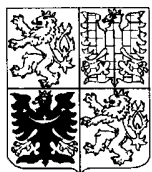


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.12.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/033159**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/22406**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/25611**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2115

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 239/72	C 07 D 215/36
C 07 D 207/273	C 07 D 215/38
C 07 D 213/22	A 61 K 31/40
C 07 D 213/26	A 61 K 31/41
C 07 D 217/22	A 61 K 31/435
C 07 D 215/12	A 61 K 31/44
C 07 D 215/16	A 61 K 31/47
C 07 D 215/20	A 61 K 31/475
	A 61 K 31/495

(71) Přihlašovatel:

RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS
INC., Collegeville, PA, US;

(72) Původce:

Choi-Sledeski Yong Mi, Collegeville, PA, US;
Pauls Henry W., Collegeville, PA, US;
Barton Jeffrey N., Philadelphia, PA, US;
Ewing William R., Downingtown, PA, US;
Green Daniel M., Ambler, PA, US;
Becker Michael R., Norristown, PA, US;

(74) Zástupce:

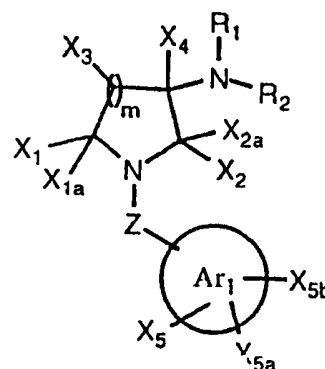
Kalenský Petr Dr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonové nebo sulfonylaminové N-
(heteroaralkyl)-azaheterocyklylamidové
sloučeniny**

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I vykazuje farmakologickou účinnost a v souladu s touto skutečností se přidává do farmaceutických prostředků a používá se při léčbě pacientů trpících určitými zdravotními poruchami. Konkrétněji je tato sloučenina inhibítozem aktivity faktoru Xa. Tento vynález se zaměřuje na sloučeninu obecného vzorce I, prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I a jejich použití určené pro pacienta trpícího fyziologickými stavy nebo vystaveného fyziologickým stavům, které lze zlepšit podáním inhibitoru aktivity faktoru Xa.



(I)

Sulfonové nebo sulfonylaminové N-(heteroaralkyl)-azaheterocyklylamidové sloučeniny

Oblast techniky

Sloučenina obecného vzorce I vykazuje použitelnou farmakologickou účinnost a v souladu s tím se zahrnuje do farmaceutických prostředků a užívá se při léčbě nemocných trpících určitými zdravotními poruchami. Konkrétněji je tato sloučenina inhibitorem faktoru Xa. Tento vynález se zaměřuje na sloučeninu obecného vzorce I, směsi obsahující sloučeninu obecného vzorce I a jejich použití sloužící při léčbě nemocného trpícího stavu nebo vystaveného stavům, které lze zlepšit podáváním inhibitoru faktoru Xa.

Dosavadní stav techniky

Faktor Xa je konečným enzymem koagulační kaskády. Volný faktor Xa i faktor Xa vázaný v protrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, vápník a fosfolipid) se inhibují sloučeninou obecného vzorce I. Inhibice faktoru Xa se dosáhne přímou tvorbou komplexu mezi inhibitorem a enzymem a proto nezávisí na plazmatickém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice faktoru Xa se dosahuje podáváním sloučenin buď perorálně, nepřetržitou intravenózní infuzí, intravenózním podáním bolusu nebo kteroukoliv parenterální cestou tak, aby se dosáhlo žádaného účinku prevence vytváření trombinu z protrombinu indukovaného faktorem Xa.

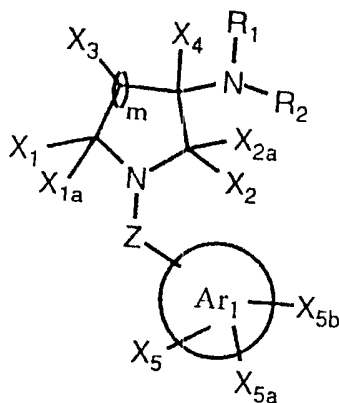
Antikoagulační terapie se indikuje pro léčbu a profylaxi řady trombotických stavů venózního i arteriálního cévního systému. V arteriálním systému abnormální vytváření trombu primárně souvisí s artériemi srdečního, mozkového

a periferního cévního systému. Onemocnění spojená s trombotickou okluzí těchto cév zahrnují v podstatě akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní anginu pectoris, tromboembolii, akutní uzavření cévy spojené s trombolytickou léčbou a perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA), přechodné ischemické ataky, mrtvici, intermitentní klaudikaci a zavedení bypassu koronárních (CABG) nebo periferních artérií. Chronická antikoagulační léčba může být též prospěšná při prevenci zúžení světlého průřezu (restenózy), která často nastává po PTCA a CABG a při udržování vaskulární průchodnosti u nemocných na dlouhodobé hemodialýze. Vzhledem k venóznímu cévnímu systému nastává patologické vytváření trombů často v žilách dolních končetin po chirurgických zákrocích na břichu, kolenu a kyčli (hluboká žilní trombóza, DVT). Hluboká žilní trombóza dále predisponuje pacienta k vysokému riziku plicní tromboembolie. Systémová disseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) obvykle nastává v obou vaskulárních systémech během septického šoku, určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav se charakterizuje rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plazmatických inhibitorů vedoucí k vytváření sraženin krve ohrožujících život v celé mikrovaskulatuře několika orgánových systémů. Výše diskutované indikace zahrnují některé, i když ne všechny, možné klinické situace, při kterých je oprávněná antikoagulační léčba. Ti, kteří mají zkušenost v oboru, si jsou dobře vědomi okolností vyžadujících buď akutní či chronickou profylaktickou antikoagulační léčbu.

Podstata vynálezu

Tento vynález se zaměřuje na farmaceutické využití sloučeniny obecného vzorce I pro léčbu nemocného trpícího fyziologickou poruchou, kterou lze modulovat inhibicí fakto-

ru Xa, kde obecný vzorec I je



(I)

Ar_1

je bicyklická heteroarylová skupina obsahující alespoň jeden atom dusíku ve svém distálním kruhu s proximálním kruhem připojeným pomocí Z,

Z je alkylenylová skupina,

R_1 je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, skupina $R'O(CH_2)_x-$, $R'O_2C(CH_2)_x-$, $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x-$ nebo $Y^1Y^2N(CH_2)_x$,

R' je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina,

R_2 je skupina $R_3S(O)_p-$ nebo $R_3R_4NS(O)_p$,

R_3 je případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina, případně substi-

tuovaná heterocyklylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, případně substituovaná aralkenylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkenylová skupina nebo R_1 a R_3 společně se zbytkem $-N-S(O)_p-$ nebo $-N-S(O)_p-NR_4-$, pomocí kterých jsou R_1 a R_3 připojeny, vytvářejí pětičlennou nebo sedmičlennou případně substituovanou heterocyklylovou skupinu a

R_4 je případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina nebo případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo R_3 a R_4 společně s dusíkem, ke kterému jsou R_3 a R_4 připojeny, vytvářejí případně substituovanou čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu,

X_1 a X_{1a} se nezávisle volí ze souboru atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina anebo X_1 a X_{1a} představují společně oxoskupinu,

X_2 a X_{2a} jsou atom vodíku anebo společně vytvářejí oxoskupinu,

X_3 je atom vodíku, hydroxylová skupina, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná ary-

lová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo X_3 a jeden z X_1 a X_{1a} vytvářejí společně čtyřčlennou až sedmičlennou cykloalkylovou skupinu,

X_4 je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo hydroxyalkylová skupina,

X_5 , X_{5a} a X_{5b} se nezávisle na sobě volí ze souboru atom vodíku, skupina R_5R_6N- , skupina (hydroxy, alkoxy nebo amino)HN-, R_7O- , R_5R_6NCO- , $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina nebo $R_8(O)C(CH_2)_q-$ a jeden z X_5 , X_{5a} a X_{5b} je atom vodíku, hydroxylová skupina nebo skupina (atom vodíku, případně substituovaný nižší alkyl, hydroxy, alkoxy nebo amino)HN-, která substituuje distální kruh (Ar_1) v poloze alfa k jejímu dusíku,

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo Y^1 a Y^2 společně s dusíkem, kterým jsou tyto substituenty připojené, vytvářejí čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo případně substituovaná nižší alkylová skupina nebo jeden z R_5 a R_6 je atom vodíku a druhý z R_5 a R_6 je skupina $R_8(O)CCH_2-$ nebo nižší acylová skupina,

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

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

m je 0, 1, 2 nebo 3,

p je 1 nebo 2,

q je 0 nebo 1 a

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

takové použití farmaceuticky přijatelné soli, jejího N-oxidu, hydrátu či solvátu.

Následuje podrobný popis vynálezu.

V textu výše i v celém popisu vynálezu mají následující pojmy následující významy, pokud není uvedeno jinak.

Definice

Pojem "pacient" zahrnuje člověka i jiné savce.

"Alkylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může být přímá či rozvětvená a může mít zhruba 1 až 20 atomů uhlíku v řetězci. Preferované alkylové skupiny mají 1 až 12 atomů uhlíku v řetězci. Rozvětvený řetězec znamená, že se k lineárnímu alkylovému řetězci připojuje jedna či více nižších alkylových skupin, jako je methylová

skupina, ethylová skupina či propylová skupina.

Pojem "nižší alkylová skupina" znamená zhruba 1 až 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být přímý či rozvětvený. Alkylová skupina může být substituována jedním či více "substituenty alkylové skupiny", které mohou být stejné či různé a mohou zahrnovat atom halogenu, cykloalkylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aralkyloxykarbonylovou skupinu, heteroaralkyloxykarbonylovou skupinu nebo skupinu $R_9R_{10}NCO-$, ve které R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aryllová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina anebo Y_1 a Y_2 společně s atomem dusíku, kterými jsou substituenty R_9 a R_{10} připojeny, vytvářejí čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu. Příklady alkylových skupin zahrnují metylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, cyklopropylmetylovou skupinu, cyklopentylmetylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, 3-pentylovou skupinu, methoxyethylovou skupinu, karboxymetylovou skupinu, methoxykarbonylethylovou skupinu, benzyloxykarbonylmetylovou skupinu, pyridylmethoxykarbonylmetylovou skupinu.

"Cykloalkylová skupina" znamená nearomatický monocyklický či multicyklický kruhový systém o zhruba 3 až 10 atomech uhlíku. Příklady cykloalkylových kruhů zahrnují cyklopentylový kruh, fluorcyklopentylový kruh, cyklohexylový kruh a cykloheptylový kruh. Cykloalkylová skupina může být případně částečně nenasycená nebo může být případně substituována

vaná jedním či více atomy halogenu, methylenovou skupinou ($H_2C=$), alkylovou skupinou, kondenzovanou arylovou skupinou či kondenzovanou heteroarylovou skupinou. Příklady multicyklických cykloalkylových kruhů zahrnují 1-dekalinový kruh, adaman-(1- nebo 2-)ylový kruh a norbornylový kruh.

Pojem "heterocyklylová skupina" znamená nearomatický monocyklický či multicyklický kruhový systém o zhruba 3 až 10 atomech kruhu. Preferované kruhy zahrnují 5 až 6 atomů kruhu, kde jeden z atomů kruhu je atom kyslíku, dusíku či síry. Heterocyklylová skupina může být částečně nenasycená nebo může být substituovaná jednou či více alkylovou skupinou, atomem halogenu, arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, kondenzovanou arylovou skupinou či kondenzovanou heteroarylovou skupinou. Příklady monocyklických kruhů zahrnují pyrrolidylový kruh, piperidylový kruh, tetrahydrofuranylový kruh, tetrahydrothienylový kruh a tetrahydrothiopyranylový kruh. Sirný či dusíkatý zbytek heterocyklylové skupiny může být též případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid.

Pojem "arylová skupina" znamená šestičlenný až desetičlenný aromatický monocyklický či multicyklický uhlovodíkový kruhový systém. Příklad arylové skupiny zahrnuje fenylovou či naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu či naftylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty arylové skupiny, které mohou být stejné či rozdílné, kde "substituent arylové skupiny" zahrnuje atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, aralkylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, aralkoxy skupinu, acylovou skupinu, aroylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovou

skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aryloxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, heteroaryl-sulfonylovou skupinu, alkylsulfinylovou skupinu, arylsulfinylovou skupinu, heteroaryl-sulfinylovou skupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, heteroarylthioskupinu, aralkylthioskupinu, heteroaralkylthioskupinu, kondenzovanou cykloalkylovou skupinu, kondenzovanou heterocyklylovou skupinu, arylazoskupinu, heteroarylazoskupinu, skupinu $R_9R_{10}N-$, $R_9R_{10}NCO-$ nebo $R_9R_{10}NSO_2-$, kde R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo R_9 a R_{10} spolu s dusíkem, kterými jsou tyto substituenty připojeny, vytvářejí čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu. Substituenty arylové skupiny se zde definují. Preferovanými arylovými skupinami jsou případně substituovaná fenylová skupina nebo případně substituovaná naftylová skupina. Preferované substituenty arylové skupiny zahrnují atom vodíku, alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, acylovou skupinu, arylovou skupinu, aroylovou skupinu, aryloxyskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkoxyskupinu, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, acylaminoskupinu, alkylthioskupinu, skupinu $R_9R_{10}N-$, $R_9R_{10}NCO-$ nebo $R_9R_{10}NSO_2-$, kde R_9 a R_{10} jsou nezávisle na sobě případně substituované alkylové skupiny, arylové skupiny, aralkylové skupiny či heteroaralkylové skupiny, přednostně jsou substituenty fenylová skupina, hydroxyskupina, atom halogenu, alkylová skupina, aminoskupina.

Pojem "heteroarylová skupina" znamená zhruba pětičlenný až zhruba desetičlenný aromatický monocyklický či multicyklický uhlovodíkový kruhový systém, ve kterém je

alespoň jeden z uhlíků kruhového systému jiný než atom uhlíku, například atom dusíku, atom kyslíku či atom síry. Pokud je heteroarylová skupina multicyklickým uhlovodíkovým kruhovým systémem, potom může jeden z takových kruhových systémů být případně částečně či plně nasycený. "Heteroarylová skupina" může být též substituovaná jedním či více z výše popsaných "substituentů arylové skupiny". Příklady heteroarylových skupin zahrnují pyrazinylovou skupinu, furanylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, furazanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, imidazo[2,1-b]thiazolylovou skupinu, benzofurazanylovou skupinu, indolylovou skupinu, azaindolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, chinolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, chinazolinyllovou skupinu, thienopyrimidylovou skupinu, pyrrolopyridylovou skupinu, imidazopyridylovou skupinu, isochinolylovou skupinu a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylovou skupinu. Je-li heteroarylová skupina multicyklickým uhlovodíkovým kruhovým systémem, může být připojena kterýmkoliv kruhovým systémem. Preferované heteroarylové skupiny v substituentu R_1 zahrnují benzothienylovou skupinu, thienylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, isochinolylovou skupinu a chinolillovou skupinu, kde každá z nich může být případně substituovaná. Preferované bicyklické heteroarylové skupiny (Ar_1) zahrnují isochinolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, chinazolylovou skupinu, thienopyrimidylovou skupinu, pyrrolopyridylovou skupinu, (1,2- nebo 2,3-)benzodiazinylovou skupinu a imidazopyridylovou skupinu.

Pojem "aralkylová skupina" znamená aryl-alkylovou

skupinu, pro kterou se arylová skupina a alkylová skupina popisuje výše. Preferované aralkylové skupiny obsahují zbytek nižšího alkylu. Příklady aralkylových skupin zahrnují benzylovou skupinu, 2-fenethylovou skupinu, naftalenmethylovou skupinu.

Pojem "heteroaralkylová skupina" znamená heteroaryl-alkylovou skupinu, pro kterou se heteroaryl-alkylová a alkylová skupina popisují výše. Preferované heteroaralkylové skupiny obsahují zbytek nižšího alkylu. Příklady heteroaralkylových skupin mohou obsahovat thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, imidazolylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu.

Pojem "aralkenylová skupina" znamená aryl-alkenylovou skupinu, pro kterou se arylová a alkenylová skupina popisuje výše. Preferované aralkenylové skupiny obsahují zbytek nižší alkenylové skupiny. Příkladem aralkenylové skupiny je 2-fenethenylová skupina.

Pojem "heteroaralkenylová skupina" znamená heteroaryl-alkenylovou skupinu, pro kterou se heteroaryl-alkenylová a alkenylová skupina popisuje výše. Preferované heteroaralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylový zbytek. Příklady heteroaralkenylových skupin mohou zahrnovat thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, imidazolylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu.

Pojem "hydroxyalkylová skupina" znamená HO-alkylovou skupinu, pro kterou se alkylová skupina definuje výše. Preferované hydroxyalkylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Příklady hydroxyalkylových skupin zahrnují hydroxymethylovou skupinu a 1-hydroxyethylovou skupinu.

Pojem "acylová skupina" znamená skupinu H-CO- nebo skupinu alkyl-CO- , pro kterou se alkylová skupina popisuje výše. Preferované acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Příkladem alkylových skupin jsou formylová skupina, acetylová skupina, propanoylová skupina, 2-methylpropanoylová skupina, butanoylová skupina a palmitoylová skupina.

Pojem "aroylová skupina" znamená skupinu aryl-CO- , pro kterou se arylová skupina popisuje výše. Příklady skupin zahrnují benzoylovou skupinu a 1- a 2-naftoylovou skupinu.

Pojem "alkoxyskupina" znamená skupinu alkyl-O- , pro kterou se alkylová skupina popisuje výše. Příklady alkoxykupin zahrnují methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, heptoxyskupinu a terc.butoxyskupinu.

Pojem "aryloxyskupina" znamená skupinu aryl-O- , pro kterou se arylová skupina popisuje výše. Příklady aryloxyskupin zahrnují fenoxyskupinu a naftoxyskupinu.

Pojem "aralkyloxyskupina" znamená skupinu aralkyl-O- , pro kterou se aralkylové skupiny popisují výše. Příklady aralkyloxyskupin zahrnují benzyloxyskupinu a 1- nebo 2-naftylmethoxyskupinu.

Pojem "alkylthioskupina" znamená skupinu alkyl-S- , pro kterou se alkylová skupina popisuje výše. Příklady alkylthioskupin zahrnují methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopropylthioskupinu a heptylthioskupinu.

Pojem "arylthioskupina" znamená skupinu aryl-S- , pro

kterou se arylová skupina popisuje výše. Příklady arylthioskupin zahrnují fenylthioskupinu a naftylthioskupinu.

Pojem "aralkylthioskupina" znamená skupinu aralkyl-S-, pro kterou se aralkylová skupina popisuje výše. Příkladem aralkylthioskupiny je benzylthioskupina.

Pojem " $R_9R_{10}N-$ " znamená substituovanou či nesubstituovanou aminoskupinu, pro kterou se R_9 a R_{10} popisují výše. Příklady skupin zahrnují aminoskupinu (H_2N-), methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, pyrrolidinovou skupinu a piperidinovou skupinu.

Pojem "alkoxykarbonylová skupina" znamená skupinu alkyl-O-CO-. Příklady alkoxykarbonylových skupin zahrnují (methoxy, ethoxy a terc.butoxy)karbonylovou skupinu.

Pojem "aryloxykarbonylová skupina" znamená skupinu aryl-O-CO-. Příklady aryloxykarbonylových skupin zahrnují fenoxyskupinu a naftoxykarbonylovou skupinu.

Pojem "aralkoxykarbonylová skupina" znamená skupinu aralkyl-O-CO-. Příkladem aralkoxykarbonylové skupiny je benzyloxykarbonylová skupina.

Pojem " $R_9R_{10}NCO-$ " znamená substituovanou či nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, ve které R_9 a R_{10} se popisují výše. Příklady skupin jsou karbamoylová skupina (H_2NCO-) a dimethylkarbamoylová skupina (Me_2NCO-).

Pojem " $R_9R_{10}NSO_2-$ " znamená substituovanou či nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu, pro kterou se R_9 a R_{10}

definují výše. Příklady skupin jsou sulfamoylová skupina (H_2NSO_2-) a dimethylsulfamoylová skupina (Me_2NSO_2-).

Pojem "acylaminoskupina" je skupina acyl-NH-, kde acylová skupina se definuje výše.

Pojem "aroylaminoskupina" je skupina aroyl-NH-, kde aroylová skupina se definuje výše.

Pojem "alkylsulfonylová skupina" znamená skupinu alkyl- SO_2- . Preferované skupiny jsou takové, ve kterých je alkylovou skupinou nižší alkylová skupina.

Pojem "arylsulfonylová skupina" znamená aryl- SO_2- .

Pojem "alkylenylová skupina" znamená methylenylovou skupinu, ethylenylovou skupinu nebo propylenovou skupinu.

Pojem "halogen" znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Preferují se atomy fluoru, chloru či bromu a více se preferují atomy fluoru či chloru.

Preferovaná ztělesnění

Preferované ztělesnění tohoto vynálezu je způsob léčby pacienta trpícího fyziologickou poruchou, kterou lze modulovat inhibicí aktivity faktoru Xa podáním terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I.

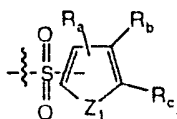
Dalším preferovaným aspektem tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které R_1 je atom vodíku, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná

alkylová skupina.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které R_2 je $R_3S(O)_p-$ a ještě preferovanější je $R_3S(O)_p-$, ve které p je 2.

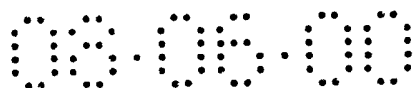
Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které R_3 je případně substituovaná fenylová skupina, případně substituovaná naftylová skupina, případně substituovaná thienylová skupina, případně substituovaná benzothienylová skupina, případně substituovaná thienopyridylová skupina, případně substituovaná chinolylová skupina nebo případně substituovaná isochinolylová skupina. Preferovanějším substituentem R_3 je případně substituovaná naftylová skupina, případně substituovaná thienylová skupina, případně substituovaná benzothienylová skupina a případně substituovaná thienopyridylová skupina.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které R_3 je



R_a je atom vodíku, alkylová skupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, skupina Y^1Y^2N- , atom halogenu, skupina $-CO_2R_a$, $-C(O)NY^1Y^2$, $-(CH_2)_xOR_a$, $-(CH_2)_xNY^1Y^2$ nebo kyanoskupina,

R_b a R_c se nezávisle volí ze souboru atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina, skupina Y^1Y^2N- , atom halo-



genu, skupina $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NY}^1\text{Y}^2$, $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}_a$, $-(\text{CH}_2)_x\text{NY}^1\text{Y}^2$, kyanoskupina, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina, případně substituovaná heterocyklylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, případně substituovaná aralkenylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkenylová skupina nebo R_b a R_c spolu s atomy uhlíku, kterými jsou připojeny, vytvářejí případně substituovanou pětičlennou až sedmičlennou kondenzovanou cykloalkylovou skupinu, případně substituovaný pětičlenný až sedmičlenný kondenzovaný heterocyklylový kruh nebo případně substituovanou šestičlennou kondenzovanou arylovou skupinu nebo případně substituovaný pětičlenný až šestičlenný kondenzovaný heteroarylový kruh,

R_a je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina,

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem dusíku, kterým jsou připojeny, vytvářejí čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu,

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

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

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina podle nároku 1, ve které Z_1 je $-CH=CH-$ a R_b a R_c se spojují s atomy uhlíku, kterými jsou tyto substituenty připojeny, s vytvořením případně substituovaného pětičlenného či šestičlenného heteroarylového kruhu, který přednostně obsahuje alespoň jeden heteroatom, který je atomem dusíku, nebo případně substituovaného šestičlenného arylového kruhu a kde popisované substituenty jsou přednostně atomy chloru, hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina podle nároku 1, ve které Z_1 je $-CH=CH-$, R_b je atom vodíku a R_c je případně substituovaný heteroarylový kruh, přednostně pětičlenný či šestičlenný heteroarylový kruh obsahující přednostně alespoň jeden heteroatom, který je atomem dusíku či síry nebo případně substituovaný šestičlenný arylový kruh, kde substituenty jsou přednostně atomy chloru, hydroxylové skupiny či aminoskupiny.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina podle nároku 1, ve které Z_1 je S (atom síry).

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina podle nároku 1, ve které Z_1 je S (atom síry) a R_b a R_c spolu s atomy uhlíku, kterými jsou tyto substituenty připojeny, vytvářejí případně substituovaný pětičlenný či šestičlenný heteroarylový kruh obsahující přednostně alespoň jeden heteroatom, který je atomem dusíku nebo případně substituovaný šestičlenný arylový kruh a kde

substituenty jsou přednostně atomy chloru, hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina podle nároku 1, ve které Z_1 je S (atom síry), R_p je atom vodíku a R_c je případně substituovaný heteroarylový kruh, přednostně pětičlenný či šestičlenný heteroarylový kruh obsahující přednostně alespoň jeden heteroatom, který je atomem dusíku nebo atomem síry nebo případně substituovaný šestičlenný arylový kruh a ve kterém substituenty jsou přednostně atomy chloru, hydroxylové skupiny či aminoskupiny.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které Z je methylenylová skupina a m je 1.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které X_2 a X_{2a} představují společně oxoskupinu.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které X_1 , X_{1a} , X_3 a X_4 jsou atomy vodíku.

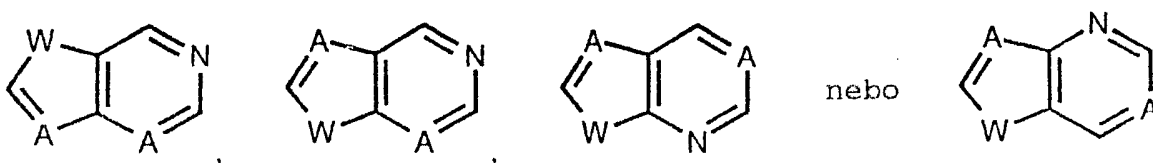
Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, kde (Ar_1) je případně substituovaná isochinolylová skupina, v preferovanejších případech je isochinolylová skupina připojená na Z v poloze 7.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které

(Ar₁) je případně substituovaná chinolylová skupina, v preferovanějších případech se chinolylová skupina připojuje na Z v poloze 7.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které (Ar₁) je obecně substituovaná chinazolinyllová skupina, v preferovanějších případech se chinazolinyllová skupina připojuje k Z v poloze 7.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které (Ar₁) je případně substituovaným zbytkem obecného vzorce



a W je atom síry, atom kyslíku nebo skupina NR₁₁, ve které R₁₁ je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina, heteroaralkylová skupina nebo skupina R₈(O)C(CH₂)_q - a A je nezávisle na sobě skupina CH nebo atom vodíku, v preferovanějších případech se tento zbytek váže na Z prostřednictvím kruhu obsahujícího W a v dalším preferovanějším případě se zbytek váže na Z prostřednictvím kruhu obsahujícího W v poloze 2.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které jeden ze substituentů X₅, X_{5a} a X_{5b} je atom vodíku, hydroxylová skupina nebo aminoskupina, která je substituovaná na proximál-

ním kruhu Ar_1 v poloze přilehlé k poloze proximálního kruhu, ke které se Z připojuje, preferovanějšími případy substituentů X_s , X_{sa} a X_{sb} na proximálním kruhu jsou hydroxylová skupina nebo aminoskupina.

Dalším preferovaným aspektem sloučeniny podle tohoto vynálezu je sloučenina obecného vzorce I, ve které jeden z X_s , X_{sa} a X_{sb} substituujících distální kruh Ar_1 v poloze alfa vůči dusíku je atom vodíku nebo skupina (atom vodíku, případně substituovaný nižší alkyl, hydroxy nebo amino)HN-.

Látky podle tohoto vynálezu se volí ze skupiny obsahující trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, hydrochlorid [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, [1-(1-hydroxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methylamidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,



hydrochlorid [1-(1-amino-6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-amino-6-methoxyisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 4-(2-chlor-6-nitrofenoxy)benzen-sulfonové, trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlor-benzo[b]-thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-yl-methyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyl-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, [1-(2-hydroxychinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]methylamid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]methylamid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, [1-(2-hydroxychinol-5-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]methylamid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové, [1-(2-aminochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové, [1-(2-hydroxychinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-

naftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [2-(1H-benzimidazol-5-ylethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-aminochinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy- naftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [2-(6-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(7-hydroxythieno[2,3-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové.

Preferovanější sloučeniny podle tohoto vynálezu se zvolí ze skupiny obsahující trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxy-

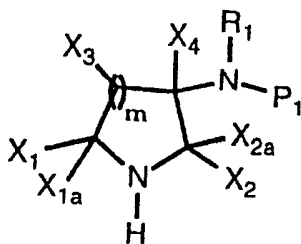
naftalen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1-amino-
isochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu
kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat
[1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-
-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové,
trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-
-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-
-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny
6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat
[1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-
amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,
trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo-
[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(2-amino-
chinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny
benzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-
-aminothieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxo-3-yl]amidu
kyseliny methoxynaftalen-2-sulfonové, trifluoracetat
[1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxo-3-yl]amidu
kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat
[1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-
amidu kyseliny 5-pyrid-4-yl-thiofen-2-sulfonové,
trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-3-yl-
-thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [1-(4-aminochinol-
-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny
benzothiofen-2-sulfonové, [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]-
pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny
6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat
[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-
-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,
trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl-

methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonové, trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové, ditrifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové.

Tento vynález dále zahrnuje veškeré kombinace preferovaných aspektů vynálezu, které se zde popisují.

Sloučeninu obecného vzorce I lze připravit použitím či přizpůsobením známých způsobů, čímž se míní způsoby popsané výše nebo v literatuře.

Preparativní ztělesnění podle tohoto vynálezu pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Ar_1 , R_1 , R_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m se definují výše, X_1 a X_{1a} jsou atomy vodíku a X_2 a X_{2a} spolu představují oxoskupinu, lze provést spojením sloučeniny obecného vzorce II



(II)

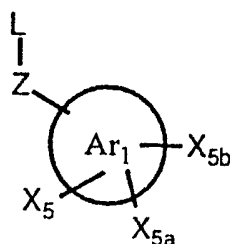
kde

X_3 , X_4 a m se definují výše,

X_1 a X_{1a} jsou atomy vodíku,

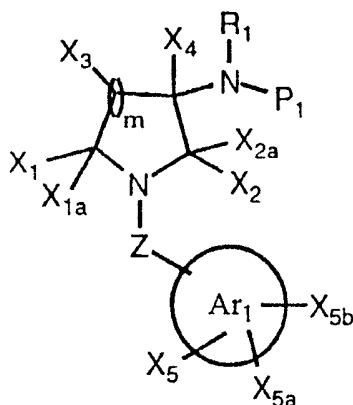
X_2 a X_{2a} tvoří společně oxoskupinu a

P_1 je (alkyl, aralkyl nebo aryl)karbamatová skupina se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

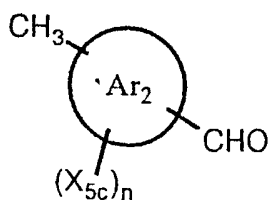
ve kterém Ar_1 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} a Z se definují výše a jeden z X_5 , X_{5a} , X_{5b} je atom vodíku, atom chloru, atom bromu či aryloxyskupina v poloze alfa vůči atomu dusíku distálního kruhu Ar_1 a L je odstupující skupina, jako je atom chloru, bromu či jodu nebo případně substituovaná nižší alkylsulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina s obdržením sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

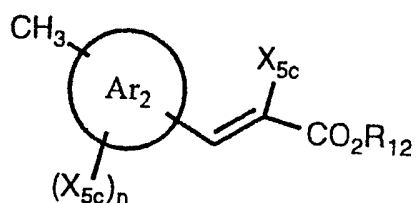
Sloučenina obecného vzorce IV se převádí na sloučeninu obecného vzorce I způsoby, které se zde popisují.

Sloučenina obecného vzorce III se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém X_{5c} je atom vodíku, skupina R₅R₆N- skupina R₇O-.



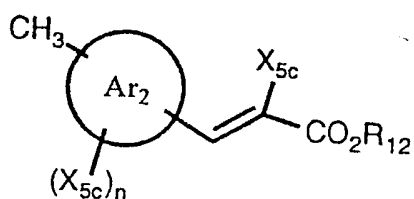
(V)

R₅R₆NCO-, R₅R₆NSO₂-, R₇CO-, atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina nebo skupina R₈(O)C(CH₂)_n- a kde se aminoskupina nebo hydroxylová skupina vhodným způsobem chrání skupinou chránící aminoskupinu či hydroxylovou skupinu, n je 0 až 2 a Ar₂ je monocyklický arylový nebo heteroarylový kruh s příslušnou malonovou kyselinou v polárním rozpouštědle, jako je pyridin nebo ethanol a bází, jako je piperidin nebo pyridin za podmínek refluxu s obdržením sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R₁₂ je atom vodíku



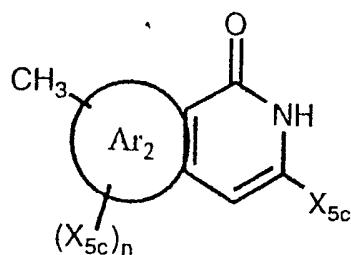
(VI)

X_{5a} připojený ke karboxymethylidenovému zbytku je atom vodíku, X_{5c} připojený k Ar_2 , hodnoty n a Ar_2 se popisují výše. Alternativně může sloučenina obecného vzorce VI reagovat s vhodným Wittigovým činidlem v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran s obdržením sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R_{12} je nižší alkylová skupina, Ar_2 , n a



(VI)

X_{5c} připojený ke karboxymethylenovému zbytku nebo (Ar_2) se popisují výše. Je-li R_{12} nižší alkylová skupina, ester se hydrolyzuje na odpovídající karboxylovou kyselinu, R_{12} je atom vodíku, vhodnou silnou kyselinou nebo alkalickou bází. Odpovídající kyselina se převádí na chlorid kyseliny pomocí standardních prostředků, jako je thionylchlorid nebo se převádí na směsný anhydrid v polárním rozpouštědle, jako je aceton nebo tetrahydrofuran s vytvořením aktivované acylové sloučeniny. Aktivovaná acylová sloučenina se poté zpracuje roztokem nitridu sodného ve vodě při zhruba $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ s obdržením odpovídajícího acylazidu. Acylazidová sloučenina se poté pomalu zahřívá v inertním rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen, při zhruba $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté se odpaří ve vakuu a zahřívá v inertním rozpouštědle s vyšším bodem varu, jako je 1,2-dichlorbenzen nebo fenylether při zhruba $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ s katalyzátorem, jako je jod nebo tributylamin s obdržením sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém X_{5c} je atom vodíku, R_5R_6N-

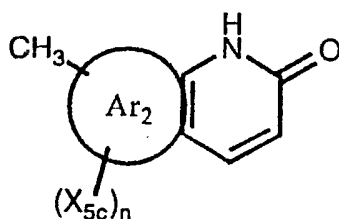


(VII)

R_7O- , R_5R_6NCO- , $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina nebo skupina $R_8(O)C(CH_2)_q-$ a ve kterém se aminoskupina nebo hydroxylová skupina vhodným způsobem chrá-

ní skupinou chránicí aminoskupinu či hydroxylovou skupinu, n je 0 až 2 a Ar_2 je monocyklický arylový nebo heteroarylový kruh. Alternativně lze acylazidovou sloučeninu přidat přímo do inertního rozpouštědla s vysokým bodem varu, jako je fenylether při zhruba 190 °C až zhruba 240 °C s katalyzátorem, jako je jod nebo tributylamin, s obdržením sloučeniny obecného vzorce VII.

Sloučenina obecného vzorce VIII připravená podle popisu v Syn., 739 (1975)

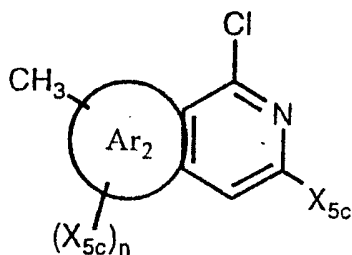


(VIII)

který se zde zahrnuje formou odkazu, kde X_{5c} je atom vodíku, skupina R_5R_6N- , R_7O- , R_5R_6NCO- , $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina nebo skupina

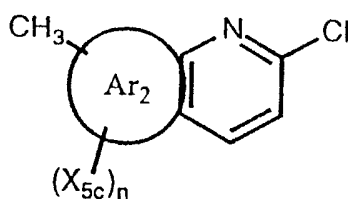
$R_8(O)C(CH_2)_q-$ a ve kterém aminoskupina nebo hydroxylová skupina je vhodným způsobem chráněná skupinou chránicí aminoskupinu či hydroxylovou skupinu, n je 0 až 2 a Ar_2 je monocyklický arylový nebo heteroarylový kruh nebo obecného vzorce VII výše nebo vzorců, ve kterých se aminoskupiny či hydroxylové skupiny vhodným způsobem chrání skupinou chránicí aminoskupinu či hydroxylovou skupinu, se může chlorovat s použitím standardních prostředků, jako je fosforylchlorid nebo fosforylchlorid/chlorid fosforečný s obdržením odpovídajících chlorovaných meziproduktů (IX) a (X), kde X_{5c} ,

n a Ar_2 se definují výše



(IX)

a

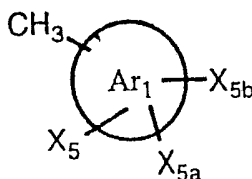


(X)

Dále se sloučenina obecného vzorce IX a obecného vzorce X, kde X_{5c} je chráněná aminoskupina a ochrana se provede skupinou labilní v kyselém prostředí, jako je acylová skupina nebo dibenzylidenová skupina, může zbavit chránicí skupiny standardními prostředky, jako je silná kyselina v alkoholickém rozpouštědle, jako je ethanol, nebo v polárním rozpouštědle, jako je ethylacetat, s obdržením volného aminu, který se poté může chlorovat, jak se uvádí výše. Alternativně se může volný amin uvolnit reakcí s fosforylchloridem, avšak v každém případě se může volný amin opět chrá-

nit vhodnou chránicí skupinou, jako je dibenzylidenová skupina.

Sloučenina obecného vzorce XI jako sloučeniny obecných vzorců IX a X, kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} a X_{5b} se definují výše



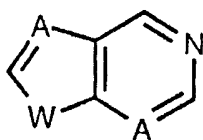
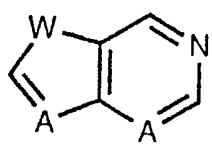
(XI)

a jeden z X_5 , X_{5a} a X_{5b} je atom chloru v poloze alfa vůči atomu dusíku distálního kruhu Ar_1 a methylový zbytek se připojuje k proximálnímu kruhu Ar_1 , se může zpracovat bromidem sodným nebo arylhydroxylovou sloučeninou, jako je fenol, a hydroxidem draselným s obdržením sloučeniny obecného vzorce XI, ve které se atom chloru v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu Ar_1 nahradí atomem bromu nebo aryloxyskupinou v této poloze.

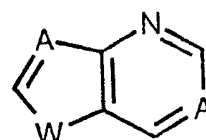
Methylový zbytek sloučeniny obecného vzorce XI, kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} a X_{5b} se definují výše, s podmínkou, že když X_5 , X_{5a} a X_{5b} je hydroxylová skupina nebo aminoskupina nesoucí atom vodíku, potom se hydroxylová skupina a aminoskupina chrání příslušnými skupinami pro ochranu hydroxylové skupiny a/nebo aminoskupiny, se může halogenovat za standardních podmínek, jako je halogenace N-halosukcinimidem a benzoylperoxidem v inertním rozpouštědle, jako je tetrachlormethan s obdržením odpovídající halomethylové sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém L je atom bromu, chloru nebo

jodu a jeden z X_s , X_{sa} a X_{sb} je atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu Ar_1 .

Alternativně se sloučenina obecného vzorce III, kde Ar_1 je



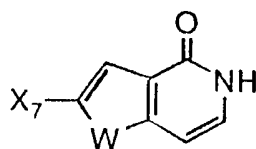
nebo



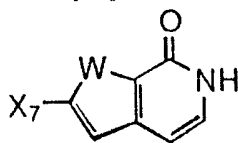
A je CH, W je NH a Z je methylenylová skupina, L je atom halogenu, jeden z X_s , X_{sa} a X_{sb} je na pětičlenném kruhu

Ar_1 a je substituentem, jak se definuje výše nebo kde aminoskupina či hydroxylová skupina se vhodným způsobem chrání, další X_s , X_{sa} a X_{sb} je na šestičlenném kruhu

Ar_1 a je substituentem podle definice výše nebo takovým, kde se aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny vhodným způsobem chrání a další X_s , X_{sa} a X_{sb} je atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina a je v poloze alfa vůči dusíku šestičlenného kruhu Ar_1 , může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XII, XIII nebo XIIIa

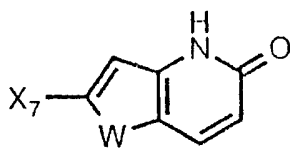


(XII)



(XIII)

nebo

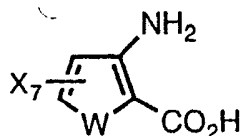


(XIIIa)

podle popisu v J. Het. Chem., 29, 359 (1992), Bull. Soc. Chim. Belg. 301 (1970) a J. Med. Chem., 33, 2087 (1990), který se zde zahrnuje formou odkazu, kde W je NH a X₆ je atom vodíku, s forforylchloridem nebo fosforylchloridem/chloridem fosforečným, jak se popisuje výše, s obdržením odpovídající chlorované sloučeniny. Sloučenina obecného vzorce XII nebo obecného vzorce XIII, ve kterém W je NH a X₆ je atom vodíku, se může chránit standardními prostředky, jako je benzensulfonylchlorid, s použitím silné báze, jako je hydroxid sodný, v halogenovaném rozpouštědle, jako je dichlormethan, za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, jako je tetrabutylamoniumchlorid, s obdržením slouče-

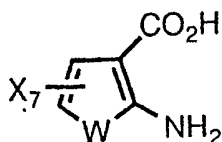
niny obecného vzorce XII nebo obecného vzorce XIII, ve kterém W je N-SO₂Ph a X₆ je atom vodíku. Ty se zpracují silnou bází, jako je hydrid sodný, lithium-hexamethyldisilylazid nebo lithium-diisopropylamin, v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, zhruba při -78 °C až 25 °C s následným přidavkem ethylchlorformiatu s obdržením sloučeniny obecného vzorce XII nebo obecného vzorce XIII, kde W je N-SO₂Ph a X₆ je -CO₂ nižší alkylová skupina, která se může opět převést na sloučeninu obecného vzorce XII nebo obecného vzorce XIII, kde W je N-SO₂Ph a X₆ je -CH₂OH s užitím standardních hydridových redukčních činidel, jako je lithium-aluminiumhydrid, v příslušném organickém rozpouštědle, jako je diethylether, při zhruba -10 °C až zhruba 25 °C. Poté se sloučenina obecného vzorce XII nebo obecného vzorce XIII, kde W je N-SO₂Ph a X₆ je -CH₂OH, může halogenovat standardními prostředky, jako je bromid fosforitý, v organickém rozpouštědle, jako je diethylether, s obdržením sloučeniny obecného vzorce III, jak se definuje výše.

Alternativně lze sloučeninu obecného vzorce III připravit kondenzací příslušné beta-aryl- nebo beta-heteroarylamínokyseliny obecných vzorců XIV a XV, kde W a X₇ se zde definují



(XIV)

nebo

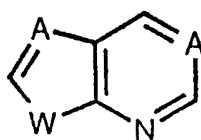
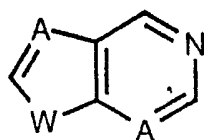
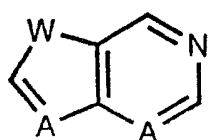


(XV)

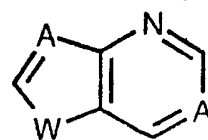
s Goldovým činidlem za bázičských podmínek s použitím hydridu sodného nebo jiné stejně silné báze s následným kyselým zpracováním. Výsledná sloučenina se poté zpracuje, jak se popisuje výše, s obdržáním sloučeniny obecného vzorce III.

Sloučenina obecného vzorce II, jak se definuje výše, se zpracuje silnou bází, jako je hydrid sodný, lithium-hexamethyldisilylazid nebo lithium-diisopropylamin, v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, při zhruba -78°C až zhruba 25°C s následným přidavkem sloučeniny obecného vzorce III výše, kde jeden z X_s , X_{sa} a X_{sb} je v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu Ar_1 a tento substituent je atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina a L je dobře odstupující skupina, jako je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, s obdržáním sloučeniny obecného vzorce IV výše.

Alternativně lze sloučeninu obecného vzorce IV, ve které Ar_1 je



nebo





A je CH, W je NH a Z je methylenylová skupina, L je atom halogenu, jeden z X_s , X_{sa} a X_{sb} je na pětičlenném kruhu

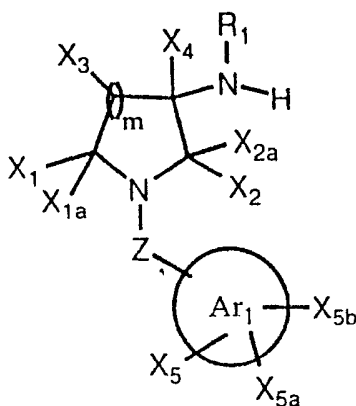
(Ar_1) a je v poloze, jak se definuje výše, nebo kde aminoskupiny a hydroxylové skupiny jsou vhodně chráněné, další X_s , X_{sa} a X_{sb} je na šestičlenném kruhu (Ar_1) a je v poloze, jak se definuje výše, nebo kde aminoskupiny a hydroxylové skupiny jsou vhodně chráněné a druhý X_s , X_{sa} a X_{sb} je atom vodíku, atom chloru, atom bromu nebo aryloxyskupina a je v poloze alfa vůči dusíku šestičlenného kruhu (Ar_1) , připravit alkylací alkylesteru nebo aralkylesteru

(2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové kyseliny s propargylbromidem za přítomnosti báze, jako je hydrid sodný. Obdržený alkin se zahřívá na (100 až 120 °C) s halopyridinem případně substituovaným hydroxylovou skupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo thioskupinou, katalyzátorem, jako je trifenylfosfinpalladiumchlorid, jodid měďný a triethylamin ve vhodném rozpouštědle, jako je acetonitril, v uzavřené nádobě nebo v dimethylformamidu po dobu 2 až 20 h. Když se pyridin substituuje hydroxylovým zbytkem, izolují se furopyridiny přímo, jestliže se substituuje alkoxykarbonylaminoskupinou, poskytuje přídatné zpracování s DBU při zhruba 60 °C v dimethylformamidu pyrrolopyridiny. Následné odstranění chránících skupin poskytuje žádané 2-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl])-furopyridiny nebo alkylestery kyseliny pyrrolopyridin-1-karboxylové. Tyto sloučeniny se sulfonylují normálním způsobem (arenovými sulfonylchloridy a bází, jako je triethylamin) a v případě furopyridinů se čistí (vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií) s obdržením

[2-oxo-1-(furopyridyl-methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidů kyseliny arensulfonové, obecně ve formě trifluoracetatových solí. V případě pyrrolopyridinů poskytuje následný krok odstranění chránících skupiny, jako je reakce v kyselém prostředí

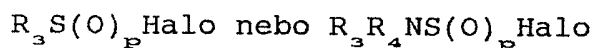
pro odstranění terc.butyloxykarbonylových skupin,
[2-oxo-1-(pyrrolopyridinyl-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]-
amidy arensulfonové kyseliny.

Skupina P_1 sloučeniny obecného vzorce IV se poté odstraní příslušnými způsoby pro odstranění chránících skupin známými pro karbamaty, jako je použití silné kyseliny, silné báze nebo katalytické hydrogenace s obdržením sloučeniny obecného vzorce XVI, kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m se definují výše. Amin



(XVI)

sloučeniny obecného vzorce XVI uvolněný odstraněním P_1 se poté spojí se sloučeninou obecného vzorce XVIII nebo XVIII

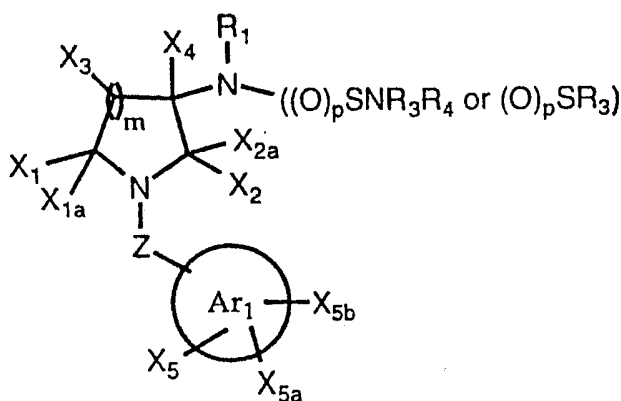


(XVIII)

(XVIII)

kde R_3 , R_4 a p jsou podle definice výše a Halo je atom halogenu, jako je atom chloru, s použitím báze, jako je trialkylamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran, ether nebo acetonitril, při zhruba 0 °C až

zhruba 100 °C za přítomnosti či nepřítomnosti aktivačního prostředku, jako je dimethylaminopyridin (DMAP), s obdržením sloučeniny obecného vzorce XIX



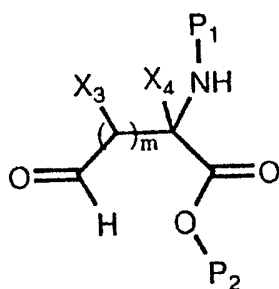
(XIX)

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

Sloučenina představovaná vzorcem XIX, kde jeden X_5 , X_{5a} a X_{5b} je v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu Ar_1 a tento substituent je atomem bromu či chloru, se může převést na odpovídající aryloxid použitím arylhydroxylové sloučeniny, jako je fenol, a silné alkalické báze, jako je hydroxid draselný, při 70 °C až zhruba 120 °C. Aryloxidový meziprodukt ($Y = \text{ArO}-$) se poté zpracuje amonnou solí, jako je octan amonný, při zhruba 90 °C až 180 °C s obdržením sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar_1 , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 , X_{1a} , X_2 , X_{2a} , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou podle definice výše a kde jeden z X_5 , X_{5a} a X_{5b} je v poloze alfa vůči atomu dusíku distálního kruhu Ar_1 a tento substituent je aminoskupina.

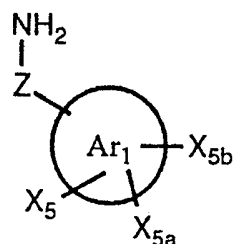
Alternativně se může sloučenina obecného vzorce XIX, kde jeden substituent X_5 , X_{5a} a X_{5b} je v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu (Ar_1) a je atomem bromu či chloru, zpracovat arylhydroxylovou sloučeninou, jako je fenol, a amonnou solí, jako je octan amonný, při zhruba 90 °C až 180 °C s obdržením sloučeniny znázorněné obecným vzorcem I, kde Ar_1 , R_1 , R_3 , R_4 , X_1 , X_{1a} , X_2 , X_{2a} , X_3 , X_4 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} , Z a m jsou podle definice výše a kde jeden z X_5 , X_{5a} a X_{5b} je v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu (Ar_1) a tento substituent je aminoskupinou.

Alternativně lze sloučeninu obecného vzorce I připravit s použitím sloučeniny obecného vzorce XX jako výchozí látky,



(XX)

kde X_3 , X_4 , P_1 a m se definují výše a P_2 je alkylová skupina, aralkylová skupina nebo arylová skupina, redukční aminací s použitím (heteroaryl)alkylaminu obecného vzorce XXI



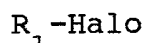
(XXI)

kde Ar_1 , X_5 , X_{5a} , X_{5b} a Z se definují výše, v alkoholickém rozpouštědle, jako je methanol, a iminovým redukčním činidlem, jako je natrium-kyanoborohydrid nebo natrium-triacetoxymorohydrid, při zhruba 0 °C až zhruba 100 °C s obdržením cyklické struktury představované obecným vzorcem IV, která se poté převede na sloučeninu obecného vzorce I, jak se popisuje výše.

Sloučenina obecného vzorce XXI použitá při redukční aminaci popsané výše se může připravit zpracováním sloučeniny obecného vzorce III, kde jeden z X_5 , X_{5a} , X_{5b} je atom vodíku nebo aryloxyskupina v poloze alfa vůči dusíku distálního kruhu Ar_1 a L je odstupující skupina, jako je atom chlóru, atom bromu, atom jodu nebo jiná dobře odstupující skupina, s azidem sodným s následnou redukcí standardními redukčními prostředky, jako je trifenylofosfin v rozpouštědlech, jako je voda/tetrahydrofuran, nebo katalytickou redukcí.

Sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 je odlišný od atomu vodíku se může se připravit s použitím sloučeniny obecného vzorce I jako výchozí látky, kde R_1 je atom vodíku, jejím rozpouštěním v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethylformamid při zhruba 0 °C až zhruba 100 °C. K výslednému roztoku se přidá báze, jako je hydrid sodný nebo uhličitán draselný, a sloučenina

obecného vzorce XXII



(XXII)

ve kterém R_1 se definuje výše s vyloučením atomu vodíku a Halo je atom halogenu, jako je atom bromu nebo atom chloru.

Sloučenina obecného vzorce I zahrnující heteroarylovou skupinu obsahující jeden či dva atomy dusíku v kruhu, přednostně iminové ($=N-$), se může převést na odpovídající sloučeninu, kde jeden či více atomů dusíku v kruhu heteroarylového zbytku se oxidaže na N-oxid, přednostně reakcí s perkyselinou, například s kyselinou peroctovou v kyselině octové nebo kyselinou m-chlorperoxybenzoovou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě od zhruba teploty místnosti do teploty refluxu, přednostně při zvýšené teplotě.

Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze použít ve formě volné báze či kyseliny nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Veškeré formy spadají do rámce tohoto vynálezu.

Jestliže je sloučenina podle tohoto vynálezu substituovaná bázeickým zbytkem, vytvoří se kyselé adiční soli, které jsou vhodnější formou pro použití a v praxi použití formy soli odpovídá použití volné bázeické formy. Použitelné kyseliny pro přípravu kyselých adičních solí zahrnují přednostně ty, které poskytují při spojení s volnou bázeí farmaceuticky přijatelné soli, to jest soli, jejichž anionty jsou netoxické pro pacienta ve farmaceutických dávkách solí, takže není prospěšný inhibiční účinek na aktivitu faktoru Xa



typický pro volnou bázi poškozen vedlejšími účinky, které lze připsat aniontům. I když se preferují farmaceuticky přijatelné soli těchto bázeických sloučenin, jsou veškeré kyselé adiční soli použitelné jako zdroje volné bázeické formy dokonce i když se požaduje daná sůl jako taková pouze jako meziprodukt, například když se sůl připravuje pouze pro účely čištění a identifikace nebo když se používá jako meziprodukt při přípravě farmaceuticky přijatelné soli iontoměničovými způsoby. Farmaceuticky přijatelné soli v rámci tohoto vynálezu jsou ty, které se odvozují od následujících kyselin: minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová, a organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina malonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylsulfamová, kyselina chinová a podobně. Odpovídající kyselé adiční soli zahrnují následující: hydrohalidy, například hydrochlorid a hydrobromid, sírany, fosfáty, dusičnany, sulfamáty, acetáty, citráty, laktáty, tartráty, malonáty, oxaláty, salicyláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, methylen-bis-B-hydroxynaftoáty, gentisáty, mesyláty, isothi-onáty a di-p-toluoyltartratmethansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu se připraví kyselé adiční soli sloučeniny podle tohoto vynálezu reakcí volné báze s příslušnou kyselinou použitím či přizpůsobením známých způsobů. Například se kyselé adiční soli sloučeniny podle tohoto vynálezu připraví buď rozpouštěním volné báze ve vodném či vodno-alkoholovém roztoku nebo v jiných vhodných rozpouštědlech obsahujících příslušnou kyselinu a izo-



lací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle a v tomto případě se soli oddělí přímo nebo je lze obdržet odpařením roztoku.

Sloučenina podle tohoto vynálezu se může regenerovat z kyselých adičních solí použitím či přizpůsobením známých způsobů. Například lze mateřské sloučeniny podle tohoto vynálezu regenerovat z jejich kyselých adičních solí zpracováním alkalií, například vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo vodným roztokem amoniaku.

Když se sloučenina podle tohoto vynálezu substituuje kyselým zbytkem, mohou se vytvářet zásadité adiční soli a ty představují vhodnější formu pro použití a v praxi použití formy soli odpovídá použití formy volné kyseliny. Báze, které lze použít pro přípravu zásaditých adičních solí, přednostně zahrnují ty, které při kombinaci s volnou kyselinou poskytují farmaceuticky přijatelné soli, to jest jejichž kationty nejsou toxické pro živočišný organismus ve farmaceutických dávkách solí, takže prospěšné inhibiční účinky na aktivitu faktoru Xa typické pro volnou kyselinu nejsou poškozovány vedlejšími účinky, které lze připisovat kationtům. Farmaceuticky přijatelné soli včetně například solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin v rámci tohoto vynálezu jsou ty, které se odvozují od následujících bází: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methyl-glukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylen-diamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)-aminomethan, tetramethylamoniumhydroxid a podobně.



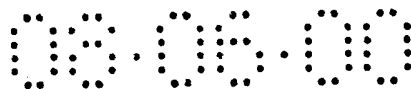
Kovové soli sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou obdržet stykem hydridu, hydroxidu, uhličitanu nebo podobné reaktivní sloučeniny zvoleného kovu ve vodném či organickém rozpouštědle s formou volné kyseliny této sloučeniny. Použitým vodným rozpouštědlem může být voda, nebo to může být směs vody s organickým rozpouštědlem, přednostně alkoholem, jako je methanol či ethanol, ketonem, jako je aceton, alifatickým etherem, jako je tetrahydrofuran, nebo esterem, jako je ethylacetat. Tyto reakce se normálně provádějí při teplotě okolí, avšak mohou se případně provádět při zahřívání.

Aminové soli sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou obdržet stykem aminu ve vodném či organickém rozpouštědle s formou volné kyseliny sloučeniny. Vhodná vodná rozpouštědla zahrnují vodu a směsi vody s alkoholy, jako je methanol či ethanol, ethery, jako je tetrahydrofuran, nitrily, jako je acetonitril, nebo ketony, jako je aceton. Podobně lze připravit soli aminokyselin.

Zásadité adiční soli sloučeniny podle tohoto vynálezu lze regenerovat ze solí s použitím či přizpůsobením známých způsobů. Například lze mateřskou sloučeninu podle tohoto vynálezu regenerovat z její zásadité adiční soli zpracováním kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Formy solí podle tohoto vynálezu též zahrnují sloučeniny mající kvarterní dusík. Tyto kvarterní soli se tvoří způsoby, jako je alkylace sp^3 nebo sp^2 hybridizovaného dusíku ve sloučeninách.

Jak bude zřejmé pro toho, kdo má zkušenost v oboru, některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu nevytvářejí stabilní soli. Avšak kyselé adiční soli se s největší pravděpo-



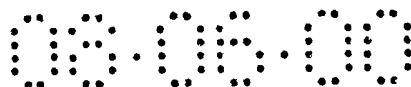
dobností vytvářejí sloučeninami podle tohoto vynálezu majícími heteroarylovou skupinu obsahující dusík a/nebo aminoskupinu jako substituent. Preferované kyselé adiční soli sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou ty, ve kterých není skupina labilní v kyselém prostředí.

Soli sloučeniny podle tohoto vynálezu, které jsou použitelné samy o sobě jako aktivní sloučeniny, jsou též použitelné pro účely čištění sloučenin, například použitím rozdílů v rozpustnosti mezi solí a mateřskou sloučeninou, vedlejším produktem a/nebo výchozí látkou způsoby dobře známými tomu, kdo má zkušenost v oboru.

Sloučenina podle tohoto vynálezu může obsahovat asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou být nezávisle na sobě v konfiguraci R nebo S. Pro toho, kdo má zkušenost v oboru, bude též zřejmé, že určité sloučeniny obecného vzorce I mohou vykazovat geometrickou isomerii. Geometrické isomery zahrnují formy cis a trans sloučenin podle tohoto vynálezu majících alkenylový zbytek. Tento vynález zahrnuje jednotlivé geometrické isomery a stereoisomery a jejich směsi.

Tyto isomery lze separovat z jejich směsí s použitím či přizpůsobením známých způsobů, například chromatografických a rekrytalizačních způsobů, nebo je lze připravit odděleně z příslušných isomerů jejich meziproduktů, například použitím či přizpůsobením zde popsaných způsobů. Výchozí látky a meziprodukty se připraví použitím či přizpůsobením známých způsobů, například způsobů popsaných v příkladech, nebo jejich zřejmých chemických ekvivalentů.

Příklady provedení vynálezu



Tento vynález se dále vysvětluje na příkladech, avšak neomezuje se na následující příklady, které ilustrují přípravu sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Ve spektrech nukleární magnetické resonance (NMR) se chemické posuny vyjadřují v ppm vzhledem k tetramethylsilanu. Zkratky mají následující význam: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplot, dd = dublet dubletů, ddd = dublet dubletů dubletů, dt = dublet tripletů, b = široký, bs = široký singlet, q = kvartet, AB = typ AB.

Příklad 1

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. 3-p-Tolylakryloylchlorid

Thionylchlorid (9,44 ml, 129,5 mmol) se přidává po kapkách k roztoku kyseliny 3-p-tolylakrylové (20 g, 123,3 mmol) v benzenu (50 ml) při teplotě 0 °C. Výsledný roztok se ponechá ohřát na teplotu místnosti a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Směs se odpaří do sucha na rotační odparce s obdržením surového produktu (22,3 g, 123,3 mmol), který se užívá v dalším kroku.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 2,40 (s, 3H).

B. 3-p-Tolylakryloylazid

3-p-Tolylakryloylchlorid (22,3 g, 123,3 mmol) v dioxanu (50 ml) se pomalu přidává k ledově chladnému roztoku azidu sodného (16 g, 246,6 mmol) ve směsi voda/dioxan (50 ml, 1/1, objemových podílů) tak, aby se teplota udržovala mezi 5 až 10 °C. Směs se míchá po dobu 1,5 h a poté se vylije na 300 g ledu. Výsledná bílá tuhá látka se zfiltruje a promyje další vodou. Obdržená tuhá látka (20,72 g, 110,7 mmol) se vysuší oxidem fosforečným ve vakuu v průběhu noci a používá se v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,38 (d, 1H), 2,38 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 187$.

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

3-p-Tolylakryloylazid (20,72 g, 110,7 mmol) v benzenu (100 ml) se pomalu zahřívá při 75 °C po dobu 3,5 h a poté se odpaří s obdržením hnědé olejovité kapaliny (zhruba 20 g). Tato látka se použije v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 2,32 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 159$.

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

Do roztoku 1-(2-isokyanatovinyl)-4-methylbenzenu (zhruba 20 g, 125,6 mmol) v o-dichlorbenzenu (125 ml) se přidá jod (0,63 g, 2,51 mmol) a směs se vaří pod zpětným chladičem (180 °C) přes noc. Směs se ochladí na teplotu

místnosti a poté se odpaří do sucha. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 40% směsí ethylacetat/hexan. Produkt (6,23 g, 39,1 mmol) se obdrží ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12,25 (široký s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (široký s, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 159$.

E. 1-Chlor-7-methylisochinolin

7-Methyl-2H-isochinolin-1-on (2,1 g, 13,2 mmol) v oxychloridu fosforečném (30 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 13 h. Směs se ochladí na teplotu místnosti a poté se odpaří na malý objem. Zbytek se zředí ledovou vodou a pH se upraví na zhruba 8 pomalým přidáváním 10 N roztoku hydroxidu sodného. Vodný roztok se extrahuje methylenchloridem (4 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Výsledná tmavá olejovitá kapalina se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 25% směsí ethylacetat/hexan s obdržením produktu (1,6 g, 9 mmol) ve formě světle žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,55 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 177, 179$, typ Cl.

F. 7-Brommethyl-1-chlor-isochinolin

N-Bromsukcinimid (1,10 g, 6,19 mmol) a benzoylperoxid (0,39 g, 1,13 mmol) se přidají k roztoku 1-chlor-7-methylisochinolinu (1 g, 5,63 mmol) v tetrachlormethanu (70 ml). Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 6 h a ochladí se na teplotu místnosti a zředí methylenchloridem. Organická vrstva se promyje 1 N roztokem hydroxidu sodného a roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií gradientovou elucí s 10% směsí ethylacetat/hexan až 25% směsí ethylacetat/hexan s obdržením produktu (1,4 g, 5,46 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,69 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 255, 257$, typ Cl, Br.

G. terc.Butylester kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové

Kyselina (S)-boc-diaminomásečná (25 g, 115 mmol), triethylamin (35 g, 344 mmol) a hydroxybenzotriazol (19,3, 143 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (300 ml). K roztoku se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (27,4 g, 143 mmol). Roztok se zahřívá na 60 °C po dobu 15 min. Vytvoří se bílá sraženina a roztok se udržuje při 60 °C po dobu 4 h. Po této době se roztok zfiltruje a odebraná kapalina se odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií při gradientu 1% směs methanol/dichlormethan až 3% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (19,6 g, 98 mmol) ve

formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,17 (široký s, 1H), 5,08 (široký s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

H. terc.Butylester kyseliny [1-(1-chlorisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové

Hydrid sodný (0,24 g, 6,05 mmol, 60% disperze v minerálním oleji) se přidá k roztoku terc.butylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové (1,18 g, 5,89 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/dimethylformamid (62 ml, objemový poměr 9/1) při 0 °C. Směs se míchá po dobu 2 min a poté se přidává po kapkách kanylou roztok 7-brommethyl-1-chlor-isochinolinu (1,4 g, 5,46 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Výsledný žlutý roztok se míchá po dobu 1 h při teplotě 0 °C a poté při teplotě místnosti po dobu 3 h. Reakce se ukončí přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného a poté se směs zředí ethylacetatem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí při gradientu 50% směs ethylacetat/hexan až 70% směs ethylacetat/hexan s obdržením produktu (1,67 g, 4,44 mmol) ve formě bílé pěnlivé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,55 (široký s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376, 378$, typ Cl.

I. 3-(S)-Amino-1-(1-chlor-isochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onhydrochlorid

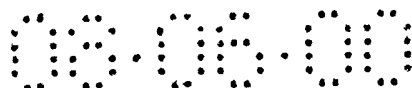
Do roztoku terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlor-isochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]-karbamové (2,1 g, 5,6 mmol) v ethylacetatu (170 ml) se zavádí plyný chlorovodík při teplotě 0 °C po dobu 5 min. Roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 min, poté se odstraní ledová lázeň a roztok se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Po 4 h při teplotě místnosti se roztok odpaří a zbývající tuhá látka se promyje etherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (1,74 g, 5,6 mmol) ve formě bledě žluté tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,64 (d, 3H), 8,31 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276$.

J. 7-Methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid

Do suspenze sodné soli kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-sulfonové (15 g, 60,9 mmol) ve směsi voda/ethanol (150 ml, 2:1) se při teplotě místnosti přidá tuhý hydroxid sodný (2,68 g, 67 mmol). Směs se míchá až do vytvoření homogenního roztoku a poté se přidá dimethylsulfat (6,34 ml, 67 mmol). Pomalu se vytváří sraženina a směs se míchá po dobu 16 h. Surová směs se odpaří ve vakuu a zbytek se míchá v absolutním ethanolu (100 ml) jako suspenze po dobu 2 h. Sraženina se zfiltruje a vysuší. Tuhá látka se vaří pod zpětným chla-



dičem v 95% ethanolu (100 ml) po dobu 2 h, ponechá se ochladit na teplotu místnosti, odfiltruje a vysuší s obdržením 12,6 g surové sodné soli kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Směs sodné soli sulfonové kyseliny (12,6 g, 48,6 mmol) v oxychloridu fosforečném (20 ml) a chloridu fosforečném (13,2 g, 63,2 mmol) se pomalu zahřívá na teplotu 60 °C do vytvoření homogenního roztoku, který se poté ohřívá na 120 °C po dobu 4 h. Výsledná směs se ochladí v ledové lázni a pomalu se přidává směs ledu a ledové vody. Směs se zředí vodou a extrahuje chloroformem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením 10 g surové olejovité kapaliny. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií při gradientu 5% směs ethylacetat/hexan až 30% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (3,8 g, 14,8 mmol) ve formě bílé krystalické tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,99 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 256$.

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

3-(S)-Amino-1-(1-chlor-isochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onhydrochlorid (1,74 g, 5,6 mmol) se suspenduje v acetonitrilu (120 ml). K tomuto roztoku se přidá trimethylamin (2,35 ml, 16,9 mmol) a poté 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchlorid (1,52 g, 5,93 mmol). Směs se míchá přes noc a poté se odpaří do sucha. Surový produkt se vyčistí



sloupcovou chromatografií gradientovou elucí s 2% směsí methanol/dichlormethan až 5% směsí methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (2,7 g, 5,4 mmol) ve formě světle žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,63 (AB, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496, 498$, typ Cl.

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

Fenol (6,81 g, 72,4 mmol) a hydroxid draselný (0,41 g, 7,31 mmol) se přidá k [1-(1-chlor-isochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (1,8 g, 3,6 mmol) a zahřívá se na 90 °C do obdržení homogenní směsi. Ta se míchá přes noc při teplotě 90 °C, poté se ochladí na teplotu místnosti a zředí methylenchloridem (100 ml) a vodou. Vodná vrstva se neutralizuje na pH 7 s použitím 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové, potom se obě vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje dalším methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií gradientovou elucí 30% směsí ethylacetat/hexan až 60% směsí ethylacetat/hexan s obdržením produktu (1,66 g, 3 mmol) ve formě bílé tuhé látky.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 7H), 5,80 (široký s, 1H), 4,60 (AB, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$.

M. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

V baňce s kulatým dnem připojené k vodnímu chladiči se zahřívá směs [1-(1-fenoxy-isochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové (0,318 g, 0,574 mmol) a octanu amonného (5 g, 65 mmol) na 160 °C. Zhruba po 6 h se homogenní směs ochladí na teplotu místnosti a směs se vyčistí elucí vysoko-výkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi při gradientu 10% směs acetonitril/voda (0,1 % kyseliny tri-fluoroctové) až 100% acetonitril. Příslušné frakce se lyofili-zují s obdržením racemické sloučeniny podle nadpisu (0,157 g, 0,266 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,95 (široký s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,23-8,29 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.



Příklad 2

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

V baňce s kulatým dnem opatřené chladičem se ponechá roztát fenol (0,569 g, 6 mmol) a [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,2 g, 0,4 mmol) při teplotě 70 °C. Směs se míchá po dobu 5 min, poté se přidá octan amonný (0,462 g, 6 mmol) a směs se zahřívá na teplotu 115 °C po dobu 2 h. Po této době se přidá další octan amonný (0,462 g, 6 mmol). Po 2 h se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi ethylacetat a 0,5 N roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva se oddělí a promyje vodou a roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem sodným a odpaří. Výsledný zbytek se částečně vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi při gradientu 10% směs acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluorooctové) až 100% acetonitril. Příslušné frakce se odpaří ve vakuu. Tuhá látka, která se sráží z roztoku, se odfiltruje, vysuší a opět vyčistí kapalinovou chromatografií, elucí 5% směsí methanol/dichlormethan. Produkt se trituruje chladným methanolem a tuhá látka se suspenduje v methanolu a ochladí na 0 °C. Do suspenze se po dobu několika min zavádí plynný chlorovodík a přitom se veškerá tuhá látka v roztoku rozpustí. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a sloučenina podle nadpisu (0,11 g, 0,214 mmol) se promyje etherem a vysuší.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,30 (široký s, 1H), 9,18 (široký s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H),

3,85 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M+H]^+ = 477$.

Teplota tání: 187 až 192 °C.

Enantiomerní čistota je 88 % ee podle zjištění vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi na Chiralpak AD.

Příklad 3

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví rozdělením racemické sloučeniny popsané v příkladu 1, část M, pomocí sloupce Chiralpak AD pro vysokovýkonnou kapalinovou chromatografii (55% směs ethanol/heptan s 0,1 % kyseliny trifluoroctové).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,95 (široký s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $/M+H^+ / = 477$.

Enantiomerní čistota je 96,3 % ee podle stanovení vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi na analytickém sloupci Chiralpak AD. $/\alpha /_D = 3,16^\circ$ (MeOH).

Příklad 4

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví rozdělením racemické sloučeniny popsané v příkladu 1, část M, s použitím sloupce Chiralpak AD pro vysokovýkonnou kapalinovou chromatografii (55% směs ethanol/heptan s 0,1 % kyseliny trifluorové).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,95 (široký s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $/M + H/^+ = 477$.

Enantiomerní čistota je 90,7 ee % podle stanovení vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi na analytickém sloupci Chiralpak AD. $/\alpha_D = 3,89^\circ$ (MeOH).

Příklad 5

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

[1-(1-Chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,07 g, 0,14 mmol) připravený podle příkladu 1, část K, se zpra-

cuje dioxanem (1 ml) a 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (3 ml) a vaří se pod zpětným chladičem po dobu 48 h. Reakční směs se ochladí, okyselí 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 2,5% směsí methanol/dichlormethan. Frakce produktu se sbírají, odpařují a srážejí zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové v etheru s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,041 g, 0,086 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,06 (široký s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (AB, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,66 (široký s, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $/M + H/^+ = 478$.

Elementární analýza: výpočet s 1,6 mol $\text{H}_2\text{O} - \text{C} = 58,42 \%$, $\text{H} = 4,71 \%$, $\text{N} = 8,18 \%$, nalezeno - $\text{C} = 59,30 \%$, $\text{H} = 5,04 \%$, $\text{N} = 7,96 \%$.

Příklad 6

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

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

K roztoku [1-(1-chlor-isochinol-7-ylmethyl)-2-

-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,151 g, 0,304 mmol) v acetonu (20 ml) se přidá uhličitan draselný (0,084 g, 0,608 mmol) a poté methyljodid (0,12 ml, 1,93 mmol). Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem přes noc, poté se ochladí na teplotu místnosti a zředí methylenchloridem. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí směsí 5% methanol/dichlormethan s obdržením produktu 0,093 mg, 0,18 mmol) ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23-8,26 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,63 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak popisuje příklad 1, část L s použitím [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(1-chlorisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,14-7,30 (m, 6H), 5,00 (m, 1H), 4,62 (AB, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

C. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak popisuje příklad 1, část M s použitím [1-(1-fenoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(1-fenoxyisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,00 (široký s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,54 (AB, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

Elementární analýza - výpočet s 1,5 mol H_2O : C = 53,24 %, H = 4,79 %, N = 8,87 %, nalezeno: C = 53,43 %. H = 4,50 %, N = 8,58 %.

Příklad 7

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví rozdělením racemické sloučeniny popsané v příkladu 6, část C s použitím vy-

sokovýkonné kapalinové chromatografie s reverzními fázemi na sloupci Chiralpak AD (55% směs ethanol/heptan s 0,1 % kyseliny trifluoroctové).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,5 (široký s, 1H), 9,20 (široký s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,54 (AB, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

Enantiomerní čistota je 92,6 % podle analytické vysokovýkonné kapalinové chromatografie s reverzními fázemi na sloupci Chiralpak AD.

Příklad 8

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

A. Benzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

K roztoku thionaftalenu (11,8 g, 88,1 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá n-butyllithium (55 ml 1,6 M roztoku v hexanu, 88,1 mmol). Po 15 min se kanylou přidává do předchlazeného roztoku ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) roztok oxidu siřičitého (200 g) v tetrahydrofuranu (100 ml). Po přidavku se roztok ponechá ohřát na teplotu okolí. Po 0,5 h se roztok odpaří. Zbytek se suspenduje v hexanu (400 ml) a ochladí na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. K roztoku se přidá thionylchlorid

(12,5 g, 92,5 mmol). Po míchání po dobu 15 min se roztok odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Organický roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se rozpustí v dichlormethanu a zfiltruje vrstvou silikagelu. Poté se organický roztok odpaří. Zbývající tuhá látka se trituruje hexanem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (12,1 g, 38 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,57 (m, 2H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak popisuje příklad 1, část K s použitím benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 5,50 (d, 1H), 4,66 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472, 474$, typ Cl.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak popisuje příklad 2, s použitím [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové jako výchozí látky. Neprovádí se žádná extrakce. Surový produkt se čistí elucí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi při gradientu 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 100% acetonitril. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,00 (široký s, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07-8,15 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$.

Příklad 9

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

A. 1-Chlor-3-(2,2-dimethoxy-ethylsulfanyl)-benzen

K roztoku 3-chlorthiofenolu (2,4 g, 16,6 mmol) v tetrahydrofuranu (200 ml) se při 0 °C přidá bromacetaldehyd-dimethylacetal (2,8 g, 16,6 mmol). K roztoku se přidá hydrid sodný (0,70 g, 17,4 mmol, 60% disperse v minerálním oleji). Reakční směs se míchá po dobu 16 h a poté se reakce ukončí přidávkem nasyceného vodného roztoku chloridu

amonného. Roztok se zředí ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí hexanem. Sloučenina podle nadpisu (3,7 g, 15,6 mmol) se obdrží ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

B. 4-Chlorbenzo[b]thiofen a 6-chlorbenzo[b]thiofen

Roztok obsahující kyselinu polyfosforečnou (8 g) a chlorbenzen (50 ml) se vaří pod zpětným chladičem. K refluxujícímu roztoku kyseliny polyfosforečné se po kapkách přidává roztok obsahující 1-chlor-3(2,2-dimethoxy-ethyl-sulfanyl)-benzen (2,7 g, 11,6 mmol) v chlorbenzenu (5 ml). Po 6 h se roztok ochladí na teplotu okolí. Roztok se zředí dichlormethanem a promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií, elucí hexanem, s obdržením sloučeniny podle nadpisu (2,4 g, 9 mmol) ve formě směsi isomerů 1:1.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 168, 170$, typ Cl.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak popisuje příklad 8, část A s použitím směsi 4-chlor-

benzo[b]thiofenu a 6-chlorbenzo[b]thiofenu místo thianaftalenu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií, elucí s hexanem, s obdržením sloučenin podle nadpisu, t. j. 4-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu ve formě bílých tuhých látek.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,53 (m, 2H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak popisuje příklad 1, část K s použitím 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,65 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506, 508$, typ Cl.

E. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak se popisuje v příkladu 2, s použitím [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny

6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové jako výchozí látky. Neprovádí se žádná extrakce. Surový produkt se vyčistí vysoko-výkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi, elucí při gradientu 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluorooctové až 100% acetonitril. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,00 (široký s, 2H), 8,71 (d, 1H), 8,29 (široký s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487, 489$, typ Cl.

Příklad 10

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

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

Kyselina 3-(3-methoxy-4-methylfenyl)propenová (5,33 g, 27,7 mmol) [připravená podle způsobu popsaného v J. Med. Chem., 34, 1662-1668 (1991)] se suspenduje v benzenu (30 ml) a po kapkách se zpracuje thionylchloridem (2,22 ml, 30,5 mmol) při teplotě 0 °C. Reakční směs se vaří při refluxu a udržuje se v tomto stavu po dobu 1 h. Těkavé složky se odstraní ve vakuu a výsledná tuhá látka se rozpustí v dioxanu a po kapkách se přidává do směsi azidu sodného (3,6 g,

55,4 mmol) ve směsi voda/dioxan (30 ml, 1:5) při teplotě 0 °C. Po míchání po dobu 1 h se roztok vylije do ledové vody, sraženina se oddělí a promyje vodou. Tuhá látka se vysuší ve vakuu nad oxidem fosforečným (24 h), rozpustí v benzenu (30 ml) a vaří se pomalu pod zpětným chladičem po dobu zhruba 4 h. Benzen se odstraní s obdržením 2-(3-methoxy-4-methyl-fenyl)vinylisokyanatu ve formě hnědé olejovité kapaliny. Tato olejovitá kapalina se převede do o-dichlorbenzenu, zpracuje jodem a vaří se pod zpětným chladičem po dobu 3,5 h. Těkavé složky se odstraní a zbytek se smísí s 2,5% směsí methanol/dichlormethan (10 ml), poté se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Výsledná tuhá látka se oddělí, promyje hexanem a etherem a vysuší s obdržením sloučeniny podle nadpisu (2,67 g, 14,1 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11,80 (široký s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 189$.

B. 1-Chlor-6-methoxyisochinol-7-yl-methylbromid

6-Methoxy-7-methyl-2H-isochinolin-1-on (2,6 g, 13,7 mmol) se převede na 6-methoxy-7-methyl-2-chlorisochinolin (2,45 g, 11,8 mmol) způsobem popsáným v příkladu 1, část E. Podíl této látky (1,20 g, 5,8 mmol) se převede na 7-brommethyl-1-chlor-6-methoxy-isochinolin (0,8 g, 2,8 mmol) způsobem popsáným v příkladu 1, část F.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).



Hmotnostní spektrometrie EI, $[M]^+ = 285, 287$, typ C1

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

Hydrid sodný (0,057 g, 1,4 mmol, v 60% dispersi v minerálním oleji) se suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) a zpracuje roztokem terc.butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové (0,223 g, 1,1 mmol) a 7-brommethyl-1-chlor-6-methoxy-isochinolinu (0,32 g, 1,1 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/dimethylformamid (10 ml, 6:1) při teplotě 0 °C. Reakční směs se ponechá ohřát na teplotu okolí, míchá se po dobu 3 h, reakce se ukončí přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného a zředí se ethylacetatem. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří s obdržením bílé tuhé látky. Tato tuhá látka se oddělí, promyje malým množstvím ethylacetatu a značným množstvím diethyletheru s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,18 g, 0,47 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,20 (široký s, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M+H]^+ = 387$.

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

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

(0,15 g, 0,37 mmol) se převede na [1-(1-chlor-6-methoxyisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,08 g, 0,15 mmol) způsobem popsáným v příkladu 1, části I a K.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (dd, 1H), 3,2-3,4 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{M}]^+ = 526$.

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

[1-(1-chlor-6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,08 g, 0,15 mmol) a fenol (0,430 g, 4,6 mmol) se společně nechají roztát za míchání při teplotě 70 °C v průběhu 5 min. Přidá se octan amonný (0,354 g, 4,6 mmol) a reakční směs se zahřívá na 115 °C po dobu zhruba 5 h. Přidá se další octan amonný (0,177 g, 2,3 mmol) a reakční směs se zahřívá po dobu dalších 3 h. Reakční směs se ochladí a rozdělí mezi 0,5 N roztok hydroxidu sodného a dichlormethan. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 5% směsí methanol/dichlormethan. Frakce produktu se sbírají a odpaří na malý objem a poté se zbytek okyselí směsí 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové/ether s obdržením béžově zbarvené tuhé látky (0,046 g, 0,095 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$.

Elementární analýza - výpočet pro 1,4 molu vody: C = 54,96 %, H = 5,29 %, N = 9,86 %, nalezeno: C = 54,81 %, H = 5,12 %, N = 9,71 %.

Příklad 11

Trifluoacetat [1-(6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Suspenze [1-(1-chlor-6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové ve směsi methanol/dichlormethan (35 ml, 6:1) se zpracuje tetrahydrofuranem (5 ml), kyselinou octovou (5 ml) a 10% palladiem na uhlíku (0,04 g). Suspenze se míchá pod atmosférou vodíku po dobu 7 h. Zfiltruje se a filtrát se odpaří a zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí při gradientu 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 90% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové. Příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,325 g, 0,66 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d,

1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 4,66 (AB, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M+H]^+ = 492$.

Elementární analýza - výpočet pro 1,2 mol vody: C = 53,66 %, H = 4,57 %, N = 6,70 %, nalezeno: C = 53,62 %, H = 4,38 %, N = 6,67 %.

Příklad 12

Trifluoracetat [1-(1-amino-6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 4-(2-chlor-6-nitrofenoxy)benzensulfonové

terc. Butylester kyseliny [1-(1-chlor-6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové (0,845 g, 2 mmol) se převede na terc. butylester kyseliny [1-(1-amino-6-methoxyisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové způsobem popsáným v příkladu 10, část E. Podíl této látky (0,285 g, 0,7 mmol) se zbaví chránící skupiny, jak se popisuje v příkladu 1, část I s obdržením dihydrochloridu [1-(1-amino-6-methoxyisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]aminu (0,28 g, 0,78 mmol) a spojí se s 4-(2-chlor-6-nitrofenoxy)benzensulfonylchloridem (0,35 g, 1 mmol), jak se popisuje v příkladu 1, část K. Látka obdržená extrakčním zpracováním a sloupcovou chromatografií se dále čistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,04 g, 0,067 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (d,

1H), 7,92-7,98 (m, 3H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,63 (AB, 2H), 4,18 (t, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M+H]^+ = 598, 600$, typ Cl. Elementární analýza - výpočet s 1,5 mol vody: C = 47,13 %, H = 3,82 %, N = 9,48 %, nalezeno: C = 47,07 %, H = 3,66 %, N = 9,24 %.

Příklad 13

Trifluoracetat [1-(1,6-diamino-isochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. Kyselina 3-(3-acetamido-4-methylfenyl)propenová

K roztoku 3-acetamido-4-methylbenzaldehydu (14 g, 79 mmol) v pyridinu (210 ml) se přidá piperidin (3,9 ml, 39,4 mmol) a kyselina malonová (15,26 g, 146,6 mmol). Směs se zahřívá po dobu 4 h na 100 °C a poté se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se odpaří ve vakuu a zředí se vodou. K suspenzi se přidává chladný 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové do dosažení pH zhruba 4. Pevný produkt (16,178 g, 73,8 mmol) se sbírá a důkladně promývá vodou. Poté se sloučenina podle nadpisu (16,178 g, 73,8 mmol) vysuší oxidem fosforečným ve vakuu během noci s obdržením bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,30 (široký s, 1H), 9,30 (široký s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI $[M+H]^+ = 220$.

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

K suspenzi kyseliny 3-(3-acetamido-4-methylfenyl)-propenové (20,11 g, 91,7 mmol) v acetonu (450 ml) se při 0 °C přidá triethylamin (12,8 ml, 91,8 mmol) a poté po kapkách ethylchlorformiat (11,8 ml, 123 mmol) v průběhu 10 min. Výsledná žlutá suspenze se míchá mechanickou míchačkou po dobu 1,5 h a poté se pomalu přidává azid sodný (8,94 g, 138 mmol) ve vodě (25 ml) tak, aby se teplota udržovala pod 5 °C. Hustá směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 h, poté se odstraní ledová lázeň a reakční směs se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Suspenze se vylije do vody (800 ml) a zfiltruje. Zbývající tuhá látka se důkladně promyje vodou a vysuší přes noc ve vakuu oxidem fosforečným s obdržením produktu ve formě bledě žluté tuhé látky (21,40 g, 87,6 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (široký s, 1H), 6,38 (d, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI $[\text{M}]^+ = 244$.

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

K roztoku difenyletheru (250 ml) a tributylaminu (11,9 ml, 49,9 mmol) se při 220 až 240 °C přidává suspenze 3-(3-acetylamino-4-methylfenyl)akryloylazidu (12,2 g, 49,9 mmol) v difenyletheru. Po 2 h se žlutý roztok ochladí na teplotu místnosti a vylije do hexanu (800 ml). Vysráží se hnědá tuhá látka a produkt podle nadpisu (3,56 g, 16,5 mmol) se obdrží ve formě světle žluté tuhé látky rekrystalizací ze

směsi dimethylformamid/methanol.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 11,0 (široký s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI $[\text{M}]^+ = 216$.

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

N-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinol-6-yl)acetamid (0,366 g, 1,69 mmol) a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,5 ml) se vaří pod zpětným chladičem v ethanolu (0,84 ml). Po 6 h se směs odpaří do sucha, poté se zředí vodou a zalkalizuje 1 N roztokem hydroxidu sodného do dosažení pH zhruba 10. Vodný roztok se extrahuje methylenchloridem (4 x 50 ml) a organické vrstvy se spojí a promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí při gradientu 3% směs methanol/dichlormethan až 5% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,200 g, 1,15 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,90 (široký s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,05 (široký s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI $[\text{M}]^+ = 174$.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak se popisuje v příkladu 1, část E s použitím 6-amino-7-methyl-2H-isochinolin-1-onu jako výchozí látky. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs methanol/dichlormethan až 10% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,25 (široký s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI $[\text{M}]^+ = 192,194$, typ Cl.

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

K roztoku 1-chlor-7-methylisochinol-6-ylaminu (0,1 g, 0,52 mmol) v methanolu (5 ml) se při teplotě 0 °C zavádí plynný chlorovodík po dobu 1 min a poté se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbývající bílá tuhá látka se zředí 1,2-dichlorethanem a přidá se benzofenonimin (0,15 ml, 0,89 mmol). Výsledná suspenze se vaří pod zpětným chladičem po dobu 48 h, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří do sucha. Surový materiál se zředí dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí plynovou chromatografií s použitím 10% směsi ethylacetat/hexan jako eluentu a poskytuje sloučeninu podle nadpisu (0,159 g, 0,45 mmol) ve formě žluté olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,75 (s,

1H), 2.50 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M+H]^+ = 357, 359$, typ Cl.

G. Benzhydriliden-(7-brommethyl-1-chlorisochinol-6-yl)amin

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak se popisuje v příkladu 1, část F s použitím benzhydryliden-(1-chlor-7-methylisochinol-6-yl)aminu jako výchozího materiálu. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě olejovité kapaliny.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,32 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,79 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M+H]^+ = 435, 437$, typ
Cl, Br.

H. terc. Butylester kyseliny {1-[6-benzhydrylidenamino-
-1-chlorisochinol-7-yl-methyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-
-karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví tak, jak se popisuje v příkladu 1, část H s použitím benzhydrylidenu-(7-brommethyl-1-chlorisochinol-6-yl)aminu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 10% směs ethylacetat/hexan až 30% směs ethylacetat/hexan s obdržením produktu ve formě pěnivé žluté tuhé látky.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (d, 1H), 8,01 (s, 1H),

7,80 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 9H), 6,70 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,65 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FAB $[M+H]^+$ = 555, 557, typ Cl.

I. [1-(6-amino)-1-chlorisochinol-7-ylmethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid

terc.Butylester kyseliny {1-[6-benzhydryliden-6-amino)-1-chlorisochinol-7-ylmethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-karbamové se zbaví ochranné skupiny, jak se popisuje v příkladu 1, část I s obdržením 3-(S)-amino-1-(6-amino-1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onhydrochloridu a spojí s 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridem, jak se popisuje v příkladu 1, část K. Látka obdržená extrakcí se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 30% směs ethylacetat/hexan až 60% směs ethylacetat/hexan s obdržením produktu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,61 (široký s, 1H), 4,93 (široký s, 2H), 4,49 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[M+H]^+$ = 511, 513, typ Cl.

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

-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví, jak se popisuje v příkladu 2, s použitím [1-(6-amino-1-chlor-isochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové jako výchozí látky. Neprovádí se žádná extrakce. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1% kyseliny trifluoroctové až 100% acetonitril. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,25 (široký s, 1H), 8,34-8,38 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90-7,93 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (široký s, 2H), 4,26 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$.

Příklad 14

Trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonové

A. [1-(6-Amino-1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

terc.Butylester kyseliny {[1-[6-(benzhydryliden-

amino)-1-chlorisochinol-7-ylmethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}karbamové se zbaví chránicí skupiny tak, jak se popisuje v příkladu 1, část I s obdržením 3-(S)-amino-1-(6-amino-1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onhydrochloridu a spojí se 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridem způsobem popsáným v příkladu 1, část K. Látka obdržená extrakcí se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí při gradientu 20% směs ethylacetat/hexan až 60% směs ethylacetat/hexan s obdržením produktu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,05 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,90 (široký s, 2H), 5,42 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521, 523$, typ Cl.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 2 s použitím [1-(6-amino-1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové jako výchozí látky. Neprovádí se žádná extakce. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1% kyseliny trifluoroctové až 100% směs acetonitril/voda. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,05 (široký s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,35 (široký s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 6,51 (široký s, 2H), 4,30 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502, 504$, typ Cl.

Příklad 15

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

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

Sloučeniny podle nadpisu se připraví z m-toluidinu a cinnamoylchloridu způsobem popsáným v Synthesis, 739 (1975). Zbytek ve formě surové tuhé látky se trituruje směsí diethylether/hexan a zfiltruje s obdržením směsi isomeru produktů v poměru 1,5:1 7-methyl-1H-chinolin-2-onu k 5-methyl-1H-chinolin-2-onu ve formě béžové tuhé látky. Několik pokusů o vyčištění frakční krystalizací v methanolu poskytlo směs isomerů obohacenou pouze 2:1, která se užívá v následujícím kroku.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,85 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 2,38 (s, 3H) pro hlavní isomer (7-methyl) a δ 8,03 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 2,50 (s, 3H) pro vedlejší isomer (5-methyl).

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

Sloučeniny podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část E s použitím směsi 2:1 7-methyl-1H-chinolin-2-onu a 5-methyl-1H-chinolin-2-onu místo 7-methyl-2H-isochinolin-1-onu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs ethylacetat/dichlormethan až 10% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením směsi 2:1 2-chlor-7-methylchinolinu a 2-chlor-5-methylchinolinu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 2,56 (s, 3H) pro hlavní isomer (7-methyl) a δ 8,25 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 2,65 (s, 3H) pro vedlejší isomer (5-methyl).

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

Sloučeniny podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F s použitím směsi 2:1 2-chlor-7-methylchinolinu a 2-chlor-5-methylchinolinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Surová směs obdržených isomerů se částečně vyčistí tritrací směsí ethylacetat/hexan s obdržením 7-brommethyl-2-chlorchinolinu jako béžové tuhé látky (7,4 g, 38 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,67 (s, 2H).

Obohacená směs 2:1 5-brommethyl-2-chlorchinolin : 7-brommethyl-2-chlorchinolin se izoluje jako béžová tuhá

látku (6,8 g) z filtrátu po odpaření frakční rekrystalizací ve směsi diethylether/hexan/ethylacetat.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,43 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,88 (s, 2H) pro hlavní isomer (5-brommethyl).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví z terc.butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)-karbamové způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 7-brommethyl-2-chlorchinolinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se trituruje 20% směsí ethylacetat/hexan a zfiltruje s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě běžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,17 (široký s, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

E. 7-(3-(S)-Amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(2-chlorchinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové jako výchozí látky. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,75 (široký s, 2H), 8,47

(d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,69 (AB, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu způsobem popsáným v příkladu 1, část K s použitím 7-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-2-chlorchinolinhydrochloridu místo 7-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-1-chlorisochinolinhydrochloridu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu připraveného podle příkladu 1, část J. Surový produkt se trituruje 20% směsí ethylacetat/hexan a zfiltruje s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496, 498$, typ Cl.

Elementární analýza - vypočteno: C = 60,54 %, H = 4,47 %, N = 8,47 %, Cl = 7,15 %, nalezeno: C = 60,44 %, H = 4,18 %, N = 8,45 %, Cl = 7,19 %.

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

[1-(2-Chlorchinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-
-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se
převede na sloučeninu podle nadpisu zahříváním při 125 °C
způsobem popsaným v příkladu 2. Surový produkt se částečně
vyčistí elucí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s
reverzními fázemi s gradientem 10% směs acetonitrilu/voda s
0,1 % kyseliny trifluoroctové až 60% směs acetonitril/voda s
0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se
odpaří ve vakuu, zfiltrují a triturují methanolem, jak se
popisuje výše, s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě
bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,62 (široký s, 2H), 8,38
(s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d,
1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),
7,32 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,50 (AB, 2H),
4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,58
(m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.

Elementární analýza - výpočet: C = 54,93 %, H = 4,27
%, N = 9,49 %, nalezeno: C = 54,69 %, H = 4,24 %, N = 9,30
%.

Enantiomerní čistota je 81,9 % ee, jak lze stanovit
analytickou vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s
reverzními fázemi na sloupci Chiralpak AS.

Příklad 16

Trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrro-

lidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu z 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochloridu způsobem popsaným v příkladu 1, část K, s použitím 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu připraveného podle příkladu 9, části A, B a C místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se trituruje směsí ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,77 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,55 (AB, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506, 508$, typ Cl.

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

[1-(2-Chlorchinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové se převede na sloučeninu podle nadpisu zahříváním při 120 °C, jak popisuje příklad 2. Surový produkt se vyčistí elucí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními

fázemi s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$.

Příklad 17

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

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v chloroformu místo v acetonitrilu z 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochloridu podle příkladu 1, část K, s použitím benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu připraveného podle příkladu 8, část A, místo 7-methoxy-naftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se trituruje dichlormethanem s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39



(m, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

B. Trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové

[1-(2-chlorchinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové se převede na sloučeninu podle nadpisu zahříváním při 130 °C způsobem popsaným v příkladu 2. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 60% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě hnědé tuhé látky.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,68 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,53 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, [M+M]⁺ = 453.

Příklady 18 a 19

Trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methylamidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové



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

[1-(2-Chlorchinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,4 g, 0,81 mmol) připravený podle příkladu 15, část F, se rozpustí v dimethylformamidu (20 ml) a ochladí na 0 °C. K roztoku se přidá methyljodid (0,28 g, 2,01 mmol) a hydrid sodný (34 mg, 0,85 mmol, jako 60% disperze v minerálním oleji). Lázeň le-
dové vody se odstraní a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 h. Výsledný roztok se vylije do dělicí a zředí ethylacetatem (100 ml). Organická vrstva se promyje 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom vysuší síranem ho-
řečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s 10% směsí ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nad-
pisu (0,36 g, 0,71 mmol) ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,62 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

B. Trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methylamidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxy-
naftalen-2-sulfonové

[1-(2-Chlorchinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se převede na sloučeniny podle nadpisu zahříváním při 125 °,

jak se popisuje v příkladu 2. Surová směs produktů se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením trifluoracetatu [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,51 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

Elementární analýza - výpočet s 1,8 mol vody: C = 52,79 %, H = 4,84 %, N = 8,80 %, nalezeno: C = 52,80 %, H = 4,35 %, N = 8,55 %.

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

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[M+H]^+ = 492$.

Příklad 20

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

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví z terc. butylesteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím směsi 2:1 5-brommethyl-2-chlorchinolinu a 7-brommethyl-2-chlorchinolinu připravené v příkladu 15, část C, místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Směs surového produktu se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 1% methanolem ve 25% směsi ethylacetat/dichlormethan s obdržení hlavního produktu sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,53 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,89 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

B. 5-(3-(S)-Amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I, s použitím terc. butylesteru kyseliny [1-(2-chlorchinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové jako výchozí látku. Sloučenina podle

nadpisu se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,63 (d, 1H), 8,59 (široký s, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu způsobem popsaným v příkladu 1, část K, s použitím 5-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochloridu místo 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlorisochinolinhydrochloridu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu podle přípravy příkladu 1, část J. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 25% směsí ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě světle žluté látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,82 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 495, 497$, typ Cl.

Elementární analýza - výpočteno: C = 60,54 %, H = 4,47 %, N = 8,47 %, Cl = 7,15 %, nalezeno: C = 59,79 %, H = 4,70 %, N = 7,88, Cl = 7,21 %.

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

[1-(2-Chlorchinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se převede na sloučeninu podle nadpisu zahříváním na 125 °C podle způsobu popsaného v příkladu 2. Surový produkt se částečně vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se odpaří ve vakuu, zfiltrují, triturují methanolem a poté se vyčistí další sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 1% směs methanol/dichlormethan až 3% směs methanol/dichlormethan s obdržáním sloučeniny podle nadpisu ve formě bledě žluté tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,48 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,48 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.

Elementární analýza - vypočteno s 2,5 mol vody: C = 50,98 %, H = 4,14 %, N = 8,38 %, nalezeno: C = 50,96 %, H = 4,14 %, N = 8,38 %.

Enantiomerní čistota je 84,5 % ee podle stanovení analytickou vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi na Chiralpak AS.

Příklady 21 a 22

Trifluoracetat [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinol-5-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsoby popsanými v příkladech 18 a 19, část A s použitím [1-(2-chlorchinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové jako výchozí látky. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 50% směsí ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,80 (AB, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

B. Trifluoracetat [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové a methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

[1-(2-chlorchinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrro-

lidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se převede na sloučeniny podle nadpisu zahříváním při 120 °C způsobem popsaným v příkladu 2. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením trifluoracetatu [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,46 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,71 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

Methyl-[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se též izoluje z reakční směsi jako vedlejší produkt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,60 (AB, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$.

Příklady 23 a 24

[1-(2-aminochinol-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-
amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

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

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví z p-toluidinu a cinnamoylchloridu způsobem popsáným v Synthesis, 739 (1975). Surový produkt se trituruje směsí diethylether/hexan a zfiltruje s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě běžové tuhé látky, která se používá v následujícím kroku.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 11,60 (široký s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,30 (s, 3H).

B. 2-Chlor-6-methyl-chinolin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1, část E s použitím 6-methyl-1H-chinolin-2-onu místo 7-methyl-2H-isochinolin-1-onu. Surový produkt se vysráží neutralizací při zpracování ve vodném prostředí a tuhá látka se zfiltruje a vysuší. Surový produkt se překrystaluje z methanolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě běžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

C. 6-Brommethyl-2-chlorchinolin

Sloučenina podle nadpisu se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 1, část F s použitím 2-chlor-6-methyl-chinolinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Obdržený surový produkt se překrystaluje z 50% směsi ethylacetat/hexan s obdržením 7,4 g (38 %) 6-brommethyl-2-chlorchinolinu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,65 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 256, 258$, typ Cl.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví z terc. butyl-esteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 6-brommethyl-2-chlorchinolinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 2% směs methanol/dichlormethan až 4% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,23 (široký s, 1H), 4,67 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

E. 6-(3-(S)-Amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(2-chlorchinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové jako výchozího materiálu. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,74 (široký s, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,64 (AB, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 6-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-2-chlorchinolinhydrochloridu jako výchozí látky a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se trituruje dichlormethanem a zfiltruje s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,58 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 496, 498$, typ Cl.

Elementární analýza - výpočet: C = 60,54 %, H = 4,47

%, N = 8,47 %, Cl = 7,15 %, nalezeno C = 60,43 %, H = 4,17 %, N = 8,37, Cl = 7,06 %.

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

[1-(2-Chlorchinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se převede na sloučeniny podle nadpisu zahříváním při 130 °C, jak se popisuje v příkladu 2. Směs surových produktů se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 60% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se odpaří ve vakuu a poté se dále vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 5% směsí methanol/dichlor-methan s obdržení [1-(2-aminochinol-6-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,43 (široký s, 2H), 4,37 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,51 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 477$.

Elementární analýza - výpočteno s 0,6 mol vody: C = 61,58 %, H = 5,22 %, N = 11,49, nalezeno: C = 61,59 %, H =

5,08 %, N = 11,14 %.

Enantiomerní čistota je 87,0 % ee podle analytické vysokovýkonné kapalinové chromatografie s reverzními fázemi na sloupci Chiralpak AS.

[2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydrochinol-6-yl-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se též izoluje z reakční směsi jako vedlejší produkt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,70 (široký s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,53 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 478$.

Příklad 25

Trifluoracetat [1-(1H-benzimidazol-5-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví z terc.butyl-esteru kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové způsobem popsáným v příkladu 1, část H, s použitím 4-nitrobenzylbromidu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 10% směs ethylacetat/dichlormethan až 25% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržáním sloučeniny podle

nadpisu ve formě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,20 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,18 (široký s, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

B. 3-(S)-Amino-1-(4-nitrobenzyl)-pyrrolidin-2-onhydrochlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové jako výchozí látky. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,65 (široký s, 3H), 8,22 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,59 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

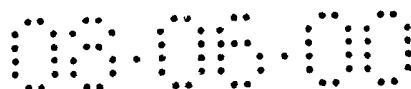
C. 2,2,2-Trifluor-N-[1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]acetamid

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu způsobem popsaným v příkladu 1, část K, s použitím 3-(S)-amino-1-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-2-onhydrochloridu jako výchozí látky a anhydridu kyseliny trifluoroctové místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se od

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

K roztoku 2,2,2-trifluor-N-[1-(4-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]acetamidu (0,75 g, 2,27 mmol) v kyselině octové (12 ml) se přidá acetanhydrid (1 ml) a katalytické množství 10% palladia na aktivovaném uhlíku. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře při tlaku vodíku 483 kPa (70 psi). Po 4,5 h se reakční směs zfiltruje vrstvou Celitu, promyje dichlormethanem a poté methanolem. Surový produkt se odpaří ve vakuu s obdržením 1,2 g surového N-[1-(4-acetylaminobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu jako zbytku (vlhký s kyselinou octovou). Roztok surového N-[1-(4-acetylaminobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu (1,2 g, vlhký s kyselinou octovou) v kyselině octové (12 ml) se ochladí na 0 °C a přidá se acetanhydrid (1 ml). Výsledná směs se zpracuje katalytickým množstvím dusitanu sodného a poté se po kapkách přidává dýmavá kyselina dusičná (3,8 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1,5 h a poté při teplotě místnosti po dobu 1,5 h. Při opětovném ochlazení na 0 °C se za míchání pomalu přidává směs ledu a ledové vody. Směs se dále zředí vodou a extrahuje ethylacetatem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se dvakrát promyjí vodou. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 25% směs ethylacetat/dichlormethan až 50% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,65 g, 1,67 mmol) ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,27 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (široký s, 1H), 4,51



(AB, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (m, 1H) pro hlavní složku směsi rotamerů.

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

K roztoku N-[1-(4-acetylamino-3-nitrobenzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu (0,65 g, 1,67 mmol) v ethanolu (4 ml) se přidá 1 N roztok hydroxidu sodného (6 ml). Žlutá směs se zahřívá na 50 °C po dobu 3 h a získá se hnědý roztok. Reakční směs se ponechá ochladit a odpaří ve vakuu. Surový zbytek se zředí vodou a 1 N roztokem hydroxidu sodného (10 ml) a poté se vodná fáze extrahuje chloroformem (4 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,22 g, 0,88 mmol) ve formě žluté tuhé látky, která se používá v následujícím kroku.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,12 (široký s, 2H), 4,36 (AB, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu způsobem popsáným v příkladu 1, část K s použitím 3-(S)-amino-1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-pyrrolidin-2-onu místo 7-3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlorisochinolhydrochloridu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu připraveného v příkladu 1, část J. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/dichlormethan až 50% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle



nadpisu ve formě bledě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,12 (široký s, 2H), 5,38 (široký s, 1H), 4,30 (AB, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

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

K roztoku [1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,38 g, 0,82 mmol) v 88% kyselině mravenčí (15 ml) se přidá katalytické množství 10% palladia na aktivovaném uhlíku. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parroově aparatuře při tlaku vodíku 483 kPa (70 psi) po dobu 1 h. Reakční směs se zfiltruje vrstvou Celitu, promyje ethylacetatem a methanolem a filtrát se odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,17 g, 0,30 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9,38 (široký s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,66 (široký s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,48 (AB, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,53 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 451$.

Elementární analýza - vypočteno s 1,2 mol vody: C = 51,19 %, H = 4,37 %, N = 9,55 %, nalezeno: C = 51,10 %, H = 3,95 %, N = 9,36 %.

Příklad 26

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

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

Boc-L-Asp-OBn (15 g, 46,4 mmol) se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a ochladí na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Roztok se zpracuje N-methylmorfolinem (4,9 g, 48,7 mmol) a míchá se po dobu 5 min. K roztoku se po kapkách přidává isobutylchlorformiat (6,3 g, 46,4 mmol). Po ukončení přidávání se směs míchá po dobu 1 min a poté se zfiltruje vrstvou Celitu. Filtrát se ochladí na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. K roztoku se přidá natrium-borohydrid (2,63 g, 70 mmol), který se předběžně rozpustí ve vodě (50 ml). Výsledný roztok se míchá po dobu 2 min. Roztok se vylije do dělicí nálevky a zředí ethylacetatem (800 ml). Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Zbytek se přidá k roztoku oxalylchloridu (30 ml, 60 mmol, 2 M roztok v dichlormethanu) a methylsulfoxidu (7,25 g, 92,8 mmol) v dichlormethanu (250 ml) při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 40 min a poté se přidá triethylamin (14 g, 140 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 h a poté se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 min. Roztok se vylije do 20% vodného roztoku kyseliny citronové (200 ml). Výsledná

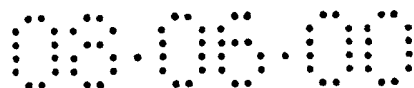


směs se vylije do dělicí nálevky a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 10% směs ethylacetat/hexan až 30% směs ethylacetat/hexan s obdržení sloučeniny podle nappisu (12,0 g, 39 mmol) ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,68 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 5,42 (široký s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,05 (ddd, 2H), 1,40 (s, 9H).

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

K roztoku Boc-L-Asp(H)-OBn (3,3 g, 10,7 mmol) rozpuštěného v methanolu (50 ml) se přidají molekulární síta 0,4 nm, 4-nitrofenetylaminyhydrochlorid (4,35 g, 21,5 mmol) a triethylamin (2,25 g, 22,2 mmol). Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 45 min a poté se směs zpracuje natrium-kyanoborohydridem (0,72 g, 11,5 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 h. Po této době se přidá 1 N roztok hydroxidu sodného (10 ml) a poté voda (25 ml). Výsledná směs se míchá po dobu 30 min a poté se odpaří ve vakuu na menší objem. Roztok se zředí ethylacetatem (250 ml), zfiltruje vrstvou Celitu a promyje vodou a ethylacetatem. Roztok se vylije do dělicí nálevky a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 50% směsí ethylace-



tat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (1,46 g, 4,18 mmol) ve formě bledě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,17 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 5,12 (široký s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny (1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové jako výchozího materiálu. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ 8,77 (široký s, 1H), 8,72 (široký s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu podle způsobu popsaného v příkladu 1, část K s použitím 3-(S)-amino-1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-pyrrolidin-2-onhydrochloridu jako výchozí látky a anhydridu kyseliny trifluoroctové místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Surový produkt se odpaří ve vakuu a použije se jako takový v následném kroku.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,17 (d, 2H), 8,15 (široký s, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

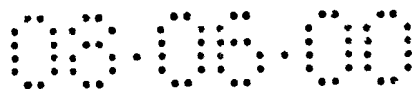
E. N-{1-[2-(4-Acetylamino-3-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamid

Sloučenina podle nadpisu se připraví podle způsobu popsaného v příkladu 25, část D s použitím 2,2,2-trifluor-N-{1-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-acetamidu jako výchozí látky. Surový meziprodukt se odpaří ve vakuu s obdržením N-{1-[2-(4-acetylaminofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-2,2,2-trifluoracetamidu jako zbytku (vlhký s kyselinou octovou), který se též použije přímo při nitračním kroku. Reakční směs kyseliny dusičné se ponechá ohřát na teplotu místnosti a míchá po dobu 18 h. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 25% směs ethylacetat/dichlormethan až 50% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,98 (široký s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,26 (široký s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (m, 1H) pro hlavní složku směsi rotamerů.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 25, část F s použitím N-{1-[2-(4-acetylamino-3-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-



-2,2,2-trifluoracetamidu jako výchozí látky. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h. Po podobném zpracování se organická fáze odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky, která se použije jako taková v následném kroku.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,24 (široký s, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (široký s, 3H), 1,69 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo v acetonitrilu způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 3-(S)-amino-1-[2-(4-amino-3-nitrofenyl)ethyl]-pyrrolidin-2-onu místo 7-(3-(S)-aminooxopyrrolidin-1-yl-methyl)-1-chlorisochinolinhydrochloridu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu připraveného podle příkladu 1, část J. Po podobném zpracování se organická fáze odpaří ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě světle žluté tuhé látky, která se používá v následujícím kroku.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,04 (široký s, 2H), 5,33 (široký s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

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

-2-sulfonové

{1-[2-(4-amino-3-nitrofenyl)ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové se převede na sloučeninu podle nadpisu způsobem popsáným v příkladu 25, část H. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonovou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 60% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9,38 (široký s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,47 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 465$.

Elementární analýza - vypočteno s 1,4 mol vody: C = 51,68 %, H = 4,65 %, N = 9,27 %, nalezeno: C = 51,68 %, H = 4,25 %, N = 8,93 %.

Příklad 27

Trifluoracetat acetyl[2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-b]pyrid-1-yl-ethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

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



Sloučenina podle nadpisu se připraví z 3-pikolin-N-oxidu podle způsobu popsaného v Tetrahedron, 2885 (1993). Obdržený surový produkt se rozpustí v ethanolu a přidá se aktivní uhlí pro odbarvení. Směs se zfiltruje velkým sloupcem silikagelu s elucí ethanolem s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,92 (široký s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,66 (d, 1H).

B. terc.Butylester kyseliny pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-yl-octové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu způsobem popsaným v příkladech 18 a 19, část A s použitím terc.butylbromacetátu místo methyljodidu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 3% směs methanol/dichlormethan až 6% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,93 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

C. Kyselina pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-yl-octová

K roztoku terc.butylesteru kyseliny pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-yl-octové (0,44 g, 1,89 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se při teplotě 0 °C přidá kyselina trifluorocetová (1 ml). Po 15 min se roztok ponechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 18 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu a podrobí se azeotropické destilaci s toluenem s obdržením 0,5

g sloučeniny podle nadpisu jako zbytku (vlhký zbytek s přebytkem kyseliny trifluoroctové), který se užije v dalším kroku.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ 9,09 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,18 (s, 2H).

D. Methylester kyseliny 2-(S)-benzyloxykarbonylamino-4-(2-pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-yl-acetylamino)máselné

Kyselina pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-yl-octová (0,50 g, 1,89 mmol), trifluoracetat methylesteru kyseliny 2-(S)benzyloxykarbonylamino-4-aminomáselné (0,93 g, 2,45 mmol), 4-methylmorfolin (0,75 g, 7,41 mmol) a hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,36 g, 2,65 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (11 ml) a výsledná směs se ochladí na 0 °C. K roztoku se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,80 g, 4,17 mmol). Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 18 h se roztok zředí nasyceným roztokem chloridu amonného a dvakrát se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií s gradientem 3% směs methanol/dichlormethan až 10% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,33 g, 0,78 mmol) ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,44 (široký s, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,78

(s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

E. Trifluoracetat acetyl[2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-b]pyrid-1-ylethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

K roztoku methylesteru kyseliny 2-(S)-benzyloxy-karbonylamino-4-(2-pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-yl-acetylamino)-máselné (0,51 g, 1,20 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá diboran (5 ml, 0,500 mmol), 1 M roztok v tetrahydrofuranu). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 h a poté se odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje v ethanolu (10 ml), zpracuje 10 kapkami vody, 5 kapkami 1 N roztoku hydroxidu sodného a dále se přidá nasycený roztok chloridu amonného. Směs se odpaří ve vakuu zhruba na poloviční objem, rozdělí se mezi ethylacetat a 10% roztok uhličitanu sodného a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu. Obdržený surový produkt se částečně vyčistí sloupcovou chromatografií s gradientem 2% směs methanol/dichlormethan až 10% směs methanol/dichlormethan s obdržením benzylesteru kyseliny [2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-b]pyrid-1-ylethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové.

Hmotnostní spektrometrie FAB $[M + H^+] = 379$.

K roztoku tohoto surového benzylesteru kyseliny [2-oxo-1-(2-pyrrolo[3,2-b]pyrid-1-ylethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové v methanolu (10 ml) a kyselině octové (3 ml) se přidá katalytické množství 10% palladia na aktivovaném uhlíku. Heterogenní směs se míchá při teplotě

místnosti pod vrstvou vodíku po dobu 18 h. Reakční směs se zfiltruje vrstvou Celitu a promyje třikrát methanolem. Surový produkt se odpaří ve vakuu a podrobí azeotropické destilaci s toluenem s obdržením acetátu 3-(S)-amino-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-ylethyl)pyrrolidin-2-onu jako zbytku (vlhký s přebytkem kyseliny octové).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 245$.
 Sloučenina podle nadpisu se připraví v dichlormethanu místo acetonitrilu způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím výše popsaného acetátu 3-(S)-amino-1-(2-pyrrolo[3,2-c]pyrid-1-ylethyl)pyrrolidin-2-onu místo 7-(3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-1-chlorisochinolin-hydrochloridu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu připraveného podle příkladu 1, část J. Surový produkt se částečně vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 3% směs methanol/dichlormethan až 5% směs methanol/dichlormethan. Obdržený zbytek se dále vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80% směs acetonitril/voda (0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 507$.

Příklad 28

Trifluoracetat [1-(4-aminochinazolin-6-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxy-
naftalen-2-sulfonové

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

Hydrid sodný (2,6 g, 65 mmol, 60% disperse v minerálním oleji) se přidá k dioxanu (100 ml) při 0 °C. K roztoku se přidá kyselina 2-amino-5-methylbenzoová (7,6 g, 50 mmol) a poté [3-(dimethylamino)-2-azoprop-2-en-1-yliden]-dimethylamoniumchlorid (9,9 g, 60 mmol). Po přidání se roztok vaří pod zpětným chladičem. Tento var pokračuje po dobu 16 h. Reakční směs se ochladí na okolní teplotu a přidá se methanol (3 ml) a poté kyselina octová (10 ml). Poté se roztok vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Roztok se ochladí na teplotu okolí. Roztok se odpaří. Výsledná tuhá látka se zředí vodou (60 ml). pH výsledného roztoku se upraví na 7. Roztok se zfiltruje. Výsledná tuhá látka se vysuší ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (6,0 g, 38 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 507$.

B. (4-Chlor-6-methyl)chinazolin

6-Methyl-3H-chinazolin-4-on (1,1 g, 6,9 mmol) se rozpustí v toluenu (70 ml). K roztoku se přidá trimethylamin (1,82 g, 18 mmol) a oxychloridyfosforečný (1,06 g, 6,9 mmol). Roztok se vaří pod zpětným chladičem. Po 3 h se roztok vyli-

je do vody (100 ml). Roztok se zředí ethylacetatem (200 ml). Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě olejovité kapaliny (0,75 g, 4,2 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 2,62 (s, 3H).

C. 6-Brommethyl-4-chlorchinazolin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F, s použitím 4-chlor-6-methylchinazolinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs ethylacetat/hexan až 10% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (dd, 2H), 4,68 (s, 2H).

D. (2-Oxopyrrolidin-3-(S)-yl)amid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

K roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (20 ml) se při teplotě 0 °C přidá terc.butylester kyseliny (2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové (0,4 g, 2 mmol) připravený způsobem popsaným v příkladu 1, část G. Výsledný roztok se ponechá ohřát na teplotu okolí a míchá se po dobu 12 h. Poté se roztok odpaří. Výsledná olejovitá kapalina se opako-

vaně odpařuje s toluenem. Získaná olejovitá kapalina se poté rozpustí v acetonitrilu (6 ml). K roztoku se přidá dichlormethan (6 ml). Výsledný roztok se ochladí na 0 °C a přidá se triethylamin (0,67 g, 6,6 mmol) a poté 7-methoxynaftalen-sulfonylchlorid (0,64 g, 2,5 mmol) připravený podle příkladu 1, část J. Roztok se míchá po dobu 6 h. Po této době se roztok odpaří. Výsledná surová tuhá látka se trituruje ethylacetatem. Poté se surová tuhá látka vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 2,5% směs methanol/dichlormethan až 5% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,40 g, 1,25 mmol) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,65 (široký s, 1H), 5,34 (široký s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).

E. Methyl[2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny
7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 6, část A s použitím [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 40% směs ethylacetat/dichlormethan až 60% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,42 (široký s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,31 (m,

1H), 2,05 (m, 1H).

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

K roztoku methyl[2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,35 g, 1,04 mmol) v tetrahydrofuranu (7 ml) se při teplotě 0 °C přidá $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1 ml, 1 mmol, 1 M roztok v tetrahydrofuranu). Roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 40 min. V průběhu této doby se přidává 6-brommethyl-4-chlor-chinazolin (0,24 g, 0,94 mmol). Výsledný roztok se míchá po dobu 4 h. Reakce se ukončí přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného. Roztok se zředí ethylacetatem a vodou. Vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/dichlormethan až 40% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,25 g, 0,49 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,75 (AB, 1H), 4,50 (AB, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 511$.

G. [1-(4-amino-chinazolin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyamid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

K [1-(4-chlorchinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,05 g, 0,1 mmol) suspendovanému v ethanolu (10 ml) se přidá triethylamin (0,02 g, 0,2 mmol) a octan amonný (0,08 g, 1 mmol). Reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C. Roztok se odpaří. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové) až 80% směs acetonitril/voda (s 0,1 % kyseliny trifluoroctové) a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,03 g, 0,05 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,78 (široký s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,50 (AB, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 492$.

Příklad 29

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

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

K roztoku methylkyanoacetatu (19,8 g, 200 mmol) v dimethylformamidu (25 ml) se přidá triethylamin (10,9 g, 108

mmol). K roztoku se přidá síra (6,4 g, 200 mmol). Roztok se zahřívá na teplotu 60 °C. V průběhu 20 min se po kapkách přidává propionaldehyd (11,6 g, 200 mmol). Po přidání se roztok ponechá ochladit na teplotu místnosti během 1 h. Roztok se míchá po dobu 16 h. Reakční směs se vylije do vody (300 ml). Výsledný roztok se extrahuje diethyletherem (2 x 200 ml). Spojené etherové extrakty se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Výsledný surový produkt se překrystaluje ze směsi methanol/dichlor-methan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (13,7 g, 80 mmol) ve formě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,58 (s, 1H), 5,78 (široký s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

B. Kyselina 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylová

K roztoku methylesteru kyseliny 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylové (13,7 g, 80 mmol) ve směsi methanol/voda/tetrahydrofuran (400 ml, 1:1:1) se přidá hydrát hydroxidu lithného (16 g, 400 mmol). Roztok se ohřeje na teplotu 50 °C. Po 4 h se roztok odpaří. Výsledný zbytek se rozpustí ve vodě. pH roztoku se upraví na hodnotu 5 až 6 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se oddělí filtrací, promyje malým množstvím vody a vysuší ve vakuu. Sloučenina podle nadpisu (12 g, 76 mmol) se obdrží ve formě žluté tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie EI $[\text{M}]^+ = 157$.

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



Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část A s použitím kyseliny 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxýlové místo kyseliny 2-amino-5-methylbenzoové. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 2% směs methanol/dichlormethan až 6% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie EI, $[M]^+ = 165$.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část B s použitím 6-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-olu místo 6-methyl-3H-chinazolin-4-onu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem dichlormethan až 5% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F s použitím 4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 70% směs dichlormethan/hexan až 100% dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,72 (s, 2H).

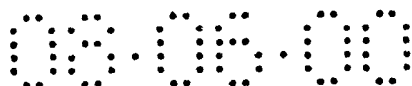
F. terc.Butylester kyseliny [1-(4-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 6-brommethyl-4-chlorthieno[2,3-d]pyrimidinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/dichlormethan až 30% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,15 (široký s, 1H), 4,75 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(4-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové místo terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové. Výsledný produkt se používá přímo, jak se popisuje v příkladu 1, část K. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 30% směs ethylacetat/dichlormethan až 40% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 5,51 (široký s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

H. Trifluoracetat [1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část G s použitím [1-(4-chlor-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(4-chlorchinazolin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyldamidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,33 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 484$.

Příklad 30

Trifluoracetat [2-(6-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-

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

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část B s použitím 7-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-olu místo 6-methyl-3H-chinazolin-4-onu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem dichlormethan až 10% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,51 (s, 3H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F s použitím 4-chlor-7-methylthieno[2,3-d]pyrimidinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs ethylacetat/hexan až 10% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 7-brommethyl-4-



-chlorthieno[3,2-d]pyrimidinu místo 7-brommethyl-1-chlor-isochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/dichlormethan až 30% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,18 (široký s, 1H), 4,76 (AB, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

D. [1-(4-Chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část 1 s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(4-chlorthieno[3,2-d]pyrimidin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové místo terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinolin-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové. Výsledný produkt se užívá přímo způsobem popsaným v příkladu 1, část K. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 30% směs ethylacetat/dichlormethan až 40% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,64 (široký s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).



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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část G s použitím [1-(4-chlor-thieno[3,2-d]pyrimidin-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(4-chlor-chinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methylamidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (šíro-
ký s, 3H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,68
(d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,49 (AB, 2H), 4,09
(m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,54 (m,
1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB $[M + H]^+ = 483$.

Elementární analýza - vypočteno s 1,5 mol vody a 1,5
mol kyseliny trifluoroctové: C = 44,75 %, H = 3,83 %, N =
10,44 %, nalezeno: C = 44,75 %, H = 3,77 %, N = 11,12 %.

Příklad 31

Trifluoracetat [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyrid-3-yl-
-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-



naftalen-2-sulfonové

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F s použitím 7-chlor-3-methylthieno[2,3-c]pyrimidinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs ethylacetat/hexan až 10% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

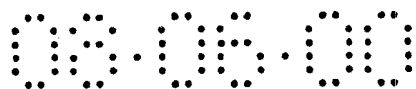
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,38 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,72 (s, 2H).

B. terc.Butylester kyseliny [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 3-brommethyl-7-chlorthieno[2,3-c]pyridinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/dichlormethan až 40% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,28 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,18 (široký s, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

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

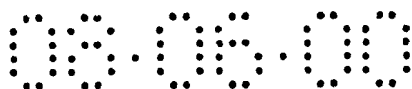


Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové místo terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinol-7-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové. Výsledný produkt se použije přímo, jak se popisuje v příkladu 1, část K. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 30% směs ethylacetat/dichlormethan až 40% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,58 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,48 (m, 1H).

D. Trifluoracetat [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část G s použitím [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(4-chlorchinazolin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle



nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,90 (široký s, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 4,64 (AB, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 483$.

Příklad 32

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

A. Trifluoracetat [1-(7-hydroxythieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 28, část G s použitím [1-(7-chlor-thieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(4-chlorchinazol-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 4,42 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,44 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 484$.

Příklad 33

Trifluoracetat [1-(4-aminothieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

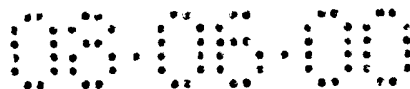
A. Methylester kyseliny 3-(5-methylthiofen-2-yl)-akrylové

K 5-methylthiofen-2-karboxaldehydu (5 g, 40 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se přidá methyl(trifenylfosforaniliden)acetat (13,3 g, 40 mmol). Roztok se míchá po dobu 72 h. Po této době se roztok odpaří. Zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Roztok se zfiltruje vrstvou Celitu. Obdržená kapalina se odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 50% směs ethylacetat/hexan až 60% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (4,5 g, 25 mmol) ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,69 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

B. Kyselina 3-(5-methyl-thiofen-2-yl)akrylová

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 29, část B s použitím methylesteru kyseliny 3-(5-methyl-thiofen-2-yl)-akrylové místo methylesteru kyseliny



liny 2-amino-5-methylthiofen-3-karboxylové. Sloučenina podle nadpisu se obdrží filtrací ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,58 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

C. 2-Methyl-5H-thieno[3,2-c]pyridin-4-on

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část A s použitím kyseliny 3-(5-methylthiofen-2-yl)akrylové místo kyseliny 3-p-tolyлакrylové. Produkt se poté zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1, část B, C a D. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s 1% směsí methanol/dichlormethan až 5% směsí methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11,72 (široký s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,58 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 165$.

D. 4-Chlor-2-methylthieno[3,2-c]pyridin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část E s použitím 2-methyl-5H-thieno[3,2-c]pyridin-4-onu místo 7-methyl-2H-isochinolin-1-onu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 70% směs dichlormethan/hexan až 100% dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,13 (d, 1H), 7,58 (d,



1H), 7,16 (d, 1H), 2,61 (s, 3H).

E. 2-Brommethyl-4-chlorthieno[3,2-c]pyridin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F s použitím 4-chlor-2-methylthieno[3,2-c]pyridinu místo 1-chlor-7-methylisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs ethylacetat/hexan až 10% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

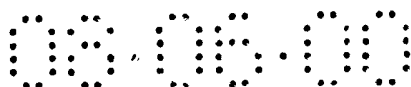
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 8,21 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,80 (s, 2H).

F. terc.butylester kyseliny 1-[(4-chlorthieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 2-brommethyl-4-chlorthieno[3,2-c]pyridinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/dichlormethan až 30% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,13 (široký s, 1H), 4,78 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

G. 3-(S)-Amino-1-(4-chlorthieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onhydrochlorid



Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny 1-[(4-chlorthieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové místo terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,50 (široký s, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,81 (AB, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

H. [1-(4-chlorthieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 3-amino-1-(4-chlorthieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu místo 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onhydrochloridu. Sloučenina podle nadpisu se připraví ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 4,66 (AB, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

I. Trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem

popsaným v příkladu 1, část L s použitím [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Výsledný produkt se poté zpracuje způsobem popsáným v příkladu 1, část M. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,58 (široký s, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,62 (AB, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,58 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 483$.

Příklad 34

Trifluoracetat [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. Trifluoracetat [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1, část L s použitím [1-(4-chlor-

thieno[3,2-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové místo [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Výsledný produkt se poté zpracuje způsobem popsáným v příkladu 1, část M. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,32 (široký s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 484$.

Příklad 35

Trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové

A. [1-(4-Chlorthieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1, část K, s použitím 3-amino-1-(4-chlorthieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-pyrrolidin-2-onu místo 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-pyrro-



lidin-2-onhydrochloridu a benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu místo 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,58 (široký s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

C. Trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část L s použitím [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyrid-3-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové místo [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové. Výsledný produkt se poté zpracuje způsobem popsaným v příkladu 1, část M. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,70 (d, 1H), 8,55 (široký s, 2H), 8,07 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,66 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB $[\text{M} + \text{H}]^+ = 459$.

Příklad 36

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-4-yl-
thiofen-2-sulfonové

A. 4-Thiofen-2-ylpyridin

2-Bromthiofen (7,6 ml, 78,5 mmol) se přidává po kapkách do tříhrdlé baňky s kulatým dnem vysušené nad plamenem a ve vakuu opatřené chladičem, zátkou a obsahující hořčík (2 g, 82,3 mmol) v diethyletheru (70 ml). Výsledný šedý roztok se míchá za podmínek refluxu po dobu 1,5 h. Mezitím se 4-brompyridinhydrochlorid převede na volnou bázi následujícím způsobem: 4-brompyridinhydrochlorid (15,3 g, 78,7 mmol) se rozpustí ve vodě (100 ml) a ochladí v ledové lázni. Přidává se jeden ekvivalent 1 N roztoku hydroxidu sodného (zhruba 100 ml) po kapkách do dosažení pH zhruba 5,6. Ledově chladný vodný roztok se extrahuje hexanem (3 x 150 ml) a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zfiltrují. Hexan se odstraní ve vakuu (11 mm Hg) při ochlazování v ledové lázni s dosažením objemu zhruba 30 ml. Výsledný bezbarvý čirý roztok se zředí tetrahydrofuranem (150 ml) pod atmosférou dusíku. Grignardovo činidlo se ochladí na teplotu místnosti a přidá ve kanylou k roztoku $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppp}$ (0,54 g, 1 mmol) a 4-brompyridinu v tetrahydrofuranu. Výsledný tmavý roztok se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Poté se reakční směs vylije do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje diethyletherem (3 x 200 ml). Spojené etherové vrstvy se okyselí 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (300 ml) a vodná vrstva se promyje diethyletherem. Poté se vodná vrstva ochladí v ledové lázni a ne-

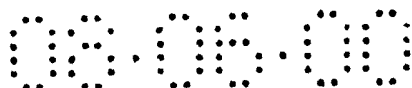
utralizuje se hydrogenuhličitanem sodným. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (3 x 200 ml) a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržením hnědé tuhé látky. Surová tuhá látka se vyjme horkým hexanem a žlutý roztok se oddělí od nerozpustné černé tuhé látky. Hexanový roztok se odpaří a výše popsany způsob se opakuje. Při ochlazení hexanového roztoku se vytváří žlutá sraženina. Žlutá sraženina se oddělí s obdržením sloučeniny podle nadpisu (8,99 g, 55,8 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,60 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 161$.

B. 5-Pyrid-4-ylthiofen-2-sulfonylchlorid

K roztoku 4-thiofen-2-ylpyridinu (3,33 g, 20,7 mmol) v tetrahydrofuranu (137 ml) se při -78°C přidá *n*-butyllithium (8,7 ml 2,5 M roztoku v hexanu, 21,7 mmol). Po míchání po dobu 15 min se do roztoku zavádí po dobu 30 min plynný oxid siřičitý. Poté se roztok ponechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Roztok se odpaří do sucha a výsledná tuhá látka se suspenduje v hexanu (100 ml). K ledově ochlazenému roztoku se přidá sulfurylchlorid (1,7 ml, 21,7 mmol). Ledová lázeň se odstraní a suspenze se míchá po dobu 2 h. Poté se směs odpaří do sucha a zředí ethylacetatem a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením produktu podle nadpisu ve formě žluté tuhé látky (3,39 g, 13,1 mmol), která se používá v následném kroku bez dalšího čištění.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,75 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51 (d, 2H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}] = 259, 261$, typ Cl.

C. [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 5-pyrid-4-ylthiofen-2-sulfonové

5-Pyrid-4-yl-thiofen-2-sulfonylchlorid se přidá k roztoku hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu (0,12 g, 0,38 mmol) v pyridinu (2 ml). Výsledná směs se míchá přes noc a poté se odpaří do sucha. Zbytek se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením 105 mg surové tuhé látky. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 5% směsí methanol/dichlormethan s obdržením produktu podle nadpisu (0,026 g, 0,052 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,67 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 5,60 (široký s, 1H), 4,67 (AB, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie APCI, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 499, 501$, typ Cl.

D. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-4-ylthiofen-2-sulfonové

Octan amonný (0,12 g, 1,56 mmol), fenol (0,049 g,

0,52 mmol) a [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 5-pyrid-4-yl-thiofen-2-sulfonové (0,026 g, 0,052 mmol) se zahřívá na 90 °C po dobu 6 h a poté se ochladí na teplotu místnosti. Produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,005 g, 0,007 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 13,0 (široký s, 1H), 9,0 (široký s, 1H), 8,60-8,70 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,71-7,80 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,23 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 480$.

Příklad 37

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-3-yl-thiofen-2-sulfonové

A. 3-Thiofen-2-ylpyridin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 36, část A s použitím 3-brompyridinu místo 4-brompyridinhydrochloridu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,89 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,87 (ddd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H).



Hmotnostní spektrometrie EI, $[M]^+ = 161$.

B. 5-Pyrid-3-ylthiofen-2-sulfonylchlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 36, část B s použitím 3-thiofen-2-ylpyridinu místo 4-thiofen-2-ylpyridinu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,95 (široký s, 1H), 8,70 (široký s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,45 (široký s, 1H), 7,44 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[M]^+ = 259, 261$, typ Cl.

C. [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 5-pyrid-3-ylthiofen-2-sulfonové

Triethylamin (0,35 ml, 2,5 mmol) se přidává po kapkách k roztoku 5-pyrid-3-ylthiofen-2-sulfonylchloridu (0,22 g, 0,85 mmol) a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu (0,22 g, 0,71 mmol) v acetonitrilu (5 ml). Suspenze se míchá při teplotě místnosti přes noc a poté se odpaří do sucha. Zbytek se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným hydrogenuhličitánem sodným a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje, odpaří a poté se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí při gradientu 1% směs methanol/dichlormethan až 5% směs methanol/dichlormethan s obdržáním produktu (0,23 g, 0,45 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,89 (d, 1H), 8,63 (dd,

1H), 8,30 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,68 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 5,45 (d, 1H), 4,67 (AB, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[M + H]^+ = 499, 501$, typ Cl.

D. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-3-ylthiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 36, část D s použitím [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-3-yl-thiofen-2-sulfonové místo [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-4-ylthiofen-2-sulfonové a zahříváním při teplotě 100 °C přes noc. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 100% acetonitril. Příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,95 (široký s, 1H), 8,90-9,05 (m, 2H), 8,55-8,65 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,60 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 480$.

Příklad 38

Trifluoracetat [1-(4-aminochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzothiofen-2-sulfonové

A. 4-Chlor-6-methylchinolin

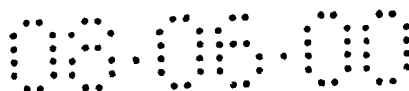
6-Methyl-(1H)-chinolin-4-on (1,57 g, 9,7 mmol) ve 20 ml oxychloridu fosforečného se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 4 h. Směs se ochladí na teplotu místnosti, poté se zředí ledovou vodou (zhruba 200 ml) a pH se upraví zhruba na 10 pomalým přidáváním 10 N roztoku hydroxidu sodného. Vodný roztok se extrahuje methylenchloridem (4 x 250 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltrují a odpaří. Surový zbytek se zfiltruje sílikagelem s 33% směsí ethylacetat/hexan s obdržením produktu (1,05 g, 5,9 mmol) ve formě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,69 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,58 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 177, 179$, typ Cl.

B. 6-Bromomethyl-4-chlorchinolin

N-Bromsukcinimid (1,1 g, 6,19 mmol) a 70% benzoylperoxid (0,215 g, 0,62 mmol) se přidají k roztoku 4-chlor-6-methylchinolinu (1,05 g, 5,93 mmol) v 35 ml tetrachlormethanu. Výsledná směs se vaří pod zpětným chladičem přes noc, poté se ochladí na teplotu místnosti a zředí methylenchloridem. Organická vrstva se promyje 1 N roztokem



hydroxidu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 33% směsí ethylacetat/hexan s obdržením produktu (0,915 g, 3,57 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

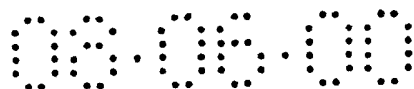
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,73 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,67 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 256, 258, 260$, typ Cl, Br.

C. Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-chlorchinol-6-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

Hydrid sodný (0,096 g, 2,4 mmol, 60 hmotnostních procent) se přidá k roztoku terc.butylesteru kyseliny [2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové (0,4 g, 2 mmol) v 15 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C. Směs se míchá po dobu 30 min a poté se pomalu přidává roztok 6-brommethyl-4-chlorchinolinu (0,513 g, 2 mmol) v 15 ml tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se zahřívá na teplotu místnosti v průběhu 4 h. Reakce se ukončí přidavkem nasyceného roztoku chloridu amonného a poté se směs zředí ethylacetatem. Organická vrstva se oddělí, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu (50 ml) a nasytí se plynným chlorovodíkem při teplotě 0 °C. Roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 min a poté se ponechá ohřát na teplotu místnosti. Po 4 h při teplotě místnosti se oddělí vysrážená tuhá látka a promyje etherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,445 g, 1,43 mmol) ve formě bledě žluté tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9,05 (d, 1H), 8,78 (širo-



ký s, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,67 (AB, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[M + H]^+ = 276, 278$.

D. [1-(4-Chlorchinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny benzothiofen-2-sulfonové

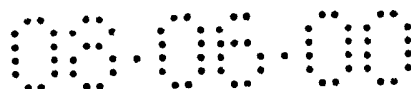
Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(4-chlorchinol-6-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu (0,12 g, 0,38 mmol) se suspenduje v 15 ml acetonitrilu. K tomuto roztoku se přidá triethylamin (110 ml, 0,79 mmol) a poté benzothiofen-2-sulfonylchlorid (0,094 g, 0,40 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, podrobí se zpracování ve vodném prostředí a odpaří do sucha. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 2 až 10% směsí methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,11 g, 0,23 mmol) ve formě bělavé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,77 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 6,01 (široký s, 1H), 4,67 (AB, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 472, 474$, typ Cl.

E. Trifluoracetat [1-(4-aminochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzothiofen-2-sulfonové

[1-(4-Chlorchinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny benzothiofen-2-sulfonové (0,11 g, 0,23



mmol) se zpracuje fenolem (1 g) a octanem amonným (0,22 g, 2,8 mmol) při teplotě 110 °C způsobem popsáným výše. Po 5 h se směs ochladí na teplotu místnosti a zředí 100 ml methylenchloridu. Organický roztok se promyje 1 N roztokem hydroxidu sodného (2x) a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií elucí s gradientem 10 až 100% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové v průběhu 30 min. Frakce obsahující čistý produkt se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,02 g, 0,044 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (AB, 2H), 7,48 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

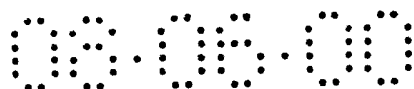
Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 453$.

Příklad 39

Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

A. 1-Fenoxy-6-brommethylišochinolin

K 1-chlor-6-methylišochinolinu (2,28 g, 13,3 mmol), který se připraví podle popisu v příkladu 1, část E s použitím 6-methyl-2H-isochinolin-1-onu, místo 7-methyl-2H-isochinolin-1-onu se přidá 20 g fenolu. Roztok se zahřeje na 80 °C a přidá se hydroxid draselný (3,73 g, 66,4



mmol). Po přidavku se roztok míchá a zahřívá na teplotu 140 °C. Po 24 h se roztok ochladí na teplotu okolí a rozpustí v dichlormethanu. Organický roztok se promyje vodou. Organická vrstva se promyje 1 N roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Výsledný zbytek se rozpustí v 50 ml tetrachlormethanu. K výslednému roztoku se přidá N-bromsukcinimid (2,01 g, 11,27 mmol) a benzoylperoxid (0,6 g, 1,73 mmol). Roztok se vaří pod zpětným chladičem. Po 16 h se roztok zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje 10% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 5% směsí ethylacetat/hexan a 10% směsí ethylacetat/hexan.

Hmotnostní spektrometrie, $[M]^+ = 313, 315$, typ Br.

B. Benzylester kyseliny [1-(1-chlorisochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

K roztoku benzylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,15 g, 0,64 mmol) v 6 ml směsí tetrahydrofuran:dimethylformamid 10:1 se při 0 °C přidá 60% disperze hydridu sodného (0,03 g, 0,71 mmol) a poté 1-fenoxy-6-brommethylisochinolin (0,2 g, 0,64 mmol). Po 16 h se roztok zpracuje 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Roztok se zředí dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Výsledný produkt se suspenduje v 5 g octanu amonného a zahřívá na teplotu 120 °C. Po 36 h se roztok ochladí na teplotu okolí. Roztok se zředí vodou a dichlormethanem. Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Vysuší



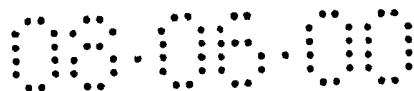
se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 5% směsí methanol/dichlormethan až 10% směsí methanol/dichlormethan s obdržením produktu ve formě bílé tuhé látky (0,043 g, 0,11 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 5H), 5,40 (široký s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,64 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 391$.

C. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

K roztoku benzylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinol-6-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,043 g, 0,11 mmol) ve 4 ml methanolu se přidá 10 hmotnostních procent palladia na uhlíku (0,02 g). Atmosféra nad reakční směsí se nahradí vodíkem. Po 16 h se roztok zfiltruje Celitem a filtrační vrstva se promyje methanolem. Sbíraný roztok se odpaří. Výsledný zbytek se rozpustí ve 3 ml směsí dichlormethan/ethanol (2:1). K roztoku se přidá triethylamin (0,01 g, 0,11 mmol) a 6-chlorbenzo[b]thiofensulfonylchlorid (0,03 g, 0,11 mmol). Po 4 h se roztok odpaří. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,95 (široký s, 3H), 8,71 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,52 (AB, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,67 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 487, 489$, typ Cl.

Příklad 40

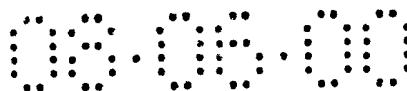
Trifluoracetat [2-ox-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlor-benzo[b]-thiofen-2-sulfonové

A. terc.Butylester kyseliny [1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové

K roztoku terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové (0,48 g, 1,28 mmol) v 50 ml směsi kyselina octová:methanol (1:1) se přidá 5 hmotnostních procent oxidu platičitého na uhlíku (0,1 g). Atmosféra nad reakční směsí se nahradí vodíkem. Po 16 h se roztok zfiltruje Celitem a vrstva Celitu se promyje methanolem. Organický roztok se odpaří s obdržením produktu ve formě bílé pěny.

Hmotnostní spektrometrie, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 346$.

B. Benzylester kyseliny 7-(3-terc.butoxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové



K roztoku terc.butylesteru kyseliny [1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové (0,54 g, 1,58 mmol) v 50 ml dichlormethanu se přidá triethylamin (0,66 ml, 4,73 mmol) a benzylchlorformiat (0,39 ml, 1,89 mmol). Roztok se míchá po dobu 16 h. Po této době se roztok zředí dichlormethanem. Organický roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 20% směsí ethylacetat/dichlormethan.

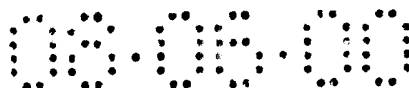
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,35 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,18 (dd, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 480$.

C. Benzylester kyseliny 7-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové

K roztoku benzylesteru kyseliny 7-(3-terc.butoxy-karbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové (0,347 g, 0,72 mmol) se přidají 2 ml kyseliny trifluoroctové v 8 ml dichlormethanu. Roztok se po 4 h odpaří. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a triethanolaminu (0,30 ml, 2,17 mmol) a přidá se 6-chlorbenzo[b]thiofensulfonylchlorid (0,23 g, 0,87 mmol). Po 16 h se roztok odpaří. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 10% směsí ethylacetat/dichlormethan. Produkt (0,25 g, 0,51 mmol) se obdrží ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (m,



2H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

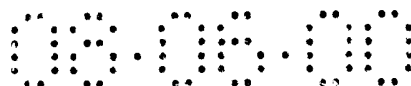
D. Trifluoracetat [2-oxo-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Benzylester kyseliny 7-[3-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-karboxylové (0,25 g, 0,51 mmol) se přidá k 5 ml 30% směsi bromovodík/kyselina octová při 0 °C. Roztok se míchá po dobu 30 min. Po této době se přidá 30 ml diethyletheru. Výsledná tuhá látka se oddělí filtrací. Surová tuhá látka se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,95 (široký s, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 476, 478$, typ Cl.

Příklad 41



[1-(4-Chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

A. 1-Benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

Benzensulfonylchlorid (3 ml, 23,5 mmol) se přidává po kapkách k roztoku tetrabutylamoniumhydrogensulfátu (0,53 g, 1,56 mmol), hydroxidu sodného (1,56 g, 38,9 mmol) a 4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu (2,38 g, 15,6 mmol) [připraveného podle M. Rasmussena, J. Het. Chem., 29, 359 (1992)] v dichlormethanu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 h, zředí se dichlormethanem a promyje nasyceným roztokem chloridu amonného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 1% směsí methanol/dichlormethan až 2% směsí methanol/dichlormethan s obdržením produktu podle nadpisu (3,21 g, 11 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 292, 294$, typ Cl.

B. Ethylester kyseliny 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboxylové

Lithium-diisopropylamid (3,2 ml 1,5 M roztoku v tetrahydrofuranu, 4,80 mmol) se přidá k roztoku tetramethylen-diaminu (0,71 ml, 4,75 mmol) a 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinu (1 g, 3,42 mmol) v tetrahydrofu-

ranu (13 ml). Výsledný žlutý roztok se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 h a poté se po kapkách přidává ethylchlorformiat (0,78 ml, 8,16 mmol). Směs se pomalu přivede na teplotu místnosti v průběhu 3,5 h. Do reakční směsi se přidá nasycený roztok chloridu amonného a poté se zředí ethylacetatem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří s obdržením světle hnědé tuhé látky (1,46 g) jako produktu, který se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,45 (q, 2H), 1,46 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 365, 367$, typ Cl.

C. 1-Benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-yl)-methanol

Lithium-aluminiumhydrid (3,4 ml 1 M roztoku v tetrahydrofuranu) se přidává po kapkách k roztoku ethylesteru kyseliny 1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-karboxylové (1,46 g, 3,42 mmol) v tetrahydrofuranu (27 ml) při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po míchání po dobu 1,5 h při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se do reakční směsi přidá voda a poté se zředí ethylacetatem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu amonného a roztokem chloridu sodného a poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 1% směs methanol/dichlormethan až 3% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,78 g, 2,42 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,85-8,95 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (d, 2H), 2,85 (t, 1H).

Hmotnostní spektrometrie (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 8,85-8,95 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (d, 2H), 2,85 (t, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[M] = 322, 324$, typ Cl.

D. 1-Benzensulfonyl-2-brommethyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]-pyridin

Tetrabrommethan (0,939 g, 2,83 mmol) se přidá k roztoku trifenylfosfinu (1,485 g, 5,66 mmol) a 1-benzen-sulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-yl)-methanolu (0,914 g, 2,83 mmol) v dichlormethanu (12 ml) při teplotě 0 °C. Výsledný žlutý roztok se míchá po dobu 1 h při teplotě 0 °C a poté se ponechá ohřát na teplotu místnosti v průběhu 1 h. Reakční směs se odpaří a poté se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 1% směsí methanol/dichlormethan s obdržením produktu podle nadpisu (0,760 g, 1,97 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,27 (d, 1H), 7,91-8,00 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,94 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 385, 387, 389$, typ Br, Cl.

E. terc.Butylester kyseliny [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolid-3-(S)-yl]-

karbamové

Hydrid sodný (0,081 g, 2,02 mmol, 60% disperse v minerálním oleji) se přidá k roztoku terc.butylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,404 g, 2,02 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) při teplotě 0 °C. Směs se míchá po dobu 10 min a poté se přidává po kapkách kanylou k roztoku 1-benzensulfonyl-2-brommethyl-4-chlor-1H-pyrrolo-[3,2-c]pyridinu (0,74 g, 1,92 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) při teplotě 0 °C. Výsledný žlutý roztok se míchá po dobu 1 h při teplotě 0 °C a poté se přidá roztok chloridu amonného a směs se zředí ethylacetatem. Organická vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Tuhý produkt (0,94 g, 1,86 mmol) se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,95 (AB, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 505, 507$, typ Cl.

F. Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-S-yl]karbamové místo terc.butylesteru kyseliny [1-(1-chlorisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3(S)-yl]karbamové a mícháním po

dobu 2 h při teplotě 0 °C bez zahřívání na teplotu místnosti.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 405, 407$, typ Cl.

G. [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 6-chlor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-amino-1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 1% směs methanol/dichlormethan až 3% směs methanol/dichlormethan s obdržením produktu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,88 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,45 (široký s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,18 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB $[\text{M} + \text{H}]^+ = 635, 637$, typ Cl.

H. [1-(4-Chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Plynný amoniak se probublává po dobu 5 min do roztoku [1-(1-benzensulfonyl-4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové 6-chlorbenzo (0,14 g, 0,22 mmol) v methanolu (10 ml). Roztok se vaří pod zpětným chladičem přes noc a poté se odpaří do sucha. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 5% směsí methanol/dichlormethan s obdržením produktu (0,065 g, 0,13 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,95 (široký s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,50 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 495, 497$, typ Cl.

Příklad 42

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

Palladium na uhlíku (0,01 g) se přidá k roztoku [1-(4-chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové v 95% ethanolu (5 ml) a směs se nasatí vodíkem. Poté se směs zahřívá přes noc na teplotu 65 °C a dále se

ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje Celitem. Rozpouštědlo se odstraní a surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 100% acetonitril. Příslušné frakce produktu se lyofilizují a poskytují sloučeninu podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 14,60 (široký s, 1H), 12,70 (široký s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,63 (AB, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 461, 463$, typ Cl.

Příklad 43

Trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

A. 5-Chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Směs pyrrolo[3,2-b]pyrid-5-onu [připraveného podle způsobu popsaného v J. Med. Chem., 33, 2087 (1990)] (1,33 g, 9,91 mmol) a 20 ml fosforylchloridu se zahřívá v uzavřené Parrově vysokotlaké nádobě z nerezavějící oceli při teplotě 180 °C po dobu 2,5 h. Po ochlazení se přebytečný fosforylchlorid odstraní ve vakuu. Zbytek se ochladí v ledové lázni a přidá se ledová voda. Výsledná směs se neutralizuje pří-
davkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a ex-

trahuje ethylacetatem (3x). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu. Surový produkt (1,07 g, 7,01 mmol) se použije v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ 7,71 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,59 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 152, 154$, typ Cl.

B. 1-Benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

Sloučenina podle nadpisu se připraví z 5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinu způsobem popsaným v příkladu 41, část A. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 10% směs ethylacetat/hexan až 20% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,23 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,81 (d, 1H).

C. Ethylester kyseliny 1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z 1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinu způsobem popsaným v příkladu 41, část B. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 10% směs ethylacetat/hexan až 33% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,41 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 364, 366$, typ Cl.

D. (1-Benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl)-methanol

Sloučenina podle nadpisu se připraví z ethylesteru kyseliny 1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové způsobem popsaným v příkladu 41, část C. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 20% směs ethylacetat/hexan až 50% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (široký s, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 322, 324$, typ Cl.

E. 1-Benzensulfonyl-2-brommethyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin

K roztoku (1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl)methanolu (0,16 g, 0,50 mmol) ve 4 ml směsi diethylether/dichlormethan (1:1) se při teplotě 0 °C přidává bromid fosforitý (0,023 ml, 0,25 mmol) po kapkách. Reakční nádoba se udržuje ve tmě a míchá se při teplotě 0 °C po dobu 1 h a poté při teplotě místnosti po dobu 2 h. Směs se zředí vodou a ethylacetatem a vrstvy se oddělí. Vodná

vrstva se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Surový produkt (0,16 g, 0,41 mmol) se použije v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,33 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,96 (s, 2H).

F. terc.Butylester kyseliny [1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z terc.butylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím 1-benzensulfonyl-2-brommethyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 15% směs ethylacetat/hexan až 50% směs ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,13 (široký s, 1H), 4,93 (AB, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

G. Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem

popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové jako výchozí látky. Obdrží se sloučenina podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,51 (široký s, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,90 (AB, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

H. [1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 1, část K s použitím 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-benzensulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,10 (m, 1H).

I. [1-(5-Chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z [1-(1-benzen-

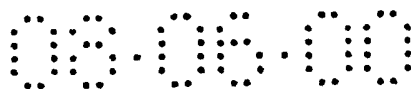
sulfonyl-5-chlor-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové způsobem popsaným v příkladu 41, část H. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 1% směs methanol/dichlormethan až 6% směs methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,73 (široký s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (široký s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

J. Trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z [1-(5-chlor-1H-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl-methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové způsobem popsaným v příkladu 42 při teplotě místnosti s použitím katalytického množství hydroxidu draselného ve směsi methanol/benzen (1:1) místo ethanolového rozpouštědla. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 70% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 12,65 (široký s, 1H),



8,43 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,03 (d, 1H),
7,94 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H),
6,80 (s, 1H), 4,66 (AB, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H),
3,20 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[M + H]^+ = 451$.

Příklad 44

[1-Furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-
amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

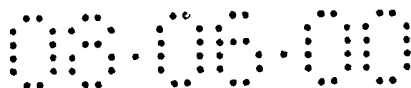
A. terc.Butylester kyseliny [2-oxo-1-prop-2-ynyl-
-pyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z
terc.butylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-
karbamové způsobem popsaným v příkladu 1, část H s použitím
propargylchloridu místo 7-brommethyl-1-chlorisochinolinu.
Surový produkt se trituruje směsí diethylether/hexan s
obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,09 (široký s, 1H), 4,19
(m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,29 (t,
1H), 1,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

B. terc.Butylester kyseliny (1-furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové

Směs 2-jod-3-hydroxy-pyridinu (0,44 g, 2 mmol),
terc.butylesteru kyseliny (2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-
-3-(S)-yl)karbamové (0,6 g, 2,5 mmol), bis(trifenylfosfin)-
-palladium(II)chloridu (50 mg), jodidu měďnatého (25 mg) a



triethylaminu (3 ml) ve 3 ml acetonitrilu se zahřívá v zatavené trubici při 120 °C po dobu 2 h. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou a ethylacetatem a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 25% směs ethylacetat/dichlormethan až 90% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,53 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,15 (široký s, 1H), 4,69 (AB, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

C. Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny (1-furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl)karbamové jako výchozí látky. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,70 (široký s, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem

popsaným v příkladu 1, část K s použitím 6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 25% směs ethylacetat/dichlormethan až 90% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ 8,49 (široký s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,63 (AB, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 462, 464$, typ Cl.

Příklad 45

[1-Furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsáným v příkladu 9, část A s použitím 3-fluorthiofenolu místo 3-chlorthiofenolu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem hexan až 10% směs ethanol/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).

B. 6-Fluorbenzo[b]thiofen

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 9, část B s použitím 1-fluor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzenu místo 1-chlor-3-(2,2-dimethoxyethylsulfanyl)benzenu. Surový produkt se se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s hexanem s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie EI, $[M]^+ = 152$.

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

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 8, část A s použitím 6-fluorbenzo[b]thiofenu místo thionaftalenu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s hexanem s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H).

D. [(1-Furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-amid kyseliny 6-fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 6-fluor-benzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 66% směsí ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,46 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 446$.

Příklad 46

Trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonové

A. 2-Jod-3-nitropyridin

K roztoku 2-amino-3-nitropyridinu (8 g, 57,5 mmol) v 60 ml 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové ochlazeného na 0 °C se po kapkách přidává roztok dusitanu sodného (6,35 g, 92 mmol) ve 40 ml vody. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1,5 h. Poté se roztok jodidu draselného (22,9 g, 138 mmol) ve 40 ml vody přidává po kapkách do žlutého roztoku. Výsledná červená směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 min a poté se ohřívá při 60 °C po dobu 45 min. Po ochlazení se směs zalkalizuje opatrným přidavkem 3N roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (4x) a spojené organické vrstvy se promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové zředěným roztokem siřičitanu sodného a vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt (2,72 g, 10,9 mmol) se použije v následném kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie IS, $[M + H]^+ = 251$.

B. 3-Amino-2-jodpyridin

K roztoku 2-jod-3-nitropyridinu (2,72 g, 10,9 mmol) v 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se po kapkách přidává roztok dihydrátu chloridu cínatého (10,3 g, 45,7 mmol) ve 12 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se ohřívá na teplotu 90 °C po dobu 15 min. Výsledná červená směs se ochladí na teplotu 0 °C a míchá se po dobu 2 h za vytváření sraženiny. Tuhá látka se zfiltruje, rozpustí ve vodě a zalkalizuje přidavkem 1N roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (4x) a spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří ve vakuu. Surový produkt (1,5 g, 6,82 mmol) se použije v následném kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,81 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,05 (široký s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie IS, $[M + H]^+ = 221$.

C. Ethylester kyseliny (2-jodpyrid-3-yl)karbamové

Ethylchlorformiat (0,91 ml, 9,5 mmol) se přidá k roztoku 3-amino-2-jodpyridinu v 15 ml pyridinu ochlazeného na 0 °C. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 h a ponechá se pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po tomto ohřátí se přebytečný pyridin odstraní ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou, 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým,

zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 30% směsí ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (1,2 g, 4,11 mmol) ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,51 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,16 (široký s, 1H), 4,28 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

D. Ethylester kyseliny 2-[3-(S)-terc.butoxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové

Směs ethylesteru kyseliny 2-jodpyrid-3-yl)karbamové (0,6 g, 2,05 mmol), terc.butylesteru kyseliny [2-oxo-1-prop-2-ynylpyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,49 g, 2,05 mmol), bis-trifenylfosfin-palladiumchloridu (72 g), jodidu měďnatého (12 mg) a triethylaminu (1,1 ml) ve 4 ml acetonitrilu se zahřívá v zatavené trubici při teplotě 100 °C po dobu 18 h. Po ochlazení se reakční směs zředí methanolem a zfiltruje vrstvou Celitu. Filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se zředí ethylacetatem a promyje vodou (4x). Spojené vodné vrstvy se extrahují ethylacetatem (2x). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří s obdržením spojeného acetylenového meziprojektu. Hmotnostní spektrometrie IS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 403$. Surový acetylenový meziprojekt se rozpustí v 16 ml dimethylformamidu a zpracuje se 1,8-diaza-bicyklo-[5.4.0]undec-7-enem (DBU) (0,58 ml, 4,1 mmol). Směs se zahřívá při teplotě 60 °C po dobu 2 h. Po ochlazení se výsledná směs zředí vodou a ethylacetatem a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje vodou a poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí

sloupcovou chromatografií elucí 90% směsí ethylacetat/di-chlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,07 g, 0,22 mmol) ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,51 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,34 (široký s, 1H), 4,95 (AB, 2H), 4,55 (q, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,46 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie IS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 403$.

E. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 2-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím ethylesteru kyseliny 2-[3-(S)-terc.butoxykarbonylamino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové. Sloučenina podle nadpisu se obdrží jako béžová tuhá látka.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,70 (m, 1H), 8,58 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,51 (q, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,43 (t, 3H).

F. Ethylester kyseliny 2-[3-(S)-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové.

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu ethylesteru kyseliny

2-[3-(S)-amino-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-b]-pyridin-1-karboxylové jako výchozích látek. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí směsí ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,49 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,88 (široký s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,81 (AB, 2H), 4,49 (q, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,45 (t, 3H).

G. Trifluoracetat [2-oxo-1-(1-1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny 6-chlorbenzo-[b]thiofen-2-sulfonové

K roztoku ethylesteru kyseliny 2-[3-(S)-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl]pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-karboxylové (0,03 g, 0,06 mmol) ve 3 ml methanolu se přidají 4 kapky 10 N hydroxidu sodného. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 h. Surová směs se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,015 g, 0,026 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,72 (d, 1H), 8,58 (široký s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,69 (široký s, 1H), 4,68 (AB, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie IS, $[M + H]^+ = 461, 463$, typ Cl.

Elementární analýza - výpočet s 1,6 mol vody, C = 43,76 %, H = 3,54 %, N = 9,28 %, nalezeno: C = 43,76 %, H = 2,98 %, N = 8,95 %.

Příklad 47

Trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonové

A. Hydrochlorid [3-(S)-amino-1-prop-2-ynyl]pyrrolidin-2-onu

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část I s použitím terc.butylesteru kyseliny [(2-oxo-1-prop-2-ynyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové jako výchozího materiálu. Sloučenina podle nadpisu se obdrží ve formě běžové tuhé látky.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,75 (široký s, 3H), 4,15 (AB, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,76 (t, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).

B. [2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu [3-(S)-amino-1-prop-2-ynyl]pyrrolidin-2-onu jako výchozích



látek. Surový produkt se izoluje ve formě béžové pěny a užívá se v následném kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,53 (široký s, 1H), 4,11 (AB, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (t, 1H), 2,15 (m, 1H).

C. terc.Butylester kyseliny (4-jodpyrid-3-yl)karbamové

K roztoku terc.butylesteru kyseliny (pyrid-3-yl)-karbamové [připravené podle způsobu popsaného v Tetrahedron Lett., 35, 9003 (1994)] (2,2 g, 11,2 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C přidává po kapkách terc.butyl-lithium (15,4 ml 1,7 M roztoku v pentanu, 26 mmol). Po 15 min se roztok ohřívá po dobu 3 h na -10°C . Směs se ochladí na -78°C a injekční stříkačkou se přidává roztok jodu (5,7 g, 22,4 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá při teplotě -78°C po dobu 1 h, poté se ponechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se nasycený roztok chloridu amonného. Vodná vrstva se extrahuje 2x ethylacetatem. Spojené organické vrstvy se promyjí 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, zředěným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Poté se organická vrstva vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 5% směs ethylacetat/dichlormethan až 20% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením sloučeniny podle nadpisu (1,3 g, 4,06 mmol) ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,69 (široký s, 1H), 1,58 (s, 9H).



Hmotnostní spektrometrie EI, $[M]^+ = 320$.

D. terc. Butylester kyseliny 2-[3-(S)-(6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboxylové

Směs terc. butylesteru kyseliny (4-jodpyrid-3-yl)-karbamové (0,85 g, 2,65 mmol), [2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové (0,98 g, 2,65 mmol), bis-trifenylfosfin-palladiumchloridu (95 mg), jodidu měďnatého (18 mg) a triethylaminu (1,45 ml) v 8 ml dimethylformamidu se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 1,5 h. Reakční směs se ochladí na 50 °C a přidá se DBU. Výsledná směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 1,5 h. Po ochlazení se surová směs zředí ethylacetatem a promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 1% směs methanol/dichlormethan až 4% směs methanol/dichlormethan s obdržení sloučeniny podle nadpisu (0,73 g, 1,3 mmol) ve formě hnědé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,28 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,93 (AB, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,60 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie IS, $[M]^+ = 561, 563$, typ Cl.

E. Trifluoroacetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl-methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo-

[b]thiofen-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z terc.butyl-esteru kyseliny 2-[3-(S)-(6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl-methyl]pyrrolo-[2,3-c]pyridin-1-karboxylové způsobem popsáním v příkladu 27, část C. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s poskytnutím sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 13,07 (široký s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 461, 463$, typ Cl.

Elementární analýza - vypočteno s 0,7 mol vody: C = 44,94 %, H = 3,33 %, N = 9,53 %, nalezeno: C = 44,92 %, H = 2,91 %, N = 8,91 %.

Příklad 48

Ditriofluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny thieno[3,2-b]-pyridin-2-sulfonové

A. Thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchlorid



Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 8, část A s použitím thieno[3,2-b]-pyridinu [připraveného podle způsobu popsaného v J. Heterocyclic Chem., 21, 785 (1984)] místo thianaftalenu. Surový produkt se užívá v následujícím kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,93 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,59 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 233, 235$, typ Cl.

B. [2-Oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část K s použitím thieno[3,2-b]-pyridin-2-sulfonylchloridu a hydrochloridu [3-(S)-amino-1-prop-2-ynyl]pyrrolidin-2-onu jako výchozích látek. Surový produkt se izoluje ve formě bílé tuhé látky a užívá se v následném kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,81 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,05 (široký s, 1H), 4,10 (AB, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (t, 1H), 2,17 (m, 1H).

C. Ditrifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]-amidu kyseliny thieno[3,2-b]-pyridin-2-sulfonové

Sloučenina podle nadpisu se připraví z [2-oxo-1-prop-2-ynyl-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny

thieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonové způsobem popsaným v příkladu 47, část D. Surová směs se zředí ethylacetatem a promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Vodná vrstva se odpaří ve vakuu s obdržením zbytku. Směs solí se trituruje methanolem a dichlormethanem, zfiltruje, promyje směsí dichlormethan/methanol a žlutý filtrát se odpaří. Surový produkt se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 50% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové a příslušné frakce produktu se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě béžové tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,00 (široký s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 (AB, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie IS, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 428$.

Elementární analýza - vypočteno s 1,9 mol vody: C = 40,05 %, H = 3,33 %, N = 10,15, nalezeno: C = 40,06 %, H = 2,82 %, N = 9,87 %.

Příklad 49

Trifluoracetat [2-oxo-1-thieno[3,2-c]pyrid-2-yl-methyl]pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové

A. terc.Butylester kyseliny 1-[thieno[3,2-c]pyrid-2-yl-

methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

K roztoku terc.butylesteru kyseliny [1-(4-chlor-thieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-karbamové (0,46 g, 1,2 mmol) připravené způsobem popsaným v příkladu 33, část F ve 20 ml methanolu se přidá 10 hmotnostních procent palladia na uhlíku (0,1 g) a hydroxid draselný (0,13 g, 2,4 mmol). Atmosféra nad reakční směsí se nahradí vodíkem a roztok se zahřívá na 50 °C. Po 16 h se roztok zfiltruje Celitem a vrstva Celitu se promyje methanolem. Surový materiál se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 30% směs ethylacetat/dichlormethan až 40% směs ethylacetat/dichlormethan s obdržením produktu ve formě bílé tuhé látky (0,2 g, 0,7 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,00 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,12 (široký s, 1H), 4,72 (AB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 348$.

B. Trifluoracetat [2-oxo-1-thieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové

K roztoku terc.butylesteru kyseliny 1-[(thieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,1 g, 0,35 mmol) ve 4 ml dichlormethanu se přidá triethylamin (0,08 g, 0,78 mmol) a benzo[b]thiofensulfonylchlorid (0,08 g, 0,35 mmol). Po 6 h se roztok zředí dichlormethanem a promyje 10% roztokem uhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Zbytek se vyčistí

vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s reverzními fázemi elucí s gradientem 10% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové až 80% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové. Příslušné frakce se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,25 (široký s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,99 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 444$.

Příklad 50

Trifluoracetat [1-(1H-imidazol[4,5-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

A. Hydrochlorid benzylesteru kyseliny [3-(S)-amino-2-oxocyklopentyl]octové

Hydrid sodný (0,13 g, 3,3 mmol, 60 hmotnostních procent) se přidá k roztoku terc.butylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,6 g, 3 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) při 0 °C. Směs se míchá po dobu 30 min a poté se přidá benzyl-2-bromacetat (0,76 g, 3,3 mmol). Výsledný roztok se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 1,5 h. Do reakční směsi se přidá nasycený roztok chloridu amonného a směs se zředí methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se vyčistí mžikovou chromatografií (0 až 3% směs methanol/dichlormethan) a izo-

lovaná látka se zpracuje ethylacetatem s plynným chlorovodíkem (podle způsobu popsaneého v příkladu 1, část I s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,55 g, 1,9 mmol) ve formě bledě žluté tuhé látky.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,32 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 248$.

B. Kyselina [3-(S)-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]octová

Hydrochlorid benzylesteru kyseliny [3-(S)-amino-2-oxo-cyklopentyl]octové (0,34 g, 1,2 mmol) se suspenduje v acetonitrilu (20 ml). K této směsi se přidá triethylamin (0,36 g, 3,6 mmol) a poté 7-methoxy-naftalen-2-sulfonylchlorid (0,31 g, 1,2 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, podrobí se zpracování ve vodném prostředí a odpaří do sucha. Surový materiál se vyčistí mžikovou chromatografií (0 až 5% směs methanol/dichlormethan). Následná hydrogenolýza v prostředí methanol/dichlormethan s 5 % paladia na uhlíku při 172 kPa (25 psi) probíhající po dobu 1,5 h poskytuje sloučeninu podle nadpisu (0,40 g, 1 mmol) ve formě bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 5,90 (br, 1H), 3,95 (m, 6H), 3,38 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 379$.



C. N-(3-Amino-pyrid-4-yl)-2-[3-(S)-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetamid

Triethylamin (0,13 g, 1,3 mmol) a isobutylchlorformiat (0,18 g, 1,3 mmol) se přidá k roztoku kyseliny [3-(S)-(7-methoxy-naftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]octové (0,5 g, 1,3 mmol) v terahydrofuranu (15 ml) při teplotě -10 °C. Směs se míchá po dobu 20 min a poté se zpracuje roztokem 3,4-diaminopyridinu (0,16 g, 1,5 mmol) v dimethylformamidu (5 ml). Výsledná směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 3 h. Reakční směs se odpaří ve vakuu a poté se zředí methylenchloridem. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se vyčistí mžikovou chromatografií (5 až 8% směs methanol/dichlormethan) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,27 g, 0,58 mmol) ve formě tuhé látky.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,88 (br, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,88 (3, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, [M + H]⁺ = 470.

D. Trifluoracetat [1-(1H-imidazo[4,5-c]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

N-(3-Amino-pyrid-4-yl)-2-[3-(7-methoxynaftalen-2-sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]acetamid (0,22 g, 0,47 mmol) v kyselině octové (15 ml) se zahřívá přes noc při

teplotě 110 °C. Výsledný roztok se odpaří do sucha. Zbytek se vyčistí vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií elucí s gradientem 10% až 100% směs acetonitril/0,1 % kyseliny trifluoroctové ve vodě v průběhu 30 min. Frakce obsahující čistý produkt se lyofilizují s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,24 g, 0,42 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie, iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452$.

Příklad 51

Trifluoracetat [1-(2-amino-3H-benzoimidazol-5-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové

A. [1-(3,4-diaminobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

10% palladium na uhlíku (0,08 g) se přidá k roztoku [1-(4-amino-3-nitrobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,22 g, 05 mmol) (přípraveného způsobem podle příkladu 25, část F) v methanolu (40 ml) a chloroformu (3 ml) pod atmosférou dusíku. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře pod tlakem vodíku 324 kPa (47 psi) po dobu 5 h. Katalyzátor se odfiltruje a pomocí chromatografie na tenké vrstvě se ověří, že filtrát neobsahuje žádný výchozí materi-

ál. Filtrát se odpaří ve vakuu a použije se v následujícím kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,13 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 441$.

B. Trifluoracetat [1-(2-amino-3H-benzoimidazol-5-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Triethylamin (0,063 ml, 9,45 mmol) se přidá k roztoku [1-(3,4-diaminobenzyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové (0,205 g, 0,47 mmol) v methanolu (8 ml) pod atmosférou dusíku. Po kapkách se přidává dikyanbromid (0,19 ml 3 M roztoku, 0,56 mmol) k reakční směsi při teplotě 0 °C. Po míchání po dobu 5 min při této teplotě se reakční směs ponechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Poté se čirý roztok odpaří ve vakuu a surový zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s gradientem 9% směs methanol/dichlormethan až 50% směs methanol/dichlormethan s obdržením produktu s výtěžkem 56 %. Produkt se lyofilizuje ve směsi acetonitril/kyselina trifluoroctová/voda s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bělavé tuhé látky.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,40 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H),

7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,41 (AB, 2H), 4,15 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie iontový sprej, $[M + H]^+ = 466$.

Příklad 52

Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-pyrrolidin-2-onu

A. 7-Methyl-1-fenoxyisochinolin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část L s použitím 1-chlor-7-methylisochinolinu jako výchozí látky. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí s 20% směsí ethylacetat/hexan s obdržením produktu podle nadpisu ve formě bledě žluté olejovité kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 2,57 (s, 3H).

B. 7-Brommethyl-1-fenoxyisochinolin

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část F s použitím 7-methyl-1-fenoxyisochinolinu jako výchozí látky. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 10% směsí ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě čiré olejovité kapaliny.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 4,65 (s, 2H).

C. Benzylester kysleiny [1-(1-fenoxýisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví popsaným v příkladu 1, část H s použitím 7-brommethyl-1-fenoxýisochinolinu a benzylesteru kyseliny [2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové jako výchozích látek. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 70% směsí ethylacetat/hexan s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě čiré olejovité látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 9H), 5,40 (široký s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,75 (AB, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

D. Benzylester kyseliny [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část M, s použitím benzylesteru kyseliny [1-(1-fenoxýisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové jako výchozí látky. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje 3 N roztokem hydroxidu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 10% směsí methanol/dichlormethan s obdržením sloučeniny

podle nadpisu ve formě pěnlvé žluté tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,95-7,87 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 5,75-5,55 (m, 3H), 5,20-5,15 (m, 4H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,27 (m, 1H).

E. Hydrochlorid 3-(S)-amino-1-(1-aminoisochinol-7-yl-methyl)pyrrolidin-2-onu

10% palladium na uhlíku (0,089 g) se přidá k roztoku benzylesteru kyseliny [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]karbamové (0,33 g, 0,84 mmol) v ethanolu. Heterogenní směs se hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře pod tlakem vodíku 310 kPa (45 psi). Reakční směs se zfiltruje vrstvou Celitu, promyje ethanolem a filtrát se odpaří ve vakuu s obdržením produktu (0,2 g, 0,78 mmol) ve formě pěnlvé tuhé látky. Produkt se rozpustí v diethyletheru a ochladí na 0 °C. Roztok se promývá proudem plynného chlorovodíku s obdržením produktu ve formě hydrochloridové soli.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8,95-8,50 (b, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,30-7,10 (b, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,57 (AB, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie FAB: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 257$.

F. Trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-yl-methyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové

Sloučeninu podle nadpisu lze připravit alternativní cestou s použitím hydrochloridu 3-(S)-amino-1-(1-amino-isoquinol-7-yl-methyl)-pyrrolidin-2-onu a 7-methoxynaftalen-2-sulfonylchloridu jako výchozích látek a pokračováním ve způsobu popsaném v příkladu 1, část K.

Příklad 53

6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

A. 2-Brom-6-chlorthieno[2,3-b]pyridin

Sloučenina podle nadpisu se připraví z 2-brom-5-acetylthiofenu podle způsobu popsaného v J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1531 (1981). Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií elucí 2% směsí ethylacetat/hexan s obdržením bílé tuhé látky.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,89 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,27 (d, 1H).

B. 6-Chlorthieno[2,3-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 1, část D s použitím 2-brom-6-chlorthienol[2,3-b]pyridinu místo thianaftalenu. Surový produkt se obdrží ve formě bílé tuhé látky a je dostatečně čistý pro použití v následujícím kroku.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,22 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie EI, $[\text{M}]^+ = 267, 269$, typ Cl.

Příklad 54

6-Fluorbenzo[b]thiofen-2-sulfonylchlorid

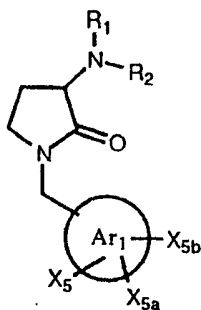
Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 9, část A až C s použitím 3-fluorthiofenolu místo 3-chlorthiofenolu.

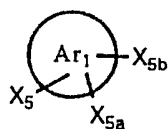
Příklad 55

6-Chlorthieno[3,2-b]pyridin-2-sulfonylchlorid

Sloučenina podle nadpisu se připraví způsobem popsaným v příkladu 48, část A s použitím 6-chlorthieno[3,2-b]pyridinu [připravený podle způsobu popsaného v J. Heterocyclic Chem., 21, 785 (1984)] místo thianaftalenu. Surový produkt se používá v dalším kroku bez dalšího čištění.

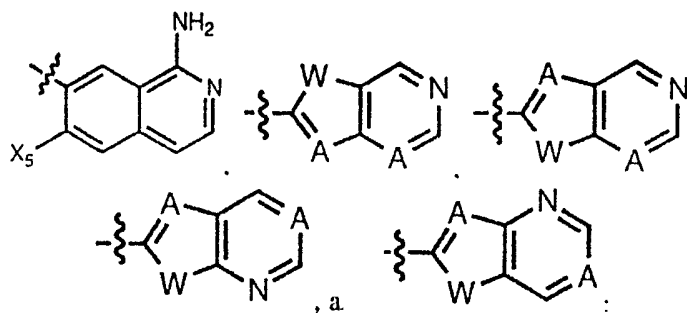
Ostatní sloučeniny připravené podle způsobů popsaných výše zahrnují látky znázorněné následujícími vzorci:



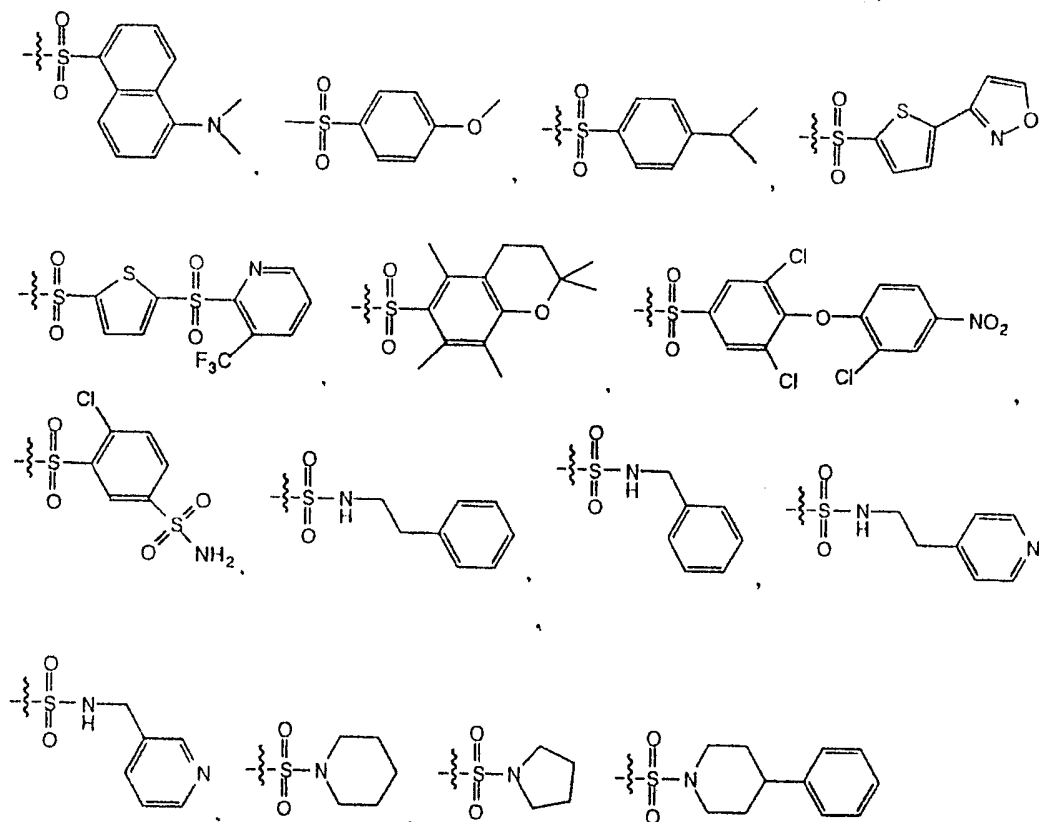


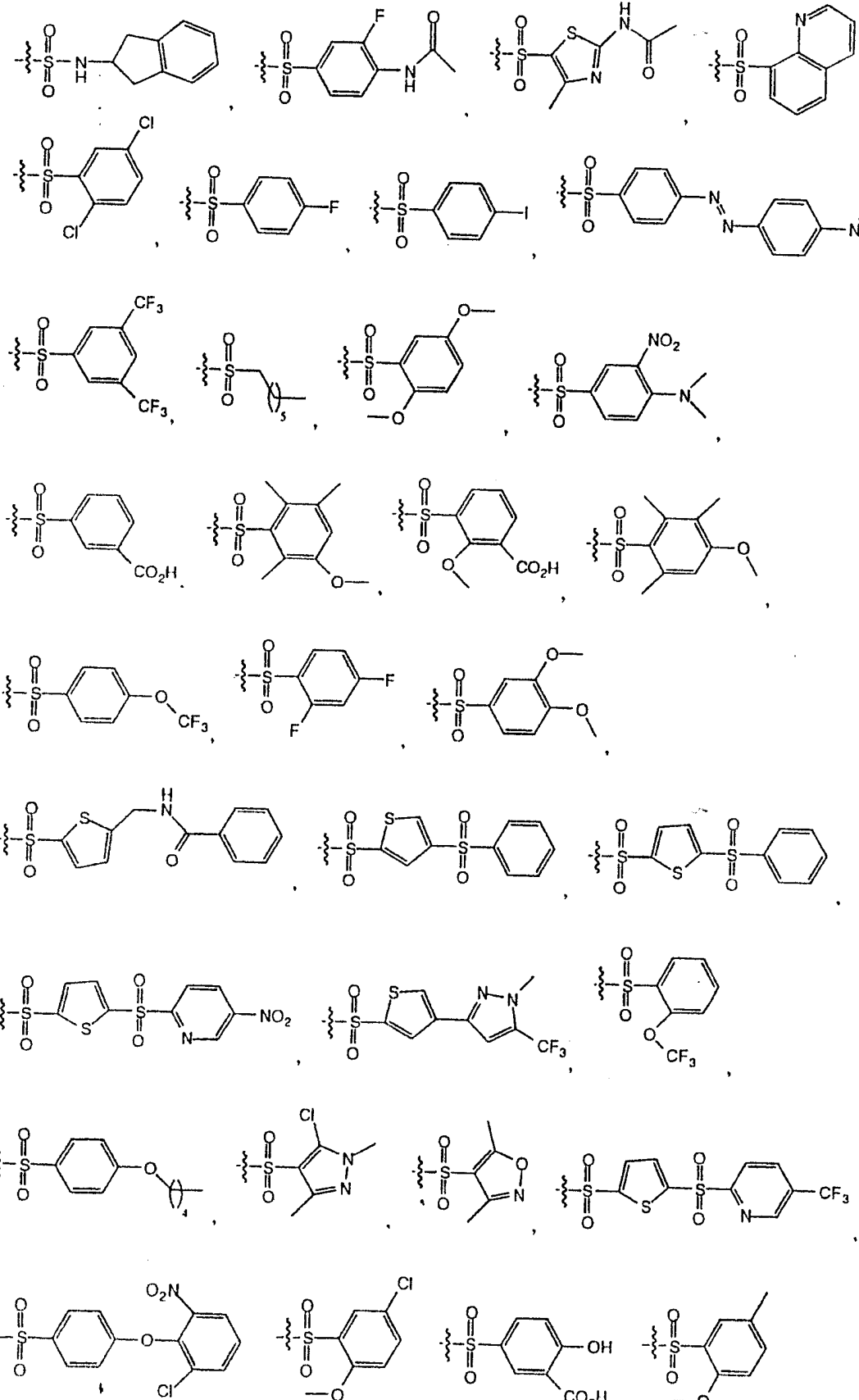
ve kterém
obsahující

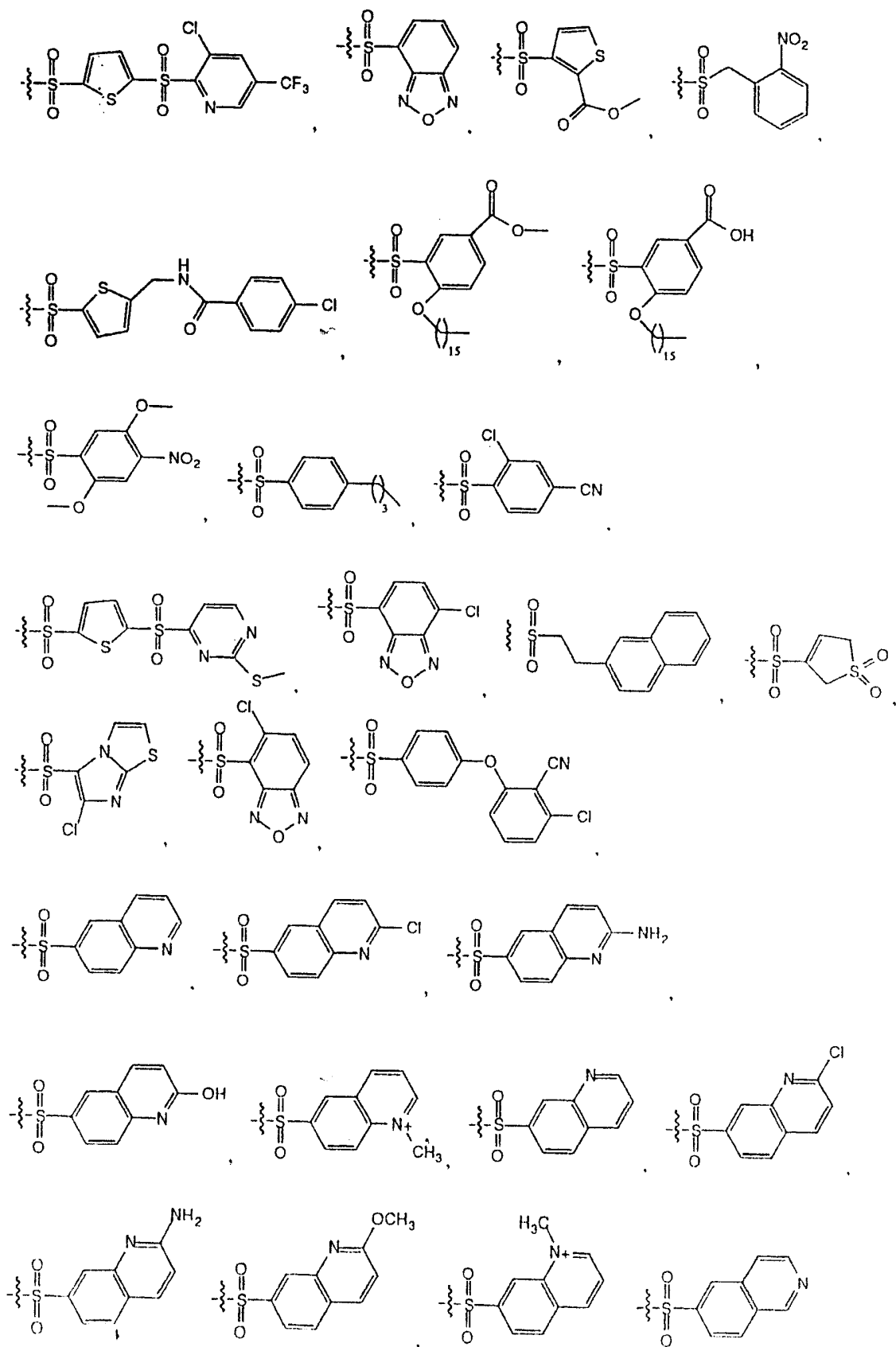
se zvolí ze skupiny vzorců



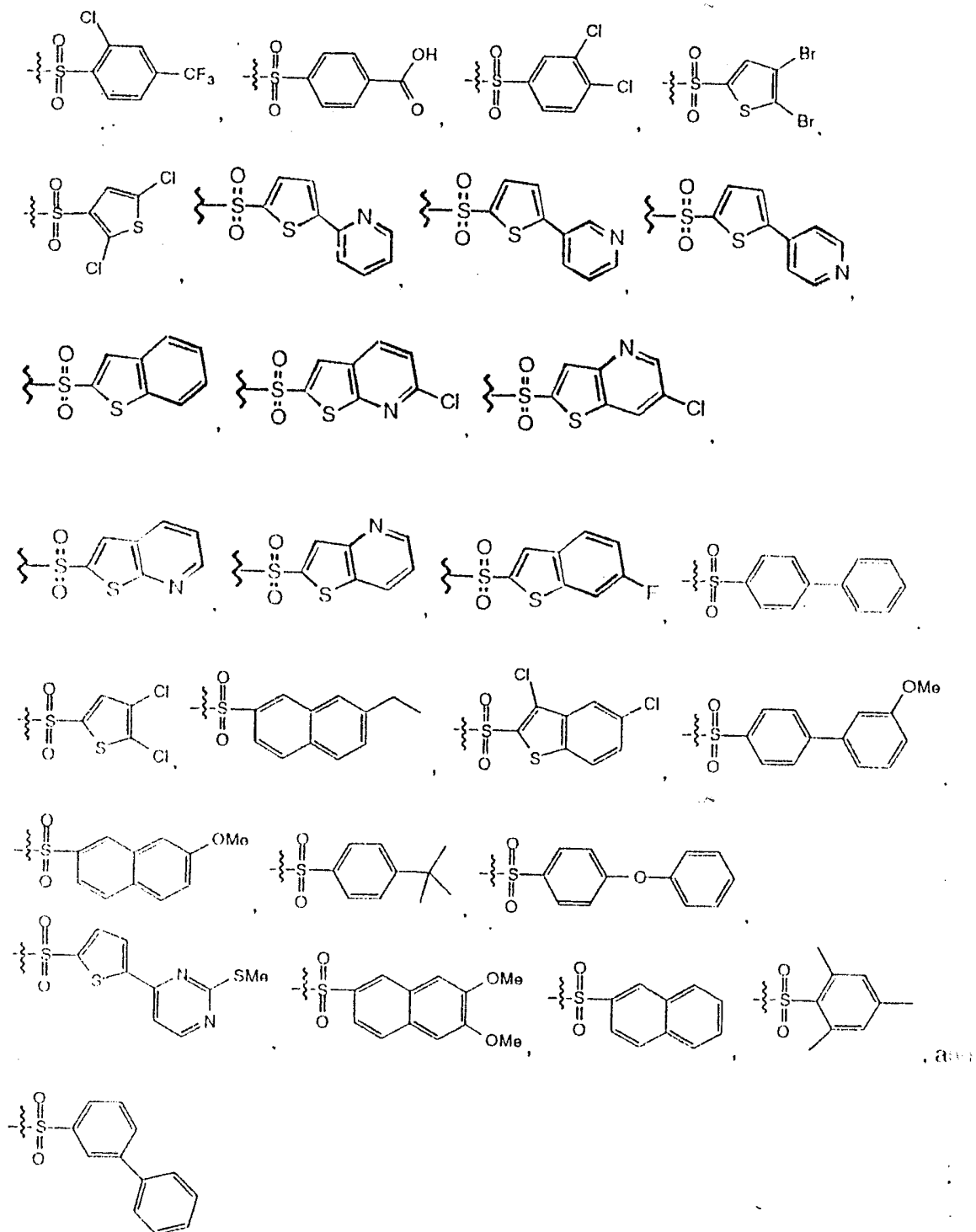
R_1 , X_5 , W a A jsou podle definice výše a R_2 se zvolí ze skupiny vzorců obsahující













Zde popsané molekuly inhibují koagulaci krve působením své schopnosti inhibovat konečný enzym koagulační kaskády kontrolou aktivity faktoru Xa. Obě aktivity volného faktoru Xa a faktoru Xa spojeného v protrombinázovém komplexu (faktor Xa, faktor Va, kalcium a fosfolipid) se inhibují sloučeninou obecného vzorce I. Inhibice aktivity faktoru Xa se dosáhne přímým vytvořením komplexu mezi inhibitorem a enzymem a je proto nezávislá na plazmatickém kofaktoru antitrombinu III. Účinné inhibice aktivity faktoru Xa se dosahuje podáváním sloučeniny buď perorálně, v nepřetržité intravenózní infuzi, podáním intravenózního bolusu nebo jinou parenterální cestou tak, aby se dosáhlo žádaného účinku zabránění vytváření trombinu z protrombinu indukovaného faktorem Xa.

Antikoagulační terapie se indikuje pro léčbu a prevenci řady trombotických stavů venózního a arteriálního cévního systému. V arteriálním systému je abnormální vytvoření trombů především spojeno s artériemi koronárních mozkových a periferních cév. Onemocnění spojená s trombotickou okluzí těchto cév zahrnují v podstatě akutní infarkt myokardu (AMI), nestabilní angínu pectoris, tromboembólii, akutní uzavření cévy spojené s trombolytickou léčbou a perkutánní transluminální koronární angioplastikou (PTCA), přechodné ischemické záchvaty, mrtvici, intermitentní klaudikaci a zavedení bypasu koronárních (CABG) či periferních artérií. Chronická antikoagulační léčba může být též prospěšná pro zabránění zúžení průřezu cév (restenózy), která se často vyskytuje po PTCA a CABG a při udržování vaskulární průchodnosti u nemocných na dlouhodobé hemodialýze. Vzhledem k venóznímu cévnímu systému se patologické tromby často vytvářejí ve vénách dolních končetin a následují případy po chirurg-

gických zákrocích v oblasti břicha, kolena a kyčle (hloubková venózní trombóza, DVT). DVT dále predisponuje pacienta k vyššímu riziku plicní tromboembólie. Systémová disseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC) se běžně vyskytuje v obou vaskulárních systémech během septického šoku určitých virových infekcí a rakoviny. Tento stav lze charakterizovat rychlou spotřebou koagulačních faktorů a jejich plazmatických inhibitorů vedoucí k vytváření trombinu ohrožujícího život v celé mikrovaskulatuře několika orgánových systémů. Výše diskutované indikace zahrnují některé i když ne všechny možné klinické situace, při kterých je potřebná antikoagulační léčba. Ti, kdo mají zkušenost v oboru, jsou si dobře vědomi okolností vyžadujících buď akutní či chronickou preventivní antikoagulační léčbu.

Tyto sloučeniny lze užívat samotné nebo v kombinaci s jinými diagnostickými antikoagulačními protidestičkovými a fibrinolytickými prostředky. Například přídatné podávání inhibitorů aktivity faktoru Xa se standardním heparinem, s heparinem o nízké molekulové hmotnosti s přímými inhibitory trombinu (to jest hirudinem), aspirinem, s antagonisty fibrinogenových receptorů, streptokinázou, urokinázou a/nebo aktivátorem tkáňových plasminogenů může vést k vyšší antitrombotické či trombolytické účinnosti. Sloučeniny, které se zde popisují, se též mohou podávat pro léčbu trombotických komplikací u řady živočichů, jako jsou primáti včetně lidí. Inhibice faktoru Xa je vhodná nejen při antikoagulační léčbě osob s trombotickými stavy, avšak je užitečná i v případech, při kterých se požaduje inhibice koagulace krve, jako například pro zabránění koagulace uložené celkové krve a pro zabránění koagulace krve v jiných biologických vzorcích pro testování či ukládání. Jakýkoliv inhibitor aktivity faktoru Xa lze tedy přidat nebo uvést do styku

s jakýmkoliv prostředím obsahujícím nebo pravděpodobně obsahujícím faktor Xa, požaduje-li se inhibice koagulace krve.

Navíc k použití při antikoagulační terapii mohou inhibitory aktivity faktoru Xa nalézt použití při léčbě či prevenci ostatních fyziologických stavů, při kterých hraje trombin patologickou úlohu. Například se uvažovalo, že trombin přispívá k morbiditě a mortalitě takových chronických a degenerativních onemocnění, jako je artritida, rakovina, ateroskleróza, restenóza po koronární angioplastice a Alzheimerova choroba, vzhledem k jeho schopnosti regulovat četné různé buněčné typy specifickým štěpením a aktivací receptoru trombinu na povrchu buňky. Inhibice aktivity faktoru Xa bude účinně blokovat vytváření trombinu a tím neutralizovat jakékoliv patologické účinky trombinu na různé typy buněk.

Další uplatnění tohoto vynálezu poskytuje způsob léčby člověka či zvířete trpícího fyziologickým stavem nebo vystavené fyziologickému stavu, který se může zlepšit podáváním inhibitoru aktivity faktoru Xa, například při stavech popsaných výše, při kterém se pacientovi podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo prostředku obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I.

Účinné množství znamená množství sloučeniny podle tohoto vynálezu, které je účinné při inhibici aktivity faktoru Xa a tím poskytuje požadovaný léčebný účinek.

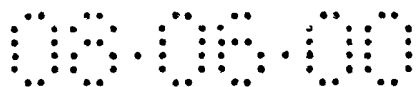
Tento vynález též zahrnuje ve svém rámci farmaceutické prostředky, které obsahují alespoň jednu ze sloučenin obecného vzorce I ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem či potahem.



V praxi lze sloučeninu podle tohoto vynálezu obecně podávat parenterálně, intravenózně, subkutánně, intramuskulárně, do tlustého střeva, do nosu, intraperitoneálně, rektálně či perorálně.

Přípravky podle tohoto vynálezu lze nabídnout ve formách umožňujících nejvhodnější způsob podávání a tento vynález se též vztahuje k farmaceutickým prostředkům obsahujícím alespoň jednu látku podle tohoto vynálezu, která je vhodná pro použití v humánním či veterinárním lékařství. Tyto přípravky lze získávat běžnými způsoby s použitím jedné či více farmaceuticky přijatelných podpůrných či pomocných látek. Podpůrné látky obsahují mezi jiným zředovací prostředky, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla. Tyto směsi lze nabízet ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků či suspenzí, roztoků pro injekce, elixírů či sirupů a mohou též obsahovat jeden či více prostředků zvolených ze skupiny zahrnující sladidla, příchutě, barviva nebo stabilizační látky pro obdržení farmaceuticky přijatelných přípravků.

Volba vehikula a obsah aktivní látky ve vehikulu se obecně stanoví v souladu s rozpustností a chemickými vlastnostmi látky, s konkrétním způsobem podávání a tyto požadavky je třeba splnit ve farmaceutické praxi. Například pro přípravu tablet lze použít pomocné látky, jako je laktóza, citrat sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfat a rozvolňovadla, jako je škrob, alginové kyseliny a určité komplexní silikáty kombinované s mazivy, jako je stearat hořečnatý, laurylsulfat sodný a mastek. Pro přípravu tobolek je výhodné použít laktózu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Vodné suspenze, které se používají, mohou obsahovat emulgační či-



nidla nebo činidla usnadňující tvorbu suspenze. Lze též použít zředňovací prostředky, jako je sacharóza, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform či jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze či roztoky látek podle tohoto vynálezu v rostlinném oleji, například v sezamovém oleji, podzemnicovém oleji či olivovém oleji nebo ve vodně-organických roztocích, jako jsou roztoky ve vodě a propylenglykolu, v organických esterech pro injekci, jako je ethyloleat, a ve sterilních vodných roztocích farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí látek podle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné pro podávání v intramuskulární či subkutánní injekci. Lze též použít vodné roztoky zahrnující roztoky solí v čisté destilované vodě s podmínkou, že jejich pH se vhodně upraví, to jest, že jsou přísně pufrované a že jsou učiněny izotonickými přidáním dostatečného množství glukózy či chloridu sodného a že jsou sterilizované tepelně, ozařováním či mikrofiltrací. Vhodné prostředky obsahující sloučeninu podle tohoto vynálezu lze připravit konvenčními způsoby. Například se může sloučenina podle tohoto vynálezu rozpustit či suspendovat ve vhodném nosiči pro použití v rozprašovacím zařízení nebo se může suspenze či aerosol v roztoku nebo absorbovat či adsorbovat na vhodný pevný nosič pro použití v zařízení pro inhalaci suchého prášku.

Pevné prostředky pro rektální podávání zahrnují čípky připravené v souladu se známými způsoby a obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I.

Procentický obsah účinné složky v prostředcích podle tohoto vynálezu se může měnit a měl by představovat určitý

podíl umožňující dosažení vhodného dávkování. Obvykle lze současně podávat několik jednotkových dávkových forem. Použitou dávku určí lékař a bude záviset na požadovaném terapeutickém účinku, na způsobu podávání a na trvání léčby a stavu pacienta. U dospělých jsou dávky obecně od zhruba 0,01 do zhruba 100, přednostně zhruba 0,01 až zhruba 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při inhalaci, od zhruba 0,01 do zhruba 100, přednostně 0,1 až 70, zejména 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti na den při perorálním podávání a od zhruba 0,01 do zhruba 50, přednostně 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti při intravenózním podávání. V každém konkrétním případě se dávky stanoví v souladu s faktory charakteristickými pro léčeného jednotlivce, jako je stáří, hmotnost, celkový zdravotní stav a další charakteristiky, které mohou ovlivnit účinnost léčivého prostředku.

Prostředky podle tohoto vynálezu lze podávat tak často, jak je třeba pro dosažení terapeutického účinku. Někteří nemocní mohou vykazovat rychlou odpověď na vyšší či nižší dávky a pro udržovací léčbu mohou být adekvátní mnohem nižší dávky. Pro jiné pacienty může být nezbytná dlouhodobá léčba při podávání 1 až 4 dávek denně v souladu s fyziologickými požadavky každého konkrétního pacienta. Obecně lze aktivní látku podávat perorálně jedenkrát až čtyřikrát denně. Je zřejmé, že pro jiné pacienty bude nezbytné předepisovat ne více než jednu či dvě dávky denně.

Sloučeniny v rámci tohoto vynálezu vykazují význačnou farmakologickou účinnost podle zkoušek popsaných v literatuře, o kterých se lze domnívat, že korelují s farmakologickou aktivitou u lidí a jiných savců. Následující výsledky farmakologických zkoušek jsou typické pro látky podle tohoto vynálezu.



Rozbory enzymů

Schopnost sloučeniny podle tohoto vynálezu působit jako inhibitor faktoru Xa, trombinu, trypsinu, aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA), aktivátoru urokinázového plasminogenu (u-PA), plasminu a aktivovaného proteinu C se hodnotí stanovením koncentrace inhibitoru, která způsobí 50% úbytek enzymatické aktivity (IC_{50}) při použití čištěných enzymů.

Veškeré rozbory enzymů se provádějí při teplotě místnosti v 96-jamkových mikrotitračních deskách s použitím konečné koncentrace enzymu 1 nM. Koncentrace faktoru Xa a trombinu se stanoví titrací aktivního místa a koncentrace všech ostatních enzymů se zakládají na koncentraci proteinu poskytnuté výrobcem. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se rozpouštějí v dimethylsulfoxidu, zředí se příslušnými pufrů a analyzují při maximální finální koncentraci dimethylsulfoxidu 1,25 %. Zředění sloučeniny se přidávají do důlků obsahujících pufr a enzym po předchozím ustavení rovnováhy v průběhu 5 až 30 min. Enzymatické reakce se zahajují přidáním substrátu a sleduje se zbarvení vznikající hydrolýzou peptid-p-nitroanilidových substrátů nepřetržitě po dobu 5 min při 405 nm na zařízení pro odečítání Vmax mikrodesek (Molecular Devices). Za těchto podmínek se ve všech rozbo-rech užívá méně než 10 % substrátu. Počáteční změřené rychlosti se použijí pro výpočet množství inhibitoru, které způsobuje 50% snížení rychlosti u kontroly (IC_{50}). Zdánlivé hodnoty K_i se poté stanoví podle Chengovy-Prusoffovy rovnice ($IC_{50} = K_i [1 + [S]/K_m]$) za předpokladu kompetitivní inhibiční kinetiky.

Například trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-



-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny
7-methoxynaftalen-2-sulfonové má hodnotu K_i 80 nM.

Další rozbor in vitro lze použít pro hodnocení schopnosti sloučenin podle tohoto vynálezu v normální lidské plazmě. Aktivovaný parciální tromboplastinový čas je rozbor srážení založený na plazmě spočívající na vytváření faktoru Xa in situ, jeho zabudování do protrombinázového komplexu a následném vytváření trombinu a fibrinu, který konečně způsobuje vytváření sraženiny jako konečný výsledek rozboru. Tento rozbor se v současné době používá klinicky pro monitorování účinků ex vivo u běžně používaného antikoagulačního léku heparinu stejně tak jako pro antitrombinové prostředky s přímým působením při klinickém hodnocení. Proto lze aktivitu in vitro v tomto rozboru uvažovat jako marker pro anti-koagulační aktivitu in vivo.

Rozbor srážení založený na krevní plazmě

Aktivované parciální tromboplastinové srážecí časy se určí ve dvojicích vzorků na přístroji MLA Elektra 800. 100 ml citratové normální lidské půlované plazmy (George King Biomedical) se přidá do kyvety obsahující 100 ml sloučeniny podle tohoto vynálezu v pufru Tris/chlorid sodný (pH 7,5) a umístí do přístroje. Po 3 min ohřívacího času přístroj automaticky přidá 100 ml aktivovaného cefaloplastinového prostředku (Actin, Dade) a poté 100 ml 0,035 M roztoku chloridu vápenatého pro zahájení srážecí reakce. Vytváření sraženiny se určuje spektrofotometricky a měří v s. Schopnost sloučeniny se vyjadřuje kvantitativně jako koncentrace požadovaná pro dvojnásobné prodloužení času srážení kontroly měřeného s lidskou plazmou za nepřítomnosti sloučeniny podle tohoto vynálezu.



Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze též vyhodnotit ohledně její antitrombotické účinnosti in vivo ve dvou experimentálních modelech akutní vaskulární trombózy na zvířatech. Pro demonstraci antitrombotické aktivity těchto sloučenin se používá králičí model trombózy jugulární vény a krysí model trombózy karotidy pro napodobení lidské venózní respektive arteriální trombózy.

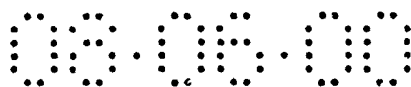
Experimentální králičí model venózní trombózy in vivo

Toto je dobře charakterizovaný model venózní trombózy bohaté fibrinem, jehož validace v literatuře ukázala citlivost na několik antikoagulačních léků včetně heparinu [Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) v: Experimental Venous Thrombosis - a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P. B. Ostergaard, J. G. L. Petersen, G. Nielsen a U. Hedner, Thrombosis and Haemostasis, 71, 214-219 (1994)]. Účelem použití tohoto modelu je vyhodnocení schopnosti sloučeniny zabránit vytváření venózních trombů (sraženin) in vivo v místě poranění a parciální zástavě v jugulární véně.

Bílí samci a samice novozélandských králíků o hmotnosti 1,5 až 2 kg se podrobí narkóze 35 mg/kg ketaminu na 5 mg/kg xylazinu v objemu 1 ml/kg (intramuskulárně). Do pravé jugulární vény se zavede kanyla pro infuzi anestetika (ketamin/xylazin 17/2,5 mg/kg/h při rychlosti podávání zhruba 0,5 ml/h) a pro podávání testovaných látek. Pravá karotida se opatří kanylou pro záznam arteriálního krevního tlaku a odběr vzorků krve. Tělesná teplota se udržuje při 39 °C pomocí čerpadla GAYMAR T-PUMP. Levá vnější jugulární vena se



izoluje a veškeré boční větve podél odkrytých 2 až 3 cm cévy se podvázají. Vnitřní jugulární vena se opatří kanylou bezprostředně nad bifurkací společné jugulární vény a špička kanyly se posune proximálně k společné jugulární véně. Úsek vény 1 cm se izoluje netraumatickými vaskulárními svorkami a vytvoří se relativní stenóza ligaturou okolo vény pomocí jehly 18G bezprostředně pod nejdistančnější svorkou. To vytváří oblast sníženého průtoku a parciální zástavu v místě poranění. Izolovaný úsek se jemně promyje fyziologickým roztokem 2x až 3x pomocí kanyly zavedené ve vnitřní jugulární véně. Poté se izolovaný úsek naplní 0,5 ml 0,5% polyoxyethylenetheru (W-1) v průběhu 5 min. W-1 je povrchově aktivní látka, která porušuje endoteliální buněčnou výstelku úseku a tím poskytuje trombogenní povrch pro vznik a další tvorbu sraženiny. Po 5 min se W-1 z úseku odebere a úsek se opět jemně promyje fyziologickým roztokem 2x až 3x. Poté se vaskulární svorky odstraní a tím se obnoví průtok krve touto částí cévy. Ponechá se 30 min pro vytváření sraženiny a její růst a poté se vena odřízne právě pod stenózujícím podvázáním a prohlédne ohledně průtoku krve (nepřítomnost průtoku krve se zaznamená jako úplná okluze). Celý izolovaný segment vény se poté podváže a vytvářená sraženina se odstraní a zváží (hmotnost za vlhka). Účinnost zkoušených látek na konečnou hmotnost sraženiny se použije jako primární konečná hodnota. Zvířata se udržují po dobu dalších 30 min pro obdržení konečné farmakodynamické míry antikoagulace. Podání léku se zahájí 15 min před vaskulárním poraněním pomocí W-1 a pokračuje po dobu vytváření a zrání sraženiny. Obdrží se tři vzorky krve (každý 3 ml) pro vyhodnocení hemostatických parametrů: jeden právě před podáním W-1, druhý 30 min po odstranění vaskulárních svorek a třetí při ukončení experimentu. Antitrombotická účinnost se vyjádří jako snížení konečné hmotnosti sraženiny u zvířat léčených sloučeninou

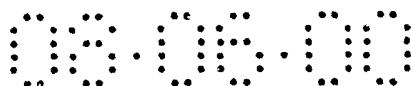


podle tohoto vynálezu vzhledem ke kontrolním zvířatům léčným vehikulem.

Experimentální krysí model arteriální trombózy in vivo

Antitrombotická účinnost inhibitoru faktoru Xa proti arteriální trombóze bohaté na destičky se může vyhodnotit s použitím dobře charakterizovaného krysího modelu trombózy karotidy indukované chloridem železnatým [Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W. A. Schumacher, C. L. Heran, T. E. Steinbacker, S. Youssef a M. L. Ogletree, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 22, 526-533 (1993), Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K. D. Kurtz, B. W. Main a G. E. Sandusky, *Thrombosis Research*, 60, 269-280 (1990), The Effect of Thrombin Inhibitor in a Rat Arterial Thrombosis Model, R. J. Broersma, L. W. Kutcher a E. F. Heminger, *Thrombosis Research*, 64, 405-412 (1991)]. Tento model se široce používá pro hodnocení antitrombotické účinnosti různých přípravků zahrnujících heparin a inhibitory trombinu s přímým působením.

Krysy Sprague Dawley o hmotnosti 375 až 450 g se podrobí narkóze sodnou solí pentobarbitalu (50 mg/kg intraperitoneálně). Při dosažení přijatelné hladiny anestéze se ventrální povrch krku oholí a připraví pro aseptický chirurgický zákrok. Připojí se elektrody EKG a v průběhu celého pokusu se monitoruje svod II. Do pravé femorální vény a artérie se zavede kanyla s trubičkou PE-50 pro podávání sloučeniny podle tohoto vynálezu a pro odebírání vzorků krve a sledování krevního tlaku. Provede se incise podél středové čáry ve ventrálním povrchu krku. Trachea se exponuje a intu-

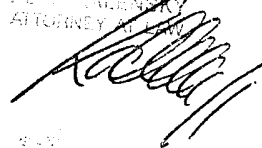


buje trubičkou PR-240 pro zajištění průchodnosti dýchacích cest. Izoluje se pravá karotida a okolo cévy se umístí dva stehy hedvábím 4-0 pro usnadnění instrumentace. Okolo cévy se umístí elektromagnetická průtoková sonda (průřez 0,95 až 1 mm) pro měření průtoku krve. Distálně k sondě se umístí pod cévu proužek parafilmu 4 x 4 mm pro oddělení od obklopujícího svalového podloží. Po měřeních výchozích hodnot průtoku se na vršek cévy umístí filtrační papír nasycený 35% roztokem chloridu železnatého 2 x 5 mm na vršek cévy ve směru proudu od sondy na dobu 10 min a poté se odstraní. Předpokládá se, že chlorid železnatý difunduje do úseku artérie a způsobuje deendotelizaci a akutní vytváření trombu. Po aplikaci proužku filtračního papíru nasáknutého chloridem železnatým se sleduje krevní tlak, průtok krve karotidou a srdeční tepová frekvence po dobu pozorování 60 min. Po okluzi cévy (definované jako dosažení nulového krevního průtoku) nebo po 60 min po aplikaci proužku filtračního papíru, je-li zachována průchodnost, se artérie podváže proximálně a distálně vůči oblasti poškození a provede se excize cévy. Trombus se odstraní a ihned se zváží a hmotnost se zaznamená jako primární výsledek studie.

Po chirurgické instrumentaci se odebere kontrolní vzorek krve (B1). Veškeré vzorky krve se odebírají z arteriálního katetru a mísí se s citratem sodným, aby se zabránilo srážení. Po každém vzorku krve se katetr promyje 0,5 ml 0,9% fyziologického roztoku. Sloučenina podle tohoto vynálezu se podává intravenózně počínaje od doby 5 min po aplikaci chloridu železnatého. Čas mezi aplikací chloridu železnatého a časem, ve kterém průtok krve v karotidě dosáhne nulové hodnoty, se zaznamená jako čas do okluze (TTO). Pro cévy, které neokludují v průběhu 60 min, se přidělí hodnota TTO 60 min. Po 5 min od aplikace chloridu železnatého se odebere

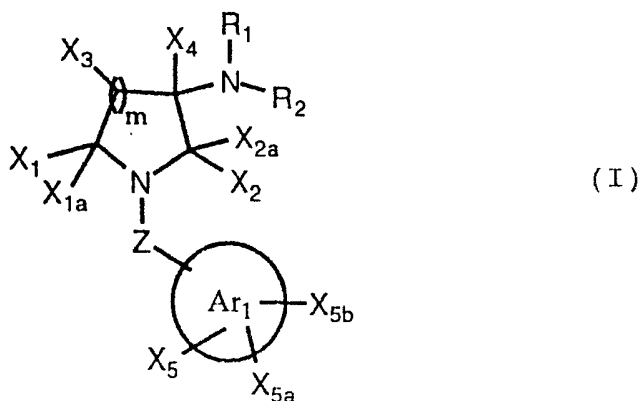
druhý vzorek krve (B2). Po 10 min expozice chloridu železnatému se filtrační papír z cévy sejme a zvíře se sleduje po zbytek pokusu. Při dosažení nulového průtoku krve se odebere třetí vzorek krve (B3) a sraženina se odstraní a zváží. Provede se změření času krvácivosti na břišcích prstů přední končetiny a přitom se odeberou vzorky krve. Koagulační profily zahrnující aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT) a protrombinový čas (PT) se zajistí pro všechny vzorky krve. V některých případech lze podávat sloučeninu podle tohoto vynálezu perorálně. Krysy se ručně napřímí s použitím standardních způsobů a sloučeniny se podávají intragastrickou sondou zahnutou dávkovací jehlou rozměru 18 (objem 5 ml/kg). 15 min po intragastrickém podávání se zvíře podrobí narkóze a instrumentuje podle výše popsaného způsobu. Poté se experimenty provedou podle výše popsaného protokolu.

Tento vynález se může ztělesnit jinými specifickými formami bez odchýlení od myšlenky jeho základních vlastností.

ROBERT KALENSKY
ATTORNEY AT LAW


P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve které

Ar_1 je bicyklická heteroarylová skupina obsahující alespoň jeden atom dusíku ve svém distálním kruhu, ke kterému je proximální kruh připojený prostřednictvím Z,

Z je alkylenylová skupina,

R_1 je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, skupina $R'O(CH_2)_x-$, $R'O_2C(CH_2)_x-$, $Y^1Y^2NC(O)(CH_2)_x-$ nebo $Y^1Y^2N(CH_2)_x-$,

R' je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo



případně substituovaná heteroaralkylová skupina,

R_2 je skupina $R_3S(O)_p-$ nebo $R_3R_4NS(O)_p-$,

R_3 je případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina, případně substituovaná heterocyklylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, případně substituovaná aralkenylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkenylová skupina nebo R_1 a R_3 spolu se zbytkem $-N-S(O)_p-$ nebo $-N-S(O)_p-NR_4-$, pomocí kterých jsou R_1 a R_3 připojeny, vytvářejí pětičlennou až sedmičlennou případně substituovanou heterocyklylovou skupinu a

R_4 je případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina nebo případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo

R_3 a R_4 spolu s dusíkem, ke kterému jsou R_3 a R_4 připojeny, vytvářejí případně substituovanou čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu,

X_1 a X_{1a} se nezávisle na sobě volí ze souboru atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina nebo případně substituovaná heteroaral-



kylová skupina nebo X_1 a X_{1a} spolu vytvářejí oxoskupinu,

X_1 a X_{2a} jsou atomy vodíku nebo spolu vytvářejí oxoskupinu,

X_3 je atom vodíku, hydroxylová skupina, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo X_3 a jeden z X_1 a X_{1a} vytvářejí společně čtyřčlenný až sedmičlenný cykloalkylový kruh,

X_4 je atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo hydroxyalkylová skupina,

X_5 , X_{5a} a X_{5b} se nezávisle na sobě volí ze souboru atom vodíku, skupina R_5R_6N- , (hydroxy, alkoxy nebo amino)HN-, R_7O- , R_5R_6NCO- , $R_5R_6NSO_2-$, R_7CO- , atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina nebo skupina $R_8(O)X(CH_2)_q-$ a jeden z X_5 , X_{5a} a X_{5b} je atom vodíku, hydroxylová skupina nebo skupina (atom vodíku, případně substituovaný nižší alkyl, hydroxy, alkoxy nebo amino)HN-, která substituuje distální kruh (Ar_1) v poloze alfa vůči jeho dusíku,

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, případně substituovaná alkylová skupina, případně substituovaná arylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná heteroaralkylová skupina nebo Y^1 a Y^2 společně s dusíkem, kterým jsou X^1 a Y^2 připojeny, vytvářejí čtyřčlenný až sedmičlenný

ný heterocyklylový kruh,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo případně substituovaná nižší alkylová skupina, jeden z R_5 a R_6 je atom vodíku a další z R_5 a R_6 je skupina $R_8(O)CCH_2-$ nebo nižší acylová skupina,

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

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

m je 0, 1, 2 nebo 3,

p je 1 nebo 2,

q je 0 nebo 1 a

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

její farmaceuticky přijatelná sůl, její N-oxid, její hydrát či její solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_1 je atom vodíku, případně substituovaná heteroaralkylová skupina, případně substituovaná aralkylová skupina nebo případně substituovaná alkylová skupina.

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_2 je $R_3S(O)_p-$.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které p je 2.

5. Sloučenina podle nároku 3, ve které R_3 je případně substituovaná fenylová skupina, případně substituovaná naftylová skupina, případně substituovaná thienylová skupina, případně substituovaná benzothienylová skupina, případně substituovaná thienylopyridylová skupina, případně substituovaná chinolylová skupina nebo případně substituovaná isochinolylová skupina.

6. Sloučenina podle nároku 1, ve které Z je methylenylová skupina a m je 1.

7. Sloučenina podle nároku 1, ve které X_2 a X_{2a} vytvářejí spolu oxoskupinu.

8. Sloučenina podle nároku 1, ve které X_1 , X_{1a} , X_3 a X_4 jsou atomy vodíku.

9. Sloučenina podle nároku 1, ve které (Ar^1) je případně substituovaná isochinolylová skupina.

10. Sloučenina podle nároku 9, ve které je isochinolylová skupina připojená k Z ve své poloze 7.

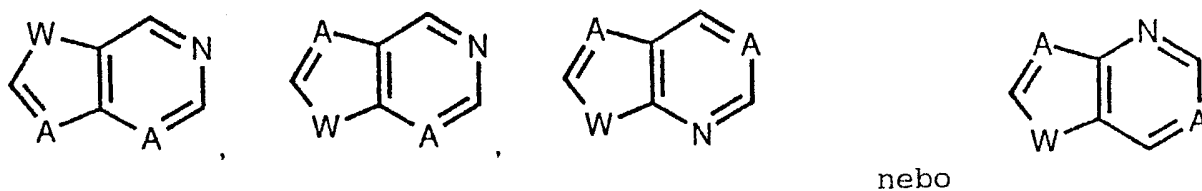
11. Sloučenina podle nároku 1, ve které (Ar^1) je případně substituovaná chinolylová skupina.

12. Sloučenina podle nároku 11, ve které je chinolylová skupina připojená k Z ve svém poloze 7.

13. Sloučenina podle nároku 1, ve které je (Ar^1) případně substituovaná chinazolinyllová skupina.

14. Sloučenina podle nároku 9, ve které je chinazolinová skupina připojená k Z ve své poloze 7.

15. Sloučenina podle nároku 1, ve které Ar^1 je případně substituovaný zbytek obecného vzorce



a W je atom síry, atom kyslíku nebo skupina NR_{11} , ve které R_{11} je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina, heteroaralkylová skupina, skupina $\text{R}_8(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_q-$ a A je skupina CH nebo atom dusíku.

16. Sloučenina podle nároku 15, ve které je zbytek připojen k Z prostřednictvím kruhu obsahujícího W.

17. Sloučenina podle nároku 1, ve které jeden z X_5 , X_{5a} , X_{5b} je atom vodíku, hydroxylová skupina nebo aminoskupina a tato sloučenina je substituovaná na proximálním kruhu Ar^1 v poloze přilehlé k poloze proximálního kruhu, ke kterému je Z připojen.

18. Sloučenina podle nároku 17, ve které jeden z X_5 , X_{5a} a X_{5b} je hydroxylová skupina nebo aminoskupina.



19. Sloučenina podle nároku 1, ve které jeden z X_{5a} , X_{5b} a X_{5c} , který substituue distální kruh (Ar^1) v poloze alfa vůči jeho dusíku je atom vodíku nebo skupina H(H, případně substituovaný nižší alkyl, hydroxy nebo amino)N-.

20. Sloučenina podle nároku 1, která je

trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

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

trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

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

trifluoracetat [1-(1-aminooxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1-aminooxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1-aminooxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1-aminooxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

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

trifluoracetat [1-(1-(6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-

trifluoracetat [1-(1-(1-amino-6-methoxyisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 4-(2-chlor-6-nitro-fenoxy)benzensulfonové,

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

trifluoracetat [1-(1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]-thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(2-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-



-sulfonové,

trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

[1-(2-hydroxychinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]methyramid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(2-aminochinol-5-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

[1-(2-hydroxychinol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]-methyramid kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

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

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

trifluoracetat [1-(1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [2-(1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(4-aminochinazolin-6-ylmethyl)-2-oxopyrro-

lidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(4-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [2-(6-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(7-aminothieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(7-hydroxythieno[2,3-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(4-hydroxythieno[3,2-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-naftalen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-3-yl-methyl)-2-oxopyrrolidin-3-(R,S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové.

trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-4-



-yl-thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(R)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-
-3-yl-thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(4-aminoisochinol-6-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzothiofen-
-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-6-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlor-
benzo[b]thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [2-oxo-1-(1,.2,3,4-tetrahydro-iso-
chinol-7-ylmethyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu
kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

[1-(4-Chlor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amid kyseliny 6-chlor-
benzo[b]thiofen-2-sulfonové,

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

trifluoracetat [1-(2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl-
methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny
7-methoxynaftalen-2-sulfonové,

(1-furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-
-amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,



(1-furo[3,2-b]pyrid-2-ylmethyl-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl-
-amid kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-
methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl-amidu kyseliny 6-chlor-
benzo[b]thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-
methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl-amidu kyseliny 6-chlor-
benzo[b]thiofen-2-sulfonové,

ditrifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-
methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl-amidu kyseliny thieno-
[3,2-b]pyridin-2-sulfonové,

trifluoracetat [2-oxo-1-thieno[3,2-c]pyrid-2-yl-
methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo-
[b]thiofen-2-sulfonové,

trifluoracetat [1-(1H-imidazo[4,5-c]pyrid-2-yl-
methyl)pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-
naftalen-2-sulfonové nebo

trifluoracetat [1-(2-amino-3H-benzoimidazol-5-methyl)-
-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-
naftalen-2-sulfonové,

21. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-
-2-sulfonové.



22. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(R)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-
-2-sulfonové.

23. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]methyramidu kyseliny 7-methoxynaftalen-
-2-sulfonové.

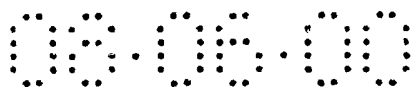
24. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-
-2-sulfonové.

25. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-
-2-sulfonové.

26. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-
-2-sulfonové.

27. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(1,6-diaminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-
-2-sulfonové.

28. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-
pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-



-2-sulfonové.

29. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(2-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové.

30. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(2-aminochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové.

31. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]amidu kyseliny 7-methoxynaftalen-2-sulfonové.

32. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(4-aminothieno[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)-2-oxo-3-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-2-sulfonové.

33. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-4-yl-(thiofen-2-sulfonové).

34. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(1-aminoisochinol-7-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 5-pyrid-3-yl-(thiofen-2-sulfonové).

35. Sloučenina podle nároku 1, která je trifluoracetat [1-(4-aminochinol-6-ylmethyl)-2-oxo-

pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny benzo[b]thiofen-
-2-sulfonové.

36. Sloučenina podle nároku 1, která je
[2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyrid-2-ylmethyl)pyrrolidin-
-3-(S)-yl]amid kyseliny chlorbenzo[b]thiofen-2-sulfonové.

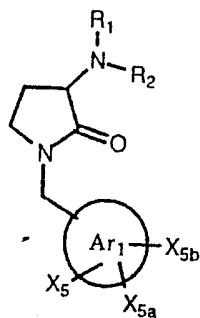
37. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl-
methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 7-methoxy-
naftalen-2-sulfonové.

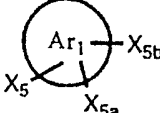
38. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyrid-2-yl-
methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo-
[b]thiofen-2-sulfonové.

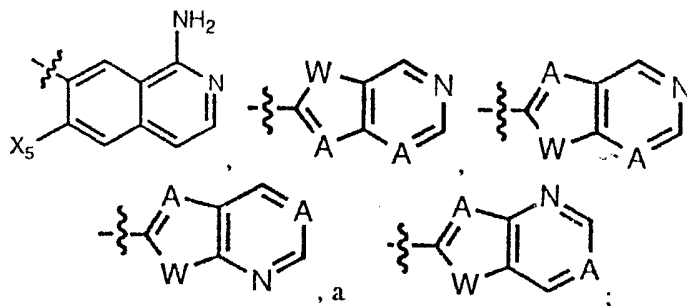
39. Sloučenina podle nároku 1, která je
trifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-
methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny 6-chlorbenzo-
[b]thiofen-2-sulfonové.

40. Sloučenina podle nároku 1, která je
ditrifluoracetat [2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyrid-2-yl-
methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yl]amidu kyseliny thieno[3,2-b]-
thiofen-2-sulfonové.

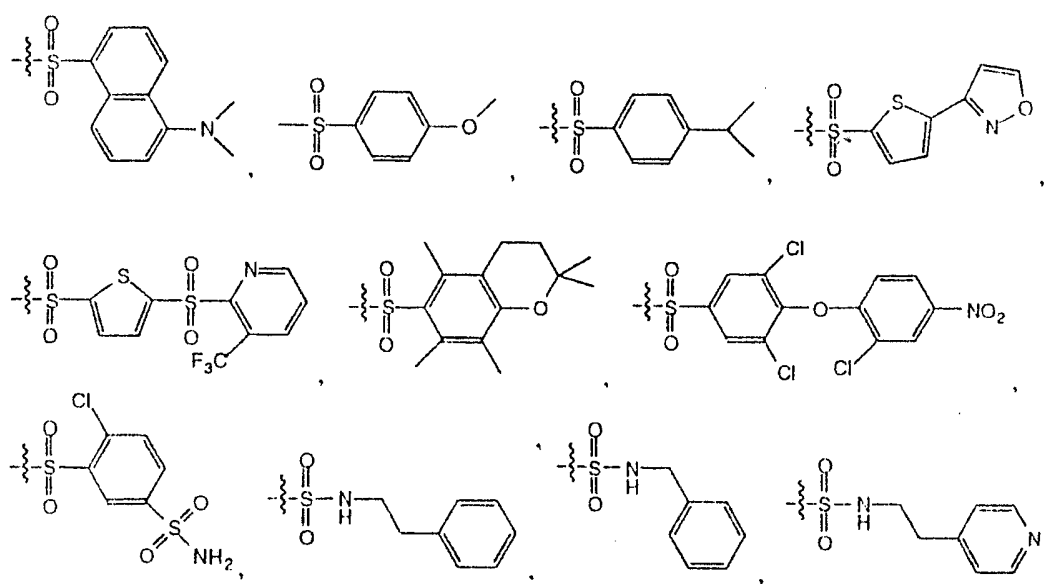
41. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce

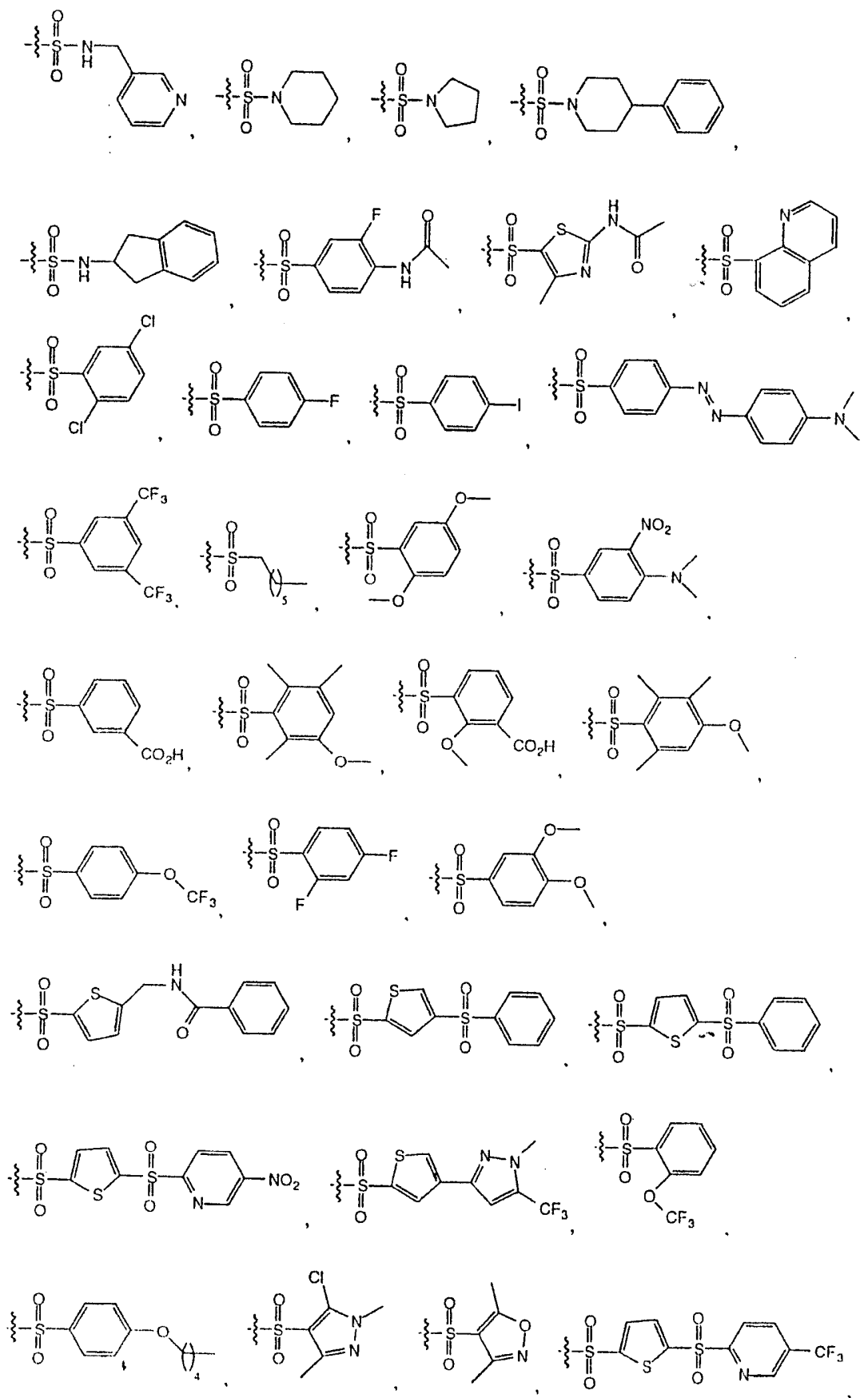


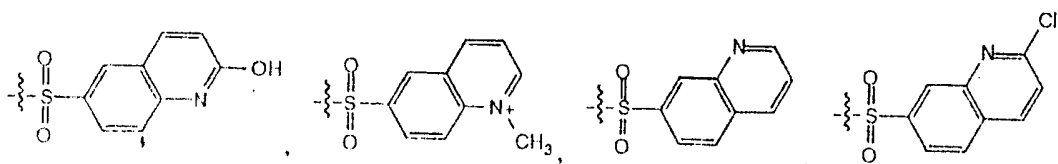
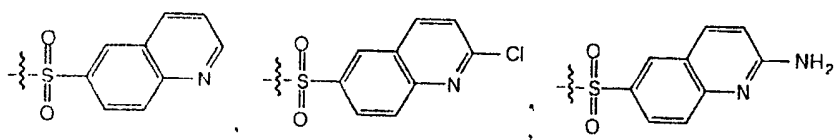
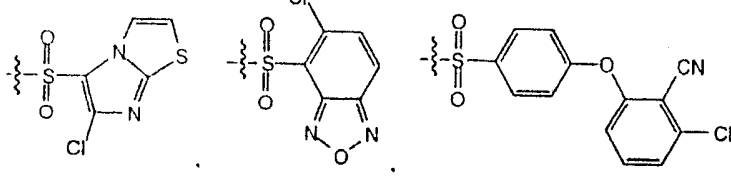
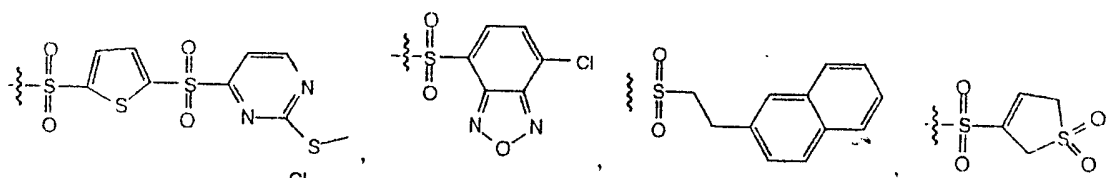
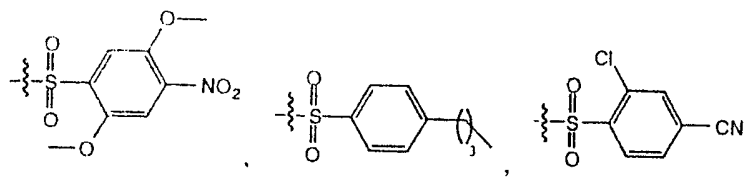
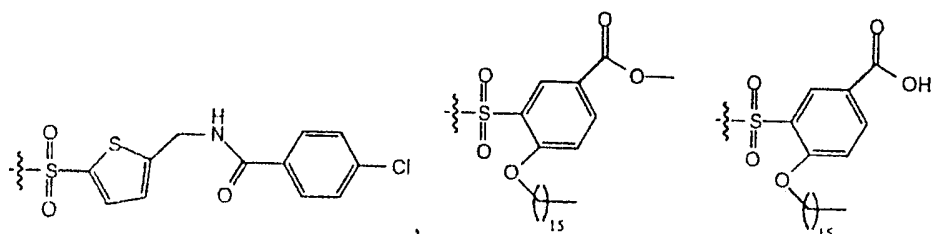
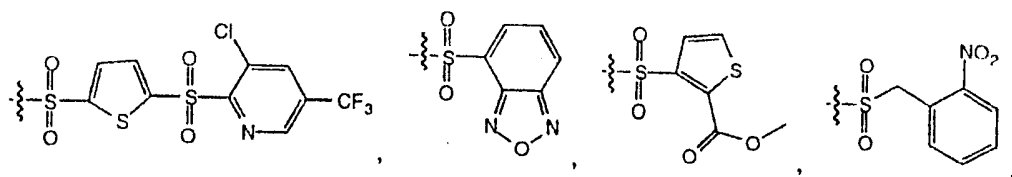
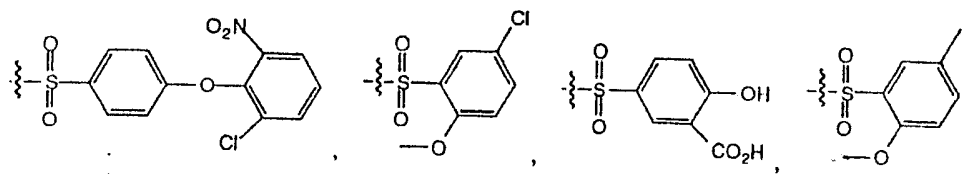
ve kterém  se volí ze skupiny vzorců obsahující

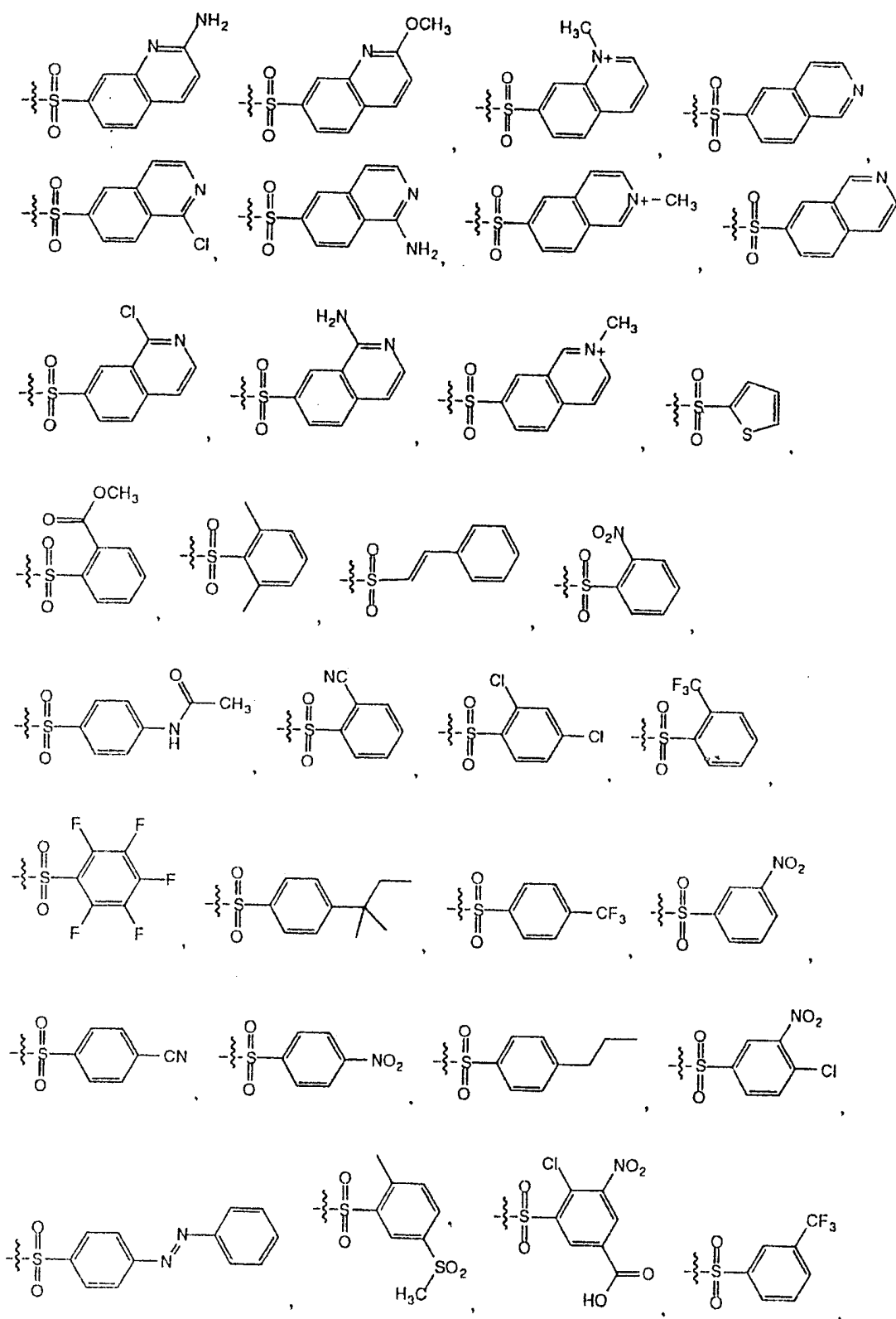


W je atom síry, atom kyslíku nebo skupina NR_{11} , ve které R_{11} je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina, heteroaralkylová skupina nebo skupina $R_8(O)C(CH_2)_q-$, A je skupina CH nebo atom dusíku a R_2 se volí ze skupiny vzorců obsahující

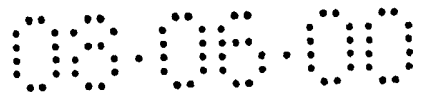












42. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

43. Způsob léčby nemocného trpícího fyziologickou poruchou, kterou lze modulovat inhibicí aktivity faktoru Xa, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tomuto nemocnému podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

44. Způsob podle nároku 43, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto fyziologickou poruchou je abnormální tvorba trombů ve venózním cévním systému, v arteriálním cévním systému, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, tromboembolie, akutní uzávěr cévy spojený s trombolytickou léčbou, perkutánní transluminální koronární angioplastika, přechodné ischemické ataky, mrtvice, intermitentní klaudikace nebo zavedení bypasu koronárních či periferních artérií, zúžení průřezu cévy, restenóza po koronární či venózní angioplastice, udržování vaskulární průchodnosti u nemocných na dlouhodobé hemodialýze, patologické vytváření trombů ve vénách dolních končetin po chirurgických zákrocích na břiše, kolenu a kyčli, riziko plicní tromboembolie nebo disseminovaná systémová intravaskulární koagulopatie vyskytující se ve vaskulárních systémech během septického šoku, určitých virových infekcí či nádoru.

45. Způsob podle nároku 43, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto fyziologickou poruchou je abnormální tvorba trombů, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, tromboembolie, akutní uzávěr cévy související s trombolytickou léčbou, přechodné ischemické záchvaty in-

termitentní klaudikace nebo zavedení bypassu koronárních a periferních artérií, restenóza po koronární či venózní angioplastice, patologická tvorba trombů ve vénách dolních končetin po operacích břicha, kolena a kyčle a riziko plicní tromboembólie.

46. Způsob podle nároku 43, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto fyziologickou poruchou je mrtvice, zúžení průřezu cév, udržování vaskulární průchodnosti u pacientů na dlouhodobé hemodialýze nebo disseminovaná systémová intravaskulární koagulopatie vyskytující se ve vaskulárních systémech během septického šoku, určitých virových infekcí či nádorového onemocnění.

PETER J. LUNDQVIST
ATTORNEY AT LAW

