



kde

Z^1 představuje vazbu;

a představuje číslo 0 nebo 1; a

X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, trifluormethylskupinu, fenylskupinu nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku je popřípadě substituována skupinou OX^2 , imidazolylskupinou, fenylskupinou, indolylskupinou, p-hydroxyfenylskupinou, cykloalkylskupinou s 5 až 7 atomy uhlíku, skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-N(X^2)(X^2)$ nebo $-C(O)N(X^2)(X^2)$; nebo

X^5 a R^7 brány dohromady tvoří alkylenový můstek s 1 až 5 atomy uhlíku.

3. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde b představuje číslo 0; X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; R^3 je zvolen ze souboru zahrnujícího skupiny 1-indolyl- CH_2 -, 2-indolyl- CH_2 -, 3-indolyl- CH_2 -, 1-naftyl- CH_2 -, 2-naftyl- CH_2 -, 1-benzimidazolyl- CH_2 -, 2-benzimidazolyl- CH_2 -, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 2-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 3-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu fenyl- CH_2 -S- CH_2 -, thienylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkyl-O- CH_2 - s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenyl- CH_2 -O-fenyl- CH_2 - a 3-benzothienyl- CH_2 -, kde arylová část nebo arylové části skupin ve významu R^3 jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího methylenedioxy-skupinu, fluor, chlor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H a CF_3 .

4. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R^4 představuje atom vodíku; a představuje číslo 0; n představuje číslo 1 nebo 2; w představuje číslo 0 nebo 1; X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, methylskupinu nebo hydroxymethylskupinu, přičemž když X^5 představuje vodík, potom X^{5a} nepředstavuje vodík; R^7 a R^8 představuje každý vodík; R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2 -O- CH_2 -, fenyl- CH_2 -S- CH_2 -, 1-naftyl- CH_2 -, 2-naftyl- CH_2 -, fenyl(CH_2) $_3$ - nebo 3-indolyl- CH_2 -; kde arylová část skupin ve významu R^3 je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 a CF_3 .

5. Sloučeniny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo alkylskupinu s 1

až 10 atomy uhlíku; kde A^1 v definici R^1 je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 a CF_3 ; cykloalkylové a alkylové skupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CO_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlík v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 až 3 atomy fluoru; Y představuje kyslík; R^2 představuje vodík, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, fenylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž tato alkylskupina s 1 až 8 atomy uhlíku je popřípadě substituována hydroxyskupinou, skupinou $-CF_3$ nebo 1 až 3 atomy halogenu.

6. Sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde w představuje číslo 0 a n představuje číslo 1.

7. Sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde e představuje číslo 0; n a w představuje každý číslo 1; R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_t-A^1$; kde A^1 uvedený v definici významu R^1 představuje fenylskupinu, thienylskupinu, thiazolylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidylskupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; t představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2 -O- CH_2 -, fenyl- $(CH_2)_3$ - nebo 3-indolyl- CH_2 -, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

8. Sloučeniny podle nároku 7 obecného vzorce I, kde x^5 a x^{5a} představuje každý methylskupinu; R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl, $-\text{CH}_2$ -4-fluorfenyl, $-\text{CH}_2$ -pyridyl nebo $-\text{CH}_2$ -thiazolyl a R^2 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, terc.butylskupinu nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

9. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl a R^3 představuje skupinu fenyl- $(\text{CH}_2)_3$ -.

10. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 9, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[1-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramid.

11. Sloučenina podle nároku 10, kterou je 2-amino-N-[1-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramid.

12. Sloučenina podle nároku 10, kterou je 2-amino-N-[1-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-karbonyl)-4-fenyl-(R)-butyl]isobutyramid.

13. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl nebo $-\text{CH}_2$ -4-fluorfenyl a R^3 představuje skupinu 3-indolyl- CH_2 -.

14. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 13, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

15. Sloučenina podle nároku 14, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

16. Sloučenina podle nároku 14, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

17. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 13, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

18. Sloučenina podle nároku 17, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

19. Sloučenina podle nároku 17, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

20. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 13, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

21. Sloučenina podle nároku 20, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

22. Sloučenina podle nároku 20, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(1H-indol-3-yl-methyl)-2-oxoethyl]isobutyramid.

23. Sloučenina podle nároku 8 obecného vzorce I, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl nebo $-\text{CH}_2$ -4-fluor-fenyl a R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2 -O- CH_2 -.

24. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 23, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

25. Sloučenina podle nároku 24, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

26. Sloučenina podle nároku 25, kterou je L-tartrátová sůl 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramidu.

27. Sloučenina podle nároku 24, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

28. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 23, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

29. Sloučenina podle nároku 28, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

30. Sloučenina podle nároku 28, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-ethyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

31. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 23, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-(2-[3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramid.

32. Sloučenina podle nároku 31, kterou je 2-amino-N-(2-[3a-(R)-benzyl-3-oxo-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramid.

33. Sloučenina podle nároku 31, kterou je 2-amino-N-(2-[3a-(S)-benzyl-3-oxo-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl}isobutyramid.

34. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 23, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-{1-(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(R,S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramid.

35. Sloučenina podle nároku 34, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(R)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramid.

36. Sloučenina podle nároku 34, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-benzyloxymethyl-2-[3a-(S)-(4-fluorbenzyl)-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-2-oxoethyl}isobutyramid.

37. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 23, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]-pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

38. Sloučenina podle nároku 37, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

39. Sloučenina podle nároku 37, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-terc.butyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

40. Sloučeniny podle nároku 5 obecného vzorce I, kde e představuje číslo 1; n představuje číslo 1; w představuje číslo 1; R^1 představuje skupinu $-(CH_2)_t-A^1$; kde A^1 v definici významu R^1 představuje fenylskupinu, thienylskupinu, thiazolylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidylskupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; t představuje číslo 0, 1 nebo 2; a R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2-O-CH_2- , fenyl- $(CH_2)_3-$ nebo 3-indolyl- CH_2- , přičemž arylová část těchto skupin je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího F, Cl, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

41. Sloučeniny podle nároku 40, kde x^5 a x^{5a} představuje každý methylskupinu; R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl, $-\text{CH}_2$ -4-fluorfenyl, $-\text{CH}_2$ -pyridyl nebo $-\text{CH}_2$ -thiazolyl a R^2 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, terc.butylskupinu nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

42. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 23, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

43. Sloučenina podle nároku 42, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

44. Sloučenina podle nároku 42, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-benzyloxymethyl-2-oxoethyl]isobutyramid.

45. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro zvyšování hladiny endogenního růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha.

46. Farmaceutická kompozice vhodná pro zvyšování endogenní produkce nebo uvolňování růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje inertní nosič a účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

47. Farmaceutická kompozice vhodná pro zvyšování endogenní produkce nebo uvolňování růstového hormonu u člověka nebo jiného živočicha, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje inertní nosič, účinné množství

sloučeniny podle nároku 1 a sekretagog růstového hormonu zvolený ze souboru zahrnujícího GHRP-6, Hexarelin, GHRP-1, faktor uvolňování růstového hormonu (GRF), IGF-1, IGF-2 a B-HT920 a jejich analogy.

48. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro léční nebo prevenci osteoporosy u člověka nebo jiného živočicha, který takové léčení potřebuje.

49. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro léční nebo prevenci chorob nebo stavů jež lze léčit nebo jimž lze předcházet růstovým hormonem u člověka nebo jiného živočicha, který takové léčení potřebuje.

50. Sloučeniny podle nároku 49, kde choroba nebo stav jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího městnavé srdeční selhání, slabost spojenou se stárnutím a obezitu u člověka nebo jiného živočicha.

51. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro urychlování hojení zlomenin kostí, atenuaci proteinové katabolické odpovědi po velkém chirurgickém zásahu, snížení kachexie a ztráty proteinů v důsledku chronického onemocnění, urychlení hojení ran nebo urychlení zotavení u pacientů s popáleninami nebo u pacientů, kteří prodělali velký chirurgický zásah u člověka nebo jiného živočicha, který takové léčení potřebuje.

52. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro zvyšování svalové síly, pohyblivosti, zachování tloušťky kůže, metabolické homeostázy nebo renální homeostázy u člověka nebo jiného živočicha, který takové léčení potřebuje.

53. Kombinace bisfosfonátové sloučeniny a sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro léčení nebo prevenci osteoporosy u člověka nebo jiného živočicha postiženého osteoporosou.

54. Kombinace podle nároku 53, kde bisfosfonátovou sloučeninou je alendronát.

55. Kombinace estrogenu nebo Premarinu^(R) a sloučeniny podle nároku 1 a popřípadě progesteronu pro použití pro léčení nebo prevenci osteoporosy u člověka nebo jiného živočicha postiženého osteoporosou.

56. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde b představuje číslo 0; X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle atom vodíku, alkyl- skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; R^3 je zvolen ze souboru zahrnujícího skupiny 1-indolyl- CH_2 -, 2-indolyl- CH_2 -, 3-indolyl- CH_2 -, 1-naftyl- CH_2 -, 2-naftyl- CH_2 -, 1-benzimidazolyl- CH_2 -, 2-benzimidazolyl- CH_2 -, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 2-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 3-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-pyridylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu fenyl- CH_2 -S- CH_2 -, thienylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkyl-O- CH_2 - s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenyl- CH_2 -O-fenyl- CH_2 -, 3-benzothienyl- CH_2 -, thienyl- CH_2 -O- CH_2 -, thiazolyl- CH_2 -O- CH_2 -, pyridyl- CH_2 -O- CH_2 -, pyrimidinyl- CH_2 -O- CH_2 - a fenyl- CH_2 -O- CH_2 -; kde arylová část nebo arylové části skupin ve významu R^3 jsou popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího methylendioxy- skupinu, fluor, chlor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H a CF_3 .

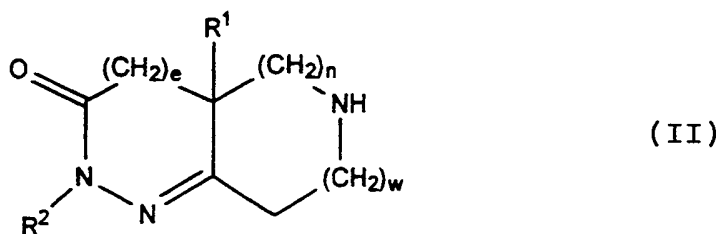
57. Kombinace kalcitoninu a sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro léčení nebo prevenci osteoporosy u člověka nebo jiného živočicha postiženého osteoporosou.

58. Sloučenina podle nároku 1 pro použití pro zvýšení hladiny IGF-1 u člověka nebo jiného živočicha, který je postižen deficiencí IGF-1.

59. Kombinace agonisty nebo antagonisty estrogenu a sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro léčení nebo prevenci osteoporosy u člověka nebo jiného živočicha postiženého osteoporosou.

60. Kombinace podle nároku 59, kde agonistou nebo antagonistou estrogenu je tamoxifen, droloxifen, raloxifen nebo idoxifen.

61. Sloučeniny obecného vzorce II



kde

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2, přičemž však w a n nemohou současně představovat číslo 0;

R¹ představuje vodík, skupinu -CN, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)X⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)SO₂X⁶, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(CH₂)_t-A¹, -(CH₂)_qN(X⁶)C(O)N(X⁶)(X⁶), -(CH₂)_qC(O)N(X⁶)(X⁶),

$-(CH_2)_qC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qC(O)OX^6$,
 $-(CH_2)_qC(O)O(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qOX^6$, $-(CH_2)_qOC(O)X^6$,
 $-(CH_2)_qOC(O)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qOC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$,
 $-(CH_2)_qOC(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_qC(O)X^6$, $-(CH_2)_qC(O)-$
 $(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)OX^6$, $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2N-$
 $(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_qS(O)_mX^6$, $-(CH_2)_qS(O)_m(CH_2)_t-A^1$,
 alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, $-(CH_2)_t-A^1$,
 $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku
 v cykloalkylové části, $-(CH_2)_q-Y^1$ -alkyl s 1 až 6
 atomy uhlíku v alkylové části, $-(CH_2)_qY^1-(CH_2)_t-A^1$
 nebo $-(CH_2)_q-Y^1-(CH_2)_t$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy
 uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny
 a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě
 substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m-$
 alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-CO_2$ -alkyl
 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetra-
 zol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

Y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $S(O)_m$,
 $-C(O)NX^6$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N(X^6)C(O)-$,
 $-C(O)NX^6-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)N(X^6)-$ nebo
 $-OC(O)-$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

uvedená skupina $(CH_2)_q$ a $(CH_2)_t$ je každá popřípadě
 substituována 1 až 3 atomy fluoru, 1 nebo 2 alkyl-
 skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou,
 alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxysku-
 pinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy
 uhlíku, $-CO_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku v alkylové části nebo 1H-tetrazol-5-ylskupinou;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-C(O)OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)(X^6)$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasycený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořeného zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

přičemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován v jednom nebo popřípadě v obou kruzích - představuje-li A^1 bicyklický kruhový systém - až třemi substituenty, z nichž každý je

nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-\text{OX}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^6$, oxoskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylenedioxyyskupinu, skupinu $-\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{C}(\text{O})(\text{X}^6)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{X}^6)(\text{X}^6)$, $-\text{N}(\text{X}^6)-\text{SO}_2$ -fenyl, $-\text{N}(\text{X}^6)\text{SO}_2\text{X}^6$, $-\text{CONX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{NX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{SO}_2\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{CONX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6-\text{SO}_2\text{NX}^{11}\text{X}^{12}$, $-\text{NX}^6\text{C}(\text{O})\text{X}^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylenedioxyyskupinou, potom může být substituován pouze jednou methylenedioxyyskupinou; kde

X^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^{11} je popřípadě nezávisle substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxyyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když X^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze

souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

x^{11} a x^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce
 $-(\text{CH}_2)_r-\text{L}^1-(\text{CH}_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $\text{C}(\text{x}^2)(\text{x}^2)$, kyslík, $\text{S}(\text{O})_m$ nebo $\text{N}(\text{x}^2)$;

r nezávisle při každém svém výskytu
 představuje číslo 1, 2 nebo 3;

x^2 při každém svém výskytu nezávisle představuje vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^2 jsou popřípadě nezávisle substituovány skupinou $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{C}(\text{O})\text{OX}^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1 až 3 skupinami OX^3 ;

x^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

x^6 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^6

jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxy-
skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
karboxy skupinou, skupinou CONH_2 , $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl
s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy
uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou
nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy
uhlíku; nebo

když jsou dvě skupiny X^6 vázány k jednomu atomu
a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu
s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou tyto dvě alkylskupiny
s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu
s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až
devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje
kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

X^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1
až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou
hydroxy skupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo
0, 1 nebo 2;

příčemž však

X^6 a X^{12} nepředstavuje atom vodíku, když je připo-
jen ke zbytku $\text{C}(\text{O})$ nebo SO_2 ve skupinách $\text{S}(\text{O})\text{X}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{X}^{12}$,
 SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^2 představuje vodík, potom R^1 nepředstavuje
skupinu $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl;

racemické-diastereomerické směsi a optické isomery těchto
sloučenin, jakož i farmaceuticky vhodné soli a proléčiva
těchto látek.

62. Sloučeniny podle nároku 61 obecného vzorce II, kde w představuje číslo 0 nebo 1; n představuje číslo 1; R^1 představuje vodík, skupinu $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(CH_2)_t-A^1$ nebo alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž alkylskupiny s 1 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupiny se 3 až 7 atomy uhlíku uvedené v definici R^1 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy fluoru a A^1 v definici R^1 je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, methoxy, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylcykloalkylskupinu s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, fenylskupinu nebo alkylfenylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž alkylové a fenylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, CF_3 , hydroxy a methoxy.

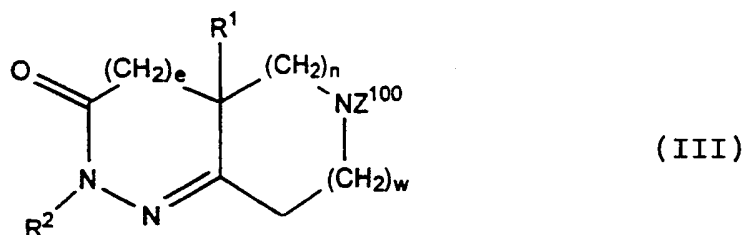
63. Sloučeniny podle nároku 62 obecného vzorce II, kde w představuje číslo 1; e představuje číslo 0; R^1 představuje skupinu $-CH_2$ -pyridyl, $-CH_2$ -thiazolyl nebo $-CH_2$ -fenyl popřípadě substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor a chlor; a R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, přičemž alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku a fenylskupina v definici R^2 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, hydroxyskupinu a methoxyskupinu.

64. Sloučenina podle nároku 63 obecného vzorce II, kde R^1 představuje skupinu $-CH_2$ -fenyl a R^2 představuje methylskupinu nebo vodík.

65. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3a-(R) enantiomer.

66. Sloučenina podle nároku 64, kterou je 3a-(S) enantiomer.

67. Sloučeniny obecného vzorce III



kde

Z^{100} představuje methylskupinu, BOC, CBZ, $CF_3C(O)-$, Fmoc, TROC, tritylskupinu, p-toluensulfonylskupinu, skupinu $CH_3C(O)-$ nebo benzylskupinu, která je popřípadě substituována methoxyskupinou, dimethoxyskupinou nebo nitroskupinou;

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2, přičemž však w a n nemohou současně představovat číslo 0;

R^1 představuje vodík, skupinu $-CN$, $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)X^6$, $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2X^6$, $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_qC(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_qC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qC(O)OX^6$, $-(CH_2)_qC(O)O(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qOX^6$, $-(CH_2)_qOC(O)X^6$, $-(CH_2)_qOC(O)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qOC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qOC(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_qC(O)X^6$, $-(CH_2)_qC(O)-(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_qN(X^6)C(O)OX^6$, $-(CH_2)_qN(X^6)SO_2N-$

$(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_qS(O)_mX^6$, $-(CH_2)_qS(O)_m(CH_2)_t-A^1$, alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, $-(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(CH_2)_q-Y^1$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-(CH_2)_qY^1-(CH_2)_t-A^1$ nebo $-(CH_2)_q-Y^1-(CH_2)_t$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-CO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

Y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $S(O)_m$, $-C(O)NX^6$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N(X^6)C(O)-$, $-C(O)NX^6-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)N(X^6)-$ nebo $-OC(O)-$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

uvedená skupina $(CH_2)_q$ a $(CH_2)_t$ je každá popřípadě substituována hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-CO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou, 1 až 3 atomy fluoru nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy



uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cyklo-alkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-C(O)OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)(X^6)$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasycený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

přičemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován na jednom, nebo pokud A^1 představuje bicyklický kruhový systém, na jednom nebo obou kruzích, až třemi substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-C(O)OX^6$, oxo-skupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu

-S(O)_m-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylen-dioxyskupinu, skupinu -N(X⁶)(X⁶), -N(X⁶)C(O)(X⁶), -SO₂N(X⁶)(X⁶), -N(X⁶)SO₂-fenyl, -N(X⁶)SO₂X⁶, -CONX¹¹X¹², -SO₂NX¹¹X¹², -NX⁶SO₂X¹², -NX⁶CONX¹¹X¹², -NX⁶-SO₂NX¹¹X¹², -NX⁶C(O)X¹², imidazoly, thiazoly a tetrazoly, přičemž však když je A¹ popřípadě substituován methylen-dioxy-skupinou, potom může být substituován pouze jednou methylen-dioxy-skupinou; kde

X¹¹ představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X¹¹ je popřípadě nezávisle substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou -S(O)_m-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxy-skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

X¹² představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když X¹² nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH₃, OCH₃, OCF₃ a CF₃; nebo

x^{11} a x^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce
 $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, kyslík,
 $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$; a

r při každém svém výskytu představuje
nezávisle číslo 1, 2 nebo 3;

x^2 při každém svém výskytu představuje nezávisle vždy
atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu
s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou
cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž
popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy
uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina
se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^2 jsou popřípadě
nezávisle substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1
až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^3$, 1 až 5 halogeny nebo
1 až 3 skupinami OX^3 ;

x^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík
nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

x^6 představuje nezávisle při každém svém výskytu
vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až
6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až
6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cyklo-
alkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo haloge-
novanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,
přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až
6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cyklo-
alkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici x^6
jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxy-
skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
karboxyskupinou, skupinou $CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl

s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

když jsou dvě skupiny X^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou obě tyto alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

X^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

příčemž však

X^6 a X^{12} nepředstavuje atom vodíku, když je připojen ke zbytkům $\text{C}(\text{O})$ nebo SO_2 ve skupinách $\text{C}(\text{O})\text{X}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{X}^{12}$, SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^2 představuje vodík, potom R^1 nepředstavuje skupinu $-\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl;

když R^2 představuje vodík a R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu BOC;

když R^2 představuje vodík a R^1 představuje 2-cyklohex-1-enyl, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu BOC;

když R^2 představuje vodík a R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu BOC; a

když R^2 představuje fenylskupinu a R^1 skupinu $-\text{CH}_3$, potom Z^{100} nepředstavuje skupinu $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$,

jejich racemické-diastereomerní směsi a optické isomery.

68. Sloučeniny podle nároku 67 obecného vzorce III, kde w představuje číslo 0 nebo 1; n představuje číslo 1; Z^{100} představuje skupinu BOC, methylskupinu, benzylskupinu nebo skupinu CBZ; R^1 představuje vodík, skupinu $-(\text{CH}_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(\text{CH}_2)_t-A^1$ nebo alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž uvedená alkylskupina s 1 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy fluoru a A^1 uvedený v definici R^1 je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methyl, methoxy, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, fenylskupinu nebo skupinu -alkylfenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž alkylové a fenylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, CF_3 , hydroxy a methoxy.

69. Sloučeniny podle nároku 68 obecného vzorce III, kde Z^{100} představuje skupinu BOC; w představuje číslo 1; e představuje číslo 0; R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2$ -pyridyl, $-\text{CH}_2$ -thiazolyl nebo $-\text{CH}_2$ -fenyl popřípadě substituovanou 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor a chlor; a R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, přičemž alkylsku-

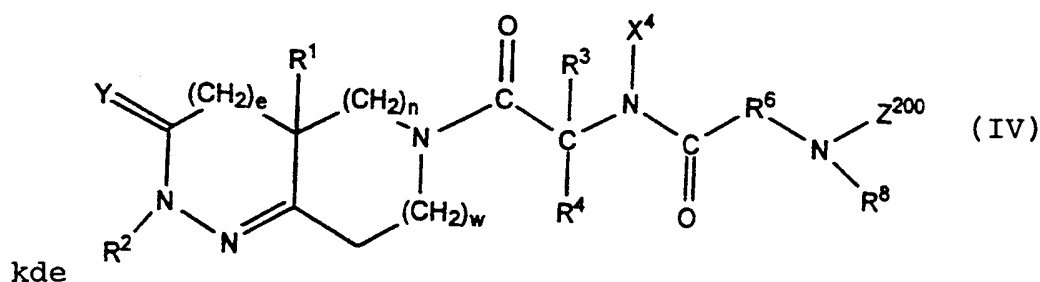
pina s 1 až 4 atomy uhlíku a fenylskupina v definici R^2 jsou popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, hydroxyskupinu a methoxyskupinu.

70. Sloučeniny podle nároku 69 obecného vzorce III, kde R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$ a R^2 představuje methylskupinu nebo vodík.

71. Sloučenina podle nároku 70, kterou je 3a-(R) enantiomer.

72. Sloučenina podle nároku 70, kterou je 3a-(S) enantiomer.

73. Sloučeniny obecného vzorce IV



Z^{200} představuje t-BOC, CBZ, $\text{CF}_3\text{C(O)-}$, FMOC, TROC, tritylskupinu, p-toluensulfonylskupinu nebo benzylskupinu, která je popřípadě substituována methoxyskupinou, dimethoxyskupinou nebo nitroskupinou;

e představuje číslo 0 nebo 1;

n a w představuje každý nezávisle číslo 0, 1 nebo 2, přičemž však w a n nemohou současně představovat číslo 0;

Y představuje kyslík nebo síru;

R^1 představuje vodík, skupinu $-CN$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)X^6$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2X^6$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q C(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q C(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q C(O)OX^6$, $-(CH_2)_q C(O)O(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q OX^6$, $-(CH_2)_q OC(O)X^6$, $-(CH_2)_q OC(O)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q OC(O)N(X^6)(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q OC(O)N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q C(O)X^6$, $-(CH_2)_q C(O)-(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q N(X^6)C(O)OX^6$, $-(CH_2)_q N(X^6)SO_2N(X^6)(X^6)$, $-(CH_2)_q S(O)_m X^6$, $-(CH_2)_q S(O)_m (CH_2)_t-A^1$, alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, $-(CH_2)_t-A^1$, $-(CH_2)_q$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, $-(CH_2)_q Y^1$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-(CH_2)_q Y^1-(CH_2)_t-A^1$ nebo $-(CH_2)_q Y^1-(CH_2)_t$ -cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^1 jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-CO_2$ -alkylesterovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1, 2 nebo 3 atomy fluoru;

Y^1 představuje kyslík, skupinu vzorce $S(O)_m$, $-C(O)NX^6$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N(X^6)C(O)-$, $-C(O)NX^6-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)N(X^6)-$ nebo $-OC(O)-$;

q představuje číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4;

t představuje číslo 0, 1, 2 nebo 3; a

uvedená skupina $(CH_2)_q$ a $(CH_2)_t$ je každá popřípadě substituována 1 až 3 atomy fluoru, 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou $-CONH_2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-CO_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1H-tetrazol-5-ylskupinou;

R^2 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -alkylcykloalkyl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu A^1 ; přičemž alkylskupiny a cykloalkylskupiny v definici R^2 jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, skupinou $-C(O)OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)(X^6)$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)A^1$, $-C(O)(X^6)$, CF_3 , CN nebo 1, 2 nebo 3 atomy halogenu;

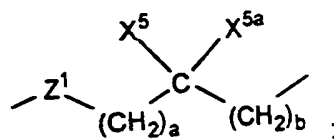
R^3 představuje skupinu A^1 , alkylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, skupinu -alkyl- A^1 s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, skupinu -alkylcykloalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části, skupinu -alkyl- X^1 -alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -alkyl- X^1 -alkyl- A^1 s 1 až 5 atomy uhlíku v první a 0 až 5 atomy uhlíku ve druhé alkylové části nebo skupinu -alkyl- X^1 -alkylcykloalkyl s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí a 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části; přičemž alkylskupiny v definici R^3 jsou popřípadě substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinou $-C(O)OX^3$, 1, 2, 3, 4 nebo 5 halogeny nebo 1, 2 nebo 3 skupinami OX^3 ;

x^1 představuje kyslík, skupinu $S(O)_m$,
 $-N(X^2)C(O)-$, $-C(O)N(X^2)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$,
 $-CX^2=CX^2-$, $-N(X^2)C(O)O-$, $OC(O)N(X^2)-$ nebo
 $-C\equiv C-$;

R^4 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^4 brán dohromady s R^3 a atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří cykloalkylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, zčásti nebo zcela nasycený čtyř- až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, který obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

x^4 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo x^4 brán dohromady s R^4 spolu s atomem dusíku, k němuž je x^4 připojen a atomem uhlíku, k němuž je připojen R^4 , tvoří pěti- až sedmičlenný kruh;

R^6 představuje vazbu nebo skupinu obecného vzorce



kde

a a b představuje každý nezávisle 0, 1, 2 nebo 3;

X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, tri-fluormethylskupinu, skupinu A^1 nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici X^5 a X^{5a} je popřípadě substituována substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího A^1 , $-OX^2$, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^2$, cykloalkyl- skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, $-N(X^2)(X^2)$ a $-C(O)N(X^2)(X^2)$; nebo atom uhlíku nesoucí X^5 a X^{5a} tvoří alkylenový můstek s atomem dusíku nesoucím Z^{200} a R^8 , přičemž tento alkylenový můstek obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku s tou podmínkou, že na uhlíkovém atomu může být substituentem X^5 nebo X^{5a} , nikoliv však oba současně, a na dusíkovém atomu může být substituentem Z^{200} nebo R^8 , nikoliv však oba současně, nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny tvoří zčásti nebo zcela nasycený tří- až sedmičlenný kruh nebo zčásti nebo zcela nasycený čtyř- až osmičlenný kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík; nebo X^5 brán dohromady s X^{5a} spolu s atomem uhlíku, k němuž jsou připojeny, tvoří bi-cyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4

heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

Z^1 představuje vazbu, kyslík nebo skupinu $N-X^2$, přičemž když a a b představují oba číslo 0, potom Z^1 nepředstavuje skupinu $N-X^2$ nebo kyslík;

R^8 představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici R^8 je popřípadě nezávisle substituována skupinou A^1 , $-C(O)O$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 atomy halogenu, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 skupinami $-O-C(O)$ -alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1 až 3 alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

A^1 nezávisle při každém svém výskytu představuje cykloalkenylskupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo zčásti nebo zcela nasycený nebo zcela nenasycený čtyř- až osmičlenný kruh, který popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, nebo bicyklický kruhový systém tvořený zčásti nebo zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pěti- nebo šestičlenným kruhem, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík, který je přikondenzován k zčásti nebo zcela nasycenému nebo zcela nenasycenému pěti- nebo šestičlennému kruhu, jenž popřípadě obsahuje 1 až 4 heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru zahrnujícího dusík, síru a kyslík;

příčemž A^1 je nezávisle při každém svém výskytu popřípadě substituován v jednom nebo popřípadě obou kruzích - pokud A^1 představuje bicyklický kruhový systém - až 3 substituenty, z nichž každý je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, brom, jod, skupinu OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-OX^6$, $-C(O)N(X^6)(X^6)$, $-C(O)OX^6$, oxoskupinu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, benzylskupinu, skupinu $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylskupinu, fenoxyskupinu, fenylalkyloxyskupinu, halogenfenylskupinu, methylendioxyskupinu, skupinu $-N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)C(O)(X^6)$, $-SO_2N(X^6)(X^6)$, $-N(X^6)SO_2$ -fenyl, $-N(X^6)SO_2X^6$, $-CONX^{11}X^{12}$, $-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6SO_2X^{12}$, $-NX^6CONX^{11}X^{12}$, $-NX^6-SO_2NX^{11}X^{12}$, $-NX^6C(O)X^{12}$, imidazolyl, thiazolyl a tetrazolyl, přičemž však když je A^1 popřípadě substituován methylendioxyskupinou, potom může být substituován pouze jednou methylendioxyskupinou; kde

x^{11} představuje vodík nebo popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v definici x^{11} je popřípadě nezávisle substituována fenylskupinou, fenoxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1 až 5 halogeny, 1 až 3 hydroxyskupinami, 1 až 3 alkanoyloxyskupinami s 1 až 10 atomy uhlíku nebo 1 až 3 alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

x^{12} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6

atomy uhlíku, fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, furylskupinu nebo thienylskupinu, přičemž když X^{12} nepředstavuje atom vodíku, je popřípadě substituován 1 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího chlor, fluor, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 a CF_3 ; nebo

X^{11} a X^{12} brány dohromady tvoří skupinu vzorce $-(CH_2)_r-L^1-(CH_2)_r-$;

kde L^1 představuje skupinu $C(X^2)(X^2)$, kyslík, $S(O)_m$ nebo $N(X^2)$; a

r při každém svém výskytu představuje nezávisle číslo 1, 2 nebo 3;

X^2 při každém svém výskytu představuje nezávisle vždy atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^2 jsou popřípadě nezávisle substituovány skupinou $-S(O)_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-C(O)OX^3$, 1 až 5 halogeny nebo 1 až 3 skupinami OX^3 ;

X^3 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^6 představuje nezávisle při každém svém výskytu vodík, popřípadě substituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenovanou alkylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou cyklo-

alkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenovanou cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž popřípadě substituovaná alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná cykloalkylskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v definici X^6 jsou popřípadě nezávisle substituovány hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinou, skupinou CONH_2 , $-\text{S}(\text{O})_m$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1H-tetrazol-5-ylskupinou nebo 1 nebo 2 alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

když jsou dvě skupiny X^6 vázány k jednomu atomu a obě nezávisle představují vždy alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jsou tyto dvě alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě spojeny a spolu s atomem, k němuž jsou připojeny, tvoří čtyř- až devítičlenný kruh, který popřípadě obsahuje kyslík, síru nebo skupinu NX^7 ;

X^7 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou hydroxyskupinou; a

m představuje nezávisle při každém svém výskytu číslo 0, 1 nebo 2;

přičemž však

X^6 a X^{12} nepředstavuje atom vodíku, když je připojen ke zbytkům $\text{C}(\text{O})$ nebo SO_2 ve skupinách $\text{C}(\text{O})X^6$, $\text{C}(\text{O})X^{12}$, SO_2X^6 nebo SO_2X^{12} ; a

když R^6 představuje vazbu, potom L představuje skupinu $N(X^2)$ a r při každém svém výskytu v definici $-(CH_2)_r-L-(CH_2)_r-$ představuje číslo 2 nebo 3;

jejich racemické-diastereomerní směsi a optické isomery.

74. Sloučeniny podle nároku 73 obecného vzorce IV, kde e představuje číslo 0; Y představuje kyslík; R^1 představuje skupinu $-CH_2$ -fenyl; R^2 představuje methylskupinu nebo vodík; n představuje číslo 1; w představuje číslo 1; R^3 představuje skupinu $-CH_2-O-CH_2$ -fenyl; R^4 představuje vodík; X^4 představuje vodík; R^6 představuje skupinu $-C(CH_3)_2-$; Z^{200} představuje skupinu BOC a R^8 představuje vodík.

75. Sloučeniny podle nároku 56 obecného vzorce I, kde R^4 představuje vodík; a představuje číslo 0; n představuje číslo 1; w představuje číslo 1; e představuje číslo 0; X^5 a X^{5a} představuje každý nezávisle vodík, methylskupinu nebo hydroxymethylskupinu, přičemž když X^5 představuje vodík, potom X^{5a} nepředstavuje vodík; R^7 a R^8 představuje každý vodík; Y představuje kyslík; R^2 představuje vodík, methylskupinu, ethylskupinu, propylskupinu, isopropylskupinu, terc.butylskupinu, skupinu $-CH_2CF_3$, CF_3 nebo $-CH_2$ -cyklopropyl; R^1 představuje skupinu CH_2-A^1 ; A^1 v definici R^1 představuje fenylskupinu, thienylskupinu, thiazolylskupinu, pyridylskupinu nebo pyrimidylskupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; a R^3 představuje skupinu fenyl- CH_2-O-CH_2- , fenyl $(CH_2)_3-$, 3-indolyl- CH_2- , thienyl- CH_2-O-CH_2- , thiazolyl- CH_2-O-CH_2- , pyridyl- CH_2-O-CH_2- , pyrimidyl- CH_2-O-CH_2- nebo fenyl- $O-CH_2-CH_2-$, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru

zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

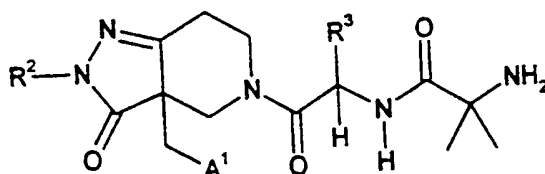
76. Sloučeniny podle nároku 75 obecného vzorce I, kde X^5 a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R^2 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; A^1 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním až třema substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^3 představuje skupinu fenyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, fenyl- $(\text{CH}_2)_3\text{-}$ nebo thienyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

77. Sloučeniny podle nároku 75 obecného vzorce I, kde X^5 a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R^2 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; A^1 představuje 2-pyridylskupinu nebo 3-pyridylskupinu popřípadě substituovanou jedním až dvěma substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^3 představuje skupinu fenyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, fenyl- $(\text{CH}_2)_3\text{-}$ nebo thienyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až třemi substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H .

78. Sloučeniny podle nároku 75 obecného vzorce I, kde X^5 a X^{5a} představuje každý methylskupinu; R^2 představuje methylskupinu, ethylskupinu nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; A^1 představuje fenylskupinu popřípadě substituovanou jedním až třema substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF_3 , OCF_3 a OCF_2H ; R^3 představuje skupinu 2-pyridyl- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$

nebo 3-pyridyl-CH₂-O-CH₂-, jejichž arylová část je popřípadě substituována jedním až dvěma substituenty vždy nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fluor, chlor, methylskupinu, skupinu OMe, CF₃, OCF₃ a OCF₂H.

79. Sloučeniny podle nároku 77 obecného vzorce



kde

R² představuje methylskupinu; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-fenyl;

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-3-chlorfenyl;

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-4-chlorfenyl;

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-2,4-dichlorfenyl;

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-3-chlorthiofen; nebo

R² představuje skupinu CH₂CF₃; A¹ představuje 2-pyridylskupinu a R³ představuje skupinu -CH₂-O-CH₂-2,4-difluorfenyl

a jejich racemické-diastereomerické směsi a optické isomery.

80. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 79, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-

hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamid.

81. Sloučenina podle nároku 80, kterou je 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(R)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamid.

82. Sloučenina podle nároku 80, kterou je 2-amino-N-[1-(R)-benzyloxymethyl-2-(2-methyl-3-oxo-3a-(S)-pyridin-2-ylmethyl-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamid.

83. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 79, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-{1-(R)-(3-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

84. Sloučenina podle 83, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(3-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

85. Sloučenina podle 83, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(3-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

86. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 79, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

87. Sloučenina podle nároku 86, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

88. Sloučenina podle nároku 86, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

89. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 79, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-{1-(R)-(2,4-dichlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

90. Sloučenina podle nároku 89, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(2,4-dichlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

91. Sloučenina podle nároku 89, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(2,4-dichlorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

92. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 79, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorthiofen-2-ylmethoxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,5,7-hexahydropyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl]ethyl}-2-methylpropionamid.

93. Sloučenina podle nároku 92, kterou je 2-amino-N-{1-(R)-(4-chlorthiofen-2-ylmethoxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,5,7-

hexahydropyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl]ethyl]-2-methylpropionamid.

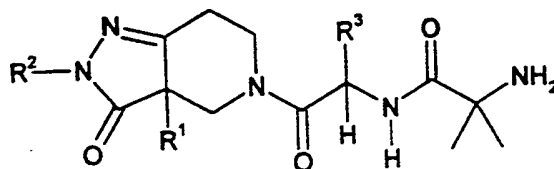
94. Sloučenina podle nároku 92, kterou je 2-amino-N-(1-(R)-(4-chlorthiofen-2-ylmethoxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,5,7-hexahydropyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl]ethyl]-2-methylpropionamid.

95. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 79, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-(1-(R)-(2,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R,S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl]-2-methylpropionamid.

96. Sloučenina podle nároku 95, kterou je 2-amino-N-(1-(R)-(2,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(R)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl]-2-methylpropionamid.

97. Sloučenina podle nároku 95, kterou je 2-amino-N-(1-(R)-(2,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxo-2-[3-oxo-3a-(S)-pyridin-2-ylmethyl-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethyl]-2-methylpropionamid.

98. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce



kde

R¹ představuje skupinu -CH₂-fenyl, R² představuje methylskupinu a R³ představuje skupinu -(CH₂)₃-fenyl;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu 3-indolyl- $\text{CH}_2\text{-}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje ethylskupinu a R^3 představuje skupinu 3-indolyl- $\text{CH}_2\text{-}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-4-fluorfenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu 3-indolyl- $\text{CH}_2\text{-}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje ethylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-4-fluorfenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$;

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje terc.butylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$; nebo

R^1 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, R^2 představuje methylskupinu a R^3 představuje skupinu $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-3,4-difluorfenylskupinu}$

a jejich racemické-diastereomerické směsi a optické isomery.

99. Diastereomerická směs sloučeniny podle nároku 98, kde touto sloučeninou je 2-amino-N-[2-(3a-(R,S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(3,4-difluorbenzyloxymethyl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamid.

100. Sloučenina podle nároku 99, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(R)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(3,4-difluorbenzyloxy-methyl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamid.

101. Sloučenina podle nároku 99, kterou je 2-amino-N-[2-(3a-(S)-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(R)-(3,4-difluorbenzyloxy-methyl)-2-oxoethyl]-2-methylpropionamid.

102. Sloučenina podle nároku 41 obecného vzorce I, kde R^1 představuje $-CH_2$ -fenyl; R^2 představuje atom vodíku nebo methylskupinu a R^3 představuje $-CH_2-O-CH_2$ -fenyl.

103. Sloučeniny podle nároku 50, kde chorobou nebo stavem je městnavé srdeční selhání.

104. Sloučeniny podle nároku 50, kde chorobou nebo stavem je slabost spojená se stárnutím.

105. Sloučeniny podle nároku 51, kde indikací je urychlení hojení ran nebo urychlení zotavení u pacientů, kteří prodělali velký chirurgický zásah.

106. Sloučeniny podle nároku 51, kde indikací je urychlení hojení zlomenin kostí.

107. Sloučeniny podle nároku 1 pro použití pro zvýšení svalové hmoty u člověka nebo jiného živočicha, který takové léčení potřebuje.

108. Kombinace podle nároku 53, kde bisfosfonátovou sloučeninou je ibandronát.

109. Kombinace podle nároku 59, kde agonistou nebo antagonistou estrogenu je

cis-6-(4-fluorfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol;

cis-1-[6'-pyrrolidinoethoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen;

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-(4"-fluorfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol; nebo

1-(4'-pyrrolidinoethoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

110. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I pro použití pro povzbuzení růstu u dětí s nedostatkem růstového hormonu.

111. Sloučeniny podle nároku 49 obecného vzorce I kde chorobou nebo stavem je porucha spánku.