

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9300286 B**

(12)

PATENT S SPREMENJENIMI ZAHTEVKI

*

* V tem dokumentu so objavljeni spremenjeni zahtevki patenta **9300286 A**.

Zahtevki so bili spremenjeni na podlagi ugotovitvene odločbe, izdane po drugi točki 73. člena Zakona o industrijski lastnini.

(21) Številka prijave: **9300286**

(51) MPK: **C07C 229/48**, C07C 271/24,
A61K 31/215, A61K 31/195,
A61K 31/19

(22) Datum prijave: **28.05.1993**

(46) Datum objave spremenjenih zahtevkov:
31.12.2001

(30) Prednostna pravica:
29.05.1992 DE 4217776.6;
27.01.1993 DE 4302155.7

(45) Datum objave patenta (9300286 A):
31.12.1993

(72) Izumitelji: **Mittendorf Joachim, D-5600 Wuppertal 1, DE;**
Kunisch Franz, D 5068 Odenthal, DE;
Matzke Michael, D 5600 Wuppertal 1, DE;
Militzer Hans-Christian, D 5060 Bergisch Gladbach 2, DE;
Endermann Rainer, D 5600 Wuppertal 1, DE;
Metzger Karl Georg, D 5600 Wuppertal 1, DE;
Bremm Klaus-Dieter, D 5600 Wuppertal 1, DE;
Plempel Manfred, D 5657 Haan 1, DE

(73) Nosilec: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, D-5090 Leverkusen 1, DE**

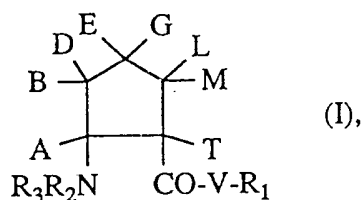
(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **CIKLOPENTAN- IN -PENTEN-BETA-AMINO KISLINE**

SI 9300286 B

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Ciklopentan- in -penten- β -amino kisline s splošno formulo (I)

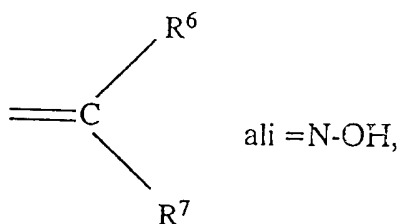


v kateri so

A, B, D, E, G, L, M in T enaki ali različni in pod pogojem, da vsaj eden od prej navedenih substituentov ni vodik, ali da stojijo za vodik, halogen, benzil, hidroksi ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru substituiran 1- do 2-krat enako ali različno s halogenom, hidroksi, fenilom, benziloksi, karboksi ali z nerazvejanim ali razvejanim alkoksi, acilom ali alkoksikarbonilom, z vsakokrat do 6 ogljikovimi atomi ali s skupino s formulo $-NR^4R^5$, kjer sta

R^4 in R^5 enaka ali različna in pomenita vodik, fenil ali nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi,

ali vsakokrat B in D, E in G, ali L in M stojijo skupaj za ostanek s formulo



kjer sta

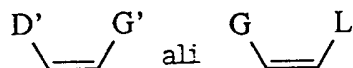
R^6 in R^7 enaka ali različna in pomenita vodik, halogen ali nerazvejan ali razvejan alkil, alkoksi ali oksiacil z vsakokrat do 8 ogljikovimi atomi, benzil ali fenil,

ali

E in G in/ali B in D stojijo skupaj za ostanek s formulo =O ali =S,

ali

B, D, E in G ali E, G, L in M vsakokrat skupaj tvorijo ostanek s formulo



kjer imata

D' in G' zgoraj navedeni pomen od D in G, toda ne pomenita istočasno vodik in imata

G in L zgoraj navedeni pomen,

R² stoji za vodik ali

za v peptidni kemiji običajno amino zaščitno skupino, ali

stoji za nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru 1- do 2-krat enako ali različno substituiran s hidroksi, formilom ali z nerazvejanim ali razvejanim acilom z do 6 ogljikovimi atomi, ali s fenilom ali benzoilom, ki so v danem primeru do 2-krat enako ali različno substituirani s halogenom, nitro, ciano, ali z nerazvejanim ali razvejanim alkilom z do 6 ogljikovimi atomi,

ali

stoji za nerazvejan ali razvejan acil z do 8 ogljikovimi atomi,

ali

stoji za benzoil, ki je v danem primeru substituiran, kot je opisano zgoraj,

ali

stoji za skupino s formulo -SO₂R⁸,

kjer

R⁸ pomeni nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi, benzil ali fenil, pri čemer sta oba zadnje imenovana ostanka v danem primeru do 3-krat enako ali različno substituirani s halogenom, hidroksi, nitro, ciano, trifluormetilom, trifluormetoksi ali z nerazvejanim ali razvejanim alkilom, alkoksi ali alkoksikarbonilom, z vsakokrat do 6 ogljikovimi atomi, karboksi, ali z zgoraj uvedeno skupino -NR⁴R⁵,

kjer imata

R⁴ in R⁵ zgoraj navedeni pomen,

ali stoji za fenil, ki je v danem primeru do 3-krat enako ali različno substituiran s halogenom, hidroksi, nitro, trifluormetilom, trifluormetoksi,

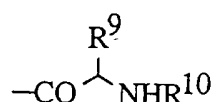
nerazvejanim ali razvejanim alkilom, acilom, alkoksi ali alkoksikarbonilom, za vsakokrat do 6 ogljikovimi atomi ali s skupino s formulo $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ali $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

kjer imajo

R^4 , R^5 in R^8 zgoraj navedeni pomen,

ali

stoji za aminokislinski ostanek s formulo



kjer

R^9 pomeni cikloalkil s 3 do 8 ogljikovimi atomi ali aril s 6 do 10 ogljikovimi atomi ali vodik, ali

pomeni nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi,

pri čemer je alkil v danem primeru substituiran s ciano, metiltio, hidroksi, merkpto, gvanidil ali s skupino s formulo $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ali $\text{R}^{13}-\text{OC}-$,

kjer

R^{11} in R^{12} stojita neodvisno drug od drugega za vodik, nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi ali fenil,

in

R^{13} pomeni hidroksi, benziloksi, alkoksi z do 6 ogljikovimi atomi ali zgoraj uvedeno skupino $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

ali je alkil v danem primeru substituiran s cikloalkilom s 3 do 8 ogljikovimi atomi ali z arilom s 6 do 10 ogljikovimi atomi, ki je po svoji strani substituiran s hidroksi, halogenom, nitro, alkoksi z do 8 ogljikovimi atomi ali s skupino $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

kjer imata

R^{11} in R^{12} zgoraj navedeni pomen,

in

R^{10} pomeni vodik ali v peptidni kemiji običajno amino zaščitno skupino,

R^3 stoji za vodik ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru substituiran s fenilom,

ali

R^2 in R^3 stojita skupaj za ostanek s formulo $=\text{CHR}^{14}$,

kjer

R^{14} pomeni vodik ali ali nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru substituiran s halogenom, hidroksi, fenilom, karboksi ali z nerazvejanim ali razvejanim alkoksi ali alkoksikarbonilom, z vsakokrat do 6 ogljikovimi atomi,

V stoji za kisikov ali žveplov atom ali za -NH-skupino,

R^1 stoji za vodik ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 8 ogljikovimi atomi ali fenil, pri čemer sta zadnja v danem primeru do 3-krat enako ali različno substituirana s hidroksi, halogenom, nitro, ciano, karboksi, trifluormetilom, trifluormetoksi, z nerazvejanim ali razvejanim alkoksi, v primeru fenila tudi z alkilom, acilom ali alkoksikarbonilom z vsakokrat do 6 ogljikovimi atomi, ali s skupino s formulo $-NR^4R^5$ ali $-SO_2R^8$, kjer imajo

R^4 , R^5 in R^8 zgoraj navedeni pomen,

ali za primer, da V stoji za -NH-skupino,

R^1 stoji za skupino s formulo $-SO_2R^8$, kjer ima

R^8 zgoraj navedeni pomen, pod pogojem, da

v primeru, da V stoji za kisikov atom,

T ni enak metilu, etilu, benzilu ali hidroksilu,

R^1 ni enak metilu ali etilu, in

M in L nista enaka $-CH_2-COOH$.

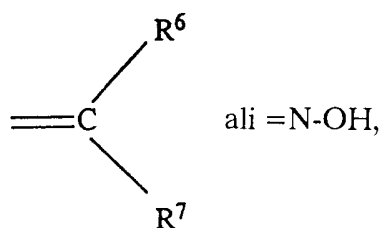
2. Ciklopentan- in -penten- β -amino kisline s splošno formulo (I) po zahtevku 1, označene s tem, da

so A, B, D, E, G, L, M in T enaki ali različni in pod pogojem, da vsaj eden od preje navedenih substituentov ni vodik, ali stojijo za vodik, halogen, benzil, hidroksi ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru 1-krat do 2-krat enako ali različno substituiran s halogenom, hidroksi, benziloksi, z nerazvejanim ali razvejanim alkoksi, acilom ali alkoksikarbonilom z vsakokrat do 4 ogljikovimi atomi ali s skupino s formulo $-NR^4R^5$,

kjer sta

R^4 in R^5 enaka ali različna in pomenita vodik ali nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi,

ali vsakokrat B in D, E in G ali L in M stojijo skupaj za ostanek s formulo



kjer

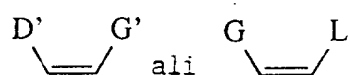
sta R^6 in R^7 enaka ali različna in pomenita vodik, fluor, klor, brom ali nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi, benzil ali fenil,

ali

E in G in/ali B in D stojijo skupaj za ostanek s formulo $=\text{O}$ ali $=\text{S}$,

ali

B, D, E in G ali E, G, L in M vsakokrat skupaj tvorijo ostanek s formulo



kjer imata

D' in G' zgoraj navedeni pomen od D in G, toda istočasno ne stojita za vodik, in imata

G in L zgoraj navedeni pomen,

R^2 stoji za vodik ali

za Boc, benzil, benziloksi karbonil, aliloksi karbonil ali 9-fluorenilmetiloksi karbonil (Fmoc), ali

stoji za nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru substituiran s hidroksi, formilom ali z nerazvejanim ali razvejanim acilom z do 4 ogljikovimi atomi, ali s fenilom ali benzoilom, ki so v danem primeru substituirani s halogenom, nitro, ciano ali z nerazvejanim ali razvejanim alkilom z do 4 ogljikovimi atomi,

ali

stoji za nerazvejan ali razvejan acil z do 6 ogljikovimi atomi ali za benzoil, ki je v danem primeru substituiran, kot je opisano zgoraj,

ali

stoji za skupino s formulo $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

kjer

R^8 pomeni nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi, fenil ali benzil, pri čemer je zadnji v danem primeru do 2-krat enako ali različno substituiran s halogenom, hidroksi, nitro, ciano, trifluor-

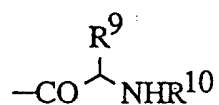
metilom, trifluormetoksi ali z nerazvejanim ali razvejanim alkilom ali alkoksi z vsakokrat do 4 ogljikovimi atomi, ali z zgoraj uvedeno skupino s formulo $-NR^4R^5$,

kjer

imata R^4 in R^5 zgoraj navedeni pomen,
ali stoji za fenil, ki je v danem primeru do 2-krat enako ali različno substituiran s halogenom, hidroksi, nitro, trifluormetilom, trifluormetoksi, nerazvejanim ali razvejanim alkilom, acilom, alkoksi ali alkoksikarbonilom, z vsakokrat do 4 ogljikovimi atomi, ali s skupino s formulo $-NR^6R^7$ ali $-SO_2R^8$,

kjer

imajo R^6 , R^7 in R^8 zgoraj navedeni pomen,
ali
stoji za aminokislinski ostanek s formulo



kjer

R^9 pomeni vodik, nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi ali benzil,

in

R^{10} pomeni vodik, benziloksikarbonil, terc.butiloksi-karbonil ali Fmoc,

R^3 stoji za vodik ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi ali benzil,

ali

R^2 in R^3 stojita skupaj za ostanek s formulo $=CHR^{14}$,

kjer

R^{14} pomeni vodik ali nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi, ki je v danem primeru substituiran s halogenom, hidroksi, ali z nerazvejanim ali razvejanim alkoksi ali alkoksikarbonilom z vsakokrat do 4 ogljikovimi atomi,

V stoji za kisikov ali žveplov atom ali za $-NH$ -skupino,

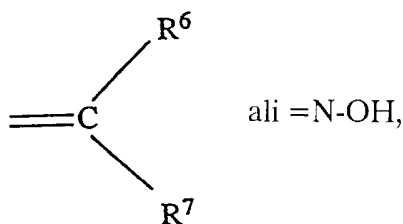
R^1 stoji za vodik ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 6 ogljikovimi atomi, ali fenil, pri čemer so zadnji v danem primeru do 2-krat enako ali različno substituiran s hidroksi, halogenom, nitro, ciano, trifluormetilom, trifluormetoksi, z nerazvejanim ali razvejanim alkoksi, acilom ali alkoksikarbonilom z vsakokrat do 4 ogljikovimi atomi, ali s skupino s formulo $-NR^4R^5$ ali $-SO_2R^8$,

kjer imajo

R^4 , R^5 in R^8 zgoraj navedeni pomen,
ali v primeru, da V stoji za -NH-skupino,

R^1 stoji za skupino s formulo $-SO_2R^8$,
kjer ima
 R^8 zgoraj naveden pomen.

3. Ciklopentan- in -penten- β -amino kisline s splošno formulo (I) po zahtevku 1, označene s tem, da
so A, B, D, E, G, L, M in T enaki ali različni in pod pogojem, da vsaj eden od
prej navedenih substituentov ni vodik, stojijo za vodik, fluor, klor, brom, benzil, hidroksi, ali
stojijo za nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi, ki je v danem
primeru 1-krat ali 2-krat enako ali različno substituiran s hidroksi ali
benziloksi, ali
stojijo vsakokrat B in D, E in G ali L in M skupaj za ostanek s formulo

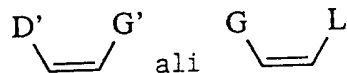


kjer sta

R^6 in R^7 enaka ali različna in pomenita vodik, fluor, klor, brom ali nerazvejan
ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi ali fenil, ali

E in G in/ali B in D stojijo skupaj za ostanek s formulo $=O$ ali $=S$,
ali

B, D, E in G ali E, G, L in M vsakokrat skupaj tvorijo ostanek s formulo



kjer imata

D' in G' zgoraj navedeni pomen od D in G, toda istočasno ne stojita za vodik,
sta

G in L enaka ali različna in pomenita vodik ali metil,

R^2 stoji za vodik, aliloksikarbonil, benzil, Boc ali Fmoc, ali za nerazvejan
ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi, ali

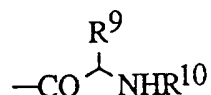
stoji za nerazvejan ali razvejan acil z do 4 ogljikovimi atomi ali za skupino s
formulo $-SO_2R^8$,

kjer

R^8 pomeni nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi, fenil ali benzil, pri čemer sta zadnja v danem primeru substituirana s hidroksi, fluorom, klorom, bromom, nitro, ciano, metilom, etilom ali metoksi,

ali

stoji za aminokislinski ostanek s formulo



kjer

R^9 pomeni vodik, nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi ali benzil,

in

R^{10} pomeni vodik, terc.butoksikarbonil ali Fmoc,

R^3 stoji za vodik ali

za nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi,

ali

R^2 in R^3 stojita skupaj za ostanek s formulo $=\text{CHR}^{14}$,

kjer

R^{14} pomeni vodik ali nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi,

V stoji za kisikov ali žveplov atom ali za -NH-skupino,

R^1 stoji za vodik ali za nerazvejan ali razvejan alkil z do 4 ogljikovimi atomi ali fenil, pri čemer sta zadnja v danem primeru substituirana s fluorom, klorom, bromom, nitro, ciano, metoksi, etoksi ali s skupino s formulo $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ali $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

kjer sta

R^4 in R^5 enaka ali različna in pomenita vodik, metil ali etil,

in ima

R^8 zgoraj navedeni pomen,

ali v primeru, da V stoji za -NH-skupino,

R^1 stoji za skupino s formulo $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

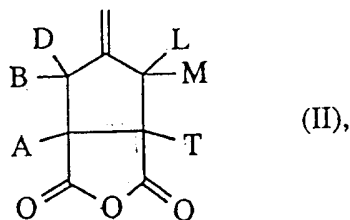
kjer ima

R^8 zgoraj navedeni pomen.

4. Ciklopentan- in -penten- β -amino kisline s splošno formulo (I) po zahtevkih 1 do 3, označene s tem, da obstajajo v izomerni obliki kot kislinske adicijske soli ali kompleksi kovinskih soli.

5. Postopek za pripravo spojin s splošno formulo (I) po zahtevkih 1 do 4, označen s tem, da

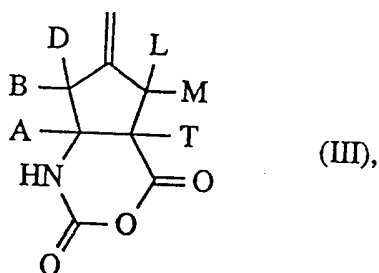
[A] spojine s splošno formulo (II)



v kateri imajo

A, B, D, L, M in T zgoraj navedeni pomen,

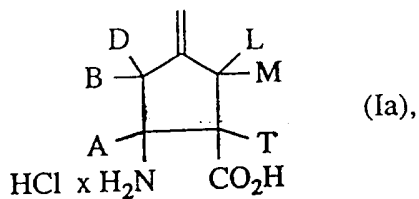
v organskih topilih, prednostno dioksanu, presnovimo najprej z (C_1 - C_3)-trialkilsililazidi, takoj nato z etri, v prisotnosti vode, v spojine s splošno formulo (III)



v kateri imajo

A, B, D, L, M in T zgoraj navedeni pomen,

in v naslednjem koraku presnovimo s kislinami, prednostno solno kislino, ob odprtju obroča v spojine s splošno formulo (Ia)



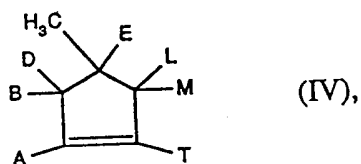
v kateri imajo

A, B, D, L, M in T zgoraj navedeni pomen,

in v danem primeru sledi takoj nato eliminacija s kislinami, prednostno solno kislino,

ali

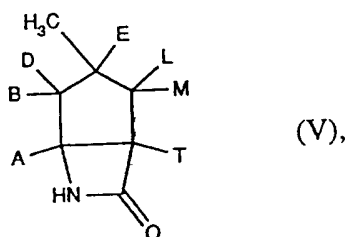
[B] pretvorimo spojine s splošno formulo (IV)



v kateri imajo

A, B, D, E, L, M in T zgoraj navedeni pomen,

s presnovitvijo s klorsulfonilizocianatom, najprej v spojine s splošno formulo (V)



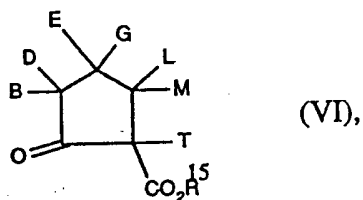
v kateri imajo

A, B, D, E, L, M in T zgoraj navedeni pomen,

in takoj nato sprostimo s kislinami, prednostno s solno kislino, ob odprtju obroča, aminosko- in karboksi funkcionalno skupino,

ali

[C] pretvorimo spojine s splošno formulo (VI)



v kateri

imajo B, D, E, G, L, M in T zgoraj navedeni pomen,
in

R^{15} stoji za C_1 - C_4 -alkil,

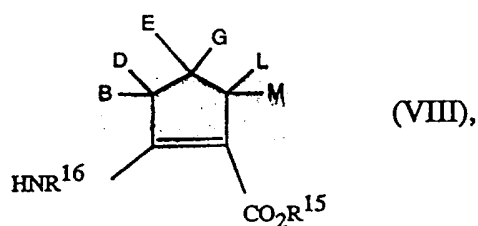
s presnovitvijo z amini s splošno formulo (VII)



v kateri

R^{16} stoji za benzil, ki je v danem primeru substituiran s halogenom, NO_2 , ciano ali C_1 - C_4 -alkilom, ali stoji za ostanek s formulo $-CH(C_6H_4-pOCH_3)_2$,

v organskih topilih, v danem primeru v prisotnosti baze, v spojine s splošno formulo (VIII)



v kateri

imajo B, D, E, G, L, M, R^{15} in R^{16} zgoraj navedeni pomen, in takoj nato z dvakratnim hidrogeniranjem najprej reduciramo dvojno vez, takoj nato sprostimo amino funkcionalno skupino in v zadnjem koraku ester karboksilne kisline umilimo s kislinami,

in načelno substituent A - T, v danem primeru pod predvklopitvenim blokiranjem aminofunkcionalne skupine; derivatiziramo s presnovitvijo zaščitnih skupin po običajnih postopkih, npr. z oksidacijo, redukcijo ali alkiliranjem,

in v primeru kislin, estre umilimo po običajnih postopkih

in v primeru za V in R¹ zgoraj uvedenih drugih definicij, derivatiziramo prav tako po običajnih postopkih, kot je npr. amidiranje, sulfoniranje ali sulfoamidiranje, v danem primeru v prisotnosti pomagala, kot so katalizatorji in dehidratizacijska sredstva, izhajajoč iz ustreznih karboksilnih kislin, v danem primeru pod predvklopitveno aktivacijo,

in v primeru čistih enantiomerov izvedemo ločitev racemata.

6. Spojine s splošno formulo (I) po zahtevkih 1 do 4, označene s tem, da jih uporabljamo pri zdravljenju bolezni.
7. Uporaba spojin s formulo (I) po zahtevkih 1 do 4 za pripravo zdravil.
8. Zdravilo označeno s tem, da vsebuje ciklopentan- in -penten- β -amino kisline s splošno formulo (I) po zahtevkih 1 do 4.