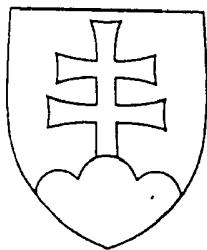


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) 148-93

(13) A3

5(51) C 07 C 277/00, 231/00,
311/00

(22) 01.03.93

(32) 06.03.92, 21.01.93

(31) 728/92, 180/93

(33) CH

(40) 10.11.93

(71) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) ACKERMANN Jean, Basle, CH; BANNER David, Basle,
CH; GUBERNATOR Klaus, Freiburg, DE; HILPERT Kurt,
Hostetten, CH; SCHMID Gérard, Kienberg, CH;

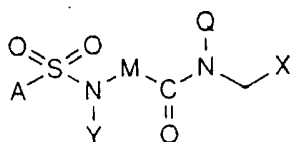
(54) Sulfonamidokarboxamidy, spôsob ich výroby a farma-
ceutické prípravky na ich báze

(57) Nové sulfonamidokarboxamidy všeobecného vzorca I,
kde A, M, Q, X a Y majú význam uvedený v popise,
ako aj ich hydráty alebo solváty sú látky, ktoré
inhibujú agregáciu krvných doštičiek indukovanú
trombínom a koaguláciu fibrinogénu v krvnej plaz-
me. Vyrábajú sa amidináciou cyklickej aminoskupi-
ny, z ktorej sa vytvára skupina X, alebo tvorbou
amidu vzorca C(O)N(Q).

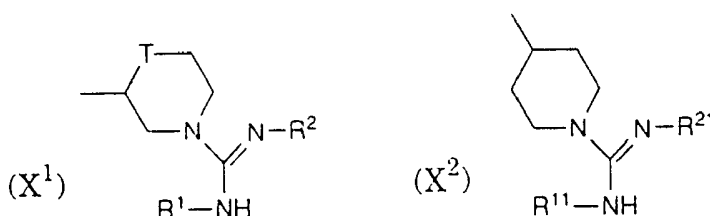
Oblast' tekhniki

013311(I)
00510
27. III 93
URAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ
Pril.
ich

Predmetom vynálezu sú nové sulfónamidokarboxamidy
obecného vzorca I



x predstavuje skupinu obecného vzorca x^1 alebo x^2



každý zo symbolov

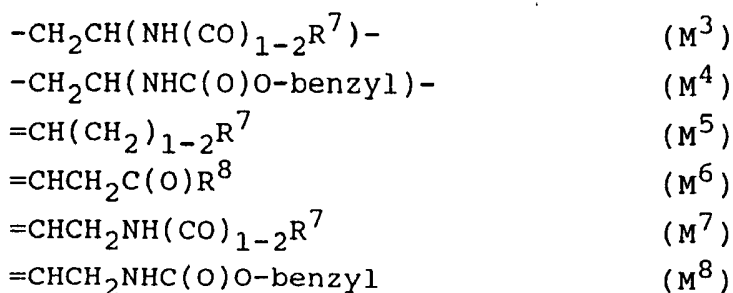
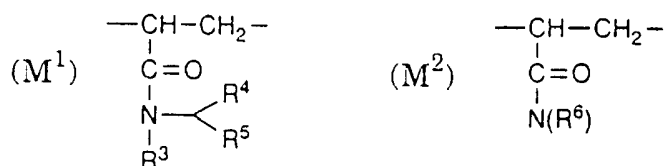
Y predstavuje atóm vodíka, alebo keď X predstavuje skupinu X^2 alebo keď X predstavuje skupinu X^1 , v ktorej aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 je odlišný od vodíka, potom Y predstavuje tiež skupinu vzorca

CH_2COOH alebo $\text{SO}_2\text{-A}'$,

A a A' predstavuje arylskupinu, heteroarylskupinu, heterocyklylskupinu, alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu,

Q predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo nižšiu alkylskupinu substituovanú hydroxyskupinou, karboxyskupinou alebo skupinou COO- nižší alkyl,

M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 , alebo keď X predstavuje skupinu X^2 alebo keď X predstavuje skupinu X^1 a aspoň jeden zo symbolov R^1 , R^2 a Q je odlišný od vodíka a/alebo keď A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M predstavuje tiež skupinu niektorého zo vzorcov M^2 až M^8 .



R^3 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo nižšiu alkenylskupinu, arylskupinu, heteroarylskupinu, cykloalkylskupinu alebo nižšiu alkylskupinu, ktorá je substituovaná arylskupinou, heteroarylskupinou alebo cykloalkylskupinou,

R^4 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu, arylskupinu, cykloalkylskupinu alebo nižšiu alkylskupinu, ktorá je substituovaná arylskupinou alebo cykloalkylskupinou,

R^5 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo, poprípade cez nižšiu alkylenskupinu viazanú, karboxyskupinu, skupinu COO -nižší alkyl, nižšiu alkanoylskupinu, hydroxyskupinu, nižšiu alkanoyloxyskupinu, nižšiu alkoxyskupinu, aryl-nižšiu alkoxyskupinu, skupinu vzorca CONH_2 , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONHOH , CONHOCH_3 , CONHO -benzyl, CONHSO_2 -nižší alkyl, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -aryl, CONH -cykloalkyl, CONHCH_2 -heteroaryl, NH_2 , NHCoo -nižší alkyl, NHCoo -nižší aralkyl, NHSO_3 -H, $(\text{NHSO}_2 \text{ alebo } \text{NHSO}_3)$ -nižší alkyl, NH -nižší alkanoyl, NHCOCOoH , NHCOCOo -nižší alkyl, NH -cykloalkyl, NH -(3,4-dioxo-2-hydroxycyklobut-1-enyl), NH [2-nižší(alkoxy alebo alkenyloxy)-3,4-dioxocyklobut-1-enyl], NHCH_2 -heteroaryl, NHCOCO -(aryl alebo nižší alkyl), NHCOCH_2Cl , NHCOCH_2O -aryl, NHCOCH_2 -aryl, NHCO -(aryl alebo heteroaryl), $\text{NHPO}_3(\text{R}^9, \text{R}^{10})$, heteroaryl alebo skupinu vzorca $\text{CON}(\text{CH}_2)_{4-9}$, ktorá je poprípade prerušená kyslíkom alebo sírou a poprípade substituovaná v kruhu až dvoma substituentami zvolenými zo súboru zahrnujúceho nižšiu alkylskupinu a skupinu vzorca COoH , COo -nižší alkyl, CH_2OH a CH_2O -benzyl,

R^9 a R^{10} predstavuje atóm vodíka, nižší alkylskupinu alebo fenylskupinu, pričom pokiaľ Q , R^1 , R^2 , R^3 a R^5 súčasne predstavujú atómy vodíka, R^4 je odlišný od fenylskupiny,

$\text{N}(\text{R}^6)$ predstavuje benzylaminoskupinu alebo skupinu vzorca $\text{N}(\text{CH}_2)_{4-9}$, ktorá je poprípade prerušená kyslíkom

alebo sírou a poprípadе substituovaná v kruhu až dvoma substituentami zvolenými zo súbora zahrnujúceho nižšiu alkylskupinu a skupinu vzorca COOH, COO-nižší alkyl, CH₂OH a CH₂O-benzyl,

- R⁷ a R⁸ predstavuje arylskupinu, heteroarylskupinu, cykloalkylskupinu alebo heterocyklylskupinu alebo
- R⁸ predstavuje skupinu vzorca N(CH₂)₄₋₉, ktorá je poprípadе substituovaná v kruhu až dvoma substituentami zvolenými zo súboru zahrnujúceho oxo, COO-nižší alkyl, (CH₂)₀₋₁OH, (CH₂)₀₋₁OCO-nižší alkyl, CONH₂, CONH-nižší alkyl a CON(nižší alkyl)₂,

ako aj ich hydráty alebo solváy a fyziologicky vhodné soli týchto zlúčenín.

Predmetom vynálezu sú ďalej spôsob výroby hore definovaných zlúčenín, farmaceutické prípravky na báze týchto zlúčenín a použitie týchto zlúčenín pre výrobu farmaceutických prípravkov.

Ako príklady fyziologicky vhodných solí zlúčenín obecného vzorca I je možné uviesť soli s fyziologicky vhodnými minerálnymi kyselinami, ako je kyselina chlór vodíková, kyselina sírová, kyselina siričitá alebo kyselina fosforečná alebo organickými kyselinami, ako je kyselina metansulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina citrónová, kyselina fumarová, kyselina maleínová, kyselina vínna, kyselina jantarová alebo kyselina salicylová. Zlúčeniny obecného vzorca I, ktoré obsahujú kyslé skupiny, ako sú karboxyskupiny, môžu tiež tvoriť soli s fyziologicky vhodnými bázami. Ako príklady takých solí je možné uviesť soli s alkalickými kovmi, kovy alkalických zemín, amonné soli a alkylamóniové soli, ako sú napríklad soli sodné,

drasálne, vápenaté alebo trimetylamoniovej. Zlúčeniny obecného vzorca I sa tiež môžu vyskytovať vo forme obojakých iontov (zwitteriontov).

Zlúčeniny obecného vzorca I môžu byť solvatované, najmä hydratované. K hydratácii môže dochádzať v dôsledku výrobného postupu alebo samovoľne v dôsledku hygroskopických vlastností zlúčenín obecného vzorca I, ktoré sú najprv bezvodé.

Zlúčeniny obecného vzorca I obsahujú prinajmenšom dva asymetrické atómy uhlíka a môžu sa preto vyskytovať vo forme diastereomérických zmesí alebo vo forme čistých optických izomérov.

Pod označením "nižší", v súvislosti s rôznymi skupinami, sa v kontextu tohto vynálezu rozumejú skupiny, ktoré obsahujú 1 až 6, prednostne 1 až 4 atómy uhlíka. Tak napríklad pod označením "nižší alkyl", aj keď sa táto skupina vyskytuje osamotene alebo v rôznych kombináciách, sa rozumejú alkylskupiny s 1 až 6, prednostne 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, terc.butyl, 2-butyl a pentyl. V prípade alkylskupín vo význame symbolu A sa dáva prednosť nižším alkylskupinám. Ako príklad nižšej alkenylskupiny je možné uviesť alylskupinu.

Pod označením "arylskupina" sa rozumejú tiež skupiny, ako je fenylskupina a 1- alebo 2-naftylskupina, ktoré môžu niesť 1 alebo viac substituentov, ako je halogén, napríklad chlór alebo nižší alkylskupina alebo alkoxy skupina, napríklad skupina vzorca CH_3 , terc.butyl, OH, OCH_3 , fenyl, CF_3 , OCF_3 , cyklopentyl, CN, COOH, COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 alebo tetrazolyl.

Heteroarylskupiny sú päťčlenné alebo desaťčlenné aromatickej skupiny obsahujúce 1 alebo 2 kruhy a 1 alebo viac atómov dusíka a/alebo atómov kyslíka. Ako príklady týchto skupín je možné uviesť 2-, 3- alebo 4-pyridyl, tiež vo forme N-oxidu, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl a chinolyl. Tieto skupiny môžu byť tiež substituované, napríklad nižší alkyl skupinou, ako metylskupinou, alebo halogénom, ako chlóróm.

Cykloalkylskupiny obsahujú 3 až 8 atómov uhlíka. Ako ich príklady je možné uviesť cyklopropyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Pod označením "heterocyklylskupina" sa rozumejú päťčlenné až desaťčlenné nearomatické čiastočne alebo úplne nasýtené skupiny, ako je tetrahydrochinolyl, ktoré obsahujú 1 alebo 2 kruhy a aspoň jeden heteroatóm, napríklad atóm dusíka a poprípadе sú substituované jedným alebo viac substituentami, ako nižší alkylskupinou, napríklad metylskupinou.

Ako príklady kyslíkom prerušených tetra- až nonametyleniminoskupin vzorca $N(CH_2)_{4-9}$ je možné uviesť hexahydroazepinovú skupinu a morfolínoskupinu.

Ako príklady zlúčenín obecného vzorca I je možné uviesť zlúčeniny, v ktorých

- | | |
|---|---|
| X | predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , v ktorej je guanidínová skupina nechránená, |
| Y | predstavuje atóm vodíka, |
| A | predstavuje arylskupinu, heteroarylskupinu alebo heterocyklylskupinu, |

- Q má hore uvedený význam a
- M predstavuje buď skupinu obecného vzorca M^1 , kde R^3 a R^4 majú hore uvedený význam, pričom keď Q, R^3 a R^5 súčasne predstavujú atómy vodíka, je symbol R^4 odlišný od vodíka a fenylskupiny a R^5 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo, poprípade cez nižšiu alkyleneovú skupinu viazanú, karboxyskupinu, skupinu COO-nižší alkyl, nižšiu alkanoylskupinu, hydroxyskupinu, nižšiu alkanoyloxy-skupinu, aminoskupinu, skupinu NHCOO-nižší alkyl, $NHSO_3H$, ($NHSO_2$ alebo $NHSO_3$)-nižší alkyl, NH-nižší alkanoyl, $NHCOCOOH$, $NHCOCOO$ -nižší alkyl alebo $NHPO_3(R^9, R^{10})$, alebo keď je symbol Q odlišný od vodíka, potom
- M predstavuje tiež skupinu obecného vzorca M^2 , v ktorej zvyšok $N(R^6)$ predstavuje skupinu $N(CH_2)_{4-9}$, ktorá je poprípade v kruhu substituovaná karboxyskupinou alebo skupinou COO-nižší alkyl.

Ako ďalšie príklady zlúčenín obecného vzorca I je možné uviesť zlúčeniny, v ktorých Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 , pričom keď aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (vo skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo keď Q je odlišný od vodíka a/alebo keď A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M predstavuje tiež skupinu obecného vzorca M^2 .

Ako ďalšie príklady zlúčenín obecného vzorca I je možné uviesť zlúčeniny, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^2 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 alebo M^2 ;

ďalej tiež zlúčeniny, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^5 alebo M^6 s tou podmienkou, že aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (vo skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo Q je odlišný od vodíka a/alebo A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu;

ďalej tiež zlúčeniny, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^3 alebo M^7 s tou podmienkou, že aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (vo skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo Q je odlišný od vodíka a/alebo A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu;

ďalej tiež zlúčeniny, kde Y a Q predstavujú atómy vodíka, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 a v prípade, že aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (vo skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M tiež predstavuje skupinu obecného vzorca M^2 .

Prednostnými zlúčeninami obecného vzorca I sú zlúčeniny, v Y predstavuje atóm vodíka, Q predstavuje nižší alkylskupinu substituovanou hydroxyskupinou, karboxyskupinou alebo skupinou COO-nižší alkyl, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 alebo M^2 ;

ďalej tiež zlúčeniny, v ktorých X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , T predstavuje metylénskupinu, jeden zo symbolov R^1 a R^2 predstavuje vodík a zvyšný predstavuje vodík alebo skupinu COO-(metyl, etyl, izobutyl alebo terc. butyl);

ďalej tiež zlúčeniny, v ktorých X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , T predstavuje kyslík, jeden zo symbolov R^1 a R^2 predstavuje vodík a zvyšný predstavuje vodík alebo skupinu vzorca COOC_2H_5 ;

a ďalej tiež zlúčeniny, kde X predstavuje skupinu obecného vzorca X^2 a R^{11} a R^{21} predstavujú atómy vodíka.

Ďalej A prednostne predstavuje naftyl, metylchinolyl, metyltetrahydrochinolyl, metyl, pyridyl alebo fenyl, ktorý je substituovaný skupinou zvolenú zo súboru zahrnujúceho terc.butyl, trifluórmetyl, fenyl, cyklopentyl, karboxy, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, trifluórmetoxy, kyano, karbamoyl a tetrazolyl a

Q prednostne predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, karboxymetylskupinu, 2-hydroxyetylskupinu alebo skupinu vzorca $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$.

Pokiaľ M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 , predstavuje R^3 prednostne atóm vodíka, metyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl, alyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmetyl, cyklohexylmetyl, pyridylmetyl alebo benzyl, ktorý je popri prípade substituovaný chlóróm alebo metoxyskupinou a R^4 predstavuje atóm vodíka, izopropyl, 2-butyl, izobutyl, fenyl, benzyl alebo cyklohexyl.

Ve skupine obecného vzorca M^1 predstavuje ďalej R^5 prednostne skupinu obecného vzorca $(\text{CH}_2)_{0-2}R^{50}$, kde R^{50} predstavuje skupinu vzorca H, OH, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, COCH_3 , OCOCH_3 , $\text{COO}(\text{H}, \text{CH}_3 \text{ alebo } \text{C}_2\text{H}_5)$, NHCOOCH_3 , NHCOCH_3 , tetrazolyl, CONH_2 , metyloxadiazolyl, OCH_3 , benzyloxy, morfolínokarbonyl, CONHOCH_3 , CONHO-benzyl , $\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{-pyridyl}$, CONH-cyklopropyl , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, NHCOCOOH , NHCOCOOCH_3 , $\text{NHCOCOOC}_2\text{H}_5$, NHSO_3H , NHSO_2CH_3 ,

NHCOO-benzyl, NHCOCH₂Cl, NHCOCH₂OC₆H₅, NHCOCOC₆H₅,
NHCOCOCH₃, NHCO-pyridyl, NHCO-pyridyl-N-oxid,
NHCO-pyrazinyl, NHCOCH₂C₆H₃(OH)₂, NHPO(OC₆H₅)₂,
NHPO(OC₂H₅)₂, NH-(3,4-dioxo- 2-hydroxycyklobut-1-enyl) alebo
NH-(2-alyloxy-3,4-dioxo- cyklobut-1-enyl).

Pokiaľ M predstavuje skupinu obecného vzorca M², znamená
skupina N(R⁶) prednostne hexametylénimino.

Ako príklady prednostných zlúčenín obecného vzorca I je
možné uviesť

(S)-N4-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl]-N1-
karboxymetyl-N1-cyklopentyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-
sukcínamid,

[(S)-3-[(S)-2-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkar-
bamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]propylamino-
octovú kyselinu,

N-[N4-[(S)-1-(amino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftyl-
sulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-(o-chlórbenzyl)glycín,

[2-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl-
karbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]butylami-
no]etyl]oxamovú kyselinu,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-
N1-butyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-N1-(2-sulfonylamino-
etyl)sukcínamid,

[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkar-
bamoyl]-2-(4-t-butylfenylsulfonylamino)propionylcyklo-
propylamino]octovú kyselinu,

2-[(S)-2-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletyl)karbamoyl]etylsulfamoyl]benzoovú kyselinu,

3-[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylkarbamoyl]-2-(4-kyanofenylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovú kyselinu,

(S)-N(4)-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetyl]-N(1)-cyklopropyl-N(1)-[2-(tetrazol-5-yl)etyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonyl)-sukcínamid,

etylester [[[S)-3-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonyl)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny,

[[(S)-3-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonyl)propionyl]cyklopropylamino]-octovú kyselinu,

2-[[(S)-3-[[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]etylsulfaminovú kyselinu,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-(2-chlóracetylaminooetyl)N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-(2-fenoxycetylaminooetyl)sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(2-oxo-2-fenylacetylaminooetyl)sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(2-oxopropionylamino)etyl]sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(pyridín-3-ylkarbonylamino)etyl]sukcínimid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-naftalén-2-ylsulfonylamino-N1-[2-(1-oxynikotinoylamino)etyl]sukcínamid,

Obzvlášť sa uprednostňuje:

N-[N4-[(S)-1-(amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-cyklopropylglycínu,

(S)-[[3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-karbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny,

(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-karbamoyl]-2-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)propionyl-cyklopropylamino]octovej kyseliny,

3-[[3-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylkarbamoyl]-2-(4-karbamoylfenylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny,

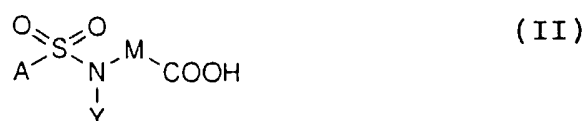
(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(pyrazín-2-ylkarbonylamino)etyl]sukcínamidu a

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-[2-(3,4-dihydroxyfenyl)etyl]karbamoylmetyl]-

2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu.

Predmetom vynálezu je tiež spôsob výroby zlúčenín obecného vzorca I. Pri ňom sa postupuje o sebe známym spôsobom tak, že sa

a) kyselina obecného vzorca II

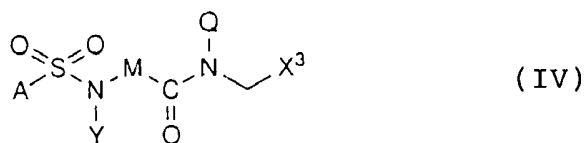


nechá reagovať s aminosť obecného vzorca III

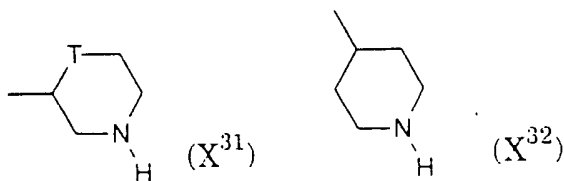


alebo s jeho soľou pri súčasnej intermediárnej ochrane funkčných skupín obsiahnutých vo skupinách obecného vzorca A, Y a M (vo zlúčenine obecného vzorca II) a Q (vo zlúčenine obecného vzorca III) alebo že sa

b) amín obecného vzorca IV



kde X^3 predstavuje skupinu obecného vzorca X^{31} alebo X^{32}



nechá reagovať s amidínačným činidlom a

c) a poprípade sa obmení reaktívna skupina prítomná vo skupine obecného vzorca M alebo Q zlúčeniny obecného vzorca I a

d) poprípade sa zlúčenina obecného vzorca I prevedie na svoju fyziologicky vhodnú soľ alebo sa soľ obecného vzorca I prevedie na volnú kyselinu alebo bázu.

Kyselina obecného vzorca II sa účelne necháva reagovať v rozpúšťadle, ako je dimetylformamid (DMF) alebo metylénchlorid, za prítomnosti bázy, ako je 4-etylmorfolín, trietylamín, etyldiizopropylamín alebo 1,8-diazabicyklo-(5.4.0)undec-7-én (DBU), so soľou zlúčeniny obecného vzorca III, ako je napríklad trifluóracetát, hydrogensiričitan, dusičnan, hydrochlorid alebo hydrojodid a s benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)fosfóniumhexafluórfosfátom (BOP), pri teplote miestnosti. Funkčné skupiny, ako sú karboxyskupiny, aminoskupiny a hydroxyskupiny, obsiahnuté vo zlúčeninách obecného vzorca II a III, ktoré je treba pri reakcii prezatímne chrániť, môžu byť chránené vo forme skupín nižší alkyl-OCO, benzyl-OCO alebo azidoskupín, prípadne benzyloxyskupín. Štepenie chránených karboxyskupín, ako sú skupiny COOCH_3 alebo COOC_2H_5 na volné karboxyskupiny sa môže prevádzať pôsobením hydroxidu sodného v etanolu. Prevádzanie skupín benzyl-CONH alebo azidoskupín na volné aminoskupiny je možné prevádzať katalytickou hydrogenáciou v etanolu za prítomnosti paládia na uhlíku.

Pri postupu podľa varianty b) spôsobu podľa vynálezu sa môže zlúčenina obecného vzorca IV nechať reagovať v rozpúšťadle, ako je dimetylformamid alebo metanol, za prítomnosti bázy, ako je trietylamín, s formamidínzulfonovou kyselinou alebo 3,5-dimetyl-1-pyrazolylformamidíniumnitrátom, účelne pri teplote až do 50 °C.

Z funkčných obmen spadajúcich do varianty c) spôsobu

podľa vynálezu je možné uviesť:

1. Zmydelnenie esterovej skupiny, ako je etoxykarbonylskupina, napríklad v etanole alebo metanole, pôsobením bázy, ako napríklad vodného hydroxidu sodného, alebo zmydelnenie esterovej skupiny, ako napríklad acetoxyskupiny, napríklad v tetrahydrofuráne, pôsobením bázy, ako vodného hydroxidu lítneho.

2. Hydrogenácia dvojnej väzby v alkylenovej skupine, napríklad v etanole a vode, za prítomnosti paládia na uhlíku.

3. Hydrogenácia arylskupiny na odpovídajúcu cykloalkylskupinu, napríklad v etanole, za prítomnosti kyseliny octovej a paládia na uhlíku.

4. Štiepenie éteru, ako napríklad benzyléteru, na odpovídajúci alkohol, napríklad pôsobením roztoku bromidu boritého v metylénchloridu.

5. Éterifikácia alkoholu, napríklad pôsobením nižšieho alkylhalogenidu, ako metyljodidu, za prítomnosti roztoku DBU v tetrahydrofuráne.

6. Prevádzanie karboxylovej kyseliny na amid karboxylovej kyseliny reakciou s amínom, ako morfolínom, napríklad v dimetylformamidu, za prítomnosti BOP a 4-etylmorfolínu.

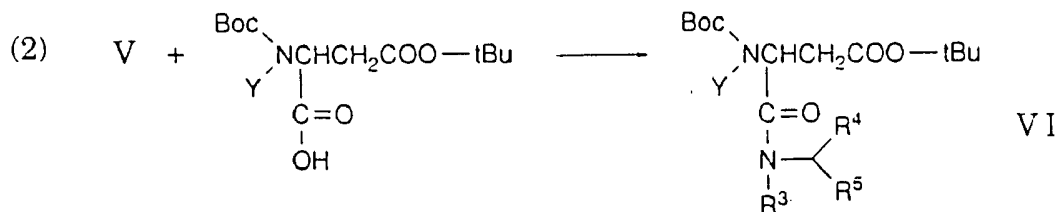
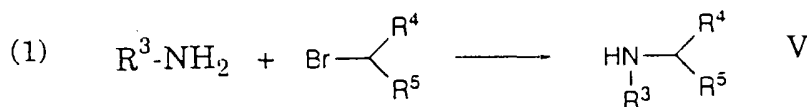
7.a) Premena amínu na jeho derivát s kvadrátovou kyselinou, napríklad reakciou s 3,4-bis(2-prepenyloxy)-3-cyklobuten-1,2-dionem v tetrahydrofuráne pri 0 °C, po ktorej sa popripade prevádza

b) katalytické odštiepenie 2-propenylskupiny z derivátu kvadrátovej kyseliny získaného podľa stupňa a), napríklad

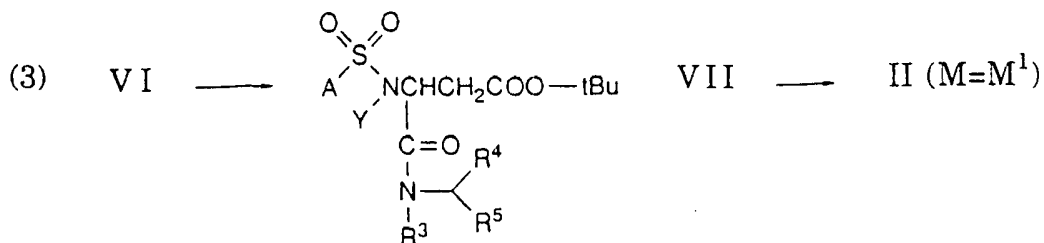
pôsobením octanu paládnatého v acetonitrilu a vode, za prítomnosti trietylfosfitu a potom 2-etylkapronátu sodného.

N-sulfónované aminokyseliny obecného vzorca II sa môžu vyrobiť reakciou odpovedajúceho reaktívneho derivátu sulfónovej kyseliny, ako napríklad sulfochloridu obecného vzorca $A-SO_2Cl$, s odpovedajúcim intermediárne chráneným derivátom aminokyseliny vzorca $HN(Y)-M-COO-t\text{-butyl}$, napríklad spôsobom opísaným v EP-A-468231. Štiepenie terc.butylesteru na požadovanú kyselinu obecného vzorca II sa môže prevádzať pôsobením kyseliny trifluóroctovej v dimetylchloridu alebo pôsobením kyseliny chlór vodíkovej v etylacetátu.

Aminokyseliny obecného vzorca II, kde M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 lze ďalej pripraviť podľa nasledujúcich reakčných schém 1, 2 a 3:



(tBu = t-Butoxy, Boc = tBu-OCO)



Reakcia 1 sa môže prevádzať v rozpúšťadle, ako je toluén, pri zvýšenej teplote. Reakcia 2 sa účelne prevádza rovnakým

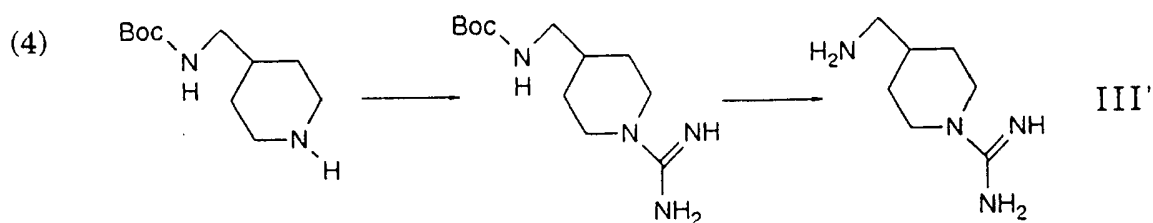
spôsobom, ako hore opísaná reakcia zlúčeniny obecného vzorca II so zlúčeninou obecného vzorca III. Reakcia zlúčeniny obecného vzorca VI na zlúčeninu obecného vzorca VII sa prevádza tak, že sa najprv skupina BOC, obsiahnutá vo zlúčenine obecného vzorca VI, odštiepi od atómu dusíka, napríklad v acetonitrilu alebo dioxánu, pôsobením p-toluénsulfónovej kyseliny a získaná zlúčenina sa nechá reagovať so sulfochloridom obecného vzorca $A-SO_2Cl$ v dioxánu. Hydrolýza esteru obecného vzorca VII na kyselinu obecného vzorca II sa môže prevádzať pôsobením trifluóroctovej kyseliny v metylénchloridu.

Výroba esteru obecného vzorca VII, v ktorých R^5 predstavuje tetrazolylskupinu, prebieha cez odpoviadajúci ester, v ktorom R^5 predstavuje kyanoskupinu. Premena kyanoskupiny na tetrazolylskupinu sa môže prevádzať v dimetylformamidu pôsobením chloridu amonného a azidu sodného.

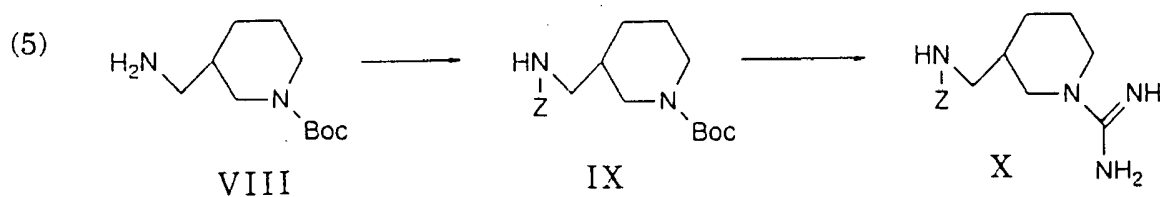
Východiskové guanidíny obecného vzorca III, v ktorých X predstavuje skupinu X^1 a R^1 , R^2 a Q predstavujú atómy vodíka, sa môže vyrábať spôsobom opísaným v EP-A-468231, napríklad z východiskového 3-pikolylamínu, alebo 2-aminometyl-4-benzylmorfolínu, podľa toho, či sa má získať guanidín obecného vzorca III, kde T predstavuje metylénskupinu alebo kde T predstavuje kyslík. Pri výrobe opticky aktívneho guanidínu obecného vzorca III sa môže postupovať spôsobom opísaným v príklade 36B. N-(3-pyridylmetyl)benzamid sa katalyticky hydrogenuje v etanole a kyseline chlóravodíkovej, za prítomnosti paládia na uhlíku, na (RS)-N-piperidín-3-yl-metylbenzamid. Získaná zlúčenina sa v metylénchloridu prevedie na soľ D-mandlovej kyseliny a po prídavku dietyléteru vykryštalizuje mandelát (R)-N-piperidín-3-yl-metylbenzamid. Táto zlúčenina sa potom môže amidinovať v dimetylformamidu pôsobením trietylaminu a formamidínsulfónovej kyseliny. Zahrievaním roztoku získaného mandelátu v

koncentrovanej kyseline chlór vodíkovej sa môže získať (S)-guanidín obecného vzorca III, kde X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a Q, R^1 a R^2 predstavujú atómy vodíka.

Guanidín obecného vzorca III, vo ktorom X predstavuje skupinu X^2 a Q, R^{11} a R^{21} predstavujú atómy vodíka sa môže vyrobiť analogicky ako guanidín obecného vzorca III, kde X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , T predstavuje metylenskupinu a Q, R^1 a R^2 predstavujú atómy vodíka, napríklad podľa reakčnej schémy 4 (tento spôsob je tiež opísaný v príklade 67 a) a b)).



Guanidíny obecného vzorca III, kde jeden zo symbolov R^1 a R^2 alebo jeden zo symbolov R^{11} a R^{21} je odlišný od vodíka, sa môžu vyrábať napríklad cez zlúčeniny obecného vzorca VIII, IX a X, ako je to zrejmé z reakčnej schémy 5 a príklade 48 a), b) a c).

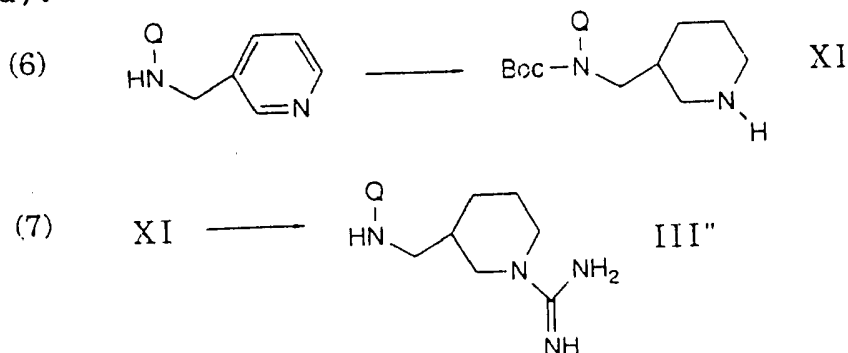


Pritom sa amín obecného vzorca VIII nechá reagovať v hexánu a vode s tetrabutylamóniumhydrogensulfátom a 1N hydroxidom sodným a potom s benzylchlórformiátom. Zo získanej zlúčeniny obecného vzorca IX sa odštiepi skupina Boc pôsobením roztoku kyseliny chlór vodíkovej v etylacetáte. Získaný produkt sa v dimetylformamidu prevedie pôsobením trietylaminu a formamidínsulfónovej kyseliny na zlúčeninu obecného vzorca X. Za účelom ochrany amidinoskupiny vo

zlúčenine obecného vzorca X sa táto zlúčenina nechá reagovať, napríklad v dimetylchloridu, s etylesterom chlór-mravčej kyseliny. Hydrokatalytickým odštiepením skupiny Z sa získa derivát piperidínu obecného vzorca III, kde X predstavuje skupinu X^1 a jeden zo symbolov R^1 a R^2 predstavuje etoxykarbonylskupinu. Podobným spôsobom sa môže získať odpovídajúci derivát morfolínu obecného vzorca III, v ktorom T predstavuje kyslík.

Za účelom ochrany amidinoskupiny, prítomnej v guanidíne obecného vzorca III, prostredníctvom skupiny Boc, sa môže guanidín obecného vzorca X nechať reagovať s diterc.butyl-dikarbonátom (na miesto s etylesterom kyseliny chlór-mravčej) v dioxánu.

Guanidíny obecného vzorca III, kde Q nepredstavuje atóm vodíka, sa môžu vyrobiť napríklad podľa nasledujúcich reakcií 6 a 7, ako je to opísané v ďalej uvedenom príklade 9a) až d).



Guanidíny obecného vzorca III, kde Q nepredstavuje vodík a T predstavuje kyslík sa získajú

a) reakciou 2-aminometyl-4-benzylmorfolínu (J. Med. Chem. 33, 1990, 1406 až 1413) s diterc.butyldikarbonátom v dioxánu,

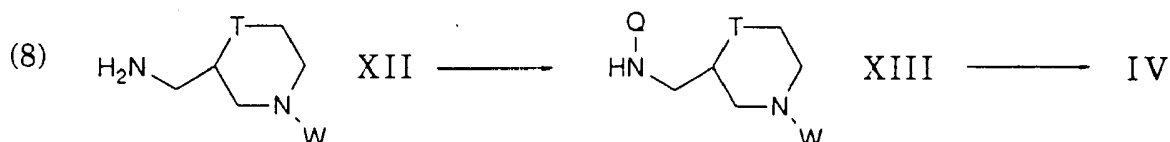
b) reakciou získaného amínu, chráneného skupinou Boc, s

natriumhydridom a bromidom obecného vzorca Q-Br v dimetylformamidu,

c) odštiepením benzylskupiny zo získaného produktu hydrogenáciou v etanole za prítomnosti paládia na uhlíku a

d) amidináciou získaného derivátu morfolínu, ako to bolo opísané hore, v súvislosti so zlúčeninou obecného vzorca IV, a odštiepením skupiny Boc.

Východiskové amíny obecného vzorca IV sa napríklad vyrábajú podľa nasledujúcej reakcie 8, kde W predstavuje chrániacu skupinu, ako je Boc alebo Z.



Pri výrobe zlúčeniny obecného vzorca IV, kde Q nepredstavuje atóm vodíka, sa primárny amín obecného vzorca XII [ktorý sa dá vyrobiť z 3-hydroxymetylpiperidínu spôsobom opísaným v EP-A-468231 a v ďalej uvedenom príklade 12a) až g)] nechá reagovať v rozpúšťadle, ako je metylénchlorid, s bázou, ako je Hünigova báza, a bromidom obecného vzorca Q-Br, za vzniku sekundárneho amínu obecného vzorca XIII. Kyselina obecného vzorca II sa potom kondenzuje s týmto amínom obecného vzorca XIII spôsobom opísaným hore, v súvislosti s kondenzáciou zlúčeniny obecného vzorca II so zlúčeninou obecného vzorca III. Chrániaci skupina Boc sa potom odštiepi pôsobením trifluóroctovej kyseliny v metylénchloridu, p-toluénsulfónovej kyseliny v acetonitrilu alebo roztoku chlóravodíka v etylacetáte. Odštiepenie chrániacej skupiny Z sa prevádza hydrogenáciou v etanole za prítomnosti paládia na uhlíku. Pri výrobe zlúčeniny obecného vzorca

IV, kde Q predstavuje atóm vodíka, sa kyselina obecného vzorca II kondenzuje s aminorom obecného vzorca XII (na miesto XIII).

Východiskový amín obecného vzorca IV, kde M predstavuje skupinu M^1 a R^5 predstavuje skupinu $NHCOCOO$ -nižší alkyl, sa pripravuje cez zlúčeninu obecného vzorca IV, kde R^5 predstavuje azidoskupinu. Konverze azidoskupiny na skupinu $NHCOCOO$ -nižší alkyl sa môže prevádzať katalytickou hydrogenáciou za prítomnosti paládia na uhlíku v metanolu, po ktorej nasleduje konverzia vzniknutej aminoskupiny na skupinu $NHCOCOO$ -nižší alkyl reakciou s mono-nižším alkylesterchloridom kyseliny šťavelovej za prítomnosti pyridínu v metylénchloridu. Keď sa miesto mono-nižší alkylester chloridu kyseliny šťavelovej použije pyrazínkarboxylovej kyseliny za prítomnosti Hünigovej bázy v metylénchloridu, získa sa zlúčenina obecného vzorca IV, kde M predstavuje skupinu M^1 a R^5 predstavuje skupinu $NHCO$ -pyrazinyl.

Mnohé podrobnosti vzťahujúce sa k výrobe určitých zlúčenín obecného vzorca II, III a IV sú ďalej uvedené v niektorých z nasledujúcich príkladov. Zlúčeniny obecného vzorca III, kde X predstavuje skupinu X^1 a aspoň jeden zo symbolov R^1 , R^2 a Q je odlišný od vodíka alebo kde X predstavuje skupinu X^2 , ako i zlúčeniny obecného vzorca IV, kde M predstavuje skupinu M^1 alebo, keď X^3 predstavuje skupinu X^{32} alebo keď X predstavuje skupinu X^{31} a súčasne Q nepredstavuje atóm vodíka a/alebo keď A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, M predstavuje tiež niektorú ze skupín M^2 až M^8 , sú nové a tiež tvorí predmet tohto vynálezu.

Zlúčeniny obecného vzorca I, ich solváty a ich soli inhibujú agregáciu krvných doštičiek indukovanú trombínom a súčasne tiež koaguláciu fibrinogénu indukova-

nú trombínom v krvnej plazme. Tieto zlúčeniny ovplyvňujú ako krvnými doštičkami indukovanú, tak plasmatickú koaguláciu krve. Tým zabráňujú najmä vzniku koagulovaných trombov, ale tiež trombov bohatých na krvné doštičky a môže sa ich preto používať pre potláčanie a profylaxiu chorôb, ako je trombóza, apoplexia, srdечný infarkt, zápalenia a arterioskleróza. Okrem toho majú tieto zlúčeniny tiež účinok na nádorové bunky a zabráňujú vzniku metastáz. Preto sa ich môže tiež používať ako protinádorových činidiel.

Je snaha dosiahnuť rozdielne inhibícia trombínu a iných sarinproteáz pomocou hore uvedených zlúčenín a získať zlúčeniny s pokiaľ možné najvyššou špecifickosťou a teda najnižšími vedľajšími účinkami. Vedľa iných skúšaných sarinproteáz sa za obecné meradlo špecifickosti zlúčeniny považuje pomer inhibície trypsínu k inhibícii trombínu (ktorý je v nasledujúcej tabuľke označený symbolom q), pretože trypsin je možné, ako aj najmenej špecifickú sarinproteázu, ľahko inhibovať najrôznejšími blokátormi. Aby bolo možné priamo porovnať inhibíciu trombínu a trypsínu, cez použitie rôznych substrátov, používa sa ako meradlo inhibícia inhibičnej konstanty K_i , ktorá je nezávislá na koncentrácii substrátu a enzýmu.

Pre dôkaz inhibície katalytickej aktivity hore uvedených proteáz sa môže použiť špecifických chromogénnych peptidových substrátov. Inhibícia amidolytickej aktivity trombínu a trypsínu hore uvedenými zlúčeninami bola preukázaná nasledujúcim testom.

Meranie sa prevádza na mikrotitrových plotnách pri teplote miestnosti. Na jednu jamku plotny sa zmieša 150 μ l tlmivého roztoku (50mM Tris, 100mM chloridu sodného, 0,1% polyetylenglykolu; pH 7,8) s 50 μ l inhibičnej látky rozpúšťanej v dimetylsulfoxidu a zredenej tlmivým roztokom a pridá sa 25 μ l

humánneho trombínu (konečná koncentrácia 0,5nM). Po 10 minútach inkubácie sa reakcia zaháji prídavkom chromogénneho substrátu S-2238 [H-D-Phe-Pip-Arg-p-nitroanilín (Kabivitrum); koncová koncentrácia 10 až 50 μ M] a po dobu 5 minút sa spektrofotometricky sleduje hydrolýza substrátu na kinetickom vyhodnocovacom zariadení pre mikrotitrové plotny (Mikrotiter-Plattenlesar). Po grafickom zpracovaní sa z inhibičnej krivky stanoví hodnota K_i spôsobom opísaným v Biochem. J. 55, 1955, str. 170 až 171. Inhibícia trypsinu sa stanovuje analogickým spôsobom, ale za použitia substrátu S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-p-nitroanilín) o koncovej koncentrácii 200 a 750 μ M.

Namerané výsledky sú zrejmé z nasledujúcej tabuľky:

Produkt z príkladu	K_i (nM) trombín	K_i (nM) trypsin	q
2k	0,40	7700	19250
4a	0,27	1900	7143
4i	0,82	5000	6098
4k	0,30	8100	27000
4l	0,56	5000	8929
5	0,22	4300	19545
15a	0,85	6100	7176
15b	0,99	2100	2121
16	0,81	2100	2593
26b	0,25	130	524
29	0,44	1800	4091
30	0,75	2400	3200
31c	2,20	7700	3500

Zlúčeniny obecného vzorca I majú nízku toxicitu. Produkty z príkladov, ktoré sú zhrnuté v hore uvedenej

tabuľke vykazujú pri intravenóznom podaní hodnotu LD₅₀ v rozsahu od 125 do 500 mg/kg (myš).

Ako už bolo uvedené hore, sú predmetom vynálezu tiež liečivá obsahujúce zlúčeninu obecného vzorca I, jej solvát alebo soľ a ďalej tiež spôsob výroby týchto liečiv, ktorý sa vyznačuje tým, že sa jedna alebo viac terapeuticky cenných látok prevedie na galenickú aplikačnú formu. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať vo forme rôznych orálnych farmaceutických prípravkov, ako sú dražé, tvrdé a mekké želatínové kapsle, roztoky, emulzie alebo suspenzie alebo rektálnych farmaceutických prípravkov, ako sú čípky alebo spreje. Podávanie však môže byť tiež parenterálne a v tomto prípade sa napríklad používa injekčných roztokov.

Pri výrobe tabliet, lakových tabliet, dražé a tvrdých želatínových kapslí sa môže účinná látka miesiť s farmaceuticky vhodnými inertnými anorganickými alebo organickými excipientami. Ako také excipienty, ktoré sa hodia pre výrobu tabliet, lakových tabliet, dražé a tvrdých želatínových kapslí, je napríklad možné uviesť laktózu, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, mastek a kyselinu stearovú alebo jej soli. Pre výrobu mekkých želatínových kapslí sa ako excipienty hodia napríklad rastlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kvapalné polyoly; v závislosti na povahe účinnej látky sú však niekedy excipienty zbytočné. Pri výrobe roztokov a sirupov sú vhodnými excipientami napríklad voda, polyoly, sacharóza, invertný cukor a glukóza. Pro výrobu injekčných roztokov sa napríklad hodí voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rastlinné oleje a pre výrobu čípkov prírodné alebo ztúžené oleje, vosky, tuky, polopevné alebo kvapalné polyoly. Farmaceutické prípravky môžu vedľa toho obsahovať ešte konzervačné činidlá, látky usnadňujúce rozpúšťanie, stabilizátory, zmáčedlá, emulgátory, sladidlá, farbiace

látky, aromatizačné látky, soli pre zmenu osmotického tlaku, tlmivé roztoky, povlakové činidlá alebo antioxidanty.

Pri liečbe alebo prevencii hore uvedených chorôb sa môže dávkovanie účinnej látky meniť v širokom rozsahu. Dávkovanie je prirodzene nutné v každom jednotlivom prípade prispôbiť individuálnym okolnostiam. Obecne je možné konstatovať, že pre orálne alebo parenterálne, napríklad intravenózne alebo subkutánne podávanie dospelým sa hodí denná dávka v rozsahu od asi 0,1 do 20 mg/kg, prednostne od asi 0,5 do 4 mg/kg, pričom horná hranica hore uvedeného rozsahu môže však byť aj prekročená alebo znížená, pokiaľ by sa to malo prejavovať ako výhodné.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch prevádzania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neomedzujú.

Príklady prevádzania vynálezu

P r í k l a d 1

Roztok 0,85 g terc.butyl-(S)-N-cyklohexyl-N-[(etoxykarbonyl)metyl]-3-(2-naftylsulfónamido)sukcínamátu vo 21 ml metylénchloridu sa pri 0 °C zmieša s 2,4 ml kyseliny trifluóroctovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Roztok sa odparí a získaná pena sa rozpúšťa vo 13 ml dimetylformamidu. Ku vzniknutému roztoku sa pridá 0,98 ml 4-etylmorfolínu, 0,68 g benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)fosfóniumhexafluórfosfátu a 0,43 g (S)-1-amidino-3-(aminometyl)-piperidíndihydrochloridu a vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia etylacetátu a

potom zmesi etylacetát : aceton : kyselina octová : voda (16 : 2 : 1 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 0,85 g diacetátu etylesteru N-[N4-[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]-metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-N-cyklohexylglycínu.

FAB-MS: 629,3 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K roztoku 2,89 g β -terc.butylesteru N-Boc-L-asparagovej kyseliny v 50 ml dimetylformamidu sa pridá 3,78 ml 4-etylmorfolínu, 4,42 g benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)fosfóniumhexafluórfosfátu (BOP) a roztok 2,25 g etylesteru N-cyklohexylglycínu (J. Heterocycl. Chem. 23, 1986, 929 až 933) v 8 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti, potom sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa vysuší, odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 1). Tak sa získa 4,5 g terc.butyl-(S)-3-(1-terc.butoxyformamido)-N-cyklohexyl-N-[(etoxykarbonyl)metyl]sukcínamátu;

FAB-MS: 457 (M + H)⁺.

b) Roztok 2,1 g produktu z odseku a) vo 22 ml acetonitrilu sa za miešania zmieša s 2,2 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny. Vzniknutý roztok sa odparí a vysuší. 2,4 g zvyšku sa rozpúšťa vo 45 ml dioxánu a vzniknutý roztok sa zmieša s roztokom 1,56 g β -naftylsulfochloridu v 15 ml dioxánu. Ku vzniknutej zmesi sa pridá 1,9 g hydrogenuhličitanu sodného v 19 ml vody. Reakčná zmes sa mieša, naleje sa na ľad a extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (4 : 1). Získa sa 0,85 g terc.butyl-(S)-N-cyklohexyl-N-[(etoxykarbonyl)metyl]-3-(2-naftylsulfónamido)sukcínamátu;

FAB-MS: 547 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2

2.A) Podobným spôsobom ako v príklade 1 sa vyrobí nasledujúce zlúčeniny

a) acetát etylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginyll]-N-cyklopropylglycínu,

MS (iónový sprej): 587,3 (M + H)⁺,

b) acetát etylesteru [[[S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-propionyl]benzylamino]octovej kyseliny;

MS (iónový sprej): 637,3 (M + H)⁺,

c) acetát metylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginyll]-N-cyklohexylglycínu;

MS (iónový sprej): 629,4 (M + H)⁺,

d) hydrochlorid etylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginyll]-N-metylglycínu;

MS (iónový sprej): 561,5 (M + H)⁺,

e) hydrochlorid etylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginyll]-N-izopropylglycínu;

MS (iónový sprej): 589,0 (M + H)⁺,

f) hydrochlorid etylesteru (S)-[N-allyl-[3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-

sulfonylamino)propionyl]amino]octovej kyseliny;

MS (iónový sprej): 587,0 (M + H)⁺,

g) hydrochlorid etylesteru N-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]butylamino]octovej kyseliny;

MS (iónový sprej): 603,2 (M + H)⁺,

h) hydrochlorid etylesteru N-[N4-[(S)-1-amidino-3-piperidinylyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginylyl]-N-(cyklopropylmetyl)glycínu;

MS (iónový sprej): 601,2 (M + H)⁺,

i) hydrochlorid (S)-N4-[(S)-1-aminoiminometyl]-piperidín-3-ylmetyl]-N1-etoxykarbonylmetyl-N1-cyklopentyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamidu;

MS (iónový sprej): 615,2 (M + H)⁺,

j) hydrochlorid etylesteru N-[N4-[(S)-1-amidino-3-piperidinylyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginylyl]-L-leucínu;

MS (iónový sprej): 603,0 (M + H)⁺,

k) hydrochlorid etylesteru N-[N4-[(S)-1-amidino-3-piperidinylyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginylyl]-N-cyklopropyl-β-alanínu;

MS (iónový sprej): 601,3 (M + H)⁺,

l) hydrochlorid etylesteru (S)-3-[alyl-[3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]amino]propiónovej kyseliny;

MS (iónový sprej): 601,2 (M + H)⁺,

m) hydrochlorid (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-butyl-N1-(2-etoxykarbonyletyl)-2-

(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu;

MS (iónový sprej): 617,5 (M + H)⁺ a

n) hydrochlorid (1 : 1) etylesteru (S)-3-[(S)-1-amino-
iminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-
ylsulfonylamino)-N-pentylpropionylaminooctovej kyseliny;
MS (iónový sprej): 617,1 (M + H)⁺.

2.B) Výroba východiskových látok

2.B)a) K roztoku 15,4 ml cyklopropylamínu vo 100 ml
toluénu sa pridá 14,0 ml etylesteru 3-brómpropiónovej
kyseliny a vzniknutá reakčná zmes sa 3 hodiny zahriev na 90
°C. Vyzrážaná soľ sa odfiltruje a filtrát sa predestiluje.
Získa sa 9,5 g etylesteru N-cyklopropyl-β-alanínu;
FAB-MS: 157 (M + H)⁺.

2.B)b) Zpôsobom opísaným v príklade 2.B)a) sa za použitia
alylamínu alebo butylamínu, miesto cyklopropylamínu, vyrobia
následujúce zlúčeniny:

1) etylester N-alyl-β-alanínu, FAB-MS: 157 (M + H)⁺,

2) etylester 3-butylaminopropiónovej kyseliny, FAB-MS:
173 (M⁺).

2.B)c) Podobne ako v príklade 1.a), ale za použitia N-
substituovaného esteru glycínu, miesto etylesteru N-cyklo-
hexylglycínu, sa získajú následujúce triestery:

2.B)c)1) terc.butyl-(S)-2-(2-terc.butoxyformamido)-N-
cyklopropyl-N-[(etoxykarbonyl)metyl]sukcínamát, FAB-MS:
415 (M + H)⁺,

2.B)c)2) terc.butylester (S)-N-benzyl-3-terc.butoxy-

karbonylamino-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny
MS (iónový sprej): 465,2 (M + H)⁺,

2.B)c)3) terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonyl-
amino-N-cyklohexylmetyl-N-metoxykarbonylmetylsukcína-
movej kyseliny, MS (iónový sprej): 457,3 (M + H)⁺.

2.B)d) Podobne ako v príklade 1b) sa získajú násle-
dujúce zlúčeniny:

2.B)d)1) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-etoxy-
karbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej
kyseliny, FAB-MS: 505 (M + H)⁺,

2.B)d)2) terc.butylester (S)-N-benzyl-N-etoxykar-
bonylmetyl-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamovej
kyseliny, MS (iónový sprej): 555,2 (M + H)⁺,

2.B)d)3) terc.butylester (S)-N-cyklohexylmetyl-N-
metoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-
sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 547,2 (M + H)⁺,

2.B)e) K roztoku 5,78 g β-terc.butylesteru N-Boc-L-
asparágovej kyseliny vo 100 ml metylénchloridu sa postupne
pridá 10,6 ml 4-etylmorfolínu, 4,6 g hydrochloridu N-(di-
methylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimidu, 244 mg 4-dimetyl-
aminopyridínu a 3,1 g hydrochloridu etylesteru sarkozínu.
Reakčná zmes sa mieša a potom naleje do ľadovo chladného
roztoku obsahujúceho 5 % hydrogensíranu draselného a 10 %
síranu draselného. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom a
organická vrstva sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok
sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a
etylacetátu (3 : 1). Získa sa 6,8 g terc.butylesteru (S)-
3-terc.butoxykarbonylamino-N-etoxykarbonylmetyl-N-metyl-
sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 389,4 (M + H)⁺.

2.B)f) Podobne ako v príklade 2B)e), ale za použitia N-substituovaných esterov glycínu miesto etylesteru sarkozínu sa získajú nasledujúce triestery:

2.B)f)1) terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-etoxykarbonylmetyl-N-izopropylsukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 417,1 (M + H)⁺,

2.B)f)2) terc.butylester (S)-N-allyl-N-[(etoxykarbonyl)-metyl]-3-(1-terc.butoxyformamido)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 415,2 (M + H)⁺,

2.B)f)3) etylester N-[N,3-bis-terc.butoxykarbonyl]-L-alanyl]-N-butylglycínu, MS (iónový sprej): 431,2 (M + H)⁺,

2.B)f)4) etylester N-[N,3-bis-terc.butoxykarbonyl]-L-alanyl]-N-(cyklopropylmetyl)glycínu, MS (iónový sprej): 428,2 M⁺.

2.B)f)5) terc.butylester (S)-3-t-butoxykarbonylamino-N-cyklopentyl-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 443,3 (M + H)⁺,

2.B)f)6) terc.butylester (S)-3-t-butoxykarbonylamino-N4-cyklobutyl-N4-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny; MS (iónový sprej): 429,2 (M + H)⁺,

2.B)f)7) terc.butylester (S)-3-t-butoxykarbonylamino-N-t-butyl-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny; MS (iónový sprej): 431,2 (M + H)⁺,

2.B)f)8) terc.butylester (S)-3-t-butoxykarbonylamino-N-etoxykarbonylmetyl-N-pentylsukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 445,3 (M + H)⁺,

2B)g) Podobne ako v príklade 2.B)e), ale za použitia etylesteru L-leucínu miesto etylesteru sarkozínu sa získa etylester N-[N,3-bis-(terc.butoxykarbonyl)-L-alanyl]-L-leucínu, FAB-MS: 431,2 (M + H)⁺.

2B)h) Podobne ako v príklade 2.B)e), ale za použitia esterov vyrobených podľa príklade 2.B)a) a 2.B)b), sa získajú nasledujúce triestery:

2.B)h)1) terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)sukcínamovej kyseliny, MS: 429 (M + H)⁺,

2.B)h)2) terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-allyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)sukcínamovej kyseliny, MS: 429 (M + H)⁺,

2.B)h)3) terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-butyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 445,6 (M + H)⁺.

2.B)i) Roztok 6,7 g terc.butylesteru (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-etoxykarbonylmetyl-N-metylsukcínamovej kyseliny v 80 ml dioxánu sa zmieša s 8,2 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny. Zmes sa mieša a potom sa k nej pridá 43,1 ml 1N hydroxidu sodného, 4,34 g hydrogenuhličitanu sodného a roztok 7,8 g 2-naftylsulfochloridu vo 37 ml dioxánu. Zmes sa mieša a potom sa naleje do ľadovo chladného roztoku, ktorý obsahuje 5 % hydrogensíranu draselného a 10 % síranu draselného. Zmes sa extrahuje etylacetátom a organická fáza sa premyje zriedeným roztokom chloridu sodného, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéliu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (3 : 1). Získa sa 2,0 g terc.butylesteru (S)-N-[(etoxykarbonyl)metyl]-N-metyl-3-(2-naftylsulfónamido)sukcínamovej kyseliny, MS

(iónový sprej): 479,9 (M + H)⁺.

2.B)j) Podobne ako v príklade 2.B)i), ale za použitia triesteru podľa príklade 2.B)f), g) a h), miesto triesteru podľa príklade 2.B)e), sa získajú nasledujúce diestery:

2.B)j)1) etylester N-[3-(t-butoxykarbonyl)-N-(2-naftylsulfonyl)-L-alanyl]-N-izopropylglycínu, FAB-MS: 433 (M-t-butoxy),

2.B)j)2) etylester N-allyl-N-[3-(t-butoxykarbonyl)-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-alanyl]glycínu, MS (iónový sprej): 505,0 (M + H)⁺,

2.B)j)3) terc.butylester (S)-N-butyl-N-etoxykarbonyl-metyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 54,3 (M + H)⁺,

2.B)j)4) etylester N-(cyklopropylmetyl)-N-[4-t-butoxykarbonyl)-N-(2-naftylsulfonyl)-L-alanyl]glycínu, FAB-MS: 445 (M-t-butoxy),

2.B)j)5) terc.butylester (S)-N-cyklopentyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 533,0 (M + H)⁺,

2.B)j)6) terc.butylester (S)-N-cyklobutyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 519,1 (M + H)⁺,

2.B)j)7) terc.butylester (S)-N-t-butyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 521,1 (M + H)⁺,

2.B)j)8) etylester (S)-2-[(S)-3-t-butoxykarbonyl-2-

(naftalén-2-sulfonylamino)propionylamino]-4-metylpentanovej kyseliny, MS (iónový sprej): 521,0 (M + H)⁺,

2.B)j)9) etylester N-[3-(t-butoxykarbonyl)-N-(2-naftylsulfonyl)-L-alanyl]-N-cyklopropyl-β-alanínu, MS (iónový sprej): 517,1 (M - H)⁺,

2.B)j)10) etylester N-allyl-N-[O-t-butyl-N-(naftalén-2-yl-sulfonyl)-L-aspartyl]-β-alanínu, MS (iónový sprej): 519,4 (M + H)⁺,

2.B)j)11) terc.butylester (S)-N-butyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, FAB-MS: 479 (M-izobutylester),

2.B)j)12) terc.butylester (S)-N-etoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N-pentylsukcínamovej kyseliny, FAB-MS: 479 (M-izobutylester).

P r í k l a d 3

Roztok 0,85 g diacetátu etylesteru N-[N4-[[[(S)-2-amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-cyklohexylglycínu (z príkladu 1) v 6 ml etanolu sa zmieša s 6,0 ml 1N hydroxidu sodného. Zmes sa mieša a potom sa k nej pridá 6,0 ml 1N kyseliny chlór vodíkovej. Roztok sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18, za použitia zmesi acetonitrilu a vody. Získa sa 0,25 g N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-cyklohexylglycínu, MS (iónový sprej): 601,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4

Podobným spôsobom ako v príklade 3, ale za použitia esterov z príkladu 2.A), ako východiskových látok, sa získajú nasledujúce kyseliny

a) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]]-N-cyklopropylglycín, MS (iónový sprej): 559,0 (M + H)⁺,

b) [[[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]benzylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 609,1 (M + H)⁺,

c) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]]-N-cyklohexylglycín, MS (iónový sprej): 615,4 (M + H)⁺,

d) N-[N-4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]]-N-metylglycín, MS (iónový sprej): 532,9 (M + H)⁺,

e) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]]-N-izopropylglycín, MS (iónový sprej): 561,2 (M + H)⁺,

f) [[[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-alylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 557,2 (M-H)⁻,

g) [[[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-butylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 575,3 (M + H)⁺,

h) N-[N4-[[(S) -1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-(cyklopropylmetyl)glycín, MS (iónový sprej): 573,3 ($M + H$)⁺,

i) (S) -N4-[[(S) -1-(aminoiminometyl)piperidín-3-yl-metyl]-N1-karboxymetyl-N1-cyklopentyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamid, MS (iónový sprej): 587,2 ($M + H$)⁺,

j) N-[N4-[[(S) -1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-L-leucín, MS (iónový sprej): 575,1 ($M + H$)⁺,

k) (S) -[[3-[[(S) -1-aminoiminometyl)piperidín-3-yl-metylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 573,2 ($M + H$)⁺,

l) (S) -3-[alyl-[3- (S) -1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-amino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 573,3 ($M + H$)⁺.

m) 3-[[(S) -3-[[(S) -1-aminoiminometyl)piperidín-3-yl-metylkarbamoyl]-N-butyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-propionylamino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 589,4 ($M + H$)⁺,

n) [[(S) -[3-[[(S) -1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]pentyl-amino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 589,5 ($M + H$)⁺,

P r í k l a d 5

Roztok 50 mg [(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-alylamino]octovej kyseliny (z príkladu 4.f)) ve 4 ml etanolu a 1 ml vody sa zmieša s 10 mg paládia na uhlíku a hydrogenuje za normálnych podmienok. Po 4 hodinách sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí. Získa sa 50 mg [(S)-3-[(S)-2-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]propylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 561,3 (M + H)⁺,

P r í k l a d 6

Podobne ako v príklade 5 sa z

(S)-3-[alyl-[3-[(S)-1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-amino]propiónovej kyseliny [z príkladu 4.e)] získa

3-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]propylamino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 575,2 (M + H)⁺.

P r í k l a d 7

A) Podobne ako v príklade 1 sa z diesterov z príkladu 2.B)i) a j) a rac-2-aminometyl-4-morfolínkarboxamidín-trifluoracetátu (miesto (S)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidíndihydrochloridu) získajú nasledujúce estery

a) trifluóracetát (1:1) etylesteru 3-[N-[(S)-3-[(R,S)-4-aminoiminometyl]morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(nafta-

len-2-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (iónový sprej): 603,4 (M + H)⁺,

b) trifluóracetát (1:1) etylesteru 3-[N-allyl-[(S)-3-(R,S)-4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]amino]propiónovej kyseliny, MS (iónový sprej): 603,5 (M + H)⁺.

B) Východiskový trifluóracetát sa vyrobí nasledujúcim spôsobom:

a) Roztok 23,3 g rac-2-(aminometyl)-4-benzylmorfolínu vo 250 ml dioxánu sa zmieša s 27,1 g diterc.butyldikarbonátu vo 250 ml dioxánu. Zmes sa mieša, potom sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi metylénchloridu a etylacetátu (3 : 1). Vzniknutý produkt sa prekryštalizuje zo zmesi metylénchloridu a hexánu. Získa sa 25,6 g terc.butyl-rac[(4-benzyl-2-morfolínyl)metyl]karbamátu.

b) Roztok produktu z odseku a) v 500 ml etylacetátu a 50 ml kyseliny octovej sa zmieša s 2,6 g paládia na uhlíku a zmes sa 5 hodín hydrogenuje za normálnych podmienok. Potom sa zmes prefiltruje a odparí a zvyšok sa rozpúšťa vo 230 ml dimetylformamidu. Ku vzniknutému roztoku sa pridá 46 ml tri-etylaminu a 10,8 g formamidínsulfónovej kyseliny. Zmes sa mieša a potom odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu a organická fáza sa vysuší a odparí. Získa sa hemisulfit butyl-rac-[(4-amidino-2-morfolínyl)metyl]karbamátu.

c) 6,5 g látky získanej podľa odseku b) sa suspenduje v 50 ml metylénchloridu a k suspenzii sa pri 0 °C pridá 20 ml trifluóroctovej kyseliny. Potom sa reakčná zmes odparí a azeotropicky vysuší za použitia etylénchloridu a toluénu.

Získa sa trifluóracetát rac-2-(aminometyl)-4-morfolín-karboxamidínu.

P r í k l a d 8

Podobne ako v príklade 3 sa z esterov z príkladu 7 získajú nasledujúce kyseliny:

a) 3-[(S)-3-[(R,S)-4-aminoiminometylmorfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-N-cyklopropylpropionylamino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 575,5 (M + H)⁺,

b) 3-[N-allyl-[(S)-3-[(R,S)-4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-amino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 575,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 9

Roztok 1,4 g etylesteru N-[3-(terc.butoxykarbonyl)-N-(2-naftylsulfonyl)-L-alanyl]-N-cyklopropyl-β-alanínu [príklad 2B)] vo 23 ml metylénchloridu sa pri 2 °C zmieša s 4,1 ml trifluóroctovej kyseliny. Po 5 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odparí. Zvyšok sa rozpúšťa vo 23 ml dimetylformamidu, k roztoku sa pridá 1,7 ml 4-etylmorfolínu, 1,2 g BOP a 0,8 g dihydrochloridu 3-[[[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1-piperidínkarboxamidínu. Zmes sa podrobí miešaniu a potom sa reakčný roztok odparí. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18 za použitia zmesi vody a acetonitrilu. Získa sa 0,7 g hydrochloridu (1 : 1) etylesteru 3-[(S)-3-[(R,S)-N-(1-aminoiminometylpiperidín-3-ylmetyl)-2-hydroxyetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-N-cyklopropylpropionylamino]propiónovej kyseliny,

MS (iónový sprej): 645,5 ($M + H$)⁺.

Výroba východiskového piperidínkarboxamidínu:

a) K roztoku 20 g N-(2-hydroxyetyl)-3-pikolyamínu vo 250 ml dioxánu sa pridá roztok 31,6 g diterc.butylidikarbónátu vo 100 ml dioxánu. Zmes sa mieša a potom odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa 29,8 g terc.butyl-(2-hydroxyetyl)(3-pyridylmetyl)karbamátu, EI-MS: 253 ($M + H$)⁺.

b) Látka získaná z odseku a) sa rozpúšťa vo 150 ml etanolu, k roztoku sa pridajú 3 g ruthenia na oxidu hlinitom a zmes sa 24 hodín hydrogenuje pri teplote 60 °C za tlaku 10 MPa. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a tak sa získa terc.butyl-rac(2-hydroxyetyl)(3-piperidinylmetyl)karbamát, EI-MS: 259 ($M + H$)⁺.

c) Roztok produktu z odseku b) v 500 ml dimetylformamidu sa zmieša s 51 ml trietylamiínu a 12,1 g formamidínsulfónovej kyseliny. Zmes sa mieša a vyzrážaná látka sa odfiltruje a rozpúšťa vo zmesi etanolu a vody (1 : 1). Filtrát sa odparí a vysuší azeotropickou destiláciou s etanolom. Zvyšok sa rozplaví v éteru a suspenzia sa prefiltruje cez nuč. Získa sa 24,1 g hemisulfitu terc.butyl-[(1-amidino-3-piperidinyl)metyl](2-hydroxyetyl)karbamátu, FAB-MS: 301 ($M + H$).

d) 10,0 g produktu získaného zo stupňa c) sa rozpúšťa v 90 ml metylénchloridu a 10 ml metanolu a vzniknutý roztok sa pri 0 °C zmieša so 100 ml 4M roztoku kyseliny chlór vodíkovej v etylacetáte. Reakčná zmes sa mieša a potom odparí. V kvantitatívnom výťažku sa získa dihydrochlorid rac-3-[[[(2-hydroxyetyl)amino]metyl]-1-piperidínkarboxamidínu, FAB-MS: 201 ($M + H$)⁺.

P r í k l a d 10

Podobne ako v príklade 3 sa z esteru z príkladu 9 získa

(S)-N4-[(R,S)-1-aminoiminometylpiperidín-3-ylmetyl]-N1-(2-karboxyetyl)-N1-cyklopropyl-N4-(2-hydroxyetyl)-2-(naftalén-2-ylsulfonfylamino)sukcínamid, MS (iónový sprej): 617,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 11

Roztok 0,45 g terc.butyl-(S)-hexahydro-β-(2-naftylsulfón-amido)-gamma-oxo-1H-azepín-1-butyrate vo 3 ml metylénchloridu sa pri 0 °C zmieša s 1,5 ml trifluóroctovej kyseliny. Roztok sa mieša, odparí, zvyšok sa azeotropicky destiluje s toluénom a vysuší. Potom sa zvyšok rozpúšťa v 8 ml dimetylformamidu a k roztoku sa pridá 0,38 ml 4-etylmorfolínu, 0,49 g BOP a 0,3 g dihydrochloridu rac-3-[(2-hydroxyetyl)-amino]metyl]-1-piperidínkarboxamidínu (z príkladu 9d)). Zmes sa mieša, odparí a reakčný zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetátu, acetónu, kyseliny octovej a vody (6 : 2 : 1 : 1). Frakcia, obsahujúca produkt, sa odparí a zvyšok sa prefiltruje cez stĺpec náplne Dowex v acetátovej forme za použitia zmesi metanolu a vody (9 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 0,4 g diacetátu (S)-N-[[[(R,S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N-(2-hydroxyetyl)-hexahydro-β-2-naftylsulfónamido-1H-1-azepinbutyramidu, MS (iónový sprej): 587,2 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K roztoku 2,89 g β-terc.butylesteru N-Boc-L-asparágovej kyseliny v 50 ml metylénchloridu sa pridá 1,37 ml hexametylénimínu, 2,3 g hydrochloridu N-(dimetylamino-

propyl)-N'-etylkarbodiimidu a 122 mg dimetylamínopyridínu. Reakčná zmes sa mieša a potom naleje do roztoku obsahujúceho 5 % hydrogensíranu drasalného a 10 % síranu drasalného. Zmes sa extrahuje metylénchloridom a organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a etylacetátu. Získa sa 2,9 g terc.butyl-(S)- β -(1-terc.butoxyformamido)hexahydro-gamma-oxo-1H-azepín-1-butyátu, FAB-MS: 371,2 (M + H)⁺.

b) Roztok 1,02 g produktu z odseku a) v 10 ml dioxánu sa zmieša s 1,31 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny. Zmes sa mieša a potom sa k nej za chladenia ľadom postupne pridá 6,9 ml 1N hydroxidu sodného, roztok 0,93 g 2-naftylsulfochloridu v 5 ml dioxánu a 0,7 g hydrogenuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa mieša a potom naleje do roztoku obsahujúceho 5 % hydrogensíranu drasalného a 10 % síranu drasalného. Zmes sa extrahuje etylacetátom a organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (2 : 1), ako elučného čindila. Získa sa 0,55 g terc.butyl-(S)-hexahydro- β -(2-naftylsulfónamido)-gamma-oxo-1H-azepín-1-butyátu, MS (iónový sprej): 483,1 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 2

K roztoku 1,9 g terc.butylesteru (S)-3-[N-[(S)-4-(azepán-1-yl)-3-(naftalén-2-sulfonylamino)-4-oxobutyryl]-N-etoxykarbonylmetylamínometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny vo 20 ml acetonitrilu sa pridá 1,3 g monohydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny. Zmes sa mieša a potom sa reakčný roztok odparí. Zvyšok sa vysuší, rozpúšťa vo 25 ml dimetylformamidu a k roztoku sa pridá 1,9 ml trietylamínu a 450 mg formamidínsulfónovej kyseliny. Reakčná zmes sa mieša a odparí a zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18 za použitia

zmesi vody a acetontrilu. Získa sa 0,7 g hemisulfitu etyl-esteru [[(R)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-[(S)-4-(azepan-1-yl)-3-(naftyl-2-sulfonylamino)-4-oxobutyryl]-amino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 629,2 (M + H)⁺.

Výroba východiskového esteru:

a) K roztoku 92,9 g rac-3-hydroxymetylpiperidínu v 1500 ml dioxánu sa pridá roztok 211,2 g diterc.butyldikarbonátu v 500 ml dioxánu tak, aby teplota neprestúpila 25 °C. Reakčná zmes sa mieša a potom odparí. Zvyšok sa suspenduje v 800 ml hexánu a potom odfiltruje. Získa sa 120,7 g rac-N-terc.butyloxykarbonyl-3-hydroxymetylpiperidínu o teplote topenia 78 °C.

b) Roztok 100 g produktu z odseku a) vo 4000 ml metylénchloridu sa zmieša s 56,2 ml pyridínu a zmes sa ochladí na 0 °C. Ku vzniknutej zmesi sa prikvapá 58,3 ml chloridu kyseliny másalnej tak, aby teplota neprestúpila 10 °C. Zmes sa mieša, suspenzia sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa dá do etylacetátu a vzniknutá organická fáza sa premyje 10% roztokom síranu meďnatého, vysuší a odparí. Zvyšok sa prefiltruje cez silikagél za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (8 : 2), ako elučného činidla. Získa sa 119,7 g terc.butylesteru rac-3-(butyroxymetyl)-1-piperidínkarboxylovej kyseliny.

c) 116,6 g produktu z odseku b) sa emulguje vo 2 l 0,1M roztoku chloridu sodného a 80 ml 0,1M roztoku pufru na báze fosforečnanu sodného o pH 7,0. Potom sa hodnota pH nastaví 1,0N hydroxidom sodným na 7,0 a reakcia sa nastartuje prídavkom 1,00 g lipoproteinlipázy, získanej z *Pseudomonas fluorescenc* (Lipasa P-30, Amano) v 10 ml 0,1M roztoku chloridu sodného. Hodnota pH zmesi sa za miešania udržiava prídávaním 2,0N roztoku hydroxidu sodného na 7,0. Po 14

hodinách sa reakcia zastaví prídavkom 500 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická fáza sa vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu. Získa sa 36,6 g terc. butylesteru (S)-3-hydroxymetyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny o teplote topenia 89 až 90 °C, $[\alpha]_{365}^{25} = + 53,5^{\circ}$ (c = 1,0, etanol).

d) 65,7 g esterovej frakcie z odseku c) sa emulguje v 1,15 l 0,1M roztoku chloridu sodného a 45 ml 0,1M tlmivého roztoku na báze fosforečnanu sodného o pH 7,0. K emulzii sa pridá 0,50g Lipasa P30 a 5 ml 0,1M roztoku chloridu sodného. Hodnota pH zmesi sa za miešania udržiava prídávaním 2,0N roztoku hydroxidu sodného na 7,0. Po 40 hodinách sa reakcia zastaví prídavkom 400 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická fáza sa vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu. Získa sa 49,5 g terc. butylesteru (R)-3-butyryloxymetyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny. Táto látka sa rozpúšťa vo 250 ml etanolu, k roztoku sa pridá 88 ml 2N hydroxidu sodného, zmes sa mieša cez noc a potom odparí. Zvyšok sa dá do 200 ml metylénchloridu a premyje vodou. Vodná fáza sa extrahuje metylénchloridom. Organická fáza sa vysuší a zahustí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu. Získa sa 33,7 g terc. butylesteru (R)-3-hydroxymetyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, $[\alpha]_{365}^{25} = - 60,7^{\circ}$ (c = 1,0, etanol).

e) Roztok 5,0 g produktu zo stupňa d) vo 100 ml pyridínu sa zmieša s 5,4 g p-chlórsulfonylchloridu. Reakčná zmes sa mieša, odparí a zvyšok sa dá do 200 ml etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou a vodným 10% roztokom síranu medi-natého. Organická fáza sa vysuší a odparí. Zvyšok sa prefiltruje cez silikagél, pričom ako elučného činidla sa

použije zmesi hexánu a etylacetátu (8 : 2). Získa sa 6,5 g terc.butylesteru (R)-3-(p-chlórfenylsulfonyloxymetyl)-1-piperidínkarboxylovej kyseliny.

f) Roztok produktu zo stupňa e) v 50 ml dimetylformamidu sa zmieša s 3,25 g azidu sodného. Reakčná zmes sa 15 hodín mieša pri 50 °C a potom sa odparí. Zvyšok sa dá do vody a éteru a premyje vodou. Éterová fáza sa vysuší a odparí. Získa sa 4,0 g terc.butylesteru (R)-3-azidometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny.

g)1) Roztok produktu zo stupňa f) vo 100 ml etanolu sa hydrogenuje za prítomnosti 0,6 g oxidu platiny za tlaku 0,1 MPa vodíka. Potom sa reakčná zmes prefiltruje cez silikagél a eluuje metanolem. Získa sa 3,4 g terc.butylesteru (S)-3-aminometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, $[\alpha]^{25}_D = -17,7^\circ$ (c = 0,6, etanol).

g)2) Podobne ako vo stupňoch e), f) a g)1) sa z terc.butylesteru (S)-hydroxymetyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny získa terc.butylester (R)-3-aminometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, $[\alpha]^{25}_D = + 23,0$ (c = 0,4 etanol).

h) Roztok 4,0 g produktu zo stupňa g) ve 300 ml metylénchloridu sa pod argonovou atmosférou zmieša s 9,6 ml Hünigovej bázy a 2,08 ml etylesteru brómoctovej kyseliny. Zmes sa mieša, potom sa roztok odparí a zvyšok sa suspenduje v etylacetáte. Suspenzia sa prefiltruje a filtrát sa vytrepe vodou. Organická fáza sa vysuší, odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (1 : 1). Získa sa 2,3 g etylesteru N-[[[(S)-1-terc.butoxykarbonyl)-3-piperidiny]metyl]glycínu, EI-MS: 243 (M-terc.butyl).

i) Roztok 1,65 g terc.butyl-(S)-hexahydro- β -(2-naftyl-sulfónamido)-gamma-oxo-1H-azepín-1-butyátu (z príkladu 11b) v 50 ml metylénchloridu sa pri 0 °C zmieša s 5,5 ml tri-fluóroctovej kyseliny. Zmes sa mieša a potom odparí. Zvyšok sa rozpúšťa vo 31 ml dimetylformamidu a k roztoku sa pridá 2,3 ml 4-etylmorfolínu, 1,60 g BOP a roztok 1,3 g produktu zo stupňa h) vo 2 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa mieša, potom sa odparí a zvyšok sa dá do etylacetátu. Roztok sa vytrepe vodou a organická fáza sa vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa 2,0 g terc.butylesteru (S)-3-[N-[(S)-4-(azepan-1-yl)-3-(naftalén-2-sulfonylamino)-4-oxobutyryl]-N-etoxykarbonylmetylamino-metyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny, MS (iónový sprej): 687,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 3

Roztok 1,0 g esterového produktu z príkladu 12 v 10 ml metanolu sa zmieša s 9,0 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa mieša, potom sa k nej pridá 9,0 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, roztok sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18 za použitia zmesi vody a acetonitrilu. Získa sa 0,5 g [[[R)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-[(S)-4-(azepan-1-yl)-3-(naftyl-2-sulfonylamino)-4-oxobutyrylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 601,2 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 4

Podobne, ako v príklade 1, sa

a) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)sukcínamovej

kyseliny získa

acetát (1 : 1) etylesteru [(S)-3-[(S)-1-aminoimino-metyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-trifluórmetyl-fenylsulfonylamino)propionylcyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 605,4 (M + H)⁺,

b) z terc.butylesteru (S)-3-(4-t-butylfenylsulfonyl-amino)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny sa získa

acetát (1 : 1) [(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2(4-t-butylfenylsulfonylamino)propionyl-cyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 593,5 (M + H)⁺,

c) z terc.butylesteru (S)-3-(bifenyl-4-ylsulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny sa získa

hydrochlorid (1 : 2) etylesteru (S)-3-[(S)-1-aminoimino-metyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-bifenyl-4-ylsulfonyl-amino)-N-cyklopropylpropionylaminooctovej kyseliny, MS (iónový sprej): 613,4 (M + H)⁺,

d) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonyl-metyl-3-(3-metylchinolin-8-yl-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny sa získa

acetát (1 : 1) etylesteru (S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-N-cyklopropyl-2-(3-metylchi-nolin-8-ylsulfonylamino)propionylaminooctovej kyseliny, MS (iónový sprej): 602,2 (M + H)⁺.

B) Výchozí diester sa získa z terc.butyl-(S)-2-(1-terc.butoxyformamido)-N-cyklopropyl-N-[(etoxykarbonyl)metyl]-

sukcínátu [z príkladu 2B)c)1)] analogickým postupem, ako podľa 1b), ale za použitia odpovedajúcich arylsulfochloridov, miesto β -naftylsulfochloridu:

a) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonyl-metyl-3-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 523,0 (M + H)⁺,

b) terc.butylester (S)-3-(4-t-butylfenylsulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 511,1 (M + H)⁺,

c) terc.butylester (S)-3-(bifenyl-4-ylsulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetylsukcínamovej kyseliny MS (iónový sprej): 531,4 (M + H)⁺,

d) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonyl-metyl-3-(3-metylchinolin-8-ylsulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 520,2 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 5

Podobne ako v príklade 3 sa z esterov z príkladu 14A získajú nasledujúce kyseliny:

a) [(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)propionylcyklopropylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 577,4 (M + H)⁺,

b) [(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-t-butylfenylsulfonylamino)propionylcyklopropylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 565,2 (M + H)⁺,

c) (S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(bifenyl-4-ylsulfonfylamino)-N-cyklopropylpropionylaminoctová kyselina, MS (iónový sprej): 585,4 (M + H)⁺,

d) (S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-N-cyklopropyl-2-(3-metylchinolin-8-ylsulfonfylamino)propionylaminoctová kyselina, MS (iónový sprej): 574,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 6

Roztok 0,34 g produktu z príkladu 15A)d) vo 25 ml etanolu sa zmieša s 1 ml kyseliny octovej a 0,1 g paládia na uhlíku a zmes sa za normálnych podmienok hydrogenuje. Po filtrácii a odparení filtrátu sa získa 0,12 g

acetátu (1:1) N-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-ylsulfonfylamino)propionyl]-N-cyklopropylaminoctovej kyseliny MS (iónový sprej): 578,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 7

Podobne ako v príklade 1 sa z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-3-(naftalén-2-ylsulfonfylamino)-N-(3-oxo-butyl)-sukcínamovej kyseliny získa

hydrochlorid (S)-N4-[(S)-1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonfylamino)-N1-(3-oxobutyl)sukcínamidu, MS (iónový sprej): 571,2 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K roztoku 10 g etylesteru N-cyklopropyl- β -alanínu vo 100 ml dioxánu sa za chladenia prikvapá roztok 13,9 g diterc. butyldikarbonátu vo 140 ml dioxánu. Zmes sa mieša a potom odparí. Po vysušení reakčného zvyšku sa získa 16 g etylesteru 3-(terc.butoxykarbonylcyklopropylamino)propiónovej kyseliny, FAB-MS: 201 (M-izobutylene).

b) K roztoku 15,7 g produktu z odseku a) vo 160 ml tetrahydrofuránu sa pri 0 až 3 °C prikvapá 42 ml 1,6M roztoku metyllítia v éteru. Zmes sa mieša, potom sa ochladí na 0 °C a prikvapá sa k nej ďalších 34,5 ml 1,6M roztoku metyllítia v éteru. Po miešaní sa reakčný roztok naleje do roztoku obsahujúceho 5 % hydrogensíranu draselného a 10 % síranu draselného a vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (4 : 1), ako elučného činidla. V prvej frakcii sa získa 8,3 g terc.butylesteru cyklopropyl-(3-hydroxy-3-metylbutyl)karbamidovej kyseliny, FAB-MS: 187 (M-izobutylene).

c) Z druhej frakcie chromatografovaného produktu z odseku b) sa získa 1,7 g terc.butylesteru cyklopropyl-3-oxobutylkarbamidovej kyseliny, FAB-MS: 171 (M-izobutylene).

d) Roztok 18,2 g produktu zo stupňa b) v 80 ml etylacetátu sa zmieša so 40 ml 4M roztoku kyseliny chlór vodíkovej v etylacetáte. Po miešaní zmesi sa odfiltruje vyzrážaná látka a táto látka sa premyje etylacetátom. Vysušením sa získa 3,6 g hydrochloridu 4-cyklopropylamino-2-metylbutan-2-olu, FAB-MS: 143 M⁺.

e) Roztok 3,1 g produktu z odseku c) ve 30 ml etylacetátu sa zmieša s 30 ml 4M roztoku kyseliny chlór vodíkovej v etylacetáte. Zmes sa mieša a potom odparí a vysuší. Získa sa 2,3 g 4-cyklopropylaminobutan-2-onu.

f) Roztok 3,9 g β -terc.butylesteru N-Boc-L-asparágovej kyseliny vo 40 ml metylénchloridu sa zmieša s 5,5 ml 4-etylmorfolínu, 3,1 g hydrochloridu N-(dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidu a 0,17 g 4-dimetylaminopyridínu. Ku vzniknutému roztoku sa pridá látka, ktorá bola získaná vo stupni e), rozpúšťaná vo 20 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa mieša a vzniknutý roztok sa naleje do ľadovo chladného roztoku obsahujúceho 5 % hydrogensíranu draselného a 10 % síranu draselného a vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a metylacetátu (2 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 3,7 g terc.butylesteru (S)-N-(2-acetyletyl)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-cyklopropylsukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 399,3 (M + H)⁺.

g) Z produktu zo stupňa f) sa podobne ako v príklade 2.B)i) získa terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N-(3-oxobutyl)sukcínamovej kyseliny, FAB-MS: 433 (M-izobutylén).

P r í k l a d 1.8

Podobne ako v príklade 17 sa z hydrochloridu 4-cyklopropylamino-2-metylbutan-2-olu (z príkladu 17.d)) cez

a) terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-cyklopropyl-N-(3-hydroxy-3-metylbutyl)sukcínamovej kyseliny,

MS (iónový sprej): 415,4 (M + H)⁺ a

b) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-2-naftalén-2-sulfonylamino-sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 505,3 (M + H)⁺ získa

hydrochlorid (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-N1-cyklopropyl-N1-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)sukcínamidu, MS (iónový sprej): 587,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 1 9

Podobne ako v príklade 7A), ale za použitia diesterov z príklade 14B)a), b) alebo e), sa získajú nasledujúce estery:

a) acetát (1 : 1), etylesteru [(S)-3-[(R,S)-4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)propionylcyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 607,2 (M + H)⁺,

b) trifluóracetát (1 : 1) etylesteru [(S)-3-[(R,S)-4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-t-butylfenylsulfonylamino)propionylcyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 595,3 (M + H)⁺, alebo

c) trifluóracetát (1 : 1) etylesteru [(S)-3-[(R,S)-4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(bifenyl-4-ylsulfonylamino)-N-cyklopropylpropionylamino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 615,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 0

Podobne ako v príklade 3 sa z esterov z príkladu 19 získajú nasledujúce kyseliny:

a) [(S)-3-[(R,S)-4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)-propionylcyklopropylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 579,1 (M + H)⁺,

b) [(S)-3-[(R,S)-4-aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-t-butylfenylsulfonylamino)-N-cyklopropylpropionylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 567,4 (M + H)⁺ a

c) [(S)-3-[(R,S)-4-aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(bifenyl-4-ylsulfónnylamino)-N-cyklopropylpropionylamino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 587,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 1

Podobne ako v príklade 9 sa za použitia N-metyl-3-pikolylamínu (miesto N-(2-hydroxyetyl)-3-pikolylamínu), ako východiskovej látky cez

t-butylmetyl (3-pyridinylmetyl)karbamát,

t-butyl-rac-metyl (3-piperidinylmetyl)karbamát,

t-butyl-rac-[(1-amidino-3-piperidinyl)metyl]metylkarbamátbisulfit a

rac-3-[(metylamino)metyl]-1-piperidínkaroxamidín-dihydrochlorid, FAB-MS: 171 (M + H)⁺,

a) za použitia

terc.butylesteru (S)-N-butyl-N-(2-etoxykarbonyl-ethyl-3-(naftalén-2-ylsulfonfylamínsukcínamovej kyseliny [z príkladu 2.B))11)) získa

hydrochlorid (1 : 1) etylesteru 3-[(S)-3-[(R,S)-[1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N-metylkarbamoyl]-N-butyl-2-(naftalén-2-ylsulfonfylamino)propionylamino]propionovej kyseliny, MS (iónový sprej): 631,5 (M + H)⁺ a

b) za použitia

N-[3-(t-butoxykarbonyl)-N-(2-naftylsulfonfyl)-L-alanyl]-N-cyklopropyl-β-alanínu [z príkladu 2.B))9)) sa získa

hydrochlorid (1 : 1) etylesteru 3-[[[(S)-3-[[[(R,S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]]metylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonfylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (iónový sprej): 615,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 2

Podobne ako v príklade 3 sa z esterov z príkladu 21 získajú nasledujúce kyseliny:

a) 3-[(S)-3-[(R,S)-[1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N-metylkarbamoyl]-N-butyl-2-(naftalén-2-ylsulfonfylamino)propionylamino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 603,5 (M + H)⁺ a

b) 3-[[[(S)-3-[[[(R,S)-2-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]metylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonfylamino)-propionyl]cyklopropylamino]propiónová kyselina, MS (iónový sprej): 587,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 3

Roztok terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[(4-chlórbenzyl)-metoxykarbonylmetylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonyl-amino)propionylaminometylpiperidín-1-karboxylovej kyseliny vo 20 ml metylénchloridu sa zmieša so 4 ml trifluóroctovej kyseliny. Zmes sa mieša a potom odparí. Zvyšok sa rozpúšťa v 2,7 ml metanolu a ku vzniknutému roztoku sa pridá 0,93 ml trietylamínu a 330 mg formamidínsulfónovej kyseliny. Potom sa pridá ešte 165 mg formamidínsulfónovej kyseliny a 0,19 ml trietylamínu. Zmes sa mieša a odparí a reakčný zvyšok sa chromatografuje na silikagéliu za použitia zmesi etylacetát : aceton : kyselina octová voda (6 : 2 : 1 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 516 mg acetátu (1 : 1) metylesteru N-[N4-[(S)-1-amidino-3-piperidinylyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginylyl]-N-(p-chlórbenzyl)glycínu, MS (iónový sprej): 657 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K suspenzii 10 g β-terc.butylesteru L-asparágovej kyseliny a 11,98 g naftalén-2-sulfochloridu vo 100 ml dioxánu sa pri 6 až 10 °C prikvapá 52,85 ml 2N hydroxidu sodného. Zmes sa mieša a potom sa k nej prikvapá 53 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa dá do 800 ml éteru a éter-dioxánová fáza sa premyje vodou. Organická fáza sa vysuší a odparí a zvyšok sa nechá vykryštalizovať v éteru. Kryštály sa odfiltrujú a tak sa získa 13,7 g terc.butylesteru N-(2-naftylsulfonyl)-L-asparágovej kyseliny o teplote topenia 141 °C.

b) Ku 20 g hydrochloridu metylesteru glycínu a 34,8 g diterc.butyldikarbonátu vo 300 ml metylénchloridu a 10 ml vody sa prikvapá 22,2 ml trietylamínu. Zmes sa mieša a potom odparí. Reakčný zvyšok sa vymyje éterom a éterová fáza sa

po prídavku 5 ml 1N kyseliny chlór vodíkovej premyje vodou až do neutrálnej reakcie. Potom sa organická fáza vysuší a odparí. Získa sa 30,2 g metylesteru N-Boc-glycínu, $R_f = 0,33$ (éter/hexán, 1 : 1).

c) K 1,0 g surovejho produktu zo stupňa b) a 937 mg 4-chlórbenzylchloridu v 10 ml dimetylformamidu sa za chladzenia ľadom pridá 242 mg hydridu sodného (55% disperzie v oleji). Zmes sa mieša a potom sa reakčný produkt dá do 100 ml éteru. Éterová fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi éteru a hexánu (1 : 2). Získa sa 1,27 g metylesteru N-Boc-N-(4-chlórbenzyl)glycínu, $R_f = 0,33$ (éter/hexán, 1 : 2).

d) 1,275 g produktu zo stupňa c) sa zmieša s 5 ml 10N kyseliny chlór vodíkovej v metanole. Metanol sa odparí a zvyšok sa suspenduje vo 20 ml éteru. Suspenzia sa prefiltruje a filtračný zvyšok sa premyje éterem. Získa sa 0,93 g hydrochloridu metylesteru N-(4-chlórbenzyl)glycínu, $R_f = 0,59$ (etylacetát/acetón/voda/ľadová kyselina octová, 6 : 2 : 1 : 1).

e) V 8 ml metylénchloridu sa rozpúšťa 567 mg produktu z odseku a), 394 mg produktu z odseku d), 636 mg BOP a 0,5 ml Hünigovej bázy. Zmes sa mieša a potom sa dá do 100 ml éteru. Éterová fáza sa premyje kyselinou chlór vodíkovou a vodou. Po vysušení a odparení éterovej fázy sa reakčný zvyšok chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi éteru a hexánu (2 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 926 mg terc.butylesteru (S)-N-(4-chlórbenzyl)-N-metoxycarbonyl-metyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 575 (M^+).

f) 926 mg produktu zo stupňa e) sa zmieša so 6 ml 5M

kyseliny chlór vodíkovej v dioxánu. Reakčná zmes sa mieša, dá sa do 100 ml éteru a éterová fáza sa premyje vodou. Po vysušení a odparení sa získa 877 mg (S)-N-(4-chlórbenzyl)-N-metoxycarbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)-sukcínamovej kyseliny, $R_f = 0,7$ (etylacetát/ľadová kyselina octová, 99 : 1).

g) 877 mg produktu zo stupňa f), 435 mg terc.butylesteru (S)-3-aminometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, 785 mg BOP a 0,58 ml Hünigovej bázy sa mieša vo 12 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa dá do 100 ml éteru a éterová fáza sa premyje 1N kyselinou chlór vodíkovou a vodou. Po vysušení a odparení éterovej fázy sa získaný zvyšok chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi ľadovej kyseliny octovej a hexánu (4 : 1), ako elučného činnidla. Získa sa 951 mg terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[(4-chlórbenzyl)metoxykarbonylmetylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny, MS (iónový sprej): 715 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 4

Roztok 300 mg esterového produktu z príkladu 23, ve 3 ml tetrahydrofuránu sa zmieša s 1,25 ml 1N hydroxidu lítneho. Zmes sa mieša, pridajú sa k nej 2 ml kyseliny octovej a potom sa odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etyl- acetát/acetón/kyselina octová/voda (6 : 2 : 1 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 154,5 mg N-[N4-[(S)-1-amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-(p-chlórbenzyl)glycínu, MS (iónový sprej): 641 (M - H)⁻.

P r í k l a d 2 5

Podobne ako v príklade 23 sa vyrobia nasledujúce estery:

a) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[*(S)*-1-amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-N-(*m*-chlórbenzyl)glycínu, MS (iónový sprej): 657 (M + H)⁺,

b) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[*(S)*-1-amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-N-(*o*-chlórbenzyl)glycínu, MS (iónový sprej): 657 (M + H)⁺,

c) acetát (1 : 1) metylesteru [N-[[*(S)*-3-[[*(S)*-1-amidino-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-N-(4-metoxybenzyl)amino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 653 (M + H)⁺,

d) acetát (1 : 2) metylesteru [N-[[*(S)*-3-[[*(S)*-1-amidino-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-N-(pyridín-2-ylmetyl)amino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 624 (M + H)⁺,

e) acetát (1 : 1) metylesteru [[*(S)*-3-[[*(S)*-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-(3-metoxybenzyl)amino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 653 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 6

Podobne ako v príklade 24 sa z esterov z príkladu 25 získajú nasledujúce kyseliny:

a) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]l]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-(m-chlórbenzyl)glycín, MS (iónový sprej): 641 (M - H)⁻,

b) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]l]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-(o-chlórbenzyl)glycín, MS (iónový sprej): 641 (M - H)⁻,

c) [N-[(S-3-[(S)-1-amidinopiperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-N-(4-metoxybenzyl)-amino]octová kyselina, MS (iónový sprej): 639 (M + H)⁺,

d) acetát [N-[(S)-3-[(S)-1-amidinopiperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-N-(pyridín-2-ylmetyl)amino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 610 (M + H)⁺,

e) [[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-[(3-metoxybenzyl)amino]octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 639 (M + H)⁺.

P r í k l a d 27

Podobne ako v príklade 23, ale za použitia odpovedajúcich esterov aminokarboxylových kyselin miesto hydrochloridu metylesteru N-(4-chlórbenzylglycínu (príklad 23d) sa získajú nasledujúce estery:

a) acetát (1 : 1) metylesteru L-N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]l]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-1-fenylglycínu, MS (iónový sprej): 609 (M + H)⁺,

b) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-L-izoleucínu, MS (iónový sprej): 589 (M + H)⁺,

c) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-L-valínu, MS (iónový sprej): 575 (M + H)⁺,

d) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-D-leucínu, MS (iónový sprej): 589 (M + H)⁺,

e) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-N-metyl-L-valínu, MS (iónový sprej): 589 (M + H)⁺,

f) acetát (1 : 1) metylesteru N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-N-metyl-L-izoleucínu, MS (iónový sprej): 603 (M + H)⁺,

g) acetát (1 : 1) metylesteru (R)-2-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalen-2-sulfonylamino)propionylamino]-3-fenylpropiónovej kyseliny, MS (iónový sprej): 623 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 8

Podobne ako v príklade 24 sa z východiskových esterov z príklade 27 získajú nasledujúce kyseliny:

a) acetát (1 : 1) L-N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]-2-fenylglycínu, MS (iónový sprej): 595 (M + H)⁺,

b) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-L-izoleucín, MS (iónový sprej): 575 (M + H)⁺,

c) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-L-valín, MS (iónový sprej): 561 (M + H)⁺,

d) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-D-leucín, MS (iónový sprej): 575 (M + H)⁺,

e) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-metyl-L-izoleucín, MS (iónový sprej): 589 (M + H)⁺,

f) N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-metyl-L-valín, MS (iónový sprej): 575 (M + H)⁺,

g) (R)-2-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl-amino]-3-fenylpropiónová kyselina, MS (iónový sprej): 609 (M + H)⁺.

P r í k l a d 2 9

Roztok 1,09 g terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[butyl[2-(etoxalylaminoetyl)]karbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionylaminoetyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny vo 20 ml metylénchloridu sa zmieša so 4 ml trifluóroctovej kyseliny. Zmes sa mieša a odparí a zvyšok sa rozplaví v éteru, a potom sa éter dekantuje. Ku zvyšku sa pridajú 3 ml metanolu, 1,06 ml trietylamínu a 377 mg formamidínsulfó-

novej kyseliny. Po miešaní sa pridá ešte 1 ekvivalent formamidínsulfónovej kyseliny a trietylamin. Zmes sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetát/acetón/kyselina octová/voda (6 : 2 : 1 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 962 mg acetátu (1 : 1) metylesteru [2-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-propionyl]butylamino]etyl]oxámovej kyseliny, MS (iónový sprej): 646 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) 7,0 g hydrochloridu 2-butylaminoetylchloridu (Org. Synth. IV, 1963, 333) sa mieša spolu s 7,9 g azidu sodného v 50 ml dimetylformamidu pri 50 °C. Po ochladzení sa ku zmesi prikvapá 82 ml 1N hydroxidu sodného. Zmes sa dá do 700 ml éteru, extrakt sa premyje vodou a po vysušení sa k nemu pridá 25 ml 5M kyseliny chlorovodíkovej v dioxánu. Potom sa éterová fáza odparí a zvyšok sa rozplaví v éteru. Získa sa 5 g hydrochloridu 2-butylaminoetylazidu, R_f = 0,14.

b) K 8,85 g 4-terc.butylesteru N-(2-naftylsulfonyl)-L-asparágovej kyseliny (z príkladu 23e)) vo 120 ml metylénchloridu sa pridá 5,0 g hydrochloridu 2-butylaminoetylazidu, 10,8 g BOP a 11,98 ml Hünigovej bázy. Po miešaní sa produkt dá do 650 ml éteru a vzniknutá éterová fáza sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Potom sa éterová fáza vysuší a odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi metylénchloridu a éteru (19 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 6,18 g terc.butylesteru (S)-[3-[(2-azidoetyl)butylkarbamoyl]-3-naftalén-2-sulfonylamino)propiónovej kyseliny, R_f = 0,42 (metylénchlorid/éter, 9 : 1).

c) 6,18 g produktu z odseku b) sa zmieša so 60 ml 5N kyseliny chlorovodíkovej v dioxánu. Zmes sa mieša a potom dá do 400 ml éteru. Éterová fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Získa sa 5,58 g (S)-[3-[(2-azidoetyl)-butylkarbamoyl]-3-naftalén-2-sulfonylamino)propiónovej kyseliny, $R_f = 0,21$ (etylacetát).

d) 5,57 g produktu z odseku c), 3,3 g terc.butyl-esteru (S)-3-aminometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny, 5,97 g BOP a 4,4 g Hünigovej bázy sa mieša v 80 ml metylénchloridu. Vzniknutá zmes sa pridá k éteru a éterová fáza sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Po vysušení a odparení sa získaný zvyšok chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetát/hexán (4 : 1). Získa sa 6,43 g terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[(2-azidoetyl)-butylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny (etylacetát/hexán, 4 : 1).

e) 6,43 g produktu ze stupňa d) sa v 60 ml metanolu zmieša so 650 mg 5% paládia na uhlíku a hydrogenuje za normálnych podmienok. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí. Získa sa 5,86 g terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[(2-aminoetyl)butylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonylamino)-propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny, $R_f = 0,33$ (etylacetát/acetón/voda/kyselina octová, 6 : 2 : 1 : 1).

f) K 1,2 g produktu z odseku e) a 0,32 ml pyridínu sa pri 0 až 5 °C prikvapá roztok 0,23 ml monoetylesterchloridu kyseliny šťavelovej v 6 ml metylénchloridu. Zmes sa mieša, dá do 100 ml éteru a éterová fáza sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Po vysušení a odparení sa získaný surový produkt prečistí na silikagélu za použitia etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa 1,09 g terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[butyl[2-(etoxalylaminoetyl)]]-

karbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionylaminoetyl]-piperidín-1-karboxylovej kyseliny, MS (iónový sprej): 718 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 0

672 mg esterového produktu z príkladu 29 v 6,7 ml tetrahydrofuránu sa mieša s roztokom 2,8 ml 1N hydroxidu lítneho. Ku zmesi sa potom pridajú 4 ml kyseliny octovej a vzniknutá zmes sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi, etylacetátu, acetonu, kyseliny octovej a vody v pomere 6 : 2 : 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 461 mg [2-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-propionyl]butylamino]etyloxamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 632 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 1

Podobne ako v príklade 29, ale za použitia a) acetanhydridu, b) metánsulfochloridu, c) komplexu vzorca SO₃-N(CH₃)₂ alebo d) metylesteru chlórmravčej kyseliny, miesto monoetylésterchloridu kyseliny šťaveľovej, použitého v príklade 29f), sa získajú nasledujúce produkty:

a) acetát (1 : 1) (S)-N1-(2-acetylamoetyl)-N4-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl]-N1-butyl-1-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamidu, MS (iónový sprej): 602 (M + H)⁺,

b) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N1-butyl-N1-(2-metansulfonylaminoetyl)-2-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamidu, MS (iónový sprej): 638,2 (M + H)⁺,

c) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-

N1-butyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-N1-(2-sulfonylamino-ethyl)sukcínamid, MS (iónový sprej): 640 (M + H)⁺,

d) acetát metylesteru 2-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]butylamino]etyl]karbamovej kyseliny, MS (iónový sprej): 618 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 2

A) Podobne ako v príklade 29, prípadne 30 sa získajú nasledujúce produkty:

a) acetát (1 : 1) 3-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionylcyklopropylamino]propylesteru kyseliny octovej, MS (iónový sprej): 601,3 (M + H)⁺ a

b) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-(1-aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-(3-hydroxypropyl)-2-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamidu, MS (iónový sprej): 559 (M + H)⁺.

B) Výroba východiskového amínu použitého miesto hydrochloridu 2-butylaminoethylazidu (z príkladu 29a)):

a) K roztoku 6,86 g N-Boc-cyklopropylamínu a 13,27 g 3-(terc.butyldimetylsilyloxy)propylbromidu v 70 ml dimetylformamidu sa pri 0 až 5 °C pridá 2,0 g hydridu sodného (vo forme 55% disperzie v oleji). Zmes sa mieša a potom sa reakčný produkt dá do éteru. Éterová fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi éteru a hexánu (1 : 9), ako elučného činidla. Získa sa 11,73 g terc.butylesteru [3-

(terc.butyldimetylsilanyloxy)propyl]cyklopropylkarbamidovej kyseliny, $R_f = 0,38$ (éter/hexán, 1 : 4).

b) 11,73 g produktu z odseku a) sa rozpúšťa vo 42,7 ml 1M roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne. Zmes sa mieša, reakčný produkt sa dá do éteru a éterová fáza sa premyje vodou. Po vysušení a odparení sa získa 7,02 g N-Boc-3-cyklopropylaminopropanolu, $R_f = 0,47$ (metylénchlorid/éter, 1 : 1).

c) Roztok 1,92 g produktu z odseku b) v 19 ml metylénchloridu sa zmieša s 1,44 ml pyridínu a 0,89 ml acetanhydridu. Zmes sa mieša, reakčný produkt sa dá do éteru a éterová vrstva sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, a potom sa vysuší a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi éteru a hexánu (1 : 2), ako elučného činidla. Získa sa 2,3 g N-Boc-3-cyklopropylaminopropylacetátu, $R_f = 0,18$ (éter/hexán, 1 : 2).

d) 2,3 g produktu z odseku c) sa zmieša s 23 ml 4,3M kyseliny chlorovodíkovej v dioxáne. Rozpúšťaadlo sa odparí a zvyšok sa rozplaví v éteru. Éter sa dekantuje a produkt sa vysuší. Získa sa 1,61 g hydrochloridu (1 : 1) metylesteru 3-cyklopropylaminopropiónovej kyseliny, $R_f = 0,17$ (etylacetát/acetón/kyselina octová/voda, 6 : 2 : 1 : 1).

P r í k l a d 3 3

Podobne ako v príklade 12 sa z terc.butylesteru (R)-3-[[[(S)-3-benzylmetylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]etoxykarbonylmetylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny získa sulfit (2 : 1) etylesteru [(R)-1-(aminoiminometyl)-

piperidín-3-ylmetyl]-[(S)-3-(benzylmetylkarbamoyl)-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]amino]-3-octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 651,3 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K roztoku 7,6 g 4-terc.butylesteru N-(2-naftylsulfonyl)-L-asparágovej kyseliny [príklad 23 a)] v 80 ml metylénchloridu sa pridá 8,1 ml 4-etylmorfolínu, 4,6 g hydrochloridu N-(dimetylamino)propyl)-N'-etylkarbodiimidu, 0,24 g 4-dimetylamino)pyridínu a 2,6 ml N-benzylmetylamínu. Reakčná zmes sa mieša a potom naleje do roztoku obsahujúceho 5 % hydrogensíranu drasalného a 10 % síranu drasalného. Vzniknutá zmes sa extrahuje metylénchloridom a organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi, hexánu a etylacetátu (3 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 3,4 g 1-terc.butylesteru (S)-N-benzyl-N-metyl-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidovej kyseliny, MS (iónový sprej): 483,4 (M + H)⁺.

b) Z produktu z odseku a) sa podobným spôsobom ako v príklade 12i) získa terc.butylester (R)-3-[[[(S)-3-benzylmetylkarbamoyl)-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-etoxykarbonylmetylamino)metyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny, MS (iónový sprej): 709,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 4

Roztok 0,2 g esteru z príkladu 33 v 10 ml metanolu sa zmieša s 1,4 ml 1N hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa mieša a potom sa k reakčnému roztoku pridá 6 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, a potom sa zmes odparí. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18, za použitia gradientu voda-aceto-

nitril. Získa sa 0,1 g hydrochloridu (1 : 1) [[(R)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-[(S)-3-(benzylmetylkarbamoyl)-3-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]-amino]-3-octovej kyseliny, MS (iónový sprej): 623,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 5

Podobne ako v príklade 9, ale za použitia 1-terc.butyl-esteru (S)-N-benzyl-N-metyl-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-sukcínamidovej kyseliny (z príkladu 33a)), sa získa

hydrochlorid (1 : 1) (S)-N₄-[(R,S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N₁-benzyl-N₄-(2-hydroxyetyl)-N₁-metyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamidu, MS (iónový sprej): 609,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 6

Podobne ako v príklade 1 sa z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-tetrazol-5-yletyl)-3-naftalén-2-ylsulfonylamino-sukcínamidovej kyseliny a z dihydrochloridu (S)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidínu získa

(S)-N₄-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N₁-cyklopropyl-N₁-(2-tetrazol-5-yletyl)-2-(naftyl-2-ylsulfonylamino)sukcínamid, MS (ISP): 597,4 (M + H)⁺.

Výroba východiskových látok:

Aa) Podobne ako v príklade 2B)e), ale za použitia 3-cyklopropylaminopropiónitrilu, miesto etylesteru sarkozínu, sa získa terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-cyklopropyl-N-2-(kyanoetyl)sukcínamidovej kyseliny, MS (ISP):

382,2 (M + H)⁺.

Ab) Podobne ako v príklade 2B)i), ale za použitia esteru z odseku a) miesto terc.butylesteru (S)-3-terc.butoxy-karbonylamino-N-etoxykarbonylmetyl-N-metylsukcínamovej kyseliny, sa získa terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-(2-kyanoetyl)-3-naftalén-2-sulfonylamínosukcínamovej kyseliny, FAB-MS: 414 (M - izobutylén).

Ac) K roztoku 2,3 g látky získanej podľa odseku b) v 25 ml dimetylformamidu sa postupne pridá 0,7 g chloridu amonného a 0,86 g azidu sodného. Reakčná zmes sa 24 hodín mieša pri 80 °C, ochladí sa, prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia etylacetátu s prísadou 0,5 % kyseliny octovej, ako elučného činidla. Získa sa 0,3 g terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-tetrazol-5-yletyl)-3-naftalén-2-yl-sulfonylamínosukcínamovej kyseliny, MS (ISP): 515,4 (M + H)⁺.

Ba) Roztok 42,5 g N-(3-pyridinylmetyl)benzamidú vo 220 ml etanolu a 220 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej sa zmieša s 4,2 g paládia na uhlíku a zmes sa 24 hodín hydrogenuje za tlaku vodíka 10 MPa, pri teplote miestnosti. Potom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa dá do metylénchloridu a vytrepe 1N hydroxidom sodným. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Získa sa 36,1 g (R,S)-N-piperidín-3-ylmetylbenzamidú, FAB-MS: 218 (M⁺).

Bb) 36,1 g látky získané podľa odseku Ba) sa rozpúšťa v 800 ml metylénchloridu a k roztoku sa pridá 25,2 g D-mandlovej kyseliny. Ku vzniknutému roztoku sa za miešania prikvapá 380 ml éteru. Po naočkovaní vykryštalizuje 32,5 g soli. Produkt sa prekryštalizuje ešte raz z 420 ml metylénchloridu, 10 ml metanolu a 140 ml éteru. Získa sa

19,5 g (R)-hydroxyfenylacetátu (1 : 1) (R)-N-piperidín-3-yl-metylbenzamidú o teplote topenia nad 75 °C (za rozkladu).

Bc) 19,3 g soli kyseliny mandlovej z odseku Bb) sa suspenduje vo 193 ml dimetylformamidu, pridá sa 21,7 ml trietylaminu a 7,75 g formamidínsulfónovej kyseliny a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí a zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18 za použitia gradientu voda-acetonitril, ako elučného činidla. Získa sa 13,4 g (R)-hydroxyfenylacetátu (1 : 1) (S)-N-[1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]benzamidú, FAB-MS: 218 (M - (H₂N-CN)).

Bd) 13,4 g soli mandlovej kyseliny z odseku Bc) sa rozpúšťa vo 267 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a roztok sa varí pod spätným chladičom. Po ochladení sa roztok extrahuje éterom, vodná fáza sa odparí a azeotropicky destiluje s etanolom. Zvyšok sa rozplaví v 50 ml etanolu, suspenzia sa ochladí v ľadovom kúpeli a odfiltruje na nuči. Získa sa 4,6 g dihydrochloridu (S)-1-amidino-3-(amino-metyl)piperidínu, $[\alpha]_D = -16,3$ °C (c = 1,0, voda).

P r í k l a d 3 7

Podobne ako v príklade 1, ale za použitia nitrilu z príkladu 36Ab), miesto terc.butyl-(S)-N-cyklohexyl-N-[(etoxykarbonyl)metyl]-3-(2-naftylysulfónamido)sukcinamátu, sa získa

hydrochlorid (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-(2-karbamoyletyl)-N1-cyklopropyl-2-(naftyl-2-sulfonylamino)sukcínamidú, MS (ISP): 572,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 38

38A) Podobne ako v príklade 1 sa vyrobí následujúce zlúčeniny:

38Aa) z terc.butylesteru (S)-3-(4-cyklopentylbenzen-sulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-sukcínamovej kyseliny sa získa,

hydrochlorid etylesteru 3-[cyklopropyl-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-2-(4-cyklopentylfenylsulfonylamino)propionyl]amino]propiónovej kyseliny, MS (iónový sprej): 619,2 (M + H)⁺

38Ab) z metylesteru (S)-2-[2-terc.butoxykarbonyl-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletyl)karbamoyl]etyl]sulfamoyl]benzoovej kyseliny sa získa

hydrochlorid metylesteru 2-[(S)-2-[(S)-1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletyl)karbamoyl]etyl]sulfamoyl]benzoovej kyseliny, MS (ISP) 609,4 (M + H)⁺,

38Ac) z terc.butyl esteru (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-naftalén-1-ylsulfonylamino-sukcínamovej kyseliny sa získa

hydrochlorid etylesteru [[[S)-3-[(S)-(1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-1-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny, FAB-MS: 587 (M + H)⁺,

38Ad) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-(4-trifluórmetoxybenzensulfonylamino)-sukcínamovej kyseliny sa získa

hydrochlorid etylesteru 3-[[[(S)-3-[(S)-1-aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl-2-(4-trifluórmetoxy-benzensulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 635,5 (M + H)⁺,

38Ae) z terc.butylesteru (S)-3-(4-kyanobenzensulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)sukcínamovej kyseliny sa získa

hydrochlorid etylesteru 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-kyanofenylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 576,7 (M + H)⁺,

38Af) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-metansulfonylamino-sukcínamovej kyseliny sa získa

hydrochlorid etylesteru 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-metylsulfonylaminopropionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS(ISP): 489,4 (M + H)⁺,

38Ag) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-(pyridín-3-ylsulfonylamino)sukcínamovej kyseliny sa získa

trifluóracetát etylesteru 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-pyridín-3-ylsulfonylamino]propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 552,6 (M + H)⁺.

38B) Výroba východiskovej látky:

Východiskové diestery sa získajú podobným postupom ako v príklade 2B)i) z terc.butylesteru (S)-3-t-butoxykarbonyl-amino-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)sukcínamovej kyseliny [príklad 2B)h)1)] za použitia odpovedajúcich arylsulfochloridov miesto 2-naftylsulfochloridu:

38Ba) terc.butylester (S)-3-(4-cyklopentylbenzen-sulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-sukcínamovej kyseliny, MS (FAB): 481 (M-izobutylén),

38Bb) metylester (S)-2-[2-terc.butoxykarbonyl-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletyl)karbamoyl]etyl-sulfamoyl]-benzoovej kyseliny, MS (FAB): 471 (M-izobutylén),

38Bc) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-naftalén-1-ylsulfonylamino-sukcínamovej kyseliny, MS (ISP): 503,3 (M + H)⁺,

38Bd) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-(4-trifluórmetyoxybenzensulfonylamino)-sukcínamovej kyseliny MS (FAB): 497 (M-izobutylén),

38Be) terc.butylester (S)-3-(4-kyanobenzensulfonylamino)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)sukcínamovej kyseliny, MS (ISP): 494,2 (M + H)⁺,

38Bf) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-metánsulfonylamino-sukcínamovej kyseliny, MS (FAB): 361 (M⁺-OEt),

38Bg) terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyletyl)-3-pyridín-3-ylsulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (ISP): 470,2 (M + H)⁺.

P r í k l a d 3 9

Podobne ako v príklade 3, ale za použitia esterov z príkladu 38A, sa získajú nasledujúce kyseliny:

a) 3-[cyklopropyl-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl]-2-(4-cyklopentylfenylsulfonylamino)-propionyl]amino]propiónová kyselina, MS (FAB): 591,3 (M + H)⁺

b) 2-[(S)-2-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletyl)-karbamoyl]etylsulfamoyl]benzoová kyselina, MS (ISP) 567,2 (M + H)⁺,

c) [[[S)-3-[(S)-(1-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-1-yl-sulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]octová kyselina, MS (FAB): 559,4 (M + H)⁺

d) 3-[N-cyklopropyl-N-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-trifluórmetyoxyfenylsulfonylamino)propionyl]amino]propiónová kyselina, MS (FAB): 607,2 (M + H)⁺

e)1) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-kyanofenylsulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]propiónová kyselina, MS (ISP): 548,5 (M + H)⁺

e)2) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylkarbamoyl]-2-(4-karbamoylfenylsulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]propiónová kyselina, MS (ISP): 566,6 (M + H)⁺

f) 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-metylsulfonylaminopropionyl]cyklo-

propylamino]propiónová kyselina, MS(ISP): 461,3 (M + H)⁺

g) 3-[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-pyridín-3-ylsulfonylamino]propionyl]-cyklopropylamino]propiónová kyselina, MS (ISP): 524,3 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 0

Podobne ako v príklade 1 sa vyrobí acetát etylesteru 3-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-N-cyklopropyl-2-(4-tetrazol-5-ylfenylsulfonylamino)-propionylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 619,4 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

1,4 g diesteru vyrobeného podľa príkladu 38 B)e) sa rozpúšťa vo 14 ml dimetylformamidu, k roztoku sa pridá 410 mg chloridu amonného a 500 mg azidu sodného a zmes sa 24 hodín mieša pri 80 °C. Potom sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, prefiltruje a filtrát sa odparí. Získa sa 1,8 g terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-etoxykarbonyl-etyl)-3-(4-tetrazol-5-ylfenylsulfonylamino)sukcínamovej kyseliny, MS (ISP): 537,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 1

Podobne ako v príklade 3 sa z esteru z príkladu 40 získa 3-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-N-cyklopropyl-2-[4-(tetrazol-5-yl)fenylsulfonylamino]-propionylamino]propiónová kyselina, MS (ISP): 591,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 2

Podobne ako v príklade 1, ale za použitia následujúcich enantiomérov sa získajú ďalej uvedené zlúčeniny:

a) z β -terc.butylesteru N-Boc-D-asparágovej kyseliny miesto β -terc.butylesteru N-Boc-L-asparágovej kyseliny sa získa:

hydrochlorid etylesteru [(R)-3-[(S)-1-aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (ISN): 585,4 (M - H)⁻,

b) z dihydrochloridu (R)-1-amidino-3-(aminometyl)-piperidínu miesto dihydrochloridu (S)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidínu sa získa

hydrochlorid etylesteru [[(S)-3-[(R)-1-(aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (ISN): 585,7 (M - H)⁻ a

c) z β -terc.butylesteru N-Boc-D-asparágovej kyseliny miesto β -terc.butylesteru N-Boc-L-asparágovej kyseliny a (R)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidíndihydrochloridu miesto (S)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidíndihydrochloridu sa získa

hydrochlorid etylesteru [(R)-3-[(R)-1-(aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (ISP): 587,6 (M + H)⁺.

Výroba východiskového guanidínu z príkladu 42 b):

Analogickým postupom ako podľa príkladu 36B, ale za použitia L-mandlovej kyseliny miesto D-mandlovej kyseliny sa cez

a) (S)-hydroxyfenylacetát (1 : 1) (S)-N-piperidín-3-yl-metylbenzamid, MS (FAB): 218 M⁺ a

b) (S)-hydroxyfenylacetát (1 : 1) (R)-N-[1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]benzamid, MS (ISP): 261,4 (M + H)⁺ získa

(R)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidíndihydrochlorid,
[α]_D²⁰ = + 17,6° (c = 1,0, voda).

P r í k l a d 4 3

Podobne ako v príklade 3 sa z esterov z príkladu 42 získajú nasledujúce kyseliny:

a) [[[R)-3-[(S)-1-(amidinoiminometyl)piperidín-3-ylmethylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]octová kyselina, MS (ISP): 559,5 (M + H)⁺

b) [[[S)-3-[(R)-1-(amidinoiminometyl)piperidín-3-ylmethylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]-octová kyselina, MS (ISP): 559,5 (M + H)⁺ a

c) [[[R)-3-1-(amidinoiminometyl)piperidín-3-ylmethylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]octová kyselina, MS (ISP): 559,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 4

Podobne ako v príklade 1 sa z odpovedajúcich terc.butyl-esterov za použitia trifluóracetátu rac-2-(aminometyl)-4-morfolínkarboxamidínu [z príkladu 7Bc)], miesto dihydrochloridu (S)-amidino-3-(aminometyl)piperidínu, získajú nasledujúce produkty:

a) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-tetrazol-5-yletyl)-3-naftalén-2-ylsulfonylamino-sukcínamovej kyseliny z príkladu 36Ac) sa získa

zmes epimérov (1 : 1) (S)-N(4)-[4-(aminoiminometyl)-morfolín-2-ylmetyl]-N(1)-cyklopropyl-N(1)-[2-(tetrazol-5-yl)etyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonyl)sukcínamidu, MS (ISP): 599,5 (M + H)⁺ a

b) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-sukcínamovej kyseliny (z príkladu 47e)) sa získa

zmes epimérov (1 : 1) hydrochloridu (1 : 1) (S)-N-(4)-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetyl]-N(1)-cyklopropyl-N(1)-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 613,7 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 5

Podobne ako v príklade 1 sa z odpovedajúcich esterov za použitia trifluóracetátu rac-2-(aminometyl)-4-morfolínkarboxamidínu miesto dihydrochloridu (S)-amidino-3-(aminometyl)piperidínu, získajú nasledujúce produkty:

a) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-etoxy-karbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny (príklad 2B)d)1)) sa získa

zmes epimérov (1 : 1) hydrochloridu (1 : 1) etylesteru [[(S)-3-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonyl)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (ISP): 589,5 (M + H)⁺ a

b) z esteru z príkladu 38Bb) sa získa

zmes epimérov (1 : 1) trifluóracetátu (1 : 1) metylesteru 2-[(S)-2-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-1-[(2-etoxykarbonyletyl)cyklopropylkarbamoyl]etyl-sulfo-moyl]benzoovej kyseliny, MS (ISP): 611,6 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 6

Podobne ako v príklade 3 sa z východiskových esterov z príklade 45 získajú nasledujúce kyseliny

a) zmes epimérov (1 : 1) [[(S)-3-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonyl)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny, MS (ISP): 561,4 (M + H)⁺,

b)1) zmes epimérov (1 : 1) 2-[(S)-2-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletyl)karbamoyl]etylaminosulfonyl]benzoovej kyseliny, MS (ISP): 597,5 (M + H)⁺,

b)2) zmes epimérov (1 : 1) 2-[(S)-2-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-1-[(2-karboxyetyl)cyklopropylkarbamoyl]etylaminosulfonyl]benzoovej kyseliny, MS (ISP):

569,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 7

Podobne ako v príklade 1 sa vyrobí hydrochlorid (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N(1)-cyklopropyl-N(1)-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-2-(naftyl-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 597,4 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K roztoku 29,2 g 3-cyklopropylaminopropiónitrilu vo 300 ml dioxánu sa pri teplote miestnosti prikvapá roztok 57,8 g dterc.butyldikarbonátu vo 300 ml dioxánu. Vzniknutý roztok sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa odparí. Získa sa 58,1 g surového terc.butylesteru (2-kyanoetyl)-cyklopropylkarbamínovej kyseliny, FAB-MS: 154 (M - izobutylene).

b) K roztoku 20,0 g nitrilu, získaného podľa stupňa a), v 57 ml etanolu a 23 ml vody sa pridá 6,6 g hydrochloridu hydroxylamínu a 13,6 g dekahydrátu uhličitanu sodného. Reakčná zmes sa varí pod spätným chladičom, odparí, zvyšok sa suspenduje v horkom etanolu a odfiltruje. Filtrát sa odparí a zvyšok sa nechá prekryštalizovať zo zmesi izopropylalkoholu a hexánu. Získané kryštály sa rozpúšťajú v 10 ml acetanhydridu a roztok sa mieša pri 80 °C. Potom sa reakčná zmes odparí, ku zvyšku sa pridá nasýtený roztok uhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi hexánu a etylacetátu (3 : 1), ako elučného činidla. Získa sa 5,4 g terc.butylesteru cyklopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etylkarbamovej kyseliny,

FAB-MS: 211 (M -izobutylén).

c) 5,2 g látky získanej z odseku b) sa rozpúšťa vo 30 ml etylacetátu, k roztoku sa pridá 4M kyselina chlorovodíková v etylacetátu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Roztok sa odparí, zvyšok sa rozplaví v etylacetátu a odfiltruje. Získa sa 3,7 g hydrochloridu cyklopropyl-2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etylaminu, FAB-MS: 167 (M^+).

d) Podobne ako v príklade 2.B)e), ale za použitia hydrochloridu amínu, získaného podľa odseku c), miesto hydrochloridu etylesteru sarkozínu, sa získa terc.butylester (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-cyklopropyl-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-sukcínamovej kyseliny, MS (ISP): 439,6 ($M + H^+$).

e) Podobne ako v príklade 2.B)i), ale za použitia diesteru, získaného podľa odseku d), miesto terc.butylesteru (S)-3-terc.butoxykarbonylamino-N-etoxykarbonylmetyl-N-metylsukcínamovej kyseliny, sa získa terc.butylester (S)-N-cyklopropyl-N-[2-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-sukcínamovej kyseliny, FAB-MS: 473 (M -izobutylén).

P r í k l a d 4 8

Podobne ako v príklade 1 sa z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamovej kyseliny [z príkladu 2.B)d)1)] za použitia hydrochloridu (S)-(3-aminometylpiperidín-1-yl)-iminometylkarbamovej kyseliny, miesto dihydrochloridu (S)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidínu, získa

etylster [cyklopropyl-[(S)-3-[(S)-1-(etoxykarbonyl-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalen-2-ylsulfonylamino)propionyl]amino]octovej kyseliny, MS (ISP): 659,6 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K roztoku 10,0 g terc.butylesteru (S)-3-aminometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny vo 400 ml hexánu a 100 ml vody sa pridá 3,7 g tetrabutylamóniumhydrogensulfátu a 100 ml 1N hydroxidu sodného. Ku vzniknutej zmesi sa prikvapá 9,3 ml benzylchlórformiátu a zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Potom sa organická fáza oddelí, premyje vodou, 10% kyselinou citrónovou, vodou a nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odparí. Získa sa terc.butylester (S)-3-[(1-benzylloxy)formamido]metyl]-1-piperidínkarboxylovej kyseliny.

b) 11,3 g látky získanej v odseku a) sa rozpúšťa vo 120 ml etylacetátu. Ku vzniknutému roztoku sa pri 4 °C pridá 120 ml 4M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte a zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí, zvyšok sa rozpúšťa vo 265 ml dimetylformamidu, pridá sa 18 ml trietylaminu a 4,3 g formamidínsulfónovej kyseliny a zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa zmieša s 1N kyselinou chlorovodíkovou, opäť zahustí a chromatografuje na stĺpci RP-18 za použitia zmesi vody a acetonitrilu. Získa sa 5,4 g hydrochloridu benzyl-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metyl]-karbamátu.

c) K roztoku 2,0 g hydrochloridu benzyl-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]metylkarbamátu vo 200 ml metylénchloridu sa prikvapá 0,55 ml etylesteru chlórmyškej kyseliny. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a za miešania sa k nej prikvapá 113 ml

0,1N hydroxidu sodného. Potom sa zmes mieša v ľadovej lázni, oddelí sa fáza a organická fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Získa sa 1,5 g benzylesteru (S)-1-(etoxykarbonyl-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamovej kyseliny, FAB-MS: 363,2 (M + H)⁺.

d) 1,5 g látky získané podľa stupne c) sa rozpúšťa vo 30 ml etanolu a 30 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, pridá sa 0,2 g paládia na uhlíku a zmes sa hydrogenuje. Získa sa 1,4 g hydrochloridu etylesteru (S)-(3-aminometylpiperidín-1-yl)-iminometylkarbamínovej kyseliny, MS (ISP): 229,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 4 9

Podobne ako v príklade 48, ale za použitia butylesteru chlórmravej kyseliny miesto etylesteru chlórmravčej kyseliny (z príkladu 48c)) sa získa cez izobutylester (S)-(3-benzyloxykarbonylaminometylpiperidín-1-yl)iminometylkarbamovej kyseliny, FAB-MS: 390 (M⁺) a cez hydrochlorid (1 : 1) izobutylesteru [(S)-3-aminometylpiperidín-1-yl]-iminometylkarbamovej kyseliny, MS (termosprej): 257 (M + H)⁺.

etylester[cyklopropyl[(S)-3-[(S)-1-(izobutoxykarbonyl-aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalen-2-ylsulfonylamino)propionyl]amino]octovej kyseliny alebo tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 687,7 (M + H)⁺.

P r í k l a d 50

Podobne ako v príklade 48, ale za použitia hydrochloridu etylesteru (R,S)-(2-aminometylmorfolín-4-yl)iminometylkarbamovej kyseliny miesto hydrochloridu etylesteru (S)-

(3-aminometylpiperidín-1-yl)iminometylkarbamovej kyseliny
sa získa

zmes epimérov (1 : 1) etylesteru [cyklopropyl[(S)-3-[4-(etoxykarbonylaminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonamino)propionyl]amino]octovej kyseliny, MS (ISP): 661,5 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) K suspenzii 10,3 g hemisulfitu terc.butyl rac[(4-amidino-2-morfolínyl)metyl]karbamátu (z príkladu 7B)b)) v 1030 ml metylénchloridu sa pridá 3,15 ml etylesteru chlór-mravčej kyseliny. Reakčná zmes sa ochladí na 4 °C a prikvapá sa k nej 637,2 ml 0,1N hydroxidu sodného. Po miešaní po 5 °C sa organická fáza oddelí, premyje vodou, vysuší a odparí. Získa sa 10,5 g etylesteru (R,S)-[2-(terc.butoxykarbonylaminometyl)morfolín-4-yl]iminometylkarbamínovej kyseliny, MS (ISP): 331,4 (M + H)⁺.

b) 8,9 g látky získanej podľa odseku a) sa rozpúšťa v 50 ml etylacetátu, zmieša s 50 ml 4M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po odparení vzniknutej suspenzie sa získa 7,3 g hydrochloridu etylesteru (R,S)-(2-aminometylmorfolín-4-yl)iminometylkarbamínovej kyseliny, MS (ISP): 231,4 (M + H)⁺.

P r í k l a d 5 1

Podobne ako v príklade 50 sa z odpovídajúcich esterov vyrobia následujúce zlúčeniny:

a) z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-tetra-

zol-5-yletyl)-3-naftalén-2-ylsulfonylaminosukcínamovej kyseliny (príklad 36Ac) sa získa

zmes epimérov (1 : 1) etylesteru [2-[(S)-3-[cyklopropyl-2-(tetrazol-5-yl)etylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonyl-amino)propionylaminometyl]morfolín-4-yl]iminometylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 671,6 (M + H)⁺,

b) z etylesteru N-[3-(t-butoxykarbonyl)-N-(2-naftylsulfonyl)-L-alanyl]-N-cyklopropyl-β-alanínu [z príkladu 2Bj)9)] sa získa

zmes epimérov (1 : 1) etylesteru 3-[[[(S)-3-[4-(etoxykarbonylaminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny alebo tautoméru s amidinoskupinou, MS (ISN): 673,5 (M-H)⁻.

P r í k l a d 5 2

Podobne ako v príklade 48 sa z terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-(2-tetrazol-5-yletyl)-3-naftalén-2-ylsulfonylaminosukcínamovej kyseliny (príklad 36Ac) a z ďalej uvedených derivátov aminometylpiperidínov, získajú nasledujúce produkty:

a) z hydrochloridu etylesteru (S)-(3-aminometylpiperidín-1-yl)iminometylkarbamovej kyseliny (z príkladu 48d)) sa získa

etylester [(S)-3-[cyklopropyl-2-(tetrazol-5-yl)etylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfónamino)propionylaminometyl]piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 669,6 (M + H)⁺,

b) z hydrochloridu (1 : 1) izobutylesteru [(S)-3-amino-metylpiperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny (príklad 49) sa získa

(S)-N(1)-cyklopropyl-N(4)-[(S)-1-izobutoxykarbonyl-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N(1)-[2-(tetrazol-5-yl)etyl]sukcínamid, MS (ISP): 697,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 5 3

Podobne ako v príklade 48 sa za použitia odpovedajúcich arylsufonylesterov miesto terc.butylesteru (S)-N-cyklopropyl-N-etoxykarbonylmetyl-3-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínmovej kyseliny získajú nasledujúce produkty:

a) z etylesteru N-[3-(t-butoxykarbonyl)-N-(2-naftyl-sulfonyl)-L-alanyl]-N-cyklopropyl-β-alanínu [príklad 2.B)j)9)] sa získa

etylester 3-[[[(S)-3-[(S)-1-(etoxykarbonylaminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny alebo tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 673,5 (M + H)⁺ a

b) z metylesteru (S)-2-[2-terc.butoxykarbonyl-1-[cyklopropyl-(2-etoxykarbonyletylkarbamoyl)etylsulfamoyl]-benzoovej kyseliny [príklad 38Bb)] sa získa

etylester 3-[[[(S)-1-(etoxykarbonylaminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(2-metoxycarbonylphenyl-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny alebo tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 681,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 5 4

Podobne ako v príklade 3, ale za použitia odpovídajúcich esterov sa

54a) z esteru z príkladu 51b) získa

zmes epimérov (1 : 1) 3-[[[(S)-3-[4-(etoxykarbonylaminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny alebo tautoméru s amidinoskupinou, MS (ISN): 645,2 (M - H)⁻ a

54b) z esteru z príkladu 53b) sa získa

54b)1) 2-[(S)-1-[(2-karboxyetyl)cyklopropylkarbamoyl]-2-[(S)-1-etoxykarbonylaminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]etylsulfamoyl]benzoová kyselina alebo tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 639,5 (M + H)⁺ a

54b)2) 2-[(S)-1-[(2-etoxykarbonyletyl)cyklopropylkarbamoyl]-2-[(S)-1-(etoxykarbonylaminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]etylsulfamoyl]benzoová kyselina alebo tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 667,6 (M + H)⁺.

P r í k l a d 5 5

Podobne ako v príklade 29 sa cez

a) cyklopropylamid benzyloxykarbonylaminooctovej kyseliny, MS (EI): 248 (M),

b hydrochlorid (1 : 1) benzylesteru 2-cyklopropylamino-etylkarbamovej kyseliny, MS (EI): 234 (M),

c) hydrochlorid (1:1) terc. butylesteru (S)-3-[(S)-3-[(2-aminometyl)cyklopropylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonyl-amino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny a

d) terc.butylester (S)-3-[(S)-3-[cyklopropyl-(2-pyrazín-2-ylkarbonylaminoetyl)karbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonyl-amino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny, MS (ISP): 708,8 (M + H)⁺ získa

acetát (1 : 3) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-[2-(pyrazín-2-ylkarbonylamino)etyl]sukcínamidu, MS (ISP): 650,7 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky

a) Ku 24 g N-benzyloxykarbonylglycínu a 8 ml cyklopropylamínu vo 240 ml metylénchloridu sa za miešania pridá 23,1 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydrochloridu (EDC) a zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Vzniknutá zmes sa dá do éteru a premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou. Po vysušení a odparení éterovej fázy sa získa 23 g cyklopropylamidu benzyloxykarbonylaminooctovej kyseliny.

b) Ku 23 g produktu z odseku a) vo 250 ml tetrahydrofuranu sa prikvapá pri 10 až 23 °C 17,6 ml borandimetylsulfidu. Zmes sa varí pod spätným chladičom a potom sa ochladí na -10 °C. Za chladzenia ľadom sa ku zmesi prikvapá 75 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa dá pri teplote miestnosti do éteru. Éterová fáza sa premyje vodou a hodnota pH vodnej fázy sa pomocou 90 ml 2N hydroxidu sodného opäť nastaví do alkalickéj oblasti. Potom sa vodná fáza extrahuje éterem. Éterové fázy sa premyjú vodou, ich pH sa 2N kyselinou chlorovodíkovou (v dioxánu) nastaví do

kyslej oblasti (pH 2) a potom sa odparí. Zvyšok sa rozplaví v éteru a odfiltruje. Získa sa 1 g hydrochloridu benzyl-esteru 2-cyklopropylaminoetylkarbamovej kyseliny.

c) Podobne ako v príklade 29b), c), d) a e) sa získa hydrochlorid terc.butylesteru (S)-3-[(2-aminoetyl)cyklopropylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny.

d) Ku 400 mg hydrochloridu amínu z odseku c) a 0,11 ml Hünigovej bázy vo 4 ml metylénchloridu sa pridá 94 mg pyrazínkarboxylovej kyseliny a 127 mg EDC. Zmes sa 20 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom sa dá do etylacetátu. Etylacetátová fáza sa premyje vodou, vysuší a odparí. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéliu za použitia zmesi etylacetátu a metanolu (9:1). Získa sa 288 mg terc. butylesteru (S)-3-[(S)-3-[cyklopropyl-(2-pyrazín-2-ylkarbonylaminoetyl)karbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny.

P r í k l a d 5 6

Podobne ako v príklade 55, ale za použitia odpovedajúcich kyselín alebo derivátov kyselín miesto pyrazínkarboxylovej kyseliny, použitej v príklade 55d), vlastne za použitia a) monometylésterchloridu kyseliny šťaveľovej, b) komplexu oxidu sírového s trietylamiénom, c) benzylchlórformiátu, d) kyseliny chlór-octovej, e) chloridu kyseliny fenoxyoctovej, f) kyseliny fenylglyoxylovej, g) kyseliny pyrohroznovej, h) kyseliny nikotínovej, i) N-oxidu nikotínovej kyseliny a j) 3,4-dihydroxyfenyloctovej kyseliny, sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

a) acetát (1 : 1) metylesteru N-[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]etyl[oxamovej kyseliny, MS (ISP): 630,5 (M + H)⁺,

b) 2-[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]-cyklopropylamino]etylsulfamová kyselina, MS (ISP): 624,5 (M + H),

c) acetát (1 : 1) benzylesteru 2-[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]etylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 678,5 (M + H),

d) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-N1-(2-chlóracetylamoetyl)-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 620,4 (M + H),

e) acetát (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-(2-fenoxycetylamoetyl)sukcínamidu, MS (ISP): 678,6 (M + H),

f) acetát (1 : 2) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-[2-(2-oxo-2-fenylacetylamoetyl)]-sucinamidu, MS (ISP): 676,6 (M + H),

g) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-[2-(2-oxopropionylamoetyl)]sukcínamidu, MS (ISP): 614,6 (M + H),

h) acetát (1 : 2) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-[2-pyridín-3-ylkarbonylamino)etyl]sukcínamidu, MS (ISP): 649,1 (M + H),

i) acetát (1:1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-naftalén-2-ylsulfonylamino-N1-[2-(1-oxyniktinoylamino)etyl]sukcínamidu, MS (ISP): 666,5 (M + H) a

j) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-[2-(3,4-dihydroxyfenylacetylamo)etyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-sukcínamidu, MS (ISP): 694,6 (M + H).

P r í k l a d 5 7

Podobne ako v príklade 3 sa z esteru z príkladu 56a) získa nasledujúca kyselina:

N-[2-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]etyl]oxamová kyselina, MS (ISP): 616,5 (M + H).

P r í k l a d 5 8

Podobne ako v príkladoch 29 a 55, ale za použitia hydrochloridu (1 : 2) metylesteru [(S)-3-aminometyl piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny, miesto terc.butylesteru (S)-3-aminometyl-1-piperidínkarboxylovej kyseliny (príklad 20d)), sa získa

metylester [(S)-3-[(S)-3-[(2-chlóracetylamoetyl)-cyklopropylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 648,4 (M + H).

Výroba východiskovej látky:

Podobným spôsobom ako v príklade 48, ale za použitia metylesteru kyseliny chlórnmravčej miesto etylesteru kyseliny chlórnmravčej (príklad 48c)), sa získa hydrochlorid (1:2) metylesteru [(S)-3-aminometyl]piperidín-1-yl]-iminometylkarbamovej kyseliny, MS (thermosprej): 215 (M+H).

P r í k l a d 5 9

Podobne ako v príklade 58 sa vyrobia nasledujúce zlúčeniny:

a) metylester N-[2-[cyklopropyl-[(S)-3-[(S)-1-imino-metoxycarbonylamino-metyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]amino]etyl]oxamovej kyseliny, MS (ISP): 702,6 (M + H),

b) benzylester 2-[cyklopropyl-[(S)-3-[(S)-1-(metoxycarbonylaminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]amino]etyl]karbamovej kyseliny, MS (ISP): 736,7 (M + H) a

c) metylester [(S)-3-[(S)-3-[cyklopropyl-(2-methylsulfonylaminoetyl)karbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 680,5 (M + H).

P r í k l a d 6 0

Podobne ako v príklade 29, ale za použitia etylesteru N-cyklopropylglycínu miesto hydrochloridu 2-butylaminoetylazidu (v príklade 29 b) sa cez

[[(S)-3-[(S)-1-terc.butoxykarbonylpiperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovú kyselinu a

terc.butylester (S)-3-[(S)-3-(cyklopropylmetoxykarbamoylmetylkarbamoyl)-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny získa

acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-metoxycarbamoylmetyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 588,6 (M + H).

Výroba východiskovej látky:

500 mg [[[S)-3-[(S)-1-terc.butoxykarbonylpiperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny sa spolu s 71 mg hydrochloridu O-metylhydroxylamínu, 0,28 ml N-morfolínu a 376 mg BOP 20 hodín mieša pri teplote miestnosti v 10 ml metylénchloridu. Vzniknutá zmes sa dá do etylacetátu, premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Potom sa zmes vysuší a odparí a vzniknutý produkt sa prečistí na silikagél za použitia zmesi etylacetátu a metonolu (9 : 1). Získa sa 282 mg terc.butylesteru (S)-3-[(S)-3-[(cyklopropylmetoxykarbamoylmetylkarbamoyl)]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-karboxylovej kyseliny, MS (ISP): 646,6 (M + H)⁺.

P r í k l a d 6 1

Podobne ako v príklade 29 a 60 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

a) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N1-benzyloxykarbamoylmetyl-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 664,5 (M + H),

b) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-metylsulfonylkarbamoylmetyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 636,5 (M + H),

c) acetát (1:1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-cyklopropylkarbamoylmetyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 598,6 (M + H),

d) acetát (1 : 2) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-(pyridín-3-ylmetylkarbamoylmetyl)-sukcínamidu, MS (ISP): 649,5 (M + H),

e) acetát (1 : 2) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-[2-(3,4-dihydroxyfenyl)etylkarbamoylmetyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 694,5 (M + H) a

f) acetát (1 : 1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-yl]-N1-cyklopropyl-N1-(2-hydroxyetylkarbamoylmetyl)-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-sukcínamidu, MS (ISP): 602,2 (M + H).

P r í k l a d 6 2

2,0 g (S)-N-(3-benzyloxypropyl)-N-cyklopropyl-3-naftalén-2-ylsulfonylaminosukcínamovej kyseliny a 1,35 g hydrochloridu (1:2) metylesteru [(S)-3-aminometylpiperidín-1-yl]-iminometylkarbamovej kyseliny (príklad 58) sa pri teplote miestnosti mieša spolu s 1,91 g BOP a 2,34 ml 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undec-7-énu (DBU) vo 20 ml metylénchloridu. Zmes sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetátu a metanolu (19:1). Získa sa 2,35 g metylesteru (S)-3-[(S)-3-[(3-benzyloxypropyl)cyklopropylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylamino-metyl]piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny.

Výroba východiskovej látky:

a) 8,58 g N-BOC-cyklopropylamínu a 15 g O-benzyl-3-bróm-1-propanolu v 90 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 až 5 °C zmieša s 2,5 g natriumhydridu (55% disperze v oleji). Zmes sa 1 hodinu mieša pri 0 až 5 °C a potom 3 hodiny pri teplote miestnosti, a potom sa pridá pri 0 až 5 °C vodný roztok chloridu amónneho. Zmes sa rozdelí medzi éter a vodu a éterové fázy sa premyjú vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi éteru a hexánu (1:4). Získa sa 11,5 g produktu. Tento produkt sa rozmieša vo 120 ml 4,8M kyseliny chlorovodíkovej v dioxánu. Po odparení zmesi sa zvyšok nechá vykryštalizovať z éteru. Kryštály sa odfiltrujú a premyjú éterom. Získa sa 9,0 g hydrochloridu (3-benzyloxypropyl)cyklopropylamínu, MS (EI): 206 (M + H).

b) 9,0 g produktu zo stupňa a) a 11,77 g 4-terc.butyl-esteru N-(2-naftylsulfonyl)-L-asparágovej kyseliny (príklad 23a)) sa mieša spolu s 14,4 g BOP a 15,9 ml Hünigovej bázy ve 200 ml metylénchloridu. Zmes sa dá do éteru, éterová

fáza sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a potom vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetátu a hexánu (1:2). Získa sa 14,85 g terc.butylesteru (S)-N-(3-benzyloxypropyl)-N-cyklopropyl-3-naftalén-2-ylsulfonylaminosukcínamovej kyseliny, MS (ISN): 565,8 (M-H).

c) 14,85 g produktu z odseku b) sa rozpúšťa vo 60 ml dioxánu a k roztoku sa pridá roztok 120 ml 4,8M kyseliny chlorovodíkovej v dioxánu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti, potom sa dá do éteru a extrakt sa premyje vodou. Po vysušení a odparení éterovej fázy sa získa 12,87 g (S)-N-(3-benzyloxypropyl)-N-cyklopropyl-3-naftalén-2-yl-sulfonylaminosukcínamovej kyseliny, MS (ISN): 509,2 (M-H).

P r í k l a d 6 3

970 mg metylesteru (S)-3-[(S)-3-[(3-benzyloxypropyl)-cyklopropylkarbamoyl]-3-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny sa rozpúšťa v 500 ml metylénchloridu a ku vzniknutému roztoku sa pridá 5 ml 0,5M roztoku bromidu boritého v metylénchloridu. Zmes sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa zmieša s 20 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa rozdelí medzi etylacetát a vodu a organická fáza sa vysuší a odparí. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagélu za použitia zmesi etylacetátu a metanolu (9:1), ako elučného činidla. Získa sa 465 mg čistého metylesteru [(S)-3-[(S)-3-[cyklopropyl(3-hydroxypropyl)karbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-yl]-iminometylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 617,7 (M + H)⁺.

P r í k l a d 6 4

274 mg metylesteru [(S)-3-[(S)-3-[cyklopropyl(3-hydroxypropyl)karbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionylaminometyl]piperidín-1-yl]iminometylkarbamovej kyseliny (príklad 63), 1 ml 1N metyljodidu v tetrahydrofuránu, 2 ml 1M roztoku DBU v tetrahydrofuránu a 2 ml metylénchloridu sa spolu mieša pri teplote miestnosti. Potom sa zmes odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetátu a metanolu (9:1). Získa sa 120 mg (S)-N1-cyklopropyl-N4-[(S)-1-(iminometoxykarbonylamínometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-(3-metoxypropyl)-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISO): 631,6 (M + H).

P r í k l a d 6 5

Podobne ako v príklade 29 , ale za použitia a) difenylesterchloridu kyseliny fosforečnej a b) dietylesterechloridu kyseliny fosforečnej, miesto monoetylesterechloridu kyseliny šťavelovej (príklad 29f)), sa získa

a) acetát (1 : 1) difenylesteru 2-[[[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]butylamino]etylamidofosforečnej kyseliny, MS (ISP): 792,4 (M + H) a

b) acetát (1 : 1)- (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)-piperidín-3-yl]-N1-(2-dietyloxyfosforylaminoetyl)-2-(naftalén-2-sulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 696,2 (M + H).

P r í k l a d 6 6

Podobne ako v príklade 48, ale za použitia diterc.butyl-

dikarbonátu miesto etylesteru kyseliny chlórnavčej
(v príklade 48c) sa cez

terc.butylester (S)-(3-benzyloxykarbonylaminometyl-
piperidín-1-yl)iminometylkarbamovej kyseliny, MS
(thermosprej) 391 (M + H)⁺ a cez

terc.butylester (S)-(3-aminometylpiperidín-1-yl)imino-
metylkarbamovej kyseliny, MS (ISP): 257,2 (M + H)⁺ získa

etylester [[[S)-3-[(S)-1-(terc.butoxykarbonylamino-
iminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-
2-ylsulfonfylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny
MS (ISP): 687,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 6 7

Podobne ako v príklade 1, ale za použitia [(4-amino-
metylpiperidín-1-yl)iminometyl]amíndihydrochloridu miesto
(S)-1-amidino-3-(aminometyl)piperidíndihydrochloridu sa
vyrobí hydrochlorid etylesteru (S)-3-[[3-[1-(aminoimino-
metyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsul-
fonylamino)propionyl]cyklohexylamino]octovej kyseliny, MS
(ISP): 629,6 (M + H)⁺.

Výroba východiskovej látky:

a) Roztok 130 g 1,1-dimetyletylesteru (4-piperidinyl-
metyl)karbamovej kyseliny v 1300 ml dimetylformamidu sa
zmieša so 138 ml trietylamiínu a 61,8 g formamidínsulfínovej
kyseliny a zmes sa mieša cez noc. Vyžrážaná látka sa
odfiltruje, rozplaví v 500 ml etanolu, znovu odfiltruje a
vysuší. Získa sa 65,6 g hemisulfitu terc.butylesteru
1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamovej kyseliny,
MS (ISP): 257,4 (M + H)⁺.

b) 65,6 g látky získanej podľa odseku a) sa rozpúšťa v 656 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa 5 hodín mieša pri 50 °C. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa rozplaví v 500 ml etanolu, odsaje na nuči a vysuší. Získa sa 48,5 g dihydrochloridu [(4-aminometylpiperidín-1-yl)iminometyl]-amínu, MS (ISP): 573,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 6 8

Podobne ako v príklade 67, sa z odpovedajúcich terc. butylesterov vyrobí nasledujúce produkty:

68a) trifluóracetát etylesteru [[[S)-3-[1-amino-
iminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-
2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]octovej
kyseliny, MS (ISP): 587,8 (M + H)⁺,

68b) hydrochlorid (1 : 1) etylesteru [[[S)-3-[1-amino-
iminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-
ylsulfonylamino)propionyl]benzylamino]octovej kyseliny, MS
(ISP): 637,4 (M + H)⁺,

68c) hydrochlorid etylesteru [[[S)-3-[1-(amino-
iminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-
2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklohexylmetylamino]octovej
kyseliny, MS (ISP): 643,6 (M + H)⁺,

68d) hydrochlorid (1:1) etylesteru [[[S)-3-[1-(amino-
iminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-
ylsulfonylamino)propionyl]butylamino]octovej kyseliny, MS
(ISP): 603,4 (M + H)⁺,

68e) hydrochlorid etylesteru (S)-3-[[3-[1-(aminoimino-
metyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-

ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 601,6 (M + H)⁺,

68f) hexafluórfosfát (1 : 1) etylesteru (S)-3-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]benzylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 651,6 (M + H)⁺,

68g) hexafluórfosfát (1 : 1) etylesteru (S)-3-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklohexylmetyl-amino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 657,5 (M + H)⁺ a

68h) hydrochlorid (S)-N4-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-N1-(3-oxobutyl)sukcínamidu, MS (ISP): 571,6 (M + H)⁺.

P r í k l a d 6 9

Podobne ako v príklade 3 sa esterov z príkladov 67 a 68 vyrobia nasledujúce kyseliny:

a) hydrochlorid (S)-3-[[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]-cyklohexylamino]octovej kyseliny, MS (ISP): 601,6 (M + H)⁺,

b) (S)-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropyl-amino]octová kyselina, MS (ISP): 559,6 (M + H)⁺,

c) [[[S)-3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetyl-

karbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]benzylamino]octová kyselina, MS (ISP): 609,5 (M + H)⁺,

d) (S)-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)propionyl]cyklohexylmetylamino]octová kyselina, MS (ISP): 615,5 (M + H)⁺,

e) [[[S)-3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]butylamino]octová kyselina, MS (ISP): 575,5 (M + H)⁺,

f) hydrochlorid (S)-3-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovej kyseliny, MS (ISP): 573,5 (M + H)⁺,

g) (S)-3-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]benzylamino]propiónová kyselina, MS (ISP): 623,6 (M + H)⁺ a

h) (S)-3-[[3-[1-(aminoiminometyl)piperidín-4-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklohexylmetylamino]propiónová kyselina, MS (ISP): 629,5.

P r í k l a d 70

1,0 g N-[N4-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-cyklopropylglycínu (príklad 4a)) sa rozpúšťa v 10 ml dimetylformamidu a vzniknutý roztok sa cez noc mieša pri teplote miestnosti s 0,2 ml morfolínu, 0,8 g BOP a 1,1 ml 4-etylmorfolínu. Reakčná zmes sa zmieša s 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej, odparí a zvyšok sa chromatografuje na stĺpci RP-18 za použitia gradientu voda-acetonitril. Získa sa 0,5 g hydrochloridu

(1:1) (S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-morfolín-4-ylkarbonylmetyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 628,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 7 1

Roztok 0,8 g benzylesteru 2-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoimino-metyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]etylkarbamovej kyseliny (príklad 56c)) vo 20 ml metanolu sa za prídavku 0,2 g paládia na uhlíku 24 hodín hydrogenuje pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odfiltruje, filtrát sa odparí a zvyšok sa vysuší. 0,57 g takto získanej látky v 30 ml tetrahydrofuránu sa pri 0 °C prikvapá k roztoku 0,57 g 3,4-bis(2-propenyloxy)-3-cyklobuten-1,2-dionu vo 20 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi etylacetát/acetón/kyselina octová/voda (6:2:1:1). Frakcia obsahujúca produkt sa odparí a po vysušení zvyšku sa získa 0,6 g acetátu (1:1) (S)-N1-[2-[2-alyloxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)etyl]-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamidu, MS (ISP): 680,6 (M + H)⁺.

P r í k l a d 7 2

0,1 g látky získanej podľa príkladu 71 sa rozpúšťa v 10 ml acetonitrilu za prídavku jednej kvapky vody a ku vzniknutému roztoku sa pridá 0,03 g octanu paladnatého a 0,08 ml trietylfosfitu. Potom sa pridá 0,13 ml 2N 2-etylkapronátu sodného vo vode a reakčná zmes sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Vyzrážaná látka sa odfiltruje, premyje

zmesí éteru a hexánu a zvyšok na filtru sa vysuší. Získa sa 0,090 g acetátu (1:1) (S)-N⁴-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N¹-cyklopropyl-N¹-[2-(3,4-dioxo-2-hydroxycyklobut-1-enylamino)etyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)-sukcínamidu, MS (ISP): 640,5 (M + H)⁺.

P r í k l a d 7 3

Podobne ako v príklade 3 sa z odpovídajúcich esterov získajú nasledujúce kyseliny:

a) z esteru z príkladu 49 sa získa cyklopropyl[(S)-3-[(S)-1-(izobutoxykarbonylaminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]-amino]octová kyselina alebo jej tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 659,5 (M + H)⁺ a

b) z esteru z príkladu 66 sa získa [[[S)-1-(iminoterc. butoxykarbonylaminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]-octová kyselina alebo jej tautomér s amidinoskupinou, MS (ISP): 659,7 (M + H)⁺.

Zlúčenín obecného vzorca I, ich solvátov alebo solí sa môže o sebe známym spôsobom použiť ako účinných látok pri výrobe farmaceutických prípravkov. Nasledujú príklady tabliet a kapslí.

P r í k l a d A

pre tabletu

účinná látka	200 mg
mikrokryštalická celulóza	155 mg
kukuričný škrob	25 mg
mastek	25 mg
hydroxypropylmetylcelulóza	20 mg

425 mg

P r í k l a d B

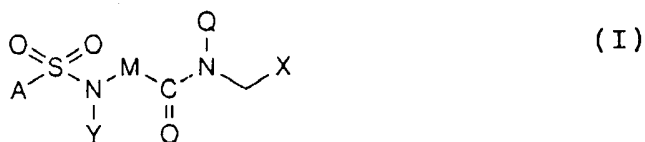
pre kapsli

účinná látka	100,0 mg
kukuričný škrob	20,0 mg
mliečny cukor	95,0 mg
mastek	4,5 mg
stearan horečnatý	0,5 mg

220,0 mg

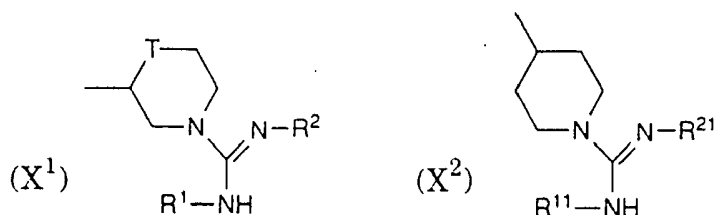
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonamidokarboxamidy obecného vzorca I



kde

X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 alebo X^2



T predstavuje metylénskupinu alebo atóm kyslíka,

každý zo symbolov

R^1 , R^2 , R^{11} a R^{12} nezávisle na ostatných predstavuje atóm vodíka alebo skupinu vzorca COO -nižší alkyl,

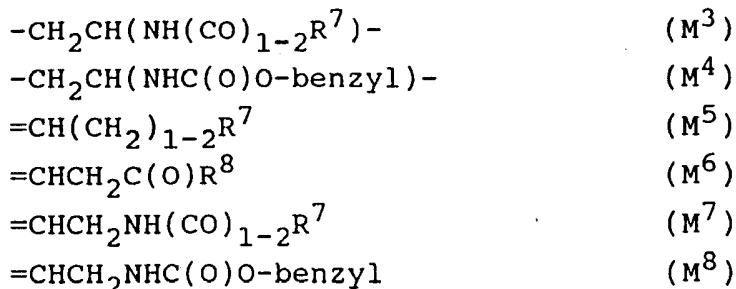
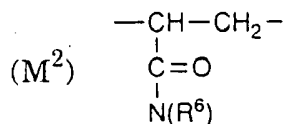
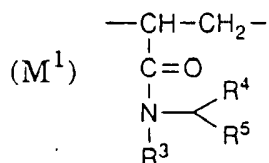
Y predstavuje atóm vodíka, alebo keď X predstavuje skupinu X^2 alebo keď X predstavuje skupinu X^1 , v ktorej aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 je odlišný od vodíka, potom Y predstavuje tiež skupinu vzorca CH_2COOH alebo $\text{SO}_2-\text{A}'$,

A a A' predstavuje arylskupinu, heteroarylskupinu, heterocyklylskupinu, alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu,

Q predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo nižšiu alkylskupinu substituovanú hydroxyskupinou, karboxyskupinou alebo skupinou COO -nižší alkyl,

M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 , alebo keď X

predstavuje skupinu X^2 alebo keď X predstavuje skupinu X^1 a aspoň jeden zo symbolov R^1 , R^2 a Q je odlišný od vodíka a/alebo keď A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M predstavuje tiež skupinu niektorého zo vzorcov M^2 až M^8 .



R^3 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo nižšiu alkenylskupinu, arylskupinu, heteroarylskupinu, cykloalkylskupinu alebo nižšiu alkylskupinu, ktorá je substituovaná arylskupinou, heteroarylskupinou alebo cykloalkylskupinou,

R^4 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu, arylskupinu, cykloalkylskupinu alebo nižšiu alkylskupinu, ktorá je substituovaná arylskupinou alebo cykloalkylskupinou,

R^5 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo, poprípade cez nižšiu alkylenskupinu viazanú, karboxyskupinu, skupinu COO -nižší alkyl, nižšiu alkanoylskupinu, hydroxyskupinu, nižšiu alkanoyloxy-skupinu, nižšiu alkoxyskupinu, aryl-nižšiu alkoxy-skupinu, skupinu vzorca $CONH_2$, $CONHCH_2CH_2OH$,

CONHOH, CONHOCH₃, CONHO-benzyl, CONHSO₂-nižší alkyl, CONHCH₂CH₂-aryl, CONH-cykloalkyl, CONHCH₂-heteroaryl, NH₂, NHCOO-nížší alkyl, NHCOO-nížší aralkyl, NHSO₃-H, (NHSO₂ alebo NHSO₃)-nižší alkyl, NH-nížší alkanoyl, NHCOCOOH, NHCOCOO-nížší alkyl, NH-cykloalkyl, NH-(3,4-dioxo-2-hydroxycyklobut-1-enyl), NH[2-nížší(alkoxy alebo alkenyloxy)-3,4-dioxocyklobut-1-enyl], NHCH₂-heteroaryl, NHCOCO-(aryl alebo nižší alkyl), NHCCH₂Cl, NHCCH₂O-aryl, NHCCH₂-aryl, NHC-(aryl alebo heteroaryl), NHPO₃(R⁹, R¹⁰), heteroaryl alebo skupinu vzorca CON(CH₂)₄₋₉, ktorá je poprípade prerušená kyslíkom alebo sírou a poprípade substituovaná až dvoma substituentami zvolenými zo súboru zahrnujúceho nižšiu alkylskupinu a skupinu vzorca COOH, COO-nížší alkyl, CH₂OH a CH₂O-benzyl,

R⁹ a R¹⁰ predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo fenylskupinu, pričom pokiaľ Q, R¹, R², R³ a R⁵ súčasne predstavujú atómy vodíka, R⁴ je odlišný od fenylskupiny,

N(R⁶) predstavuje benzylaminoskupinu alebo skupinu vzorca N(CH₂)₄₋₉, ktorá je poprípade prerušená kyslíkom alebo sírou a poprípade substituovaná v kruhu až dvoma substituentami zvolenými zo súboru zahrnujúceho nižšiu alkylskupinu a skupinu vzorca COOH, COO-nížší alkyl, CH₂OH a CH₂O-benzyl,

R⁷ a R⁸ predstavuje arylskupinu, heteroarylskupinu, cykloalkylskupinu alebo heterocyklylskupinu alebo

R⁸ predstavuje skupinu vzorca N(CH₂)₄₋₉, ktorá je poprípade substituovaná v kruhu až dvoma substituentami zvolenými zo súboru zahrnujúceho oxo, COO-nížší alkyl, (CH₂)₀₋₁OH, (CH₂)₀₋₁OCO-nížší alkyl, CONH₂,

CONH-nižší alkyl a CON(nižší alkyl)₂,

ako aj ich hydráty alebo solváty a fyziologicky vhodné soli týchto zlúčenín.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde

- X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , v ktorej je guanidínová skupina nechránená,
- Y predstavuje atóm vodíka,
- A predstavuje arylskupinu, heteroarylskupinu alebo heterocyklylskupinu,
- Q má hore uvedený význam a
- M predstavuje buď skupinu obecného vzorca M^1 , kde R^3 a R^4 majú hore uvedený význam, pričom keď Q, R^3 a R^5 súčasne predstavujú atómy vodíka, je symbol R^4 odlišný od vodíka a fenylskupiny a R^5 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylskupinu alebo, poprípade cez nižšiu alkyleneovú skupinu viazanú, karboxyskupinu, skupinu COO-nižší alkyl, nižšiu alkanoylskupinu, hydroxyskupinu, nižšiu alkanoyloxy-skupinu, aminoskupinu, skupinu NHCOO-nižší alkyl, $NHSO_3H$, ($NHSO_2$ alebo $NHSO_3$)-nižší alkyl, NH-nižší alkanoyl, $NHCOCOOH$, $NHCOCOO$ -nižší alkyl alebo $NHPO_3(R^9, R^{10})$, alebo keď je symbol Q odlišný od vodíka, potom
- M predstavuje tiež skupinu obecného vzorca M^2 , v ktorej zvyšok $N(R^6)$ predstavuje skupinu $N(CH_2)_{4-9}$, ktorá je poprípade v kruhu substituovaná karboxyskupinou alebo skupinou COO-nižší alkyl.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 , pričom keď aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (vo skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo keď Q je odlišný od vodíka a/alebo keď A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M predstavuje tiež skupinu obecného vzorca M^2 .

4. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^2 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 alebo M^2 .

5. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^5 alebo M^6 s tou podmienkou, že aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (ve skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo Q je odlišný od vodíka a/alebo A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu.

6. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Y predstavuje vodík, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^3 alebo M^7 s tou podmienkou, že aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (ve skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo Q je odlišný od vodíka a/alebo A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu.

7. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde Y a Q predstavujú atómy vodíka, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 a v prípade, že aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 (ve skupine obecného vzorca X^1) je odlišný od vodíka a/alebo A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M tiež predstavuje skupinu obecného vzorca M^2 .

8. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde Y predstavuje atóm vodíka, Q predstavuje nižší alkylskupinu substituovanú hydroxyskupinou, karboxyskupinou alebo skupinou COO-nižší alkyl, X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 a M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 alebo M^2 .

9. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde A predstavuje naftyl, metylchinolyl, metyltetrahydrochinolyl, metyl, pyridyl alebo fenyl, ktorý je substituovaný skupinou zvolenou zo súboru zahrnujúceho terc.butyl, trifluórmetyl, fenyl, cyklopentyl, karboxy, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, trifluórmetoxy, kyano, karbamoyl a tetrazolyl.

10. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Q predstavuje atóm vodíka, metylskupinu, karboxymetylskupinu, 2-hydroxyetylskupinu alebo skupinu vzorca $CH_2COOC_2H_5$.

11. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , T predstavuje metylénskupinu, jeden zo symbolov R^1 a R^2 predstavuje vodík a zvyšný predstavuje vodík alebo skupinu COO-(metyl, etyl, izobutyl alebo terc. butyl).

12. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde X predstavuje skupinu obecného vzorca X^1 , T predstavuje kyslík, jeden zo symbolov R^1 a R^2 predstavuje vodík a zvyšný predstavuje vodík alebo skupinu vzorca $COOC_2H_5$.

13. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde X predstavuje skupinu obecného vzorca X^2 a R^{11} a R^{21} predstavujú atómy vodíka.

14. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde M predstavuje skupinu obecného vzorca M^1 , R^3 predstavuje atóm vodíka, metyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl, alyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmetyl, cyklohexyl-

metyl, pyridylmetyl alebo benzyl, ktorý je poprípade substituovaný chlóróm alebo metoxyskupinou a R^4 predstavuje atóm vodíka, izopropyl, 2-butyl, izobutyl, fenyl, benzyl alebo cyklohexyl.

15. Zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 14, kde R^5 predstavuje skupinu obecného vzorca $(CH_2)_{0-2}R^{50}$, kde R^{50} predstavuje skupinu vzorca H, OH, $C(CH_3)_2OH$, $COCH_3$, $OCOCH_3$, $COO(H,CH_3)$ alebo C_2H_5 , $NHCOOCH_3$, $NHCOCH_3$, tetrazolyl, $CONH_2$, metyloxadiazolyl, OCH_3 , benzyloxy, morfolínokarbonyl, $CONHOCH_3$, $CONHO$ -benzyl, $CONHSO_2CH_3$, $CONHCH_2$ -pyridyl, $CONH$ -cyklopropyl, $CONHCH_2CH_2-C_6H_3(OH)_2$, $CONHCH_2CH_2OH$, $NHCOCOOH$, $NHCOCOOCH_3$, $NHCOCOOC_2H_5$, $NHSO_3H$, $NHSO_2CH_3$, $NHCOO$ -benzyl, $NHCOCH_2Cl$, $NHCOCH_2OC_6H_5$, $NHCOCOC_6H_5$, $NHCOCOCH_3$, $NHCO$ -pyridyl, $NHCO$ -pyridyl-N-oxid, $NHCO$ -pyrazinyl, $NHCOCH_2C_6H_3(OH)_2$, $NHPO(OC_6H_5)_2$, $NHPO(OC_2H_5)_2$, NH -(3,4-dioxo- 2-hydroxycyklobut-1-enyl) alebo NH -(2-alyloxy-3,4-dioxo- cyklobut-1-enyl).

16. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde M predstavuje skupinu obecného vzorca M^2 a $N(R^6)$ predstavuje hexametylénimino-skupinu.

17. Zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 2, zvolené zo súbora zahrnujúceho

N-[N4-[[(S) -1-(amidino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-cyklopropylglycín,

(S) -[[3-[[(S) -1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-karbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovú kyselinu a

(S) -3-[[(S) -1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-karbamoyl]-2-(4-trifluórmetylfenylsulfonylamino)propionyl-

cyklopropylamino]octovú kyselinu.

18. Zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 2 zvolené zo súboru zahrnujúceho

(S)-N4-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl]-N1-karboxymetyl-N1-cyklopentyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-sukcínamid,

[(S)-3-[(S)-2-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]propylamino-octovú kyselinu,

N-[N4-[(S)-1-(amino-3-piperidiny]metyl]-N2-(2-naftylsulfonyl)-L-asparaginy]l]-N-(o-chlórbenzyl)glycín,

[2-[(S)-3-[(S)-1-aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-sulfonylamino)propionyl]butylamino]etyl]oxamovú kyselinu,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetyl]-N1-butyl-2-(naftalén-2-sulfonylamino)-N1-(2-sulfonylaminoetyl)sukcínamid a

[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl]piperidín-3-ylmetylkarbamoyl]-2-(4-t-butylfenylsulfonylamino)propionylcyklopropylamino]octovú kyselinu.

19. Zlúčeniny podľa nároku 1, zvolené zo súboru zahrnujúceho

3-[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl]piperidín-3-ylkarbamoyl]-2-(4-karbamoylfenylsulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]propiónovú kyselinu,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(pyrazín-2-ylkarbonylamino)etyl]sukcínamid a

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-N1-[2-(3,4-dihydroxyfenyl)etylkarbamoylmetyl]-2-(naftalén-2-ylsulfonylamino)sukcínamid.

20. Zlúčeniny podľa nároku 1, zvolené zo súboru zahrnujúceho

2-[(S)-2-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-karbamoyl]-1-[cyklopropyl(2-etoxykarbonyletyl)karbamoyl]etylsulfamoyl]benzoovú kyselinu,

3-[[[(S)-3-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylkarbamoyl]-2-(4-kyanofenylsulfonylamino)propionyl]cyklopropyl-amino]propiónovú kyselinu,

(S)-N(4)-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetyl]-N(1)-cyklopropyl-N(1)-[2-(tetrazol-5-yl)etyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonyl)sukcínamid,

etylester [[[(S)-3-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-yl-metylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonyl)propionyl]cyklopropylamino]octovej kyseliny,

[[[(S)-3-[4-(aminoiminometyl)morfolín-2-ylmetylkarbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonyl)propionyl]cyklopropylamino]-octovú kyselinu,

2-[[[(S)-3-[[[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl-karbamoyl]-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)propionyl]cyklopropylamino]etylsulfamovú kyselinu,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-(2-chlóracetylaminoetyl)-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-(2-fenoxyacetylaminoetyl)sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(2-oxo-2-fenylacetylamino)etyl]sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(2-oxo-propionylamino)etyl]sukcínamid,

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-(naftalén-2-yl-sulfonylamino)-N1-[2-(pyridín-3-ylkarbonylamino)etyl]sukcínimid a

(S)-N4-[(S)-1-(aminoiminometyl)piperidín-3-ylmetyl]-N1-cyklopropyl-2-naftalén-2-ylsulfonylamino-N1-[2-(1-oxynikotinoylamino)etyl]sukcínamid.

21. Zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 20 pre použitie ako liečivá, najmä ako inhibitory agregácie krvných doštičiek, vyvolané trombínom a koagulácia fibrinogénu v krvnej plazme.

22. Spôsob výroby zlúčenín podľa niektorého z nárokov 1 až 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa

a) kyselina obecného vzorca II

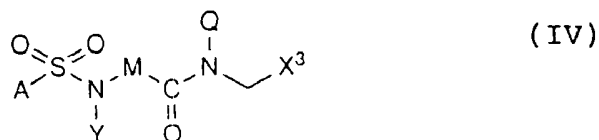


nechá reagovať s amínom obecného vzorca III

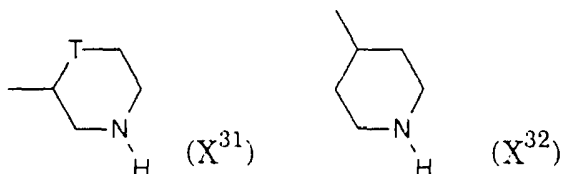


alebo s jeho soľou pri súčasnej intermediárnej ochrane funkčných skupín obsiahnutých vo skupinách obecného vzorca A, Y a M (vo zlúčenine obecného vzorca II) a Q (vo zlúčenine obecného vzorca III) alebo že sa

b) amín obecného vzorca IV



kde X^3 predstavuje skupinu obecného vzorca X^{31} alebo X^{32}



nechá reagovať s amidinačným činidlom a

c) a poprípadе sa obmení reaktívna skupina prítomná vo skupine obecného vzorca M alebo Q zlúčeniny obecného vzorca I a

d) poprípadе sa zlúčenina obecného vzorca I prevedie na

svju fyziologicky vhodnú soľ alebo sa soľ obecného vzorca I prevedie na voľnú kyselinu alebo bázu.

23. Farmaceutické prípravky, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ako účinnú zložku obsahujú zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 20.

24. Použitie zlúčenín podľa niektorého z nárokov 1 až 20 pre výrobu liečiv určených k liečbe alebo profylaxii chorôb, ktoré sú vyvolané agregáciou krvných doštičiek indukovanú trombínom alebo koaguláciou fibrinogénu v krvnej plazme.

25. Zlúčeniny obecného vzorca III podľa nároku 22, kde X predstavuje skupinu X^1 a aspoň jeden zo symbolov R^1 , R^2 a Q je odlišný od vodíka alebo kde X predstavuje skupinu X^2 , ako aj zlúčeniny obecného vzorca IV podľa nároku 22, kde M predstavuje skupinu M^1 , alebo keď X^3 znamená skupinu X^{32} , alebo keď X^3 znamená skupinu X^{31} a súčasne je symbol Q odlišný od vodíka a/alebo keď A predstavuje alkylskupinu alebo cykloalkylskupinu, potom M tiež predstavuje niektorú zo skupín M^2 až M^8 .