

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63628 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

7(51) C 07 D 207/26
C 07 D 407/12
C 07 D 207/40
C 07 D 403/12
C 07 D 205/085
C 07 D 409/06
C 07 D 401/12
C 07 D 409/14
C 07 D 207/14
C 07 D 211/76
C 07 D 223/12
C 07 D 409/12
C 07 D 401/06
C 07 D 407/06
A 61 K 31/47
A 61 K 31/44
A 61 K 31/445
A 61 K 31/55
A 61 K 31/415
A 61 K 31/40
A 61 K 31/505
A 61 K 31/395

(21) Регистров № 102162
(22) Заявено на 06.01.98
(24) Начало на действие
на патента от: 07.06.96

Приоритетни данни

(31) 481024 (32) 07.06.95 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.98
(45) Отпечатано на 31.07.2002
(46) Публикувано в бюлетин № 7
на 31.07.2002
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
COLLEGEVILLE, PA (US)

(72) Изобретател(и):
William R. Ewing, Downingtown, PA
Michael R. Becker, Norristown, PA
Henry W. Pauls
Daniel L. Cheney, Collegeville, PA
Jonathan Stephen Mason, Phoenixville, PA
Alfred P. Spada, Lansdale, PA
Yong Mi Choi-Sledeski, Collegeville, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Красимира Дамянова Цоцова, 1113 София,
ул. "Ген. Щерю Атанасов" 5

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US96/09816, 07.06.96

(87) № и дата на PCT публикация:
WO96/40679, 19.12.96

(54) ЗАМЕСТЕНИ (СУЛФИНОВА КИСЕЛИНА, СУЛФОНОВА КИСЕЛИНА, СУЛФОНИЛ-АМИНО ИЛИ СУЛФИНИЛАМИНО) [N-(АМИНОИМИНОМЕТИЛ)ФЕНИЛАЛКИЛ]-АЗАХЕ-ТЕРОЦИКЛИЛАМИДНИ СЪЕДИНЕНИЯ

(57) Съединенията имат фармакологична активност, по-специално като инхибитори на активността на фактор Ха. Те са с формула, посочена в описанието. Изобретението се отнася и до състави, които съдържат тези съединения и до приложението им в медицинската практика.

56 претенции

BG 63628 B1

(54) ЗАМЕСТЕНИ [(СУЛФИНОВА КИСЕЛИНА, СУЛФОНОВА КИСЕЛИНА, СУЛФОНИЛАМИНО ИЛИ СУЛФИНИЛАМИНО) N-(АМИНОИМИНО-МЕТИЛ)ФЕНИЛАЛКИЛ]-АЗАХЕТЕРОЦИКЛИЛ-АМИДНИ СЪЕДИНЕНИЯ

Тази заявка е продължение на част от U.S. патентна заявка Seral No. 08/481,024, подадена на 7 юни 1995 г.

Област на техниката

Съединенията с формула I притежават полезна фармакологична активност и, следователно, могат да се въвеждат във фармацевтични състави и да се използват за лечение на пациенти, страдащи от различни разстройства. По-специално, те са инхибитори на фактор Ха. Настоящото изобретение

ние се отнася до съединения с формула I, състави, съдържащи съединенията с формула I и тяхното приложение за лечение на пациенти, страдащи от или подложени на състояния, които могат да бъдат облекчени чрез администриране на инхибитор на Фактор Ха.

Фактор Ха представлява предпоследния ензим в коагулационната каскада. Както свободният Фактор Ха, така и Фактор Ха, свързан в комплекс с протромбиназата (Фактор Ха, Фактор Va, калций и фосфолипид) се инхибират от съединения с формула I. Инхибирането на Фактор Ха се осъществява чрез директно формиране на комплекс между инхибитора и ензима и, следователно зависи от плазмения кофактор антитромбин III. Ефективно инхибиране на Фактор Ха се постига чрез администриране на съединенията или орално, чрез постоянна интравенозна инфузия, болусно интравенозно администриране, или по друг парентерален път, за да се постигне желан ефект за предотвратяване на формирането, индуцирано от Фактор Ха, на тромбин от протромбин.

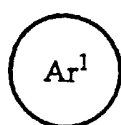
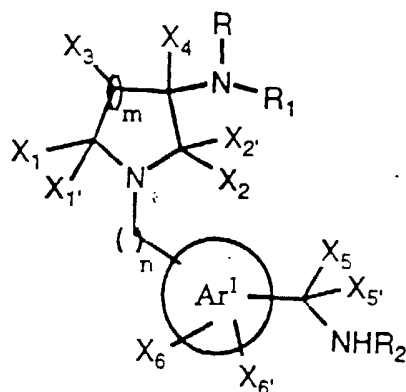
Антигоагулантна терапия се прилага за лечение и профилактика на различни тромботични състояния на венозната и артериална васкулатура. В артериалната система необичайното формиране на тромби, най-напред е свързано с артериите на коронарната, церебралната и периферната васкулатура. Болестите, свързани с тромбозно запушване на тези съдове, принципно включва остър инфаркт на миокарда (AMI), нестабилна ангина, тромбоемболия, внезапно запушване на кръвоносните съдове, свързано с тромболитична терапия, подкожна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA), краткотрайни исхемични атаки, удар, интермитиращо накуцване или присаждане на байпас на сърцето (CABG) или периферните артерии. Хронична

антикоагулантна терапия, може също да бъде полезна за предотвратяване на луминално стесняване на кръвоносните съдове (рестеноза), което често е последвано от подкожна транслуминална коронарна ангиопластика и интермитиращо накуцване или присаждане на байпас на сърцето, както и за поддържане на васкуларна проява на пристъпи при пациенти на дълготрайна хемодиализа. По отношение на венозната васкулатура, патологично образуване на тромби често протича във вените на долните крайници, последвано от хирургическа намеса на коремната кухина, колената и ханша (тромбоза на вътрешни вени, DVT). Тромбозата на вътрешните вени излага по-нататък пациентите на повишен риск от белодробна тромбоемболия. Системна, дисеминирана системна интраваскуларна коагулопатия (DIC), обикновено протича във васкуларните системи през време на септичен шок, някои вирусни инфекции и рак. Това състояние се характеризира с бързо консумиране на коагулационните фактори и техните плазмени инхибитори, което води до формиране на живото-застрашаващ тромбин в микроваскулатурата на някои органи. Дискутираните по-горе индикации включват някои, но не всички, от възможните клинични ситуации, където се гарантира антикоагулантна терапия. Специалистите в тази област са запознати с обстоятелствата, необходими за бърза или хронична профилактична антикоагулантна терапия.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтично приложение на съединение с формула I за лечение на пациенти, страдащи от физиологични разстройства, които могат да се изменят чрез понижаване на активността на фактор Ха, като фор-

мула I е следната:



е фенил или моноцикличесен хетероарил;

R е водород, възможно заместен алкил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил;

R₁ е водород, R₃S(O)_p- или R₃R₄NS(O)_p-;

R₂ е водород, или, когато X₅ и X_{5'} заедно са =NR₅, тогава R₂ е водород, възможно заместен нисш алкил, възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил;

R₃ е възможно заместен алкил, възможно заместен циклоалкил, възможно заместен хетероциклил, възможно заместен арил, възможно заместен хетероаралкил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероаралкил, възможно заместен аралкенил или възможно заместен хетероаралкенил, или R и R₃ заедно образуват пръстен с от 5 до 7 члена; и

R₄ е възможно заместен алкил, възможно заместен циклоалкил или възможно заместен арил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил, или R₃ и R₄ заедно с азота, към който R₃ и R₄ са свързани, образуват възможно заместен от 4 до 7 членен хетероциклил;

X₁ и X_{1'} са независимо подбрани между водород, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен

аралкил. възможно заместен хетероарил. възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил. или X_1 и X_1 , заедно образуват оксо:

X_2 и X_2 , са водород или заедно образуват оксо:

X_3 е водород, хидрокси. възможно заместен алкил. възможно заместен арил. възможно заместен хетероарил. възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил. или X_3 и един от X_1 и X_1 , заедно образуват от 4 до 7 членен пръстен:

X_4 е водород. възможно заместен алкил. възможно заместен аралкил или хидроксиалкил:

X_5 и X_5 , са водород или заедно са $=NR_5$:

R_5 е водород. R_6O_2C- . R_6O- . циано. R_6CO- . възможно заместен нисш алкил. нитро или Y^1Y^2N- :

Y^1 и Y^2 са независимо водород. алкил. аралкил или хетероаралкил:

X_6 и X_6 , са независимо водород. R_7R_8N- . R_9O- . R_7R_8NCO- . $R_7R_8NSO_2-$. R_9CO- . хало. циано или нитро:

R_6 е водород. възможно заместен нисш алкил или възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил:

R_7 и R_8 са независимо водород или възможно заместен нисш алкил. или единият от R_7 и R_8 е водород, а другият от R_7 и R_8 е $R_{10}(O)CCH_2-$ или нисш ацил:

R_9 е водород. възможно заместен нисш алкил. нисш ацил или $R_{10}(O)CCH_2-$:

R_{10} е водород. възможно заместен нисш алкил. алкокси или хидрокси:

m е 0, 1, 2 или 3:

n е 1, 2 или 3: или

p е 1 или 2.

фармацевтично приемлива негова сол, негов азотен окис, негов хидрат или негов солват.

Подробно описание на изобретението

Използваните по-горе и в цялото описание на настоящото изобретение термини, ако не е споменато друго, означават следното:

Определения

"Пациент" включва както хора, така и други бозайници.

"Алкил" означава алифатна въглеродородна група, която може да бъде права или разклонена и да има от около 1 до около 20 въглеродни атоми във веригата. Предпочитаните алкилови групи имат от 1 до около 12 въглеродни атома във веригата. Разклоняване означава, че една или повече нисши алкилови групи като метил, етил или пропил са свързани към линейна алкилова верига. "Нисш алкил" означава от около 1 до около 4 въглеродни атома във веригата, която може да бъде права или разклонена. Алкилът може да бъде заместен с един или повече "заместители на алкиловата група", които могат да бъдат еднакви или различни и да включват хало, циклоалкил, алкокси, амино, ациламино, ароиламино, карбокси, алкоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, хетероаралкилоксикарбонил или Y^1Y^2NCO- , където Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, аралкил или хетероалкил. Примерните алкилови групи включват метил, трифлуорметил, циклопропилметил, циклопентилметил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, t-бутил, n-пентил, 3-пентил, метоксietил, карбоксиметил, метоксикарбонилетил, бензилоксикарбонилметил, пиридилметилоксикарбонилметил.

"Циклоалкил" означава неароматна моно- или мултициклическа пръстенна система от около 3 до около 10 въглеродни атома. Примерните моноциклически циклоалкилови пръстени включват циклопентил, флуорциклопентил, циклохексил и циклохептил. Циклоалкиловата група е възможно да бъде частично ненаситена или възможно заместена с един или повече хало, метилен ($H_2C=$), алкил, кондензиран арил или кондензиран хетероарил. Примерните мултициклически циклоалкилови пръстени включват 1-декалин, адамант-(1- или 2-)ил и норборнил.

"Хетероциклически" означава неароматна моно- или мултициклическа пръстенна система от около 3 до около 10 въглеродни атома. Предпочитаните пръстени включват около 5 до около 6 пръстенни атома, при което един от пръстенните атоми е кислород, азот или сяра. Хетероциклическата група е възможно да бъде частично ненаситена или възможно заместена с един или повече алкил, хало, арил, хетероарил, кондензиран арил или кондензиран хетероарил. Примерните моноциклически пръстени включват пиролидил, пиперидил, тетраhydroфуранил, тетраhydroтиенил и тетраhydroтиопиранил. Тио- или азотната част на хетероциклическата може също така да бъде окислена до съответния N-оксид, S-оксид или S,S-диоксид.

"Арил" означава ароматен карбоциклически радикал, съдържащ около 6 до около 10 въглеродни атома. Примерният арил включва фенил или нафтил, или фенил заместен или нафтил заместен с една или повече заместители на ариловата група, които могат да бъдат еднакви или различни, където "заместителят на ариловата група" включва водород алкил, арил, хетероарил, аралкил, хетероаралкил, хидрокси, хидроксиалкил, алкокси, арилокси, аралкокси, ацил, ароил, хало, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил,

ациламино, ароиламино, алкилсулфонил, арилсулфонил, хетероарилсулфонил алкилсулфинил, арилсулфинил, хетероарилсулфинил, алкилтио, арилтио, хетероарилтио, аралкилтио, хетероаралкилтио, кондензиран циклоалкил, кондензиран хетероциклил, арилазо, хетероарилазо, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- или $Y^1Y^2NSO_2-$, където Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, арил, аралкил или хетероалкил, или Y^1 , Y^2 и N заедно образуват хетероциклил.

Заместителите на ариловата група са дефинирани по-долу.

Предпочитани арилови групи са възможно заместен фенил или възможно заместен нафтил. Предпочитаните заместители на ариловата група включват водород, алкил, хидроксид, ацил, арил, ароил, арилокси, хало, нитро, алкокси, циано, алкоксикарбонил, ациламино, алкилтио, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- или $Y^1Y^2NSO_2-$, където Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, аралкил или хетероалкил; предпочитаните заместители на фениловата група са арилокси и арил; и предпочитаните заместители на нафтиловата група са нитро, алкокси и amino.

"Хетероарил" означава ароматна моноциклична или мултициклична пръстенна система с от около 5 до около 10 члена, в която един или повече въглеродни атома от пръстенната система е/са елемент(и), различен(ни) от въглерод, например, азот, кислород или сяра. "Хетероарилът" може, също така, да бъде заместен с един или повече от гореспоменатите "заместители на ариловата група". Примерните хетероарилни групи включват пиразинил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, пиазолил, фуразанил, пиролил, имидазо[2,1-b]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиенил, хинолинил, имидазолил и азохинолинил. Предпочитаните хетероарилни групи включват бензотиенил, тиенил, имидазолил, пиридил и хиноли-

нил. като всички е възможно да бъдат заместени. Където Ar^1 е моноцикличесен хетероарил. предпочитаните хетероарили включват тиенил. пиридил и фуранил.

"Аралкил" означава арил-алкилова група. в която арилът и алкилът са. както са описани по-горе. Предпочитаните аралкили съдържат част от нисш алкил. Примерните аралкилови групи включват бензил. 2-фенетил и нафталинметил.

"Хетероаралкил" означава хетероарил-алкилова група. в която хетероарилът и алкилът са. както са описани по-горе. Предпочитаните хетероаралкили съдържат част от нисш алкил. Примерните хетероаралкилови групи включват тиенил. пиридил. имидазолил и пиразинил.

"Аралкенил" означава арил-алкенилова група. в която арилът и алкенилът са описани по-горе. Предпочитаните аралкенили съдържат част от нисш алкил. Примерните аралкенилови групи включват 2-фенетенил.

"Хетероаралкенил" означава хетероарил-алкенилова група. в която хетероарилът и алкенилът са описани по-горе. Предпочитаните хетероаралкенили съдържат част от нисш алкил. Примерните хетероаралкенилови групи включват тиенил. пиридил. имидазолил и пиразинил.

"Хидроксиалкил" означава хидрокси-алкилова група. в която алкилът е описан по-горе. Предпочитаните хидроксиалкили съдържат нисш алкил. Примерните хидрокси алкилови групи включват хидроксиметил и 2-хидроксиетил.

"Ацил" означава H-CO- или алкил- CO- група. в която алкилът е описан по-горе. Предпочитаните хидроксиалкили съдържат нисш алкил. Примерните ацилни групи включват формил. ацетил. пропаноил. 2-метилпропаноил. бутаноил и палмитоил.

"Ароил" означава арил-CO- група, в която ариловата група е описана по-горе. Примерните групи включват бензоил и 1- и 2-нафтоил.

"Алкокси" означава алкил-O- група, в която алкиловата група е описана по-горе. Примерните алкокси групи включват метокси, етокси, n-пропокси, i-пропокси, n-бутокси и хептокси.

"Арилокси" означава арил-O- група, в която ариловата група е описана по-горе. Примерните арилокси групи включват фенокси и нафтокси.

"Аралкилокси" означава аралкил-O- група, в която аралкиловата група е описана по-горе. Примерните аралкокси групи включват бензилокси и 1- или 2-нафталинметокси.

"Алкилтио" означава алкил-S- група, в която алкиловата група е описана по-горе. Примерните алкилтиогрупи включват метилтио, етилтио, i-пропилтио и хептилтио.

"Арилтио" означава арил-S- група, в която ариловата група е описана по-горе. Примерните арилтиогрупи включват фенилтио и нафтилтио.

"Аралкилтио" означава аралкил-S- група, в която аралкиловата група е описана по-горе. Примерните аралкилтиогрупи включват бензилтио.

"Y³Y⁴N-" означава заместена или незаместена аминогрупа, в която Y³ и Y⁴ са описани по-горе. Примерните групи включват амино (H₂N-), метиламино, етилметиламино, диметиламино и диетиламино.

"Алкоксикарбонил" означава алкил-O-CO- група. Примерните алкоксикарбонилни групи включват метокси- и етоксикарбонил.

"Арилоксикарбонил" означава арил-O-CO- група. Пример-

ните арилоксикарбонилни групи включват фенокси- и нафтокси-карбонил.

Аралкоксикарбонил" означава аралкил-O-CO- група. Примерните аралкоксикарбонилни групи включват бензилоксикарбонил.

" Y^3Y^4NCO- " означава заместена или незаместена карбамоилова група, в която Y^3 и Y^4 са описани по-горе. Примерните групи включват карбамоил (H_2NCO-) и диметиламинокарбамоил (Me_2NCO-).

" $Y^3Y^4NSO_2-$ " означава заместена или незаместена сулфамоилова група, в която Y^3 и Y^4 са описани по-горе. Примерните групи включват аминосулфамоил (H_2NSO_2-) и диметиламиносулфамоил (Me_2NSO_2-).

"Ациламино" означава ацил-NH- група, в която ацилът е, както е дефиниран по-горе.

"Ароиламино" означава ароил-NH- група, в която ароилът е дефиниран по-горе.

"Алкилсулфонил" означава алкил-SO₂- група. Предпочитани групи са тези, в които алкиловата група е нисш алкил.

"Алкилсулфинил" означава алкил-SO- група. Предпочитани групи са тези, в които алкиловата група е нисш алкил.

"Арилсулфонил" означава арил-SO₂- група.

"Арилсулфинил" означава арил-SO- група.

"Хало" означава флуор, хлор, бром или йод. Предпочитат се флуор, хлор или бром, а най-се предпочитат флуор или хлор.

Предпочитани аспекти

Предпочитан аспект на настоящото изобретение е метод за лечение на пациенти, страдащи от физиологични разстройства.

които могат да се изменят чрез понижаване на активността на фактор Ха чрез администриране на терапевтично ефективно количество съединение с формула I.

Предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където R_3 е възможно заместен фенил, възможно заместен нафтил, възможно заместен тинил или възможно заместен бензотинил.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където n е 1 и m е 1.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където X_2 и X_3 , заедно образуват оксо.

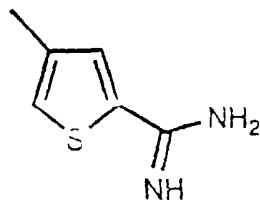
Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където X_1 , X_1 , X_3 и X_4 са водород.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където X_5 и X_5 , заедно са $=NH$.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където X_5 и X_5 , заедно са $=NR_5$, където R_5 е R_6O_2C- .

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където Ar^1 е фенил и въглерод заместен с X_5 и X_5 и HR_2N- е свързан на третата позиция на фенила.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където Ar^1 има формула



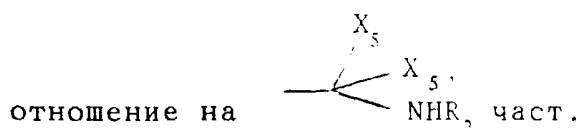
Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където R е водород, метил, аралкил, хетероалкил, HO_2CCH_2- , HOC(O)CH_2- , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$, (аралкил) HNC(O)CH_2- или (хетероаралкил) HNC(O)CH_2-

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където X_1 е водород и X_1 , е карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил или арил, или X_1 и X_1 , заедно образуват оксо.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където R_1 е R_3SO_2- .

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където R_1 е $\text{R}_3\text{R}_4\text{NSO}_2-$.

Друго предпочитано съединение съгласно настоящото изобретение е съединение с формула I, където един от X_6 и X_6 , е amino на пара позиция по



Съединенията съгласно настоящото изобретение са подбрани от групата, включваща:

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)-бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Дибензофуран-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-5-окспирролидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

Толуен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

3,4-Дихидро-1H-изохинолин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

3'-Метокси-бифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-1-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Пирид-2-илтиофен-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Бифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Етоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Аминонафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-

метил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[4-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина [1-[3-(амино-метилбензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]пирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2,5-диоксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиперидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксоазепан-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат;

6-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

6-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат;

9,10-Диоксо-8a,9,10,10a-тетрахидроантрацен-2-сульфонова

киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[4-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

6,7-Диметоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Бензилоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Гидроксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

6-Гидроксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}ламид трифлуорацетат;

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат;

7-Метилнафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-

метил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Етилнафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-6-аминонафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

7-Метиламинонафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

2-Метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил-7-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

1,2,3,4-Тетрахидроизохинолинил-7-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метил-амид дихидрохлорид;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(4-нитробензил)амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(4-аминобензил)амид бистрифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(3-нитробензил)амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(3-аминобензил)амид бистрифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(2-нитробензил)амид трифлуорацетат;

3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетенсульфониламино)пиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат;

3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетансульфониламино)пиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат;

[Имино-(3-{3-[7-метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксо-3(S)-пиролидин-1-илметил]фенил)метил] карбаминова киселина етилов естер;

3-[2-Оксо-3(S)-{2-(пиридин-4-иламино) этансульфонил-амино}-пиролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат;

2'-Метоксибифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

Изохинолинил-5-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид бистрифлуорацетат;

5-Хлортиофен -2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

2,4-Диаминохиназолин-6-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}етиламид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-флуорбензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(4-метилбензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метилбензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}нафталин-2-ил-метиламид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-фенилалил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метилбензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(2-флуорбензил)амид трифлуорацетат;

2-Флуорбифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}метиламид трифлуорацетат;

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]пропионамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}нафталин-2-сульфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}бифенил-4-сульфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-фенилацетамид
трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-этилацетамид
трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N,N-диметилацетамид
трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-бензилацетамид
трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-(2-р-толуилетил)
ацетамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-(3-фенилпропил)
ацетамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-(4-метилбензил)
ацетамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-[2-(3-флуорфенил)
етил]ацетамид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-индан-2-илацет-
амид трифлуорацетат;

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфонамино]-N-(2-пиридин-3-ил-
етил)ацетамид трифлуорацетат;

4,5-Дихлортиофен-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

4,5-Дихлортиофен-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}метиламид трифлуорацетат;

4,5-Дихлортиофен-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}бензиламид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-2-циклопропилфенетиламид трифлуорацетат;

3'-Метилбифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат;

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-2-метилацетамид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-азетидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-азетидин-3(S)-ил}бензиламид трифлуорацетат;

5,6,7,8-Тетрахидронафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-

иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(2-метокси-бензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(3-метокси-бензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(4-метокси-бензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиридин-2-илметил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиридин-3-илметил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиридин-4-илметил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(1-бензил-1H-имидазол-2-илметил)амид трифлуорацетат;

(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)бензен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-гидрокси-бензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(2-гидрокси-бензил)амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-

иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиразол-3-илметил)амид трифлуорацетат;

Хинолин-6-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

4-Пиридин-4-илбензенсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(тиофен-2-илметил)амид трифлуорацетат;

4-Пиридин-3-илбензенсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

N-Метилпирид-4-илфенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

2-Метоксихинолин-7-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бензен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

4-(N-Оксидопиридин-3-ил)бензен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

4-Феноксибензен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил} (тиофен-3-илметил)амид трифлуорацетат;

6-Метилоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(метоксиаминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил} метиламид трифлуорацетат;

6-Метилоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(цианоаминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил} метиламид трифлуорацетат;

6-Метилоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(хидроксиаминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил} метиламид трифлуорацетат;

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин дихидрохлорид;

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонилметиламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат;

N-(4-Карбамимидоил-2-{3-[(7-метоксинафталин-2-сулфонил) метиламино]-2-оксопиролидин-1-(S)-илметил}фенил)ацетамид трифлуорацетат;

4-Амино-3-[3-(S)-(4-терт-бутилбензенсулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат;

3-Амино-5-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат;

{4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина метилов естер трифлуорацетат;

{4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина трифлуорацетат;

2-Хлор-6-нитрофеноксибензенсульфонова киселина {1-[3-

(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил} амид
трифлуорацетат;

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-
пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат;

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]ацетамид
трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат;

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)-
2-оксопирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат;

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-3-карбоксамидин
трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-
бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-
карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(Метансульфонил)-(3-фенилпропил)амино]-2-оксо-
пирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(Метансульфонил)-(нафталин-2-ил)амино]-2-оксо-
пирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(4,5-Дихлортиофен-2-сульфонил)бензиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-

метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-
карбоксамидин трифлуорацетат;

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-N-фенетил-
ацетамид трифлуорацетат;

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сульфонил)амино]-N-бензил-
ацетамид трифлуорацетат;

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-N-бензил-
ацетамид трифлуорацетат;

2-[[1-(4-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-N-ацетамид
трифлуорацетат;

2-[[1-(4-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)амино]-
оцетна киселина метилов естер;

4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
бистрифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
бистрифлуорацетат;

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-аминонафталин-2-сульфонил)амино]-N-ацетамид
бистрифлуорацетат;

4-[3-(S)-(6-Амино-5-хлор-2-сульфониламино)-2-оксо-
пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(6-Амино-5-хлор-нафталин-2-сульфонил)метил-
амино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин

трифлуорацетат;

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(6-амино-5-хлорнафталин-2-сульфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат;

4-[3-(S)-(6-Аминонафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин дихидрохлорид;

5-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

[Амино-(4-{3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-ил)метилен] карбаминова киселина метилов естер трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-N-хидроксикарбоксамидин трифлуорацетат;

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пирролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин

трифлуорацетат;

4-{3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил) метиламино}-2-оксопиролдин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

2-{[1-(2-Карбамимидаилпиридин-4-илметил)-2-оксо-пиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино} ацетамид трифлуорацетат;

2-{[1-(2-Карбамимидаилпиридин-4-илметил)-2-оксо-пиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино}-N-фенетилацетамид трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфеноксид)бензенсулфонил)-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат;

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксо-пиролдин-1-илметил]фуран-2-карбоксамидин трифлуорацетат; и

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфониламино)-2-оксопиролдин-1-илметил]фуран-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

Предпочитаните съединения от тази група включват:

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат.

3'-Метокси-бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид

трифлуорацетат.

5-Пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

7-Аминонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат.

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат.

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-бензилацетамид трифлуорацетат.

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-пиридин-3-илетил)ацетамид бистрифлуорацетат.

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}амид трифлуорацетат.

3'-Метил-бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-3-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид

трифлуорацетат.

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил} (пиридин-2-илметил)амид трифлуорацетат.

Хинолин-6-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин дихидрохлорид.

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфонилметиламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат.

4-Амино-3-[3-(S)-(4-терт-бутилбензенсульфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат.

{4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси} оцетна киселина метилов естер трифлуорацетат.

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

2-[[1-(5-Карбамимидаилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат;

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

2-[[1-(5-Карбамимидаилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-

3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетил-ацетамид трифлуорацетат;

[Амино-(4-{3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонил) метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-ил)метилен] карбаминова киселина метилов естер трифлуорацетат.

4-{3-(S)-[(6-Амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)метил-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

4-[3-(S)-(6-Амино-5-хлор-2-сулфониламино)-2-оксо-пиролдин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат.

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксо-пиролдин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил) бензиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

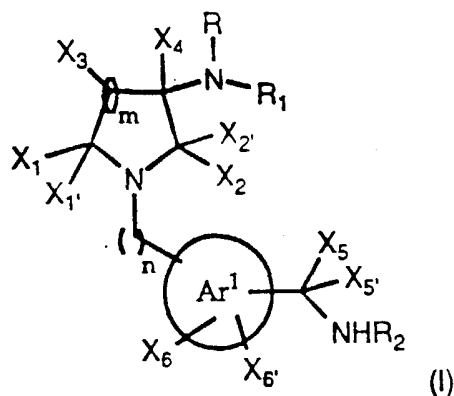
2-{[1-(2-Карбамимидоилпиридин-4-илметил)-2-оксо-пиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино}-N-фенетилацетамид трифлуорацетат;

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

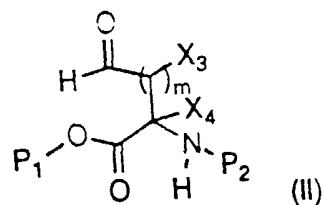
4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонил)амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

Съединенията с формула I могат да бъдат получени чрез приложение или адаптиране към известни методи, описани в литературата.

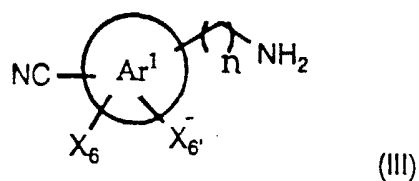
Предпочитаният аспект съгласно настоящото изобретение за получаване на съединение с формула I



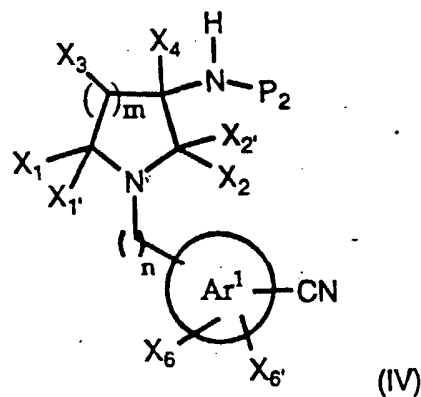
където Ar^1 , R , R_1 , R_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_5' , X_6 , X_6' , m и n са, както са дефинирани по-горе и X_1 и X_1' заедно са оксо, включва взаимодействие на съединение с формула II



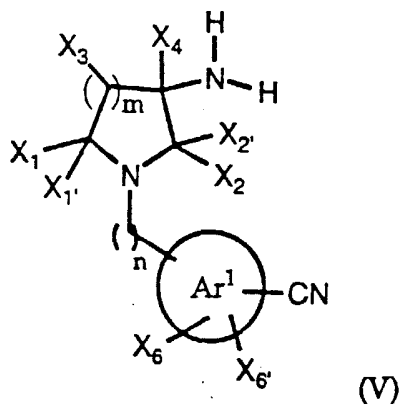
където X_3 , X_4 и m са, както са дефинирани по-горе и P_1 е алкил, аралкил или арил и P_2 е (алкил, аралкил или арил) карбамат чрез редукционно аминирание на циано (фенил или хетероарил) алкиламин с формула III



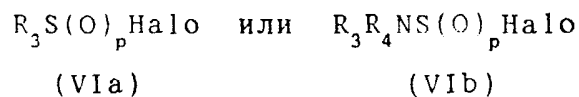
където Ar^1 , X_6 , X_6' и n са, както са дефинирани по-горе в алкохолен разтворител като метанол и редуциращ имина агент като натриев цианборхидрид, натриев триацетоксиборхидрид или чрез каталитично хидриране при използване, например, на паладий при температура от около $0^{\circ}C$ до около $100^{\circ}C$ за да се получи циклична структура, представена с формула IV



където Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m и n са, както са дефинирани по-горе и X_1 и X_1' заедно са оксо и P_2 е (алкил, аралкил или арил) карбамат. P_2 групата след това се отстранява чрез подходящи деблокиращи процедури, известни за карбамати, като използване на силна киселина, силна основа или каталитично хидриране за да се получи съединение с формула V.

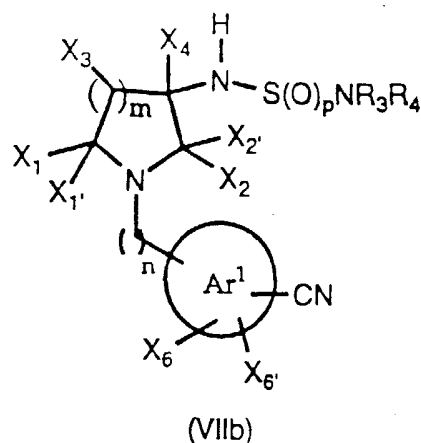
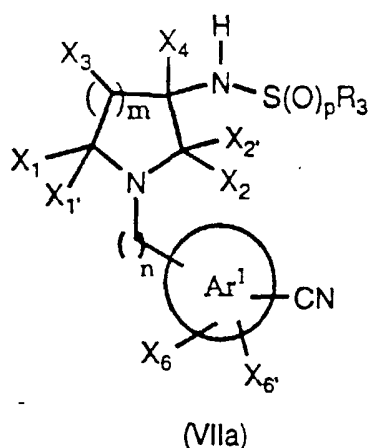


където Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' и m са, както са дефинирани по-горе и X_1 и X_1' са водород и X_2 и X_2' заедно са оксо. Аминът на съединението с формула V след това се свързва с някоя от групите, представени с формули VIa или VIb



където R_3 , R_4 и p са, както са дефинирани по-горе и Halo е

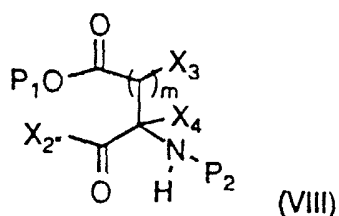
халогенен атом като хлор, при използване на база като три-алкиламин в инертен разтворител като дихлорметан, тетрахи-дрофуран, етер или ацетонитрил при температури от около 0°C до около 100°C в присъствие или отсъствие на активиращ агент като диметиламинопиридин (DMAP), за да се получат съединения с формули VIIa или VIIb.



където Ar^1 , R_3 , R_4 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m , n и p са, както са дефинирани по-горе и X_1 и X_1' са водород и X_2 и X_2' заедно са оксо. Съединенията, представени с формули VIIa или VIIb могат да бъдат превърнати в съответния имидатен естер чрез използване на алкохолен разтворител като етанол, наситен с хлороводород (газ). Полученият продукт след това се разтваря в алкохолен разтворител като метанол, наситен с амоняк за да се получат съединения с формула I, в която X_5 и X_5' заедно са $=\text{NH}$. Или пък, съединенията с формула VII могат да бъдат разтворени в разтвор на пиридин, съдържащ третична аминна база като триетиламин, наситен със сероводород при температура от около 0°C до около 60°C . Полученият продукт след това се разтваря в органичен разтворител, като ацетон и взаимодействие с алкилхалогенид като метилйодид при температури от около 0°C до около 80°C . Полученият продукт след това се

разтваря в алкохолен разтворител като метанол и взаимодейства с амониев ацетат, за да се получат съединения с формула I, в която X_5 и X_3 заедно са $=NH$.

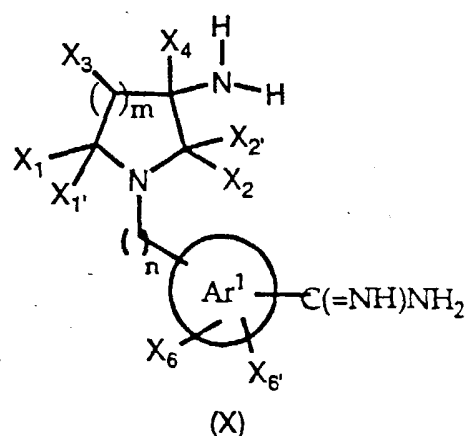
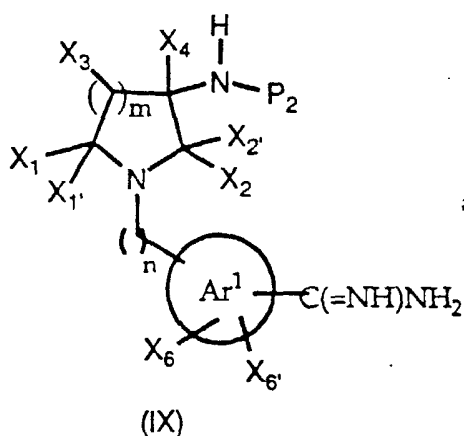
Когато X_1 и X_1 са кислород и X_2 и X_2 , независимо са подбрани между водород, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил, съединенията с формула I могат да бъдат получени като се излезе от взаимодействието на съединение с формула VIII



в която X_3 и X_4 и m са, както са дефинирани по-горе и X_2 е водород, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен хетероаралкил, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил или хидроксиалкил и R_1 е алкил, аралкил или арил и R_2 е (алкил, аралкил или арил)карбамат със съединение с формула III, както е дефинирана по-горе по аналогичен начин на взаимодействието на съединение с формула II със съединение с формула III. Продуктът от взаимодействието на съединения с формули VIII и III представлява съединение с формула IV, в която Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6 , m и n са, както са дефинирани по-горе и X_1 и X_1 заедно са оксо, един от X_2 и X_2 е водород и другият от X_2 и X_2 е водород, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил и R_2 е (алкил, аралкил или арил)карба-

мат. Това съединение с формула IV може след това да се превърне в съединение с формула V и, след това, в съединения с формули VIIa и VIIb, където Ar^1 , R_3 , R_4 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m , n и p са, както са дефинирани по-горе и X_1 и X_1' , заедно са оксо, един от X_2 и X_2' , е водород и другият от X_2 и X_2' , е водород, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил по аналогичен начин на този за превръщане на съединението с формула IV в съединение с формула V и, след това, в съединения с формули VIIa и VIIb.

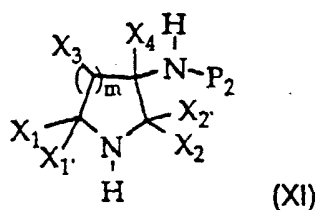
Или пък съединенията с формула V и формула IV могат да се превърнат в съединения с формула I по следния начин. Съединенията с формула IV и формула V се обработват в алкохолен разтвор като етанол, наситен с хлороводород. Полученият продукт след това се обработва в алкохолен разтвор като метанол наситен с амоняк, за да се получи съединение съответно с формула IX или X



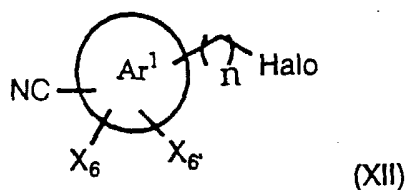
където Ar^1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , P_2 , m и n са, както са дефинирани по-горе. Съединението с формула IX може

след това да се превърне в съединение с формула X чрез подходящо деблокиране, описано по-горе. Съединението с формула X може след това да се разтвори в органичен разтворител като етанол или диметилформаид и се прибавят съединения с формули VIa и VIb при температура от около 0°C до около 100°C в присъствие или отсъствие на активиращ реагент като диметиламинопиридин със сулфонилхлорид, за да се получат съединенията, представени с формула I.

Възможно е съединението с формула I да се получи, като се излезе от съединение с формула XI.



в която X_1 , $X_{1'}$, X_2 , $X_{2'}$, X_3 , X_4 , X_6 , $X_{6'}$, P_2 и m са, както са дефинирани по-горе. Съединението с формула XI се разтваря в инертен органичен разтворител като тетраhydroфуран при температура от около -78°C до около 25°C . Към този разтвор се прибавя силна база като натриев хидрид, литиев хексаметилдисилилазид или литиев диизопропиламин, след което се прибавя съединение с формула XII



където X_6 , $X_{6'}$ и n са, както са дефинирани по-горе и Halo е халогенен атом като хлор, бром или йод, за да се получи съ-

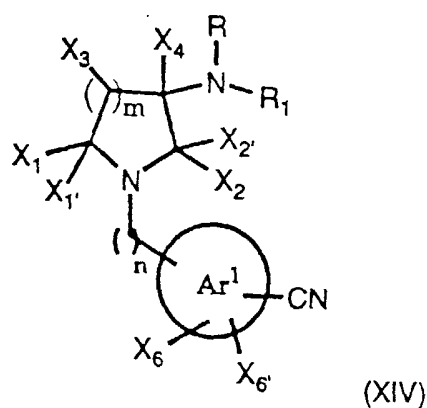
динение с формула IV, което след това се превръща в съединение с формула I, както е описано по-горе.

Съединението с формула I, където R е различен от водород, може да бъде получено, като се излезе от съединения с формули VIIa и VIIb. Съединенията с формули VIIa и VIIb могат да бъдат разтворени в инертен органичен разтворител като тетраhydroфуран, диоксан или диметилформамид при температура от около 0°C до около 100°C. Към този разтвор се прибавят база като натриев хидрид или калиев карбонат и съединение с формула XIII.

R-Halo

XIII

където R е, както е дефиниран по-горе с изключение на водород и Halo е халоген като хлор или бром. Полученият продукт е съединение с формула XIV.



където R_1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m и n са, както са дефинирани по-горе и R е възможно заместен алкил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил. Съединенията с формула XIV след това могат да бъдат превърнати в съединение с формула I, както е описано по-горе, като съдържа $-C(=NH)NH_2$ част.

Или пък съединението с формула XIV може да бъде обработено в алкохолен разтвор като етанол, наситен с хлороводород. Полученият продукт след това се обработва в алкохолен разтвор като метанол наситен с алкиламин, хидразин или алкоксиамин за да се получи съединение с формула I, в която R , R_1 , X_2 , X_2 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6 , m и n са, както са дефинирани по-горе. X_5 и X_5 , заедно са $=NR_5$; R_2 и R_5 независимо са водород или алкил, или, когато един от R_2 или R_5 е водород, тогава R_2 и R_5 могат да бъдат алкокси или amino. Съединението с формула I, в която X_5 и X_5 , заедно са $=NR_5$ и R_5 е нитро могат да бъдат получени чрез стандартни нитриращи реакции на съединение с формула I, в която X_5 и X_5 , заедно са $=NR_5$ и R_5 е водород.

Съединенията с формула I, в която X_5 и X_5 заедно са $=NR_5$ и R_5 е R_6O_2C , R_6CO или циано могат да бъдат получени от съединение с формула I, в която X_5 и X_5 , заедно са $=NR_5$ и R_5 е водород. Например амидинови проби се обработват с алкилхлорформиат с подходящ разтворител като метиленхлорид или диметилформамид в присъствие на база като триалкиламин, за да се получи съединение с формула I, в която R_5 е R_6O_2C . По подобен начин амидинът може да се обработи с ацилиращи проби като ацилхлорид в присъствие на база като триалкиламин, за да се получи съединение с формула I, в която R_5 е R_6OC . Или пък съединения, където R_5 е циано, могат да бъдат получени чрез обработване на амидин с цианоген бромид и триалкиламин в подходящ алкохолен разтвор.

Съединенията с формула I, в която X_5 и X_5 са водород, могат да бъдат получени чрез редукция на съединения с формули VIIa, VIIb или XIV чрез хидриране в подходящ разтворител като метанол в присъствие на катализатор като родий върху

двуалуминиев триоксис. Трансформацията може също така да бъде постигната при използване на хидриден реагент като диизобутилалуминиев хидрид, за да се получи съединение с формула I, в която X_1 и X_2 са водород.

Съединенията съгласно настоящото изобретение са полезни под формата на свободна база или под формата на фармацевтично приемлива нейна сол. Всички форми са в обхвата на настоящото изобретение.

Когато съединението съгласно настоящото изобретение е заместено с базична част, се получават присъединителни соли, които просто са по-удобни за приложение: в практиката солевата форма съдържа в себе си свободната база. Киселините, които могат да бъдат използвани за получаване на киселинните присъединителни соли, за предпочитане включват такива, които могат отново да се получат, когато се свързват със свободна база, фармацевтично приемливи соли, т.е. соли, чиито аниони са нетоксични за пациента във фармацевтичните дози на солите, така че полезните инхибиторни ефекти върху активността на Фактор Ха, присъщи на свободната база, не се развалят от страничните ефекти, приписвани на анионите. Въпреки че фармацевтично приемливите соли на споменатите базични съединения са за предпочитане, всички киселинни присъединителни соли са полезни като източници на свободна базична форма, дори, ако отделната сол, сама по себе си, се желае само като междинен продукт като, например, когато солта се образува само за целите на пречистването и идентифицирането, или, когато се използва като междинно съединение при получаването на фармацевтично приемлива сол чрез йонообменни техники. Фармацевтично приемливите соли съгласно настоящото изобретение са такива, които се получават от следните киселини: ми-

нерални киселини като солна киселина, сярна киселина, фосфорна киселина и сулфаминова киселина: и органични киселини като оцетна киселина, лимонена киселина, млечна киселина, винена киселина, маленова киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, бензолсулфонова киселина, р-толуолсулфонова киселина, циклохексилсулфаминова киселина, хининова киселина и други. Съответните киселинни присъединителни соли включват следните: хидрохалогениди, например, хидрохлорид и хидробромид, сулфат, фосфат, нитрат, сулфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартарат, малонат, оксалат, салицилат, пропионат, сукцинат, фумарат, малеат, метилен-бис-В-хидроксинафтоати, 2,5-дихидроксибензоати, мезилати, изетрионати и ди-р-толуоилтартаратметансулфонати, етансулфонат, бензолсулфонат, р-толуолсулфонат, циклохексилсулфамат и сол на хининовата киселина, съответно.

Съгласно друга подробност на настоящото изобретение, киселинните присъединителни соли на съединенията съгласно настоящото изобретение се получават при взаимодействие на свободна база с подходяща киселина чрез използване на известни методи или адаптиране към тях. Например, киселинните присъединителни соли на съединенията съгласно настоящото изобретение се получават при разтваряне на свободна база във воден или водно-алкохолен разтвор или други подходящи разтворители, съдържащи подходяща киселина и изолване на солта чрез изпаряване на разтвора, или взаимодействие на свободна база с киселина в органичен разтворител, в който случай солта директно се отделя или може да бъде получена при концентриране на разтвора.

Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да бъдат регенерирани от киселинните присъединителни соли чрез

използване на известни методи или адаптиране към тях. Например изходните съединения съгласно настоящото изобретение могат да бъдат регенерирани от техните киселинни присъединителни соли чрез обработване с алкали, например, воден разтвор на натриев бикарбонат или воден разтвор на амоняк.

Когато съединението съгласно настоящото изобретение е заместено с киселинна част, се получават базични присъединителни соли, които просто са по-удобни за приложение: в практиката солевата форма съдържа в себе си свободната киселина. Базите, които могат да бъдат използвани за получаване на базичните присъединителни соли, за предпочитане включват такива, които могат отново да се получат, когато се свързват със свободна киселина, фармацевтично приемливи соли, т.е. соли, чиито катйони са нетоксични за животинския организъм във фармацевтичните дози на солите, така че полезните инхибиторни ефекти върху активността на фактор Ка, присъщи на свободната киселина, не се развалят от страничните ефекти, приписвани на катйоните. Фармацевтично приемливите соли, включващи, например, соли на алкален или алкалоземен метал, съгласно настоящото изобретение, са тези, получени от следните бази: натриев хидрид, натриев хидрооксид, калиев хидрооксид, калиев хидрооксид, алуминиев хидрооксид, литиев хидрооксид, магнезиев хидрооксид, цинков хидрооксид, амоняк, етилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилетилендиамин, хлорпрокаин, диетаноламин, прокаин, N-бензилетиламин, диетиламин, пиперазин, трис(хидроксиметил)аминометан, тетраметиламониев хидрооксид и други.

Металните соли на съединенията съгласно настоящото изобретение могат да бъдат получени да включват хидрид, хидрооксид, карбонат или подобни реактивоспособни съединения на

избран метал във воден или органичен разтворител със свободна киселинна форма на съединението. Използваният воден разтворител може да бъде вода или може да бъде смес на вода с органичен разтворител, за предпочитане алкохол като метанол или етанол, кетон като ацетон, алифатен етер като тетрахидрофуран или естер като етилацетат. Такива реакции обикновено се провеждат при стайна температура, но, ако е необходимо, те могат да бъдат проведени и при нагряване.

Аминосолите на съединенията съгласно настоящото изобретение могат да бъдат получени да включват амин във воден или органичен разтворител със свободна киселинна форма на съединението. Подходящите водни разтворители включват вода или смеси на вода с алкохоли като метанол или етанол, етери като тетрахидрофуран, нитрили като ацетонитрил, или кетони като ацетон. Солите на аминокиселините могат да се получат по същия начин.

Базичните присъединителни соли съгласно настоящото изобретение могат да бъдат регенерирани от солите чрез използване на известни методи или адаптиране към тях. Например изходните съединения съгласно настоящото изобретение могат да бъдат регенерирани от техните базични присъединителни соли чрез обработване с киселина, например, солна киселина.

Солевите форми съгласно настоящото изобретение включват също така съединения с кватернерен азот. Кватернерните соли се получават, например, чрез алкилиране на sp^3 или sp^2 хибриден азот в съединенията.

Очевидно е за специалистите в областта, че някои от съединенията съгласно настоящото изобретение не образуват стабилни соли. Киселинните присъединителни соли, обаче, са най-вероятни да се получат от съединенията съгласно настоя-

щото изобретение, имащи азотсъдържаща хетероарилна група и/или съдържащи аминогрупа като заместител. Предпочитани киселинни присъединителни соли съгласно настоящото изобретение са тези, в които няма киселинна лабилна група.

Тъй като са полезни като активни съединения, солите на съединенията съгласно настоящото изобретение са полезни за целите на пречистването на съединенията, например, чрез използване на разликите в разтворимостта между солите и изходните съединения, страничните продукти и/или изходните материали в известните на специалистите методи.

Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да включват асиметрични центрове. Тези асиметрични центрове могат независимо да бъдат или R или S конфигурация. Очевидно е, също така, за специалистите, че някои съединения с формула I показват геометрична изомерия. Геометричните изомери включват цис и транс форми на съединенията съгласно настоящото изобретение с алкенилни или диазенил(азо) части. Настоящото изобретение включва индивидуалните геометрични изомери и стереоизомери и техните смеси.

Таква изомери могат да се отделят от смесите си чрез прилагане на известни методи или адаптиране към тях, например, хроматографски техники и рекристализационни методи, или те могат да се получат отделно от подходящи изомери на техните междинни продукти, например, чрез прилагане на описаните тук известни методи или адаптиране към тях.

Изходните материали и междинните продукти се получават чрез прилагане на известни методи или адаптиране към тях, например, методите, описани в сравнителните примери или техните явни химични еквиваленти.

Настоящото изобретение е обяснено, но без ограничения.

от следващите примери, които илюстрират получаването на съединенията съгласно настоящото изобретение.

В спектрите от ядрено-магнитния резонанс (NMR), химичните отмествания са изразени в ppm, по отношение на тетраметилсилан. Съкращенията имат следното значение: s = синглет; d = дублет; t = триплет; m = мултиплет; dd = дублет на дублети; ddd = дублет на дублети на дублети; dt = дублет на триплети; b = широк; bs = широк синглет; q = квартет, АВ = АВ еталон.

ПРИМЕР 1

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)-бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

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

Boc-L-Asp-OBn (15 g, 46.4 mmol) се разтваря в 50 mL THF и се охлажда до -10°C . Разтворът се обработва с N-метилморфин (4.9 g, 48.7 mmol) и се разбърква в продължение на 5 минути. Към разтвора на капки се прибавя изобутилхлорформиат (6.3 g, 46.4 mmol). След като завърши прибавянето, разтворът се разбърква в продължение на 1 минута, след което се филтрува през подложка от Celite. Отделеният разтвор се охлажда до -10°C . Към разтвора се прибавя натриев борхидрид (2.63 g, 70 mmol), предварително разтворен в 50 mL вода. Разтворът се разбърква в продължение на 2 минути. Разтворът се излива в делителна фуния и се разрежда с 800 mL EtOAc. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият остатък се прибавя към разтвор на оксалилхлорид (30 mL 2M разтвор в CH_2Cl_2 , 60 mmol), и метил-

сулфоксид (7.25 g, 92.8 mmol) в 250 mL CH_2Cl_2 при температура -78°C . Реакционната смес се разбърква при температура -78°C в продължение на 40 минути, след което се прибавя триетиламин (14 g, 140 mmol). Реакционната смес се разбърква при температура -78°C в продължение на 1 час, след което се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути. Разтворът се излива в 200 mL 20 %-ен разтвор на лимонена киселина/вода. Получената смес се излива в делителна фуния и слоевете се разслояват. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият остатък се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/хексани до 30 % EtOAc/хексани. Продуктът алдехид (12 g, 39 mmol) се получава като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.68 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 5.42 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.05 (ddd, 2H), 1.40 (s, 9H).

Б. 11-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил/ларбамина
нова киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на Boc-L-Asp(H)-OBn (13.5 g, 44 mmol), разтворен в 75 mL метанол се прибавя m-цианобензиламин хидрохлорид (7.4 g, 44 mmol) и триетиламин (4.7 g, 46 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 30 минути. След това се прибавя разтвор на натриев цианборхидрид (3 g, 48.4 mmol) и цинков хлорид (3.3 g, 24.2 mmol) в 30 mL MeOH. Сместа се разбърква още 2 часа. След това се прибавят 20 mL 1N NaOH и 100 mL вода и получената смес се концентрира. Остатъкът се обработва със 100 mL вода и 800 mL EtOAc. Разтворът се филтрува през подложка от Celite, излива се в делителна фуния и

слоеве се разделят. Органичният слой се промива с 1N HCl, 10 % Na_2CO_3 и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият остатък се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 40 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (9.1 g, 29 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 4H), 5.18 (bs, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

В. 3-(3-(S)-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Към разтвор на [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]карбаминова киселина tert-бутилов естер (9.1 g, 29 mmol) в 150 mL EtOAc при 0°C се пропуска да барботира HCl газ в продължение на 10 минути. След това разтворът се разбърква в продължение на 4 часа. Разтворът след това се концентрира до получаване на съединението от заглавието (7.3 g, 29 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.71 (bs, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 4.58 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

Г. Нафталин-2-сулфоновата киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

3-(3-(S)-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.4 g, 1.6 mmol) се суспендира в 10 mL CH_2Cl_2 . Към разтвора се прибавя триетиламин (0.49 g, 4.8 mmol), последван от 2-нафталинсулфонилхлорид (0.4 g, 1.8 mmol). След

разбъркване в продължение на 2 часа разтворът се разрежда с CH_2Cl_2 . Разтворът се промива с 1N HCl, 10 % Na_2CO_3 и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият остатък се разпръсква с етер до получаване на съединението от заглавието (0.46 g, 1.13 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.09 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 4.38 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

Д. Нафталин-2-сулфоновата киселина [1-(3-(аминоиминометил)бензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид трифлуорацетат

Нафталин-2-сулфоновата киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид (0.46 g, 1.13 mmol) се разтваря в 50 mL етанол. Разтворът се охлажда до 0°C и през разтвора се пропуска да барботира HCl газ в продължение на 10 минути. Ледената баня се отстранява и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 6 часа. След това разтворът се концентрира. Остатъкът се разтваря в 50 mL метанол. Разтворът се охлажда до 0°C и през разтвора се пропуска да барботира амониак газ в продължение на 10 минути. Реакционната смес се разбърква в продължение на 24 часа. След това разтворът се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA). Подходящите фракции се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.33 g, 0.61 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.91

(d, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 4.42 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.57 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 423$. Елементен анализ, изчислено с 1.5 мола вода: C=51.15 %, H=4.65 %, N=9.94 %, намерено C=51.16 %, H=4.19 %, N=9.61 %.

ПРИМЕР 2

Дибензофуран-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-5-оксопиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

A. Boc-Asp(OBn)-H

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част А, при използване на Boc-Asp(OBn)-OH вместо Boc-L-Asp-OBn.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 9.67 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.60 (bs, 1H), 5.12 (AB, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (AB, 1H), 3.72 (AB, 1H), 1.41 (s, 9H).

B. [1-(3-Цианобензил-5-оксопиролидин-3-ил)] карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Б, при използване на Boc-Asp(OBn)-H вместо Boc-Asp(H)-OBn.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.65 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.82 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.22 (m, 1H) 3.53 (q, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.83 (AB, 1H), 2.33 (AB, 1H), 1.40 (s, 9H).

В. 3-(3-Амино-5-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил
хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част В, при използване на [1-(3-цианобензил)-5-оксопиролидин-3-ил]карбаминова киселина *tert*-бутилов естер вместо [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]карбаминова киселина *tert*-бутилов естер.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Mz) δ 8.5 (bs, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.57 (q, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.78 (AB, 1H), 2.42 (AB, 1H).

Г. Дибензофуран-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-5-оксопиролидин-3-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-амино-5-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид както в Пример 1, част Г при използване на 2-дибензофурансулфонилхлорид вместо 2-нафталинсулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от CH_2Cl_2 до 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.45 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (m, 5H), 5.55 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.29 (dd, 1H).

Д. Дибензофуран-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-5-оксопиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

Газообразен сероводород се пропуска да барботира през разтвор на дибензофуран-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобен-

зил)-5-оксопиролидин-3-ил]амид (0.44 g, 0.99 mmol) в 10 mL 10:1 пиридин/триетиламин. След разбъркване на бледозеления разтвор в продължение на 18 часа реакционната смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда в EtOAc и 0.5 N разтвор на солна киселина. Слоеве се разделят и органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши върху безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на суров тьоамид. Към разтвор на тьоамид в 20 mL ацетон се прибавя метилйодид (2 mL, 32 mmol). Получената смес се нагръва при кипене на обратен хладник в продължение на 1 час, оставя се да изстине до стайна температура и се концентрира под вакуум до получаване на суров тьоимидат хидрохлорид. Към разтвор на тьоимидат хидрохлорид в 20 mL метанол се прибавя амониев ацетат (3 g, 3.89 mmol). Получената смес се нагръва при кипене на обратен хладник в продължение на 3.5 часа, оставя се да изстине до стайна температура и се концентрира под вакуум до получаване на сурова сол на амидина. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите получени фракции се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.21 g, 0.36 mmol) като бяло твърдо вещество. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.29 (s, 4H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.60 (m, 6H), 4.39 (AB, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.13 (dd, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=463$. Елементен анализ, изчислено с 2.3 мола вода: C=50.50 %, H=4.51 %, N=9.06 %; намерено C=50.49 %, H=3.66 %, N=8.61 %.

ПРИМЕР 3

Толуен-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил) бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. Толуен-4-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Г, при използване на толуолсулфонилхлорид вместо 2-нафталинсулфонилхлорид.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Mz) δ 8.08 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.40 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

Б. Толуен-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил) бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Д, при използване на толуен-4-сулфонова киселина [1-[3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Mz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 4.44 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=355$.

Елементен анализ изчислено с 1.25 мола вода: C=48.23 %, H=4.59 %, N=10.39 %; намерено C=48.15 %, H=4.59 %, N=10.39 %.

ПРИМЕР 4

3,4-Дихидро-1Н-изохинолин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 3,4-Дихидро-1Н-изохинолин-2-сулфонова киселина
[1-(3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил)амид

1М разтвор на сулфурилхлорид (14.1 mL, 14.1 mmol) в CH_2Cl_2 се охлажда до 0°C . Към разтвора на капки се прибавя триетиламин (0.71 g, 7.1 mmol). След това на капки се прибавя 1,2,3,4-тетрахидроизохинолин (0.94 g, 7.1 mmol). Ледената баня се отстранява и разтворът се разбърква в продължение на 2 часа. Разтворът се разрежда с CH_2Cl_2 и се излива в ледена баня. Слоеве се разделят. Органичният слой се промива с 1N солна киселина и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши върху безводен MgSO_4 . Филтрува се и се концентрира. Към суровия остатък, разтворен в 10 mL CH_2Cl_2 , се прибавя 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.5 g, 2 mmol). Прибавя се триетиламин (0.4 g, 4 mmol) и сместа се разбърква в продължение на 16 часа. Реакционната смес се разрежда с EtOAc и се промива с 1N HCl, 10 % Na_2CO_3 и наситен разтвор на NaCl. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 15 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (0.15 g, 0.36 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.62 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.18 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 5.10 (bs, 1H), 4.46

(AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 411$.

Б. 3,4-Дихидро-1H-изохинолин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на 3,4-Дихидро-1H-изохинолин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.14 (m, 4H), 4.47 (AB, 2H), 4.33 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.77 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 428$. Елементен анализ изчислено с 2 мола вода: C=47.83 %, H=5.24 %, N=12.13 %; намерено C=47.43 %, H=4.88 %, N=11.63 %.

ПРИМЕР 5

3'-Метокси-бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 3'-Метоксибифенил-4-бромид

3-Броманизол (3.5 g, 18.7 mmol) се разтваря в 40 mL тетраhydroфуран и се охлажда до -78°C . Към разтвора на капки се прибавя 2.5M разтвор на n-бутиллитий в хексан (7.5 mL, 18.7 mmol). След 10 минути се прибавя разтвор на цинков хлорид (20 mL, 19.6 mmol) в етер и охлаждащата баня се отстра-

нява. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. След това към реакционната колба се прибавят разтвор на 4-йодбромбензол (5.6 g, 16.6 mmol) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.1 g, 1 mmol) в 10 mL тетраhydroфуран. Разтворът се разбърква в продължение на 2 часа, излива се в 100 mL вода и се екстрахира с EtOAc. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият остатък се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % CH_2Cl_2 /хексан до 20 % CH_2Cl_2 /хексан до получаване на съединението от заглавието (1.5 g, 5.7 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.55 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=262$.

Б.3'-Метоксибифенил-4-сулфонилхлорид

3'-Метоксибифенил-4-бромид (1.5 g, 5.7 mmol) се разтвара в 20 mL тетраhydroфуран и се охлажда до -78°C . Към разтвора се прибавя 2.5M разтвор на n-бутиллитий в тетраhydroфуран (2.3 mL, 5.7 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 15 минути и след това се пренася през канюла в разтвор на втечен газ серен двуокис (10 mL) в 40 mL етер при -78°C . Разтворът се разбърква в продължение на 30 минути, оставя се да се стопли до стайна температура и след това се концентрира под вакуум. Полученият остатък се разпрашава с етер до получаване на 1 g литиев биарилсулфинат като твърдо вещество. Твърдото вещество се суспендира в 15 mL хексан и се охлажда до 0°C . Към суспензията се прибавя 1M разтвор

на сулфурилхлорид (4.2 mL, 4.2 mmol) в CH_2Cl_2 . След 1 час при 0°C , полученият разтвор се концентрира. Остатъкът се разпрашава в хексан до получаване на съединението от заглавието (0.6 g, 2.25 mmol) като твърдо вещество.

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=267$.

В. 3'-Метоксибифенил-4-сулфонова киселина [1-3-(циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 3'-метоксибифенил-4-сулфонилхлорид вместо 2-нафталинсулфонилхлорид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.95 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

Г. 3'-Метоксибифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на 3'-метоксибифенил-4-сулфонова киселина [1-3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.71 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.43 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=479$.

Елементен анализ изчислено с 1 мол вода: C=53.11 %, H=4.79 %, N=9.18 %; намерено C=53.31 %, H=4.51 %, N=9.15 %.

ПРИМЕР 6

Нафталин-1-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. Нафталин-1-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 1-нафталинсулфонилхлорид вместо 2-нафталинсулфонилхлорид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.67 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

Б. Нафталин-1-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на нафталин-1-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.50 (m, 3H), 4.40 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.53 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=423$. Елементен анализ изчислено с 1 мол вода: C=51.98 %, H=4.54 %, N=10.10 %; намерено C=52.20 %, H=4.17 %, N=9.73 %.

ПРИМЕР 7

5-Пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 5-Пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-циано бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 5-пирид-2-илтиофен-2-сулфонилхлорид вместо 2-нафталинсулфонилхлорид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.62 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.43 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

Б. 5-Пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на 5-пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=456$.

Елементен анализ изчислено с 1 мол вода: C=43.93 %,

H=3.39 %, N=10.24 %; намерено C=44.04 %, H=3.43 %, N=10.26 %.

ПРИМЕР 8

Бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. Бифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на бифенил-4-сулфонилхлорид вместо 2-нафталинсулфонилхлорид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.47 (m, 6H), 5.42 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

Б. Бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на бифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.91 (m, 6H), 7.60 (m, 8H), 4.45 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=449$. Елементен анализ изчислено с 0.25 мола вода: C=55.07 %, H=4.53 %, N=9.88 %; намерено C=55.12 %, H=4.41 %, N=10.05 %.

ПРИМЕР 9

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Към суспензия на натриева сол на 7-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина (15 g, 60.9 mmol) в 150 mL 2:1 вода/етанол се прибавя твърда натриева основа (2.68 g, 67 mmol) при стайна температура. Сместа се разбърква, докато се получи хомогенен разтвор, и след това се прибавя диметилсулфат (6.34 mL, 67 mmol). Евентуално може да се образува утайка и сместа се разбърква в продължение на 16 часа. Суровата смес се концентрира под вакуум и остатъкът се разбърква в 100 mL абсолютен етанол като суспензия в продължение на 2 часа. Утайката се филтрува и суши. Твърдото вещество се нагрива в 100 mL 95 %-ен етанол при кипене на обратен хладник в продължение на 2 часа, оставя се да изстине до стайна температура, филтрува се и се суши до получаване на 12.6 g сурова натриева сол на 7-метоксинафталин-2-сулфоновата киселина. Сместа на натриевата сол на сулфоновата киселина (12.6 g, 48.6 mmol) в 20 mL фосфорен оксихлорид и фосфорен пентахлорид (13.2 g, 63.2 mmol) се загрява бавно до 60°C, докато се получи хомогенен разтвор, и след това се нагрива при 120°C в продължение на 4 часа. Получената смес се охлажда в ледена баня и бавно, при разбъркване, се прибавя смес лед/ледена вода. Сместа се разрежда с вода и се екстрахира с CHCl_3 (2x100 mL). Органичните слоеве се промиват заедно с вода, наситен разтвор на натриев

бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на 10 g сурово масло. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (3.8 g, 14.8 mmol) като бяло кристално твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 4.09 (s, 3H). EI MS $[\text{M}]^+ = 256$.

При горната процедура се изолира, също така, 8-хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид като страничен продукт в много малко количество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 4.09 (s, 3H). EI MS $[\text{M}]^+ = 290$.

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано бензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 1, част Г при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от разтвор на 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.38 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

В. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано бензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/CH₂Cl₂ и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Образоването на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 Mz) δ 9.41 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.27 (dd, 1H), 4.36 (AB, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=453. Елементен анализ изчислено с 1.7 мола вода: C=50.28 %, H=4.79 %, N=9.38 %; намерено C=50.27 %, H=4.14 %, N=9.07 %.

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(R)-ил}амид трифлуорацетат се получава от 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-(3R)-ил]амид, както е описано по-горе.

ПРИМЕР 10

7-Етоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат

А. 7-Етоксинафталин-2-сулфонилхлорид

60 % Дисперсия на натриев хидрид (0.74 g, 18.45 mmol) в минерално масло се промива с хексан два пъти и се суспендира в 35 mL диметилформамид. Към тази смес бавно се прибавя през делителна фуния натриева сол на 7-хидроксинафталин-2-сулфо-новата киселина (2.5 g, 10.1 mmol) в 50 mL диметилформамид при стайна температура. Реакционната смес се разбърква в продължение на 75 минути, през време на което се наблюдава слабо отделяне на мехурчета (отделяне на водород). Сместа се обработва с брометан (2.42 mL, 32.5 mmol) и се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Прибавя се малко лед, за да се разложи излишъкът на натриев хидрид и получената смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се суспендира в ацетон и се концентрира под вакуум два пъти и след това се суши под дълбок вакуум. Твърдото вещество се суспендира в ацетон, филтрува се и се суши до получаване на натриевата сол на 7-етоксинафталин-2-сулфоновата киселина като бежаво твърдо вещество. Сместа на натриевата сол на сулфоновата киселина (3.77 g) в 10 mL тионилхлорид се нагрява при 80°C в продължение на 2 часа. Сместа се оставя да изстине до стайна температура и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с EtOAc и добре се промива с вода (2x), наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира до получаване на

2.65 g сурово кафяво масло. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (1.67 g, 6.17 mmol) като бледожълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

Б. 7-Етоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 7-етоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпращава от разтвор на 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 8.27 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (m, 3H), 4.34 (AB, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.39 (t, 3H).

В. 7-Етоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

7-Етоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съе-

динение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Образуването на амидин протича в продължение на 48 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.41 (bs, 2H), 9.33 (bs, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H), 4.43 (AB, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.40 (t, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$. Елементен анализ изчислено с 1.9 мола вода: C=50.91 %, H=5.04 %, N=9.13 %; намерено C=50.92 %, H=4.44 %, N=8.57 %.

ПРИМЕР 11

5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава от натриевата сол на 6-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина, както в Пример 9, част А. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като страничен продукт в малко количество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.10 (s, 3H).

Б. 5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 5-хлор-6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.44 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 5.51 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

В. 5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 16 часа при стайна температура. Образуването на амидин протича в продължение на 24 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98

(dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 487$. Елементен анализ изчислено с 1.5 мола вода: C=47.88 %, H=4.32 %, N=8.93 %; намерено C=47.88 %, H=3.88 %, N=8.48 %.

ПРИМЕР 12

5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сулфонова киселина
 {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид
 трифлуорацетат

А. 5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава от натриевата сол на 6,7-дихидроксинафталин-2-сулфонова киселина хемидрихат, както в Пример 9, част А. Суровата смес на продукта се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като страничен продукт в малко количество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

Б. 5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 5-хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се

разпръсква от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.49 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

В. 5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил} амид трифлуорацетат

5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 24 часа при стайна температура. Образоването на амидин протича в продължение на 24 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.41 (AB, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). ISP MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517$. Елементен анализ изчислено с 1.5 мола вода: C=47.38 %, H=3.91 %, N=8.14 %; намерено C=47.40 %, H=4.05 %, N=8.22 %.

ПРИМЕР 13

Дибензофуран-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопиролдин-3-ил}амид трифлуорацетат

А. Дибензофуран-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 2-дибензофурансулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.59 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 4.42 (AB, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Б. Дибензофуран-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопиролдин-3-ил}амид трифлуорацетат

Дибензофуран-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 24 часа при стайна температура. Образуването на амидин протича в продължение на 40 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.48 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.61 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463$. Елементен анализ изчислено с 1.3 мола вода: C=51.97 %, H=4.31 %, N=9.32 %; намерено C=51.99 %, H=3.76 %, N=9.00 %.

ПРИМЕР 14

7-Аминонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

A. N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонилхлорид

Към суспензия на натриевата сол на 7-аминонафталин-2-сулфоновата киселина (3 g, 12,2 mmol) в 70 mL вода се прибавя твърда натриева основа (0.98 g, 24 mmol) при стайна температура. Сместа се разбърква в продължение на 30 минути и след това се прибавя бензилхлорформиат (3.43 g, 24 mmol). Получената смес се разбърква в продължение на 16 часа. Суровият продукт се обработва, както в Пример 9, част А, до получаване на 4.18 g сурова натриева сол на N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфоновата киселина. Смес на натриевата сол на сулфоновата киселина (4.18 g, 11 mmol) с 12 mL тионилхлорид се нагрява при 80°C в продължение на 3 часа. Сместа се оставя да изстине до стайна температура и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с EtOAc и добре се промива с вода (2X), наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на кафяво

масло. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (1.76 g, 4.68 mmol) като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.21 (s, 2H).

Б. N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина
[1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 25 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 9H), 5.78 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

В. 7-Аминонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-ил}амид
бистрифлуорацетат

N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съе-

динение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Образуването на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.11 (bs, 3H), 4.42 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.56 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438$. Елементен анализ, изчислено с 0.8 мола вода: C=45.96 %, H=3.94 %, N=10.31 %; намерено C=45.97 %, H=4.02 %, N=10.41 %.

ПРИМЕР 15

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[4-(аминоиминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. [1-(4-Цианобензил)-2-окспирролидин-3-(S)ил]
карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава от Вос-L-Asp(H)-O Bn , както в Пример 1, част Б, при използване на *p*-цианобензиламин хидрохлорид вместо *m*-цианобензиламин хидрохлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 40 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.15 (bs, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.61

(m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Б. 4-(3-(S)-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество от [1-(4-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]карбамина киселина *tert*-бутилов естер, както е описано в Пример 1, част В.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Mz) δ 8.65 (bs, 3H), 7.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.54 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

В. Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 4-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 1, част Г. Суровият продукт се разпрашава от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Mz) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.93 (m, 3H), 7.65 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

Г. Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[4-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се разтваря в 10 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 и се превръща в съединението от заглавието, както в Пример 1, част Д. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура.

Образуването на амидин протича в продължение на 48 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.44 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 423$. Елементен анализ изчислено с 1.4 мола вода: C=51.32 %, H=4.63 %, N=9.97 %; намерено C=51.32 %, H=4.36 %, N=9.78 %.

ПРИМЕР 16

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-[3-(аминометилбензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид трифлуорацетат

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-[3-(цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид (0.12 g, 0.27 mmol) в 10 mL 7N NH_3/MeOH се прибавя каталитично количество 5 % родий върху алуминий на прах. Получената смес се хидрира при стайна температура в апарат на Рааг при 50 psi в продължение на 3 часа. Суровата смес се филтрува през подложка от Celite, промива се с метанол (2x10 mL) и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 8.39 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (bs, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.30 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 440$.

ПРИМЕР 17

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат

А. Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид

Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.3 g, 0.74 mmol) се разтваря в 9 mL 8:1 смес на THF/DMF и се охлажда до 0°C . Прибавя се натриев хидрид (30 mg 60 %-на дисперсия в минерално масло, 0.75 mmol) и разтворът се разбърква в продължение на 15 минути. Към сместа се прибавя метилйодид (0.33 g, 2.34 mmol). Охлаждащата баня се отстранява и разтворът се разбърква в продължение на 24 часа при стайна температура. Разтворът се излива в делителна фуния и се разрежда със 100 mL EtOAc. Органичният слой се промива с 1N солна киселина, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (m, 4H), 7.62 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 420$.

Б. Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д при използване на нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид като изходен материал.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Mz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$.

Елементен анализ изчислено с 2 мола вода: C=51.19 %, H=4.985 %, N=9.55 %; намерено C=51.01 %, H=4.35 %, N=9.10 %.

ПРИМЕР 18

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]пиролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

А. Нафталин-2-сулфонова киселина-N-Вос-3-(S)-аминопиролидин

N-Вос-3-аминопиролидин (1.09 g, 5.83 mmol) се разтваря в 30 mL CH_2Cl_2 . Към разтвора се прибавя триетиламин (0.61 g, 6.02 mmol), последвано от нафталинсулфонилхлорид (1.32 g, 5.83 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 часа. Суровата смес се разрежда със 150 mL EtOAc и се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира до получаване на съединението от заглавието (2.19 g, 5.8 mmol) като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 8.42 (s, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.66 (m, 3H), 5.03 (bs, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Б. Нафталин-2-сулфонова киселина пиролидин-3-(S)-иламид трифлуорацетат

Нафталин-2-сулфонова киселина-N-Вос-3-(S)-аминопиролидин (1.8 g, 4.78 mmol) се разтваря в 50 mL CH_2Cl_2 . Към разтвора се прибавя трифлуороцетна киселина (8 mL) на капки. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа. Разтворът се концентрира под вакуум и след това се реконцентрира от толуол до получаване на съединението от заглавието (1.8 g, 4.64 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 9.10 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 4.00 (bs, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.05 (m, 2H).

В. Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-пиролидин-3-(S)-ил]амид

Нафталин-2-сулфонова киселина-пиролидин-3-(S)-иламид трифлуорацетат (0.52 g, 1.34 mmol) се разтваря в 7 mL DMF. Прибавя се триетиламин (0.16 g, 1.6 mmol) и реакционната смес се охлажда до 0°C . Прибавя се алфа-бром-*m*-толуилнитрил (0.25 g, 1.27 mmol) и сместа се загрява до стайна температура и се разбърква в продължение на 2 часа. Реакционната смес се разрежда със 150 mL EtOAc и се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 50 %

EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието (0.2 g, 0.51 mmol) като масло.

¹H NMR (CDCl₃, 300 Mz) δ 8.40 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.59 (m, 1H).

Г. Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]пиролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-пиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

¹H NMR (CDCl₃, 300 Mz) δ 10.6 (bs, 1H), 9.32 (bs, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.72 (m, 9H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (AB, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.95 (m, 2H). FAB MS, [M+H]⁺ = 409. Елементен анализ изчислено с 1.25 мола вода: C=47.39 %, H=4.36 %, N=8.50 %; намерено C=47.12 %, H=3.97 %, N=8.50 %.

ПРИМЕР 19

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2,5-диоксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. N-Boc-Asp-(m-цианобензиламин)-OBn

Boc-Asp-OBn (3.23 g, 10 mmol) се разтваря в 100 mL THF. Прибавя се триетиламин (2.53 g, 25 mmol), последван от m-цианобензиламин хидрохлорид (1.75 g, 10.4 mmol). Реакционна-

та смес се охлажда до -10°C и се прибавя ВОР реагент (4.42 g, 10 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 16 часа. Суровата смес се разтваря в 200 mL EtOAc и се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (3.4 g, 7.8 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.48 (m, 9H), 7.00 (bs, 1H), 5.68 (bs, 1H), 5.15 (AB, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.35 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H).

Б. [1-(3-(Цианобензил)-2,5-диоксопиролидин-3-(S)-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер

N-Boc-Asp-(m-цианобензиламин)-OBn (1 g, 2.08 mmol) се разтваря в 20 mL THF и се охлажда до -78°C . На капки се прибавя 1M разтвор на литиев хексаметилдисилилазид (4.8 g, 4.8 mmol) в THF. Сместа се разбърква в продължение на 20 минути и се прибавят 20 mL наситен разтвор на амониев хлорид. Разтворът се екстрахира с EtOAc и се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (0.65 g, 1.8 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mz) δ 7.77 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.75 (AB, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H).

В. 3-(3-(S)-амино-2,5-диоксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част В, при използване на 1-(3-цианобензил)-2,5-диоксопиролидин-3-(S)-ил]карбаминова киселина *tert*-бутилов естер като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 8.85 (bs, 2H), 7.60 (m, 4H), 4.68 (AB, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H).

Г. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-2,5-диоксопиролидин-3-(S)-ил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Г, при използване на 3-(3-(S)-амино-2,5-диоксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.62 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H).

Д. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2,5-диоксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 1, част Д, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-(цианобензил)-2,5-диоксопиролидин-3-(S)-ил)амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 Mz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 3.37 (d, 1H), 4.68 (m, 3H), 3.89 (s,

3H), 2.80 (dd, 1H), 2.32 (dd, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 467$.

Елементен анализ, изчислено с 1.75 мола вода: C=49.06 %, H=4.36 %, N=9.15 %; намерено C=48.99 %, H=4.17 %, N=8.98 %.

ПРИМЕР 20

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиперидин-3-ил}амид трифлуорацетат

А. 3-[(N-Вос)-3-амино-2-оксопиперидин-1-илметил]-бензонитрил

Смес на N-алфа-Вос-L-орнитин (1.5 g, 6.45 mmol) и 3-цианобензалдехид (0.42 g, 3.23 mmol) се суспендират в 20 mL метанол. Прибавя се разтвор на безводен цинков хлорид (0.24 g, 1.79 mmol) и натриев цианборхидрид (0.22 g, 3.5 mmol) в 5 mL метанол. Сместа се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. След това се прибавят 20 mL 1N NaOH. Разтворът се концентрира и остатъкът се разпределя между EtOAc и вода. Органичният слой се промива с наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира до получаване на N-алфа-Вос-N-алфа-(3-цианобензил)-L-орнитин. Част от суровия остатък (0.75 g, 2.16 mmol), BOP реагент (1.05 g, 2.38 mmol) и кисел калиев карбонат (1.08 g, 10.8 mmol) се разтварят в 20 mL DMF. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа и след това се разрежда с 300 mL EtOAc. Органичният слой се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 15 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 35 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване

на съединението от заглавието (0.26 g, 0.76 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49 (m, 4H), 5.50 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Б. Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиперидин-3-ил]амид

3-[(N-Вос)-3-амино-2-оксопиперидин-1-илметил]-бензонитрил (0.25 g, 0.76 mmol) се разтваря в 5 mL CH_2Cl_2 . Към разтвора се прибавя 1 mL трифлуороцетна киселина. Сместа се разбърква в продължение на 3 часа при стайна температура и след това се концентрира. Остатъкът се реконцентрира от толуол до получаване на 3-(3-амино-2-оксопиперидин-1-илметил)бензонитрил трифлуорацетат (0.23 g, 0.76 mmol) като твърдо вещество. Суровият продукт след това се обработва, както в Пример 1, част Г, до получаване на съединението от заглавието.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.51 (m, 6H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.83 (m, 3H).

В. Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопиперидин-3-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Д, при използване на нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиперидин-3-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (m, 6H), 4.48

(s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 3H). FAB MS, $[M+H]^+ = 437$. Елементен анализ, изчислено с 1 мол вода: C=52.81 %, H=4.79 %, N=9.84 %; намерено C=52.85 %, H=4.77 %, N=9.15 %.

ПРИМЕР 21

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксоазепан-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

A. L-(-)- α -Вос-амино- ϵ -капролактам

L-(-)- α -Амино- ϵ -капролактам (5 g, 39 mmol) и триетил-амин (4.9 g, 49 mmol) се разтварят в 100 mL CH_2Cl_2 . Към разтвора се прибавят Вос анхидрид (8.5 g, 39 mmol) и диметил-аминопиридин (0.1 g). Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. След това разтворът се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира до получаване на съединението от заглавието (6.23 g, 27 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.15 (bs, 1H), 5.90 (bs, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.45 (m, 11H).

Б. [1-(3-Цианобензил)-2-оксоазепан-3-(S)-ил]карбаминова киселина tert-бутилов естер

L-(-)- α -Вос-амино- ϵ -капролактам (1.07 g, 4.7 mmol) се разтваря в 45 mL THF и се охлажда до 0°C. Към разтвора се прибавя 1M разтвор на литиев хексаметилдисилилазид (4.7 g, 4.7 mmol) в THF. Сместа се разбърква в продължение на 30

минути при 0°C. Към получения разтвор се прибавя α -бром-м-толуилнитрил (0.9 g, 4.7 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 часа. Разтворът се разрежда със 100 mL EtOAc и се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (1.05 g, 3.1 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.45 (m, 4H), 5.95 (d, 1H), 4.85 (AB, 1H), 4.35 (AB, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (m, 1H).

В. 3-(3-(S)-амино-2-оксоазепан-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част В, при използване на [1-(3-цианобензил)-2-оксоазепан-3-(S)-ил]карбаминова киселина tert-бутилов естер като изходен материал.

EI MS, $[M]^+ = 243$.

Г. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксоазепан-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Г, при използване на 3-(3-(S)-амино-2-оксоазепан-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид и 7-метоксинафталин сулфонилхлорид като изходни материали.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68

(d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.80 (AB, 1H), 4.10 (AB, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.18 (m, 3H).

Д. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксоазепан-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Д, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксоазепан-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.09 (bs, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.13 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.51 (m, 3H), 1.12 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481$. Елементен анализ изчислено с 0.5 мола вода: C=53.73 %, H=5.01 %, N=9.28 %; намерено C=53.77 %, H=4.86 %, N=9.26 %.

ПРИМЕР 22

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат

-

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 17, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид като изходен материал.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.53 (AB, 1H), 4.39 (AB, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 1, част Д, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид като изходен материал.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$. Елементен анализ изчислено с 2.5 мола вода: C=49.92 %, H=5.16 %, N=8.96 %; намерено C=50.03 %, H=4.56 %, N=8.70 %.

ПРИМЕР 23

3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

А. (2-Оксопиролидин-3-(S)-ил)карбаминова киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на (S)-Вос-диаминобутирова киселина (25 g, 115 mmol), триетиламин (35 g, 344 mmol) и хидроксibenзотриазол (19.3 g, 143 mmol) в 0.5 L THF се прибавя 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодимид хидрохлорид (27.4 g, 143

mmol). Разтворът се нагрява до 60°C в продължение на 15 минути. Образува се бяла утайка и разтворът се държи при 60°C в продължение на 4 часа. След това разтворът се филтрува и събраната течност се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 1 % MeOH/CH₂Cl₂ до 3 % MeOH/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието (19.6 g, 98 mmol) като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.17 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Б. [1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]

карбаминова киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на (2-оксопиролидин-3-(S)-ил) карбаминова киселина tert-бутилов естер (9 g, 45 mmol) и алфа-бром-м-толуилнитрил (9.3 g, 47 mmol) в 225 mL THF/DMF (10:1) при 0°C се прибавя 60 % дисперсия на натриев хидрид (1.8 g, 46 mmol) в минерално масло. Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 0.5 часа и след това се оставя да се стопли до стайна температура. След 3 часа реакционната смес се закалява чрез прибавяне на наситен разтвор на амониев хлорид и се разрежда с EtOAc. Слоеве се разделят. Органичният слой се промива с 1N солна киселина, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент 20 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (12.7 g, 40 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 4H), 5.18 (bs, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

В. 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Към разтвор на [1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] карбаминова киселина *tert*-бутилов естер (9.1 g, 29 mmol) в 150 mL EtOAc при 0°C барботира хлороводород (газ) в продължение на 10 минути. След това разтворът се разбърква в продължение на 4 часа. След това разтворът се концентрира до получаване на съединението от заглавието (7.3 g, 29 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.71 (bs, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 4.58 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

ПРИМЕР 24

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 6-Метоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Към суспензия на натриевата сол на 6-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина (5 g, 20.3 mmol) в 40 mL 2:1 вода/етанол се прибавя твърда натриева основа (0.89 g, 22.3 mmol) при стайна температура. Получената черна смес се разбърква, докато се получи хомогенен разтвор, и след това се прибавя диметилсулфат (2.11 mL, 22.3 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 16 часа, като евентуално се образува утайка.

Суровата смес се концентрира под вакуум и остатъкът се разбърква в 70 mL абсолютен етанол като суспензия. Утайката се филтрува и суши. Твърдото вещество се нагрива при кипене на обратен хладник в 100 mL 95 % етанол в продължение на 2.5 часа, като се оставя да изстине до стайна температура, филтрува се и се суши до получаване на 3.31 g сурова натриева сол на 6-метоксинафталин-2-сулфоновата киселина. Смес на натриевата сол на сулфоновата киселина (3.31 g, 12.7 mmol) в 5.3 mL фосфорен оксихлорид и фосфорен пентахлорид (3.44 g, 16.5 mmol) се загрева бавно до 60°C, докато се получи хомогенен разтвор, и след това се нагрива при 120°C в продължение на 4 часа. Получената смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и след това бавно се прибавя към смес лед/ледена вода. Сместа се разрежда с вода и се екстрахира с CHCl_3 . Органичните слоеве се промиват добре с вода и наситен разтвор на натриев бикарбонат. Органичната фаза се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на 4 g суров продукт. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент 10 % EtOAc/хексан до 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (1.51 g, 5.88 mmol) като кристално твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.99 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 256$.

Б. 6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид

3-(3-(S)-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.20 g, 0.79 mmol) се суспендират в 10 mL CH_2Cl_2 . Към разтвора се прибавя триетиламин (0.24 g, 2.37

mmol), последван от 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид (0.25 g, 0.99 mmol). След разбъркване в продължение на 1.5 часа разтворът се разрежда с EtOAc и се промива с 1N водна HCl, вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на суров материал, който се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 50 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (0.18 g, 0.41 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

В. 6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил] амид (0.18 g, 0.41 mmol) се разтваря в 10 mL 2:1 смес EtOH/ CH_2Cl_2 . Разтворът се охлажда до 0°C и през разтвора в продължение на 10 минути се пуска да барботира HCl газ. Ледената баня се отстранява и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. След това разтворът се концентрира и се оставя под висок вакуум, докато се изсуши. Остатъкът се разтваря в 10 mL метанол, охлажда се до 0°C и през разтвора в продължение на 10 минути се пуска да барботира газообразен амоняк. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 42 часа. След това разтворът се концент-

рира и остатъкът се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) в продължение на 30 минути. Подходящите фракции се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.11 g, 0.19 mmol) като аморфно бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$.

Елементен анализ, изчислено с 2.5 мола вода: C=50.60 %, H=5.13 %, N=9.45 %; намерено C=50.66 %, H=4.28 %, N=9.13 %.

ПРИМЕР 25

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоминиметил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат

A. 6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.24 g, 0.55 mmol) се разтваря в 5 mL 8:1 смес THF/DMF и се охлажда до 0°C . Прибавя се натриев хидрид (24 mg 60 %-на дисперсия в минерално масло, 0.61 mmol) и разтворът се разбърква в продължение на 15 минути. Към сместа се прибавя метилйодид (0.15 g, 1.10 mmol). Охлаждащата баня се отстранява и разтворът се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Разтворът се излива в делителна фуния и се разрежда със 100 mL EtOAc. Органичният слой се промива с 1N HCl, наситен раз-

твор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид, след това се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият остатък се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 25 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието (0.23 g, 0.51 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.59 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

Б. 6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил} метиламид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид като изходен материал. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.17 (bs, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$. Елементен анализ, изчислено с 2.5 мола вода: C=50.91 %, H=3.11 %, N=10.11 %, O=35.88 %.

H=5.04 %, N=9.13 %; намерено C=50.92 %, H=4.55 %, N=8.83 %.

ПРИМЕР 26

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

А. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 24, част В (0.15 g, 0.77 mmol) в диметилформаид (6 mL) се прибавя калиев карбонат (0.21 g, 1.5 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 часа. След това реакционната смес се разрежда с EtOAc и вода. Слоеве се разделят. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 20 % EtOAc/CH₂Cl₂, до получаване на съединението от заглавието (0.42 g, 0.76 mmol) като бяла пiana.

Б. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина

2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина tert-бутилов естер се разтваря в 25 mL CH₂Cl₂/трифлуороцетна киселина (5:1). След 3 часа разтворът се концентрира до получаване на съединението от заглавието като бяла пiana.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.51 (AB, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.11 (m, 2H).

В. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид

Към разтвор на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина (0.41 g, 0.83 mmol), триетиламин (0.28 g, 2.8 mmol) и фенетиламин (0.28 g, 2.8 mmol) в 8 mL DMF се прибавя бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфониев хексафлуорфосфат (0.37 g, 0.83 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 16 часа. След това разтворът се разрежда с EtOAc. Органичният слой се промива с 1N HCl, наситен разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (0.40 g, 0.70 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.51 (m, 4H), 7.19 (m, 6H), 4.58 (AB, 2H), 4.38 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 3.78 (AB, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.21 (m, 2H).

Г. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-

2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфонил-амино]-N-фенетилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 4H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 4.80 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.01 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 614$. Елементен анализ изчислено с 2.25 мола вода: C=54.90 %, H=4.79 %, N=9.01 %; намерено C=54.72 %, H=5.31 %, N=9.12 %.

ПРИМЕР 27

9,10-Диоксо-8a,9,10,10a-тетрахидроантрацен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. Антрахинон-2-сулфонилхлорид

Смес на натриева сол на антрахинон-2-сулфоновата киселина (5 g, 15.2 mmol) в 6.4 mL фосфорен оксихлорид и фосфорен пентахлорид (4.12 g, 19.8 mmol) се загрява бавно до 60°C , докато се получи хомогенен разтвор, и след това се нагрива при 120°C в продължение на 4 часа. Получената смес се охлажда в ледена баня и към нея бавно при разбъркване се прибавя смес лед/ледена вода. Сместа се разрежда с вода и се екстрахира два пъти с CHCl_3 . Събраните органични слоеве се промиват добре с наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен

разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на 4.50 g суров продукт сулфонилхлорид, който притежава достатъчна чистота, за да се използва в следващите реакции.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.99 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.90 (m, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 306$.

Б. 9,10-Диоксо-8а,9,10,10а-тетрахидроантрацен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на антрахинон-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 40 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 6.20 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

В. 9,10-Диоксо-8а,9,10,10а-тетрахидроантрацен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

9,10-Диоксо-8а,9,10,10а-тетрахидроантрацен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получа-

ва в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 4.36 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503$. Елементен анализ изчислено с 1.8 мола вода: C=51.78 %, H=4.14 %, N=8.63 %; намерено C=51.79 %, H=3.82 %, N=8.28 %.

ПРИМЕР 28

8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част А, при използване на натриевата сол на 7-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина (15 g, 60.9 mmol) вместо натриевата сол на 6-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина. Получената сурова натриева сол на 7-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина (12.6 g) се хлорира в присъствие на излишък на фосфорен оксихлорид и фосфорен пентахлорид. Суровият продукт (10 g) се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/

хексан до получаване на съединението от заглавието (1.49 g, 5.12 mmol) като твърдо вещество в много малко количество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 4.09 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 290$.

7-Метоксинафталин-2-сулфонилхлорид (3.80 g, 14.8 mmol) също се изолира като основен компонент при гореописаната процедура като бяло кристално твърдо вещество.

^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). EI MS, $[\text{M}]^+ = 256$.

Б. 8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина

[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 8-хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от 50 % разтвор на EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

В. 8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-

(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид

трифлуорацетат

8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в

съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.35 (bs, 2H), 9.30 (bs, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.41 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$. Елементен анализ изчислено с 1 мол вода: C=48.54 %, H=4.23 %, N=9.06 %; намерено C=48.53 %, H=4.08 %, N=8.72 %.

ПРИМЕР 29

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[4-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

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

Boc-L-Asp-OBn (15 g, 46.4 mmol) се разтваря в 50 mL THF и се охлажда до -10°C . Разтворът се обработва с N-метилморфолин (4.9 g, 48.7 mmol) и се разбърква в продължение на 5 минути. Към разтвора на капки се прибавя изобутилхлорформат (6.3 g, 46.4 mmol). След като прибавянето завърши, разтворът се разбърква в продължение на 1 минута, след което се филтрува през подложка на Celite. Отделеният разтвор се охлажда

до -10°C . Към разтвора се прибавя натриев борхидрид (2.63 g, 70 mmol), предварително разтворен в 50 mL вода. Разтворът се разбърква в продължение на 2 минути. Разтворът се излива в делителна фуния и се разрежда с 800 mL EtOAc. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият остатък се прибавя към разтвор на оксалилхлорид (30 mL 2M разтвор на CH_2Cl_2 , 60 mmol) и метилсулфоксид (7.25 g, 92.8 mmol) в 250 mL CH_2Cl_2 при -78°C . Реакционната смес се разбърква при -78°C в продължение на 40 минути, след което се прибавя триетиламин (14 g, 140 mmol). Реакционната смес се разбърква при -78°C в продължение на 1 час и след това се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути. Разтворът се излива в 200 mL 20 % разтвор на лимонена киселина/вода. Получената смес се излива в делителна фуния и слоевете се разделят. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан. Продуктът алдехид (12 g, 39 mmol) се получава като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.68 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 5.42 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.05 (ddd, 2H), 1.40 (s, 9H).

Б. [1-(4-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] карбаминаова киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на Boc-L-Asp(H)-OBn (1.82 g, 5.93 mmol) разтворен в 30 mL метанол се прибавя p-цианобензиламин хид-

рохлорид (1 g, 5.93 mmol) и триетиламин (0.66 g, 6.52 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 45 минути. След това се прибавя разтвор на натриев цианборхидрид (0.41 g, 6.52 mmol) и цинков хлорид (0.41 g, 3 mmol) в 6 mL MeOH. Сместа се разбърква в продължение на още 1.5 часа. След това се прибавят 5 mL 0.5N разтвор на NaOH и 10 mL вода и получената смес се концентрира. Остатъкът се обработва с 40 mL вода и 300 mL EtOAc. Разтворът се филтрува през подложка на Celite, излива се в делителна фуния и слоевете се разделят. Органичният слой се промива с 1N HCl, 10 % разтвор на Na_2CO_3 , и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 35 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (0.67 g, 2.12 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.15 (bs, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

В. 4-(3-(S)-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество от [1-(4-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер, както е описано в Пример 23, част В.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.65 (bs, 3H), 7.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.54 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

Г. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина

[1-(4-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид

Съединението от заглавието се получава от 4-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 24, част Б, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Д. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[4-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил} амид
трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с .градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70

(d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 4.38 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). ISP MS, $[M+H]^+ = 453$.
 Елементен анализ изчислено с 1,2 мола вода: C=51.09 %, H=4.69 %, N=9.53 %; намерено C=51.09 %, H=4.35 %, N=9.31 %.

ПРИМЕР 30

6,7-Диметоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 6,7-Диметоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част А, при използване на натриевата сол на 6,7-дихидроксинафталин-2-сулфоновата киселина хемихидрат вместо натриевата сол на 6-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина. Получената сурова смес се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като основен компонент.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (d, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). EI MS, $[M]^+ = 286$.

Б. 6,7-Диметоксинафталин-2-сулфонова киселина

[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 6,7-диметоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сул-

фонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография в 50 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.31 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 5.39 (d, 1H), 4.48 (AB, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

В. 6,7-Диметоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

6,7-Диметоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.53 (m, 1H).
ISP MS, [M+H]⁺ = 483. Елементен анализ изчислено с 1.75 мола вода: C=49.72 %, H=4.89 %, N=8.92 %; намерено C=49.72 %, H=4.41 %, N=8.68 %.

ПРИМЕР 31

Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфонилхлорид

Към разтвор на натриева сол на 6,7-дихидроксинафталин-2-сулфонова киселина (5 g, 18.4 mmol) в 40 mL DMF се прибавя цезиев флуорид (14 g, 92.1 mmol) при стайна температура. Прибавя се дибромметан (2.29 g, 20.3 mmol) и получената смес се нагрява при 120°C в продължение на 3 часа и след това се оставя да изстине до стайна температура. След разбъркване в продължение на 1 нощ се получава утайка. Прибавя се смес на лед и вода и получената смес се разрежда с ацетон (100 mL). Суровата смес се концентрира под вакуум и азеотропът с ацетон се повтаря два пъти, за да се отстрани всички DMF. Суровият остатък се разбърква в ацетон до получаване на суспензия и полученото твърдо вещество се филтрува и суши. Суровото твърдо вещество се разтваря в 40 mL 1N разтвор на NaOH и се прибавя 95 %-ен EtOH (~100 mL), докато се получи утайка и полученото твърдо вещество се филтрува и суши до получаване на 1.49 g сурова натриева сол на нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфоновата киселина. Суровата натриева сол на сулфоновата киселина (1.49 g, 5.27 mmol) се хлорира в присъствие на излишък от фосфорен оксихлорид и фосфорен пентахлорид, както е описано в Пример 24, част А, до получаване на суровото съединение от заглавието. Този продукт е с достатъчна чистота, за да се използва при следващите реакции.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.16 (s, 2H).

Б. Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфонова киселина
[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.40 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

В. Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}
амид трифлуорацетат

Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се прениства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.58

(m, 4H), 7.45 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.41 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.56 (m, 1H). ISP MS, $[M+H]^+ = 467$. Елементен анализ, изчислено с 1.8 мола вода: C=49.02 %, H=4.37 %, N=9.15 %; намерено C=49.04 %, H=3.98 %, N=8.85 %.

ПРИМЕР 32

7-Бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 7-Бензилоксинафталин-2-сулфонилхлорид

60 % Дисперсия на натриев хидрид (0.37 g, 9.22 mmol) в минерално масло се промива два пъти с хексан и се суспендира в 40 mL DMF. Към тази смес се прибавя бавно през делителна фуния натриева сол на 7-хидроксинафталин-2-сулфоновата киселина (1.25 g, 5.08 mmol) в 25 mL DMF при стайна температура. Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа, през време на което се наблюдава слабо отделяне на мехурчета (отделяне на H_2). Сместа се обработва с бензилбромид (1.5 mL, 12.6 mmol) и се разбърква в продължение на 18 часа при стайна температура. Прибавя се лед, за да се разложи излишния натриев хидрид, и получената смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се суспендира в ацетон и се концентрира под вакуум два пъти и след това се суши под дълбок вакуум. Твърдото вещество се суспендира в ацетон, филтрува се и се суши до получаване на сурова натриева сол на 7-бензилоксинафталин-2-сулфоновата киселина като бежово твърдо вещество. Сместа от натриева сол на сулфоновата киселина (2.47 g) в 8 mL тионил-

хлорид се нагрява при 80°C в продължение на 4 часа. Прибавя се капка DMF при енергично барботиране и сместа се нагрява в продължение на още 30 минути. Сместа се оставя да се охлади до стайна температура и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с EtOAc и се промива добре с вода (2х), наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен MgSO₄, филтрува се и се концентрира до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество (1.26 g, 3.78 mmol). Суровият продукт е достатъчно чист, за да се използва в следващите реакции.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.33 (d, 1H), 5.28 (s, 2H).

Б. 7-Бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на 7-бензилоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 9H), 7.30 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

В. 7-Бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

Газообразен сероводород барботира в продължение на 5 минути през разтвор на 7-бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.32 g, 0.63 mmol) в 10 mL 10:1 смес на пиридин/триетил-амин. След разбъркване на бледозеления разтвор в продължение на 18 часа, реакционната смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с ацетон и се концентрира до получаване на суров тьоамид. Към разтвор на тьоамида в 20 mL ацетон се прибавя метилйодид (2 mL, 32 mmol). Получената смес се нагрива при кипене на обратен хладник в продължение на 2 часа, оставя се да изстине до стайна температура и се концентрира под вакуум до получаване на суров тьоимидат хидройодид. Към разтвор на тьоимидат хидройодида в 20 mL метанол се прибавя амониев ацетат (0.24 g, 3.17 mmol). Получената смес се нагрива при кипене на обратен хладник в продължение на 3 часа, оставя се да изстине до стайна температура и се разбърква в продължение на 1 нощ. Получената смес се концентрира под вакуум до получаване на сурова амидинова сол. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10-% CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.05 g, 0.08 mmol) като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.03 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71

(dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.41 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). ISP MS, $[M+H]^+ = 529$.

ПРИМЕР 33

7-Хидроксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

7-Бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 42 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) до 60 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2. (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 439$. Елементен анализ изчислено с 2.6 мола вода: C=48.13 %, H=4.74 %, N=9.35 %; намерено C=48.14 %, H=4.08 %, N=9.32 %.

ПРИМЕР 34

6-Хидроксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}ламид трифлуорацетат

А. 6-Бензилоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 32, част А, при използване на натриевата сол на 6-хидроксинафталин-2-сулфонова киселина вместо натриевата сол на 7-хидроксинафталин-2-сулфонова киселина. Получената сурова натриевата сол на 6-бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина се хлорира с излишък от тионилхлорид и 3 капки DMF. Суровият продукт се разпрашава от 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието, което е с достатъчна чистота за да се използва в следващите реакции.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, 1H), 5.22 (s, 2H).

Б. 6-Бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на 6-бензилоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 25 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието

като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 8H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

В. 6-Хидроксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

6-Бензилоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.33 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.41 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.57 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439$. Елементен анализ изчислено с 2.2 мола вода: C=48.64 %, H=4.67 %, N=9.45 %; намерено C=48.63 %, H=4.14 %, N=9.52 %.

ПРИМЕР 35

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.82 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.59 (bs, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

Б. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 20 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 22 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при

елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.21 (bs, 2H), 8.76 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 4.41 (AB, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.67 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.

Елементен анализ изчислено с 1.7 мола вода: C=44.37 %, H=4.13 %, N=9.00 %; намерено C=44.37 %, H=4.03 %, N=8.66 %.

ПРИМЕР 36

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат

А. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 5-хлор-3-метил-бензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 10 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 4.92 (m, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

Б. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 24 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 3 дни при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

Елементен анализ изчислено с 0.9 мола вода: C=46.43 %, H=4.18 %, N=9.02 %; намерено C=46.42 %, H=4.06 %, N=8.90 %.

ПРИМЕР 37

7-Метилнафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 2-Метокси-7-трифлуорметансулфонилнафталин

Към разтвор на 7-метокси-2-нафтол (5 g, 28.7 mmol) в 150 mL CH_2Cl_2 при 0°C се прибавят триетиламин (5.95 g, 58.8 mmol), трифлуорметансулфов анхидрид (10.1 g, 35.6 mmol) и 4-диметиламинопиридин (0.36 g, 2.94 mmol). Кафявият разтвор

се разбърква в продължение на 1 час при 0°C, след това се концентрира под вакуум за отделяне на най-голямата част от CH_2Cl_2 . Остатъкът се разрежда с EtOAc и се промива с 1N воден разтвор на HCl, вода, 10 % разтвор на Na_2CO_3 и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на суровия материал, който се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (8.44 g, 27.5 mmol) като масло. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

Б. 2-Метокси-7-метилнафталин

2-Метокси-7-трифлуорметансулфонилнафталин (10 g, 32.6 mmol) се разтваря в 300 mL DMF и се обработва с литиев хлорид (7.20 g, 170 mmol) и тетраметилкалай (12.4 g, 69.3 mmol). Прибавя се бис-(трифенилфосфин)паладиев (II) хлорид (1.44 g, 2 mmol) и получената хетерогенна смес се нагрява при 80°C в продължение на 18 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, филтрува се през подложка на Celite и се промива с EtOAc. Филтратът се промива с вода и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира два пъти с EtOAc, а органичните слоеве се промиват с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на суровия материал, който се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (5.34 g, 31 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.19

(d, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

В. 7-Метил-2-нафтол

Суспензия на 2-метокси-7-метилнафталин (5.30 g, 30.8 mmol) в 90 mL 48 %-ен воден разтвор на HBr се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 2 часа. Получената смес се оставя да изстине до стайна температура, разрежда се с вода и частично се неутрализира с наситен разтвор на натриев бикарбонат. Водната смес се екстрахира два пъти с EtOAc и органичните слоеве се промиват с вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира до получаване на суровия материал, който се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (3.05 g, 19.3 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.69 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

Г. 7-Метил-2-трифлуорметансулфонилнафталин

7-Метил-2-нафтол (3.05 g, 19.3 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 37, част А. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (4.74 g, 16.3 mmol) като твърдо масло.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H).

Д. 7-Метил-2-триметилстанилнафталин

7-Метил-2-трифлуорметансулфонилнафталин (1.50 g, 5.17 mmol) се разтваря в 30 mL р-диоксан и се обработва с литиев хлорид (0.66 g, 15.5 mmol) и хексаметилдикалай (1.86 g, 5.68 mmol). Прибавя се бис-(трифенилфосфин)паладиев (II) хлорид (0.30 g, 0.26 mmol) и получената хетерогенна смес се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 1 час. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, разрежда се с 10 %-ен разтвор на амониев хидроокис и CH_2Cl_2 и се разбърква в продължение на 45 минути. Слоеве се разделят и водният слой се екстрахира два пъти с CH_2Cl_2 . Органичните слоеве се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на суровия материал, който се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (0.60 g, 1.97 mmol) като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.34 (m, 9H).

Е. 7-Метилнафталин-2-сулфонилхлорид

Към разтвор на 7-метил-2-триметилстанилнафталин (0.60 g, 1.97 mmol) в 13 mL тетраhydroфуран при -78°C се прибавя n-бутиллитий (1.40 mL 1.6M разтвор в хексан, 2.24 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 5 минути при -78°C , след което се стопля до 0°C в продължение на 30 минути. Сместа отново се охлажда до -78°C и разтворът се пренася през канюла в колба, съдържаща 10 mL втечен серен двуокис (g) в 20 mL тетраhydroфуран при -78°C . Разтворът се разбърк-

ва в продължение на 10 минути при -78°C , след което при стайна температура в продължение на 2 часа. Тогава реакционната смес се концентрира под вакуум, разпрашава се с Et_2O и се филтрува. Твърдото вещество се суспендира в 8 mL хексан, охлажда се до 0°C и се обработва със сулфурилхлорид (1.70 mL 1M разтвор в CH_2Cl_2 , 1.70 mmol). Полученият разтвор се разбърква в продължение на 15 минути, след което се концентрира. Суровият остатък се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc /хексан до 20 % EtOAc /хексан до получаване на съединението от заглавието (0.23 g, 0.96 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 2.58 (s, 3H).

Ж. 7-Метилнафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 7-метилнафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от 50 % EtOAc /хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 5.50 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10 (m, 1H).

3. 7-Метилнафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

7-Метилнафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.28 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 4.41 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.56 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 437. Елементен анализ изчислено с 1.7 мола вода: C=51.71 %, H=4.92 %, N=9.65 %; намерено C=51.70 %, H=4.66 %, N=9.41 %.

ПРИМЕР 38

7-Етилнафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

A. 2-Метокси-7-триметилстанилнафталин

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 37, част Д, при използване на 2-метокси-7-трифлуорметансулфонилнафталин вместо 7-метил-2-трифлуорметансулфо-

нилнафталин. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 0.39 (m, 9H).

Б. 2-Метокси-7-етилнафталин

Към разтвор на 2-метокси-7-триметилстанилнафталин (1.61 g, 3.60 mmol) в 24 mL тетраhydroфуран при -78°C се прибавя *n*-бутиллитий (2.80 mL 1.6M разтвор в хексан, 4.48 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 5 минути при -78°C , след което се стопля до 0°C в продължение на 30 минути. Сместа отново се охлажда до -78°C и се прибавя брометан (1.46 g, 13.4 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 10 минути при -78°C , след което при стайна температура в продължение на 4 часа. Тогава реакционната смес се закалява с наситен разтвор на амониев хлорид, разрежда се с EtOAc и слоевете се разделят. Органичният слой се промива с 1N водна HCl, вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на суровия продукт, който се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан до получаване на 3.5:1 смес (0.56 g, 3.01 mmol) на съединението от заглавието като основен компонент и 2-метоксинафталин в много малко количество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32

(s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

В. 7-Етилнафталин-2-сулфонилхлорид

Смес на 7-етил-2-нафтол и нафтол се получава, както е описано в Пример 37, част В при използване на 3.5:1 смес на 2-метокси-7-етилнафталин и 2-метоксинафталин вместо 2-метокси-7-метилнафталин. Суровият деметилиран продукт частично се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 20 % EtOAc/хексан. Сместа на 7-етил-2-нафтол се превръща в 7-етил-2-трифлуорметансулфонилнафталин, както е описано в Пример 37, част А. Суровият материал частично се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан. Суровият 7-етил-2-трифлуорметансулфонилнафталин след това се превръща в 7-етил-2-триметилстанилнафталин, както е описано в Пример 37, част Д. Станилираният продукт частично се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан. 7-Етил-2-триметилстанилнафталинът се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 37, част Е, при използване на 7-етил-2-триметилстанилнафталин, вместо 7-метил-2-триметилстанилнафталин и Et₂O вместо тетраhydroфуран. Суровата смес се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като масло.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 2.88 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Г. 7-Етилнафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 7-етилнафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (t, 3H).

Д. 7-Етилнафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

7-Етилнафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 3 дни при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елюиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90

(s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 4.43 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (q, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.30 (t, 3H). FAB MS, $[M+H]^+ = 451$. Елементен анализ изчислено с 1.6 мола вода: C=52.67 %, H=5.13 %, N=9.45 %; намерено C=52.65 %, H=4.60 %, N=9.17 %.

ПРИМЕР 39

5-Хлор-6-аминонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

А. N-Cbz-5-Хлор-6-аминонафталин-2-сулфонилхлорид

Към суспензия на натриевата сол на 6-аминонафталин-2-сулфоновата киселина (3 g, 12.2 mmol) в 70 mL вода се прибавя твърда натриева основа (1.01 g, 25 mmol) при стайна температура. Сместа се разбърква в продължение на 1 час и след това се прибавя бензилхлорформиат (3.43 g, 24 mmol). Получената смес се разбърква в продължение на 16 часа. Суровият продукт се обработва, както в Пример 24, част А, до получаване на 4.70 g сурова натриева сол на N-Cbz-6-аминонафталин-2-сулфоновата киселина. Смес на натриевата сол на сулфоновата киселина (2.3 g, 6.10 mmol) в 15 mL тионилхлорид се нагрява при 80°C в продължение на 5 часа. Сместа се оставя да изстине до стайна температура и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с EtOAc и се промива с вода (2x), наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над безводен $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира до получаване на твърдо вещество. Суровият продукт се разпрашава 50 % EtOAc/хексан до получаване на (0.50 g, 1.33 mmol) на съединението от заглавието като

бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.46 (m, 5H), 5.30 (s, 2H).

Б. N-Cbz-5-Хлор-6-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на N-Cbz-5-хлор-6-аминонафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 25 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 9H), 6.60 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

В. 5-Хлор-6-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-(аминоиминометил)бензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид бистрифлуорацетат

N-Cbz-5-Хлор-6-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 3 дни при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Су-

ровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$.

ПРИМЕР 40

7-Метиламинонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

A. N-Cbz-7-Метиламинонафталин-2-сулфонилхлорид

Натриевата сол на N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфоновата киселина се получава, както е описано в Пример 39, част A, при използване на натриева сол на 7-аминонафталин-2-сулфоно-вата киселина (3 g, 12.2 mmol) вместо натриева сол на 7-аминонафталин-2-сулфоновата киселина. 60 %-на Суспензия на натриев хидрид (0.21 g, 5.27 mmol) в минерално масло се промива два пъти с хексан, суспендира се в 20 mL диметилформамид и получената суспензия се охлажда до 0°C . Към тази смес се прибавя суровата натриева сол на N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфоновата киселина (1 g, 2.64 mmol) в 15 mL диметилформамид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 10 минути при 0°C и след това се обработва с метилйодид (0,49

mL, 7.92 mmol). Получената смес се оставя да се стопли до стайна температура, като се разбърква в продължение на една нощ. Реакционната смес се обработва по процедурата, използвана в Пример 32, част А, до получаване на суровата натриева сол на N-Cbz-7-метиламинонафталин-2-сулфоновата киселина (0.88 g) като бежово твърдо вещество. Сместа на натриевата сол на сулфоновата киселина се хлорира, както е описано в Пример 32, част А. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (0.38 g, 0.97 mmol) като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.55 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

Б. N-Cbz-7-Метиламинонафталин-2-сулфонова киселина

[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на N-Cbz-7-метиламинонафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 25 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 5.53 (bs, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

В. 7-Метиламинонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

N-Cbz-7-Метиламинонафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 48 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 3 дни при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.51 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 452.

Елементен анализ изчислено с 0.9 мола вода: C=46.64 %, H=4.17 %, N=10.07 %; намерено C=46.63 %, H=4.10 %, N=10.13 %.

ПРИМЕР 41

2-Метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил-7-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

А. 2-Трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава съгласно метод,

описан в J. Med. Chem, 23, 837 (1980), даден тук за сравнение. Полученият суров остатък се разпрашава от Et₂O до получаване на продукт, който е достатъчно чист, за да бъде използван в следващите реакции.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.10 (m, 2H).

Б. 2-Трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 2-трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂, до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.79 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.90 (AB, 2H), 4.49 (AB, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.25 (dd, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

В. 1,2,3,4-Тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Към разтвор на 2-трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.50 g, 0.99 mmol) в 6 mL етанол се прибавя разтвор на натриев карбонат (0.56 g, 5.27 mmol) в 6 mL вода. Разтворът се разбърква при стайна темпе-

ратура в продължение на 5 часа. След това разтворът се концентрира под вакуум, разрежда се с CH_2Cl_2 и се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на съединението от заглавието (0.29 g, 0.71 mmol) като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Г. 2-Метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил-7-сулфонова киселина [1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид бистрифлуорацетат

Към разтвор на 1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид (0.29 g, 0.71 mmol) в 10 mL CH_2Cl_2 се прибавят 0.27 mL 37 % воден разтвор на формалдехид. Разтворът се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. След това се прибавя натриев триацетоксидборхидрид (0.05 g, 0.22 mmol) и получената смес се разбърква в продължение на 18 часа. Реакционната смес се разрежда с CH_2Cl_2 и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат. Органичната фаза се суши над безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира до получаване на 2-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолинил-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид (0.16 g, 0.71 mmol) като твърдо вещество. Суровият метилиран материал след това се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на

2 часа при нагряване при кипене на обратен хладник. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.34 (bs, 2H), 9.31 (bs, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 442. Елементен анализ изчислено с 2.2 мола вода: C=44.03 %, H=4.75 %, N=9.87 %; намерено C=44.03 %, H=4.28 %, N=9.96 %.

ПРИМЕР 42

1,2,3,4-Тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}метиламид дихидрохлорид

A. 1,2,3,4-Тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид

2-Трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид се получава, както е описано в Пример 25, част А при използване на 2-трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография в 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на метилирания продукт като твърдо вещество. Съединението от заглавието

се получава, както е описано в Пример 41, част В, при използване на 2-трифлуорметилацетамид-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-окспиролидин-3-(S)-ил]метиламид като изходен материал. Суровият продукт се разпрашава от 50 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.71 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Б. 1,2,3,4-Тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-окспиролидин-3-(S)-ил}
метиламид дихидрохлорид

1,2,3,4-Тетрахидроизохинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-окспиролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 1.5 часа при нагряване, при кипене на обратен хладник. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O до 60 % CH₃CN/H₂O и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от Заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.69 (bs, 2H), 9.46 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 442.

ПРИМЕР 43

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(4-нитробензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 3H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(4-нитробензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид като изходен материал и p-нитробензилбромид вместо метилйодид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.91

(d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.65 (AB, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

В. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}-(4-нитробензил)амид трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(4-нитробензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 1 час при нагряване при кипене на обратен хладник. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като аморфно бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.36 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588$. Елементен анализ изчислено с 1.2 мола вода: C=53.14 %, H=4.52 %, N=9.68 %; намерено C=53.14 %, H=4.24 %, N=9.42 %.

ПРИМЕР 44

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(4-аминобензил) амид бистрифлуорацетат

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(4-нитробензил)амид (0.23 g, 0.33 mmol) в 10 mL метанол се прибавя каталитично количество 10 % паладий върху активен въглен. Хетерогенната смес се хидрира при стайна температура с продухване на водород в продължение на 18 часа. Суровата смес се разрежда с метанол, филтрува се през подложка на Celite, промива се с метанол (2x10 mL) и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.11 g, 0.14 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.39 (AB, 2H), 4.26 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 558$. Елементен анализ изчислено с 1.2 мола вода: C=50.61 %, H=4.42 %, N=8.68 %; намерено C=50.61 %, H=4.25 %, N=8.64 %.

ПРИМЕР 45

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(3-нитробензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-нитробензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид като изходен материал и m-нитробензилбромид вместо метилйодид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (AB, 2H), 4.46 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(3-нитробензил)амид трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-нитробензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 3 дни при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 2 часа при нагряване при кипене на обратен хладник. Суровият продукт се

пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.36 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.37 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588$. Елементен анализ изчислено с 1.2 мола вода: C=53.74 %, H=4.44 %, N=9.79 %; намерено C=53.73 %, H=4.12 %, N=9.54 %.

ПРИМЕР 46

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-окспиролидин-3-(S)-ил}-(3-аминобензил)амид бистрифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-окспиролидин-3-(S)-ил}-(3-нитробензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 44, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.35 (AB,

2H), 4.34 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 558$.

ПРИМЕР 47

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(2-нитробензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(2-нитробензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид като изходен материал и о-нитробензилбромид вместо метилйодид. Суровият продукт се разпрашава от 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.81 (AB, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.42 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}-(2-нитробензил)амид трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(2-нитробензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се полу-

чава в продължение на 5 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 2 часа при нагряване при кипене на обратен хладник. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.34 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.73 (AB, 2H), 4.36 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588$. Елементен анализ изчислено с 1.7 мола вода: C=52.52 %, H=4.59 %, N=9.57 %; намерено C=52.53 %, H=4.21 %, N=9.24 %.

ПРИМЕР 48

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}-(2-аминобензил) амид бистрифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-окспирролидин-3-(S)-ил}-(2-нитробензил) амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 44, част А. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.33 (AB, 2H), 4.32 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 558$.

ПРИМЕР 49

3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетенсулфониламино)пиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

А. 2-Фенилетенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на транс-бета-стиренсулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се разпрашава от 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 9H), 6.93 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.51 (AB, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

-

Б. 3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетенсулфониламино)пиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

2-Фенилетенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното

междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 18 часа при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.35 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.88 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$. Елементен анализ изчислено с 1.3 мола вода: C=49.35 %, H=4.81 %, N=10.46 %; намерено C=49.35 %, H=4.35 %, N=10.28 %.

ПРИМЕР 50

3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетансулфониламино)пиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

А. 2-Фенилетансулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

2-Фенилетансулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 44, част А. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 25 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 5.54 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Б. 3-[2-Оксо-3(S)-(2-Фенилетансулфониламино)пиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

2-Фенилетансулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 3 дни при стайна температура. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.22 (bs, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.89 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

ПРИМЕР 51

[Имино-(3-{3-[7-метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксо-3(S)-пиролидин-1-илметил}фенил)метил] карбаминова киселина етилов естер

Към разтвор на 7-метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3-(S)-пиролидин-3-ил} метиламид трифлуорацетат (4.85 g, 8.5 mmol) в 80 mL CH_2Cl_2 и 5 mL диметилформаид се прибавя N-метилпиперидин (2.93 g, 29.5 mmol), последван от етилхлорформиат (0.93 g, 8.5 mmol). След 1.5 часа, разтворът се разрежда с EtOAc. Разтворът се промива с вода, наситен разтвор на натриев бикарбонат и на-

ситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ до 30 % $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ до получаване на съединението от заглавието (3 g, 5.6 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.02 (bs, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 4.90 (t, 1H), 4.36 (AB, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539$. Елементен анализ изчислено с 0.5 мола вода: C=59.22 %, H=5.71 %, N=10.23 %; намерено C=59.24 %, H=5.90 %, N=9.78 %.

ПРИМЕР 52

3-[2-Оксо-3(S)-{2-(пиридин-4-иламино) етансулфонил-амино}-пиролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат

А. Етенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на 2-хлоретансулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 40 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.70 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.52

(AB, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Б. 3-[2-Оксо-3(S)-{2-(пиридин-4-иламино) етансулфонил-амино}-пиролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат

Към разтвор на етансулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.20 g, 0.64 mmol) в 20 mL смес на THF/CH₂Cl₂ се прибавя 4-аминопиридин (0.20 g, 0.64 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа, след което се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 3 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади и се концентрира под вакуум. Суровият 2-(пиридин-4-иламино) етансулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Имидатното междинно съединение се получава в продължение на 18 часа при стайна температура. Формирането на амидин протича в продължение на 4 часа при нагряване при кипене на обратен хладник. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 2 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 50 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.47 (bs, 2H), 9.36 (bs, 2H), 8.20 (m, 3H), 8.14 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.50 (AB, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 417. Елементен анализ изчислено с 2.5 мола вода: C=40.06 %, H=4.53 %, N=12.19 %; намерено C=40.06 %, H=3.68 %, N=11.73 %.

ПРИМЕР 53

2'-Метоксибифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 4-(2-Метоксифенил)-бромбензен

Към разтвор на 2-броманизол (3.5 g, 18.7 mmol) в 40 mL THF при -7°C се прибавя n-бутиллитий (11.7 mL 1.6M разтвор в тетраhydroфуран, 18.7 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 15 минути. След това се прибавя цинков двухлорид (20 mL 1M разтвор в Et_2O , 20 mmol). Разтворът се оставя да се стопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 3 часа. След това се прибавя разтвор на 4-йодбромбензен (5.6 g, 19.8 mmol) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (1.1 g, 1 mmol) в 30 mL THF. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа. След това разтворът се излива в 100 mL вода. Разтворът се разрежда с EtOAc. Органичният слой се промива с 2N амониев хидроокис, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % CH_2Cl_2 /хексан до 20 % CH_2Cl_2 /хексан до получаване на съединението от заглавието (2.61 g, 10 mmol) като кристално твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

Б. 2'-Метоксибифенил-4-сулфонилхлорид

Към разтвор на 4-(2-метоксифенил)бромбензен (0.82 g,

3.2 mmol) в 15 mL THF при -78°C се прибавя *n*-бутиллитий (2 mL 1.6M разтвор в хексан, 3.2 mmol). След 30 минути разтворът се пренася в колба, съдържаща 10 mL SO_2 в 40 mL Et_2O при -78°C . Разтворът се разбърква при -78°C в продължение на 30 минути и след това при стайна температура в продължение на 2 часа. След това разтворът се концентрира. Остатъкът се разтваря в 20 mL хексан. Разтворът се охлажда до 0°C и се прибавя сулфурилхлорид (3.2 mL 1M разтвор в CH_2Cl_2). Разтворът се разбърква в продължение на 1 час. След това разтворът се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 2 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (0.34 g, 2.6 mmol) като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.07 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

В. 2'-Метоксибифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 2'-метоксибифенил-4-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95 (m, 2H), 7.48 (d, 7H), 7.08 (m, 2H), 5.51 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

Г. 2'-Метоксибифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат

2'-Метоксибифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 4H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 4.45 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479$.

ПРИМЕР 54

5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

А. 5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сулфонилхлорид

Натриевата сол на 5,6,7,8-тетрахидрофенантрен-3-сулфонова киселина (1 g, 3.68 mmol) се суспендира в 5 mL тионилхлорид. Прибавя се диметилформаид (2 капки) и разтворът се нагрява до 60°C в продължение на 30 минути. След това реакционната смес се концентрира. Утайката се разпрашава с CH_2Cl_2 и полученото твърдо вещество се отфилтрува. Органичният разтвор се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 10 % EtOAc/

хексан до получаване на съединението от заглавието (0.60 g, 2.3 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.98 (m, 4H).

Б. 5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сулфонова киселина
[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на 5,6,7,8-тетрахидрофенантрен-3-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 30 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 5.45 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.76 (t, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.94 (m, 5H).

В. 5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сулфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}
амид трифлуорацетат

5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 %

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.03 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (dd, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.88 (m, 5H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=477$. Елементен анализ изчислено с 2.5 мола вода: C=52.91 %, H=5.39 %, N=8.81 %; намерено C=52.67 %, H=4.77 %, N=8.41 %.

ПРИМЕР 55

Изохинолин-5-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид бистрифлуорацетат

А. Изохинолин-5-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 54, част А, при използване на изохинолин-5-сулфонова киселина вместо натриева сол на 5,6,7,8-тетрахидрофенантрен-3-сулфоновата киселина. Суровият продукт се пречиства чрез разпрашаване с Et_2O до получаване на продукта като бяло твърдо вещество.
EI MS $[\text{M}]^+=227$.

Б. Изохинолин-5-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на изохинолин-5-

сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 2 % MeOH/CH₂Cl₂ до 4 % MeOH/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 5.77 (bs, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.84 (t, 1H), 3.17 (dd, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.95 (m, 5H).

В. Изохинолин-5-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил) бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид бистрифлуорацетат

Изохинолин-5-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 4.28 (m, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.66 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 424. Елементарен анализ изчислено с 2 мола вода: C=43.67 %, H=3.96 %, N=10.19 %; намерено C=43.59 %, H=3.34 %, N=9.95 %.

ПРИМЕР 56

5-Хлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

А. 5-Хлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 5-хлортиофен-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се използва без следващо пречистване. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.11 (m, 5H).

Б. 5-Хлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

5-Хлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.12 (bs 2H), 8.60 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 4.43 (AB, 2H), 4.20 (AB, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413$. Елементарен анализ изчислено с

0.75 мола вода: C=40.00 %, H=3.64 %, N=10.37 %; намерено
C=40.04 %, H=3.64 %, N=10.5 %.

ПРИМЕР 57

2,4-Диаминохиназолин-6-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

А. 2,4-Диаминохиназолин-6-сулфонилхлорид сулфатна сол

Към гореш разтвор на 2,4-диаминохиназолин (2.3 g, 14.1 mmol в 150 ml вода) се прибавят 2 mL концентрирана сярна киселина. След това разтворът се нагрява, докато се разтвори цялото твърдо вещество. След това разтворът се охлажда до стайна температура и се образува твърдо вещество. Твърдото вещество се отфилтрува. След това твърдото вещество се охлажда до 0°C и на капки се прибавя суспензия на 0.1 g натриев хлорид в 3 mL хлорсярна киселина. Полученият разтвор се нагрява до 150°C в продължение на 3 часа. След това разтворът се излива в 50 mL ледена вода. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтруване и се суши под вакуум. Съединението от заглавието (3.2 g, 9 mmol) се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.50 (bs, 2H), 9.15 (bs 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

Б. 2,4-Диаминохиназолин-6-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Към разтвор на 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-ил-метил) бензонитрил хидрохлорид (0.50 g, 2 mmol) в 8 mL вода се прибавя триетиламин (0.7 g, 7 mmol). След разбъркване в

продължение на 10 минути се прибавя 2,4-диаминохиназолин-6-сулфонилхлорид сулфатна сол (0.71 g, 2 mmol). Разтворът се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 1 час. След това разтворът се охлажда до стайна температура. Разтворът се филтрува. Отделеното твърдо вещество се суши под вакуум до получаване на съединението от заглавието (0.22 g, 0.5 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.37 (bs, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.52 (m, 1H).

В. 2,4-Диаминохиназолин-6-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат

2,4-Диаминохиназолин-6-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 4.42 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455$.

Елементен анализ изчислено с 0.50 мола вода: C=38.77 %, H=3.25 %, N=13.91 %; намерено C=38.78 %, H=3.23 %, N=13.92 %.

ПРИМЕР 58

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}етиламид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, и етилйодид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 15 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.22 (m, 3H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}етиламид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират.

рат до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.24 (bs, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.15 (m, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481$. Елементен анализ изчислено с 1.75 мола вода: C=50.39 %, H=4.72 %, N=8.40 %; намерено C=49.99 %, H=4.69 %, N=8.12 %.

ПРИМЕР 59

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(аминоминиометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-флуорбензил)амид трифлуорацетат

A. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-флуорбензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част A, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част A, и 3-флуорбензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пiana.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-флуорбензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-флуорбензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24. част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 4H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.38 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS. [M+H]⁺= 561. Елементен анализ изчислено с 0.25 мола вода: C=56.60 %, H=4.53 %, N=8.25 %; намерено C=56.54 %, H=4.48 %, N=8.18 %.

ПРИМЕР 60

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(4-метилбензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(4-метилбензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-

(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, и 4-метилбензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.22 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 4.56 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.99 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(4-метилбензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(4-метилбензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.11 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 557$. Елементен анализ, изчислено с 2 мола вода: C=56.08 %, H=5.28 %, N=7.93 %; намерено C=56.00 %, H=4.69 %, N=7.73 %.

ПРИМЕР 61

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метилбензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-метилбензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, и 3-метилбензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан, до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.09 (m, 5H), 4.55 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.95 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метилбензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-метилбензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта

се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 4.76 (t, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.68 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 557$. Елементен анализ, изчислено с 1.25 мола вода: C=57.18 %, H=5.16 %, N=8.08 %; намерено C=57.35 %, H=4.78 %, N=7.98 %.

ПРИМЕР 62

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}нафталин-2-ил-метиламид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]нафталин-2-илметиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и 2-бромметилнафталин. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан, до получаване на съединението от заглавието като бяла пiana.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.73 (m, 9H), 4.81 (AB, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.31 (AB, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}нафталин-2-ил-метиламид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]нафталин-2-илметиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 10H), 4.88 (t, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 593$. Елементен анализ изчислено с 0.75 мола вода: C=60.17 %, H=4.63 %, N=7.63 %; намерено C=60.03 %, H=4.83 %, N=7.78 %.

ПРИМЕР 63

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-фенилалил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-фенилалил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-

(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и 4-метилбензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.28 (m, 6H), 6.43 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.31 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил} (3-фенилалил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-фенилалил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.29 (m, 6H), 6.50 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.36 (AB, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.98 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569$. Елементен анализ изчислено с 1.75 мола вода: C=57.18 %, H=5.15 %, N=7.84 %; намерено C=57.10 %, H=5.15 %, N=7.58 %.

ПРИМЕР 64

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метилбензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-метилбензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и 2-бромметилнафталин. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.12 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.31 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метилбензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-метилбензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието

като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 4.72 (t, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.28 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 557$. Елементен анализ, изчислено с 1.75 мола вода: C=56.44 %, H=5.24 %, N=7.98 %; намерено C=56.39 %, H=4.69 %, N=7.69 %.

ПРИМЕР 65

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(2-флуорбензил)амид трифлуорацетат

A. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(2-флуорбензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и 2-флуорбензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 5 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.58 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.04 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(2-флуорбензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(2-флуорбензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 4H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.48 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.72 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561$.

Елементен анализ, изчислено с 2.50 мола вода: C=53.40 %, H=4.92 %, N=7.78 %; намерено C=53.55 %, H=4.28 %, N=7.42 %.

ПРИМЕР 66

2-Флуорбифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}метиламид трифлуорацетат

А. 2-Флуорбифенил-4-сулфонилхлорид

Към разтвор на 4-бром-2-флуорбифенил (2.54 g, 10.1 mmol) в 50 mL THF при -78°C се прибавя n-бутиллитий (16.3 mL 1.6M разтвор в хексан, 10.1 mmol). След 0.5 часа разтворът се прибавя към разтвор на 10 mL SO_2 в 10 mL Et_2O -78°C . Разтворът се оставя да се стопли при стайна температура и се

разбърква в продължение на още 1 час. Разтворът се концентрира. Полученото твърдо вещество се суспендира в 40 mL хексан и се охлажда до 0°C. Към суспензията се прибавя сулфурилхлорид (10 mL 1M разтвор в CH₂Cl₂, 10 mmol). Разтворът се стопля до стайна температура. След 1 час разтворът се концентрира. Полученият остатък се разпрашава с хексан. Разтворът се филтрува и отделеният разтворител се концентрира. Полученото твърдо вещество рекристализира от хексан до получаване на съединението от заглавието (0.6 g, 2.2 mmol) като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 5H).

Б. 2-Флуорбифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на 2-флуорбифенил-4-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 15 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 30 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.49 (m, 10H), 5.57 (bs, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

В. 2-Флуорбифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано

в Пример 26, част А, при използване на 2-флуорбифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиридин-3-(S)-ил]амид и метилйодид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 10H), 4.93 (t, 1H), 4.55 (AB, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Г. 2-Флуорбифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиридин-3-ил}метиламид трифлуорацетат

2-Флуорбифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиридин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.39 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.55 (m, 9H), 4.95 (t, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 481.

ПРИМЕР 67

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]пропионамид трифлуорацетат

А. 3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-N-пропионова киселина t-бутилов естер

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, получен както е описано в Пример 43, част А (0.82 g, 1.9 mmol), в 10 mL DMF се прибавя K_2CO_3 (0.52 g, 3.8 mmol) и t-бутилакрилат (0.48 g, 3.8 mmol). Разтворът се нагрява до 60°C и се разбърква в продължение на 24 часа. След това разтворът се охлажда до стайна температура и се разрежда с EtOAc. Разтворът се промива с 1N HCl и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Съединението от заглавието (0.64 g, 11 mmol) се получава като бяла пiana.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Б. 3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-N-пропионова киселина

3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-N-пропионова киселина t-бутилов естер се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 26, част В. Съединението от загла-

вието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.10 (m, 1H).

В. 3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]пропионамид

Към разтвор на 3-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-пропионова киселина (0.51 g, 1 mmol) и триетиламин (0.12 g, 1.2 mmol) в 10 mL THF при -20°C се прибавя етилхлорформат (0.11 g, 1 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 15 минути. След това се прибавят 14.8 N амониев хидроокис (0.1 mL, 1.5 mmol). Разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа. След това разтворът се разрежда с EtOAc. Органичният слой се промива с с 1N HCl, 10 % Na_2CO_3 и наситен разтвор на NaCl. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Съединението от заглавието (0.64 g, 11 mmol) се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.26 (m, 3H), 5.94 (bs, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

Г. 3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино] пропионамид трифлуорацетат

3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-

метоксинафталин-2-сулфониламино]пропионамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 8.98 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 678$. Елементен анализ изчислено с 2.25 мола вода: C=49.59 %, H=5.13 %, N=10.33 %; намерено C=49.59 %, H=4.71 %, N=10.01 %.

ПРИМЕР 68

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}нафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

А. Нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на нафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 5.45 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H),

3.78 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Б. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина-t-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част А, при използване на нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

В. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част Б, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина-t-бутилов естер като изходен материал. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 5.61 (bs, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.90 (AB, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

Г. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-нафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано

в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина.

Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.58 (m, 6H), 7.16 (m, 5H), 5.61 (bs, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.80 (AB, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.21 (m, 2H).

Д. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}нафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-нафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.23 (bs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (m, 5H), 7.59 (m, 6H), 7.20 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584$.

Елементен анализ, изчислено с 1.75 мола вода: C=56.00 %,

H=5.18 %, N=9.60 %; намерено C=56.15 %, H=4.84 %, N=9.72 %.

ПРИМЕР 69

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}бифенил-4-сульфонамино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

А. Бифенил-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на бифенил-4-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.96 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.61 (m, 4H), 7.49 (m, 5H), 5.35 (bs, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Б. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-бифенил-4-сульфонамино]-N-оцетна киселина-t-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част А, при използване на бифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.06 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 4.45 (m, 3H), 4.08 (AB, 1H), 3.79 (AB, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

В. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-
бифенил-4-сулфониламино]-N-оцетна киселина

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част Б, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-бифенил-4-сулфониламино]-N-оцетна киселина-t-бутилов естер като изходен материал. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.92 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.52 (m, 8H), 7.21 (m, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.52 (AB, 2H), 3.91 (AB, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

Г. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-
бифенил-4-сулфониламино]-N-фенетилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-бифенил-4-сулфониламино]-N-оцетна киселина вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.94 (m, 3H), 7.71 (m, 3H), 7.50 (m, 7H), 7.20 (m, 5H), 4.61 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.78 (AB, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.71 (m, 3H), 2.24 (m, 2H).

Д. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-
3(S)-ил}бифенил-4-сулфониламино]-N-фенетилацетамид
трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-бифенил-4-сулфониламино]-N-фенетил-

ацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.51 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.68 (m, 5H), 7.45 (m, 3H), 7.19 (m, 5H), 4.68 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.82 (AB, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 610.

ПРИМЕР 70

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

А. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина-t-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.41 (s, 2H), 7.81 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (AB, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Б. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част Б, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина-t-бутилов естер като изходен материал.

Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.45 (bs, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (AB, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).

В. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.53 (m, 5H), 7.21 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H), 4.58 (AB, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (AB, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 1H).

Г. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-6-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано

в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.21 (m, 5H), 4.80 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 614. Елементарен анализ, изчислено с 2.50 мола вода: C=54.40 %, H=5.35 %, N=9.06 %; намерено C=56.26 %, H=4.87 %, N=8.69 %.

ПРИМЕР 71

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-етилацетамид трифлуорацетат

A. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-етилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б, вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-6-метокси-

нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и етиламинхидрохлорид вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.29 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H), 4.50 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (AB, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 0.90 (m, 3H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-етилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-етилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (AB, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 0.90 (m, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 538$.

Елементен анализ изчислено с 2.25 мола вода: C=50.32 %, H=5.31 %, N=10.12 %; намерено C=50.21 %, H=4.59 %, N=9.60 %.

ПРИМЕР 72

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N,N-диметилацетамид трифлуорацетат

А. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N,N-диметилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част В, вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метокси-нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и диметиламин хидрохлорид вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.30 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (m, 2H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N,N-диметилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N,N-диметилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получа-

ване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.02 (bs, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.18 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 538$. Елементен анализ, изчислено с 2.25 мола вода: C=50.32 %, H=5.2 %, N=10.12 %; намерено C=50.38 %, H=4.66 %, N=9.65 %.

ПРИМЕР 73

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-бензилацетамид трифлуорацетат

A. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-бензилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б, вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и бензиламин вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пiana.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.60 (m, 4H), 7.21 (m, 5H), 5.53 (bs, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-бензилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-бензилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 4.83 (t, 1H), 4.52 (AB, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (AB, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.10 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600$. Елементен анализ, изчислено с 2.25 мола вода: C=54.14 %, H=5.15 %, N=9.29 %; намерено C=54.29 %, H=4.73 %, N=9.01 %.

ПРИМЕР 74

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-р-толуилетил) ацетамид трифлуорацетат

А. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-р-толуилетил) ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-

2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б, вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и 2-р-толуилетил-амин вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.56 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 5H), 4.50 (AB, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (AB, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (m, 1H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-р-толуил-етил)ацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-2-р-толуилетилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.34 (bs, 2H), 9.28 (bs, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.79 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (AB, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 2H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 628$.

ПРИМЕР 75

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(3-фенилпропил) ацетамид трифлуорацетат

А. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(3-фенилпропил) ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и 3-фенилпропил-амин вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.21 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 4.55 (AB, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (AB, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.56 (m, 2H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-(3-фенилпропил) диметилацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-3-фенилпропилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA)

и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (AB, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.60 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 628$.

Елементен анализ, изчислено с 2.25 мола вода: C=55.27 %, H=5.48 %, N=8.98 %; намерено C=55.27 %, H=4.87 %, N=8.64 %.

ПРИМЕР 76

2-[[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(4-метилбензил)ацетамид трифлуорацетат

A. 2-[[1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(4-метилбензил)ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б, вместо 2-[[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и 4-метилбензил-амин вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.29 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 4.52 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (AB, 2H), 3.21 (m,

2H), 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(4-метилбензил)ацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-4-метилбензилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.24 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.58 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.73 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (AB, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (m, 2H). FAB MS, [M+H]⁺ = 614.

ПРИМЕР 77

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-[2-(3-флуорфенил)етил]ацетамид трифлуорацетат

А. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-[2-(3-флуорфенил)етил]ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-

2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метокси-нафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и 2-(3-флуорфенил)етиламин вместо фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пiana.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 6.87 (m, 3H), 4.62 (AB, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (AB, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).

Б. 2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-[2-(3-флуорфенил)етил]ацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-2-(3-флуорфенил)етилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.81 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (AB, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=632$. Елементен анализ изчислено: C=51.69 %, H=4.22 %, N=8.13 %; намерено C=52.19 %, H=4.52 %, N=8.36 %.

ПРИМЕР 78

2-[(1-[3-Аминоиниоветил]-бензил)-2-оксипирролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино-1-N-индан-2-илацетамид трифлуорацетат

А. 2-[(1-[3-Цианобензил)-2-оксипирролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино-1-N-индан-2-илацетамид

Съединението от заглавieto се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[(1-[3-цианобензил)-2-оксипирролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част В, вместо 2-[(1-[3-цианобензил)-2-оксипирролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и 2-аминоиндан вместо фенетиламин. Съединението от заглавieto се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.21 (m, 5H), 4.66 (AB, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (AB, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.27 (m, 3H).

Б. 2-[(1-[3-Аминоиниоветил]-бензил)-2-оксипирролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино-1-N-индан-2-илацетамид трифлуорацетат

Съединението от заглавieto се получава, както е описано в Пример 24, част В, при използване на 2-[(1-[3-цианобензил)-2-оксипирролидин-3(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-индан-2-илацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до

получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.190 (bs, 2H), 8.40 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.11 (m, 4H), 5.08 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.10 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 626$. Елементен анализ, изчислено с 1 мол вода: C=52.35 %, H=4.51%, N=8.03 %; намерено C=52.40 %, H=4.81 %, N=8.19 %.

ПРИМЕР 79

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-пиридин-3-ил-етил)ацетамид бистрифлуорацетат

A. 2-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино-N-(2-пиридин-3-илетил)ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част В, при използване на 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина, получена, както в Пример 70, част Б, вместо 2-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-оцетна киселина и 3-(2-етил-амино)пиридин фенетиламин. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 4.59 (AB, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (AB, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.21 (m, 2H).

Б. 2-[(1-[3-Аминоиминометил]бензил)-2-окспирролидин-3(1S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-пиридин-3-илэтилацетамид бистрифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част В при използване на 2-[(1-(3-цианобензил)-2-окспирролидин-3(1S)-ил)-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-2-пиридин-3-илэтилацетамид като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.40 (bs, 2H), 9.30 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.30 (dd, 5H), 4.80 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.73 (AB, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.99 (p, 2H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+=615$. Елементарен анализ: изчислено с 3 мола вода: C=48.21%, H=4.72%, N=9.37%; намерено: C=48.28%, H=4.23%, N=8.82%.

ПРИМЕР 80

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил-2-оксо-3(1S)-пирролидин-3-ил)амид трифлуорацетат

А. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-цианобензил)-2-окспирролидин-3(1S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 2-(3-(1S)-

амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б при използване на 4,5-дихлортиофен-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 5.78 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.24 (dd, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Б. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролдин-3-ил}амид трифлуорацетат

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.38 (AB, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (m, 2H). FAB MS, [M+H]⁺ = 447. Елементен анализ изчислено с 0.50 мола вода: C=37.90 %, H=3.18 %, N=9.82 %; намерено C=37.84 %, H=2.20 %, N=9.69 %.

ПРИМЕР 81

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}метиламид трифлуорацетат

А. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 4,5-дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, както е описано в Пример 80, част А, и метилйодид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 15 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 8.42 (t, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).

Б. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}метиламид трифлуорацетат

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.85 (t, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.96 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615$. Еlemenтен анализ: изчислено с 1.25 мола вода: C=38.17%, H=3.62%, N=9.37%; намерено: C=38.18%, H=3.19%, N=9.36%.

ПРИМЕР 82

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-[3-(аминоминиметил)бензил-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил]бензиламид трифлуорацетат

A. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]бензиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част A, при използване на 4,5-дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]амид, както е описано в Пример 80, част A, и бензилйодид. Суховят продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 4.54 (m, 3H), 4.32 (AB, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.88 (m, 1H).

B. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-[3-(аминоминиметил)бензил-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил]бензиламид трифлуорацетат

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-

бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]бензиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.03 (bs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.30 (m, 5H), 4.81 (t, 1H), 4.40 (AB, 1H), 4.20 (AB, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.12 m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539$. Елементарен анализ изчислено с 1.75 мола вода: C=43.96 %, H=3.91 %, N=8.20 %; намерено C=44.11 %, H=3.49 %, N=7.96 %.

ПРИМЕР 83

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-2-циклопропилфенетиламид трифлуорацетат

А. 2-Циклопропилфенетилбромид

Към разтвор на 1-фенил-1-циклопропанметанол (1 g, 6.8 mmol) в 35 mL THF се прибавя трифенилфосфин (1.7 g, 7.1 mmol) и въглероден тетрабромид (2.34 g, 7.1 mmol). Разтворът се разбърква при стайна температура в продължение на 5 часа. След това разтворът се разрежда със 100 mL Et_2O . Реакционната смес се филтрува и отделеният разтвор се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с хексан до получаване на съединението от заглавието (1 g, 4.4 mmol) като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.36 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 3.62

(s, 2H). 1.12 (m, 2H). 1.00 (m, 2H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-2-циклопропилфенетиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]амид, както е описано в Пример 43, част А, и 2-циклопропилфенетилбромид. Сухият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.20 (d, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.55 (AB, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.50 (AB, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 0.70 (m, 4H).

В. 7-Метоксн-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-амино-4-цианометилбензил)-2-оксо-3(S)-пирролидин-2-ил]-2-циклопропилфенетиламид трифлуоранетат

7-Метоксн-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-2-циклопропилфенетиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Сухият продукт се пречиства посредством 3P-NPLC при елуиране с градиент 10 % CH₂Cl₂/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₂Cl₂/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се профилират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H).

8.26 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 4.58 (t, 1H), 4.33 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.71 (m, 3H). FAB MS, $[M+H]^+=583$. Елементен анализ, изчислено с 0.5 мола излишък от тетраhydroфуран и 0.5 mmol вода: C=56.69 %, H=4.82 %, N=7.35 %; намерено C=56.83 %, H=4.94 %, N=7.46 %.

ПРИМЕР 84

3'-Метилбифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-окспиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 4-(3-Метилфенил)бромбензол

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 53, част А, при използване на 3-бромтолуол вместо 2-броманизол. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с хексан до получаване на съединението от заглавието като кристално твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

Б. 3'-Метилбифенил-4-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 53, част А, при използване на 4-(2-метилфенил)бромбензол вместо 4-(2-метоксифенил)бромбензол. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

EI MS, $[M]^+=266$.

В. 3'-Метилбифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част В, при използване на 2'-метилбифенил-4-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 15 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.98 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.78 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (m, 1H).

Г. 3'-Метилбифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

3'-Метилбифенил-4-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.09 (bs, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS,

$[M+H]^+ = 463$. Елементен анализ, изчислено с 2 mmol вода:

C=52.94 %, H=5.10 %, N=9.15 %; намерено C=53.04 %, H=4.80 %, N=8.93 %.

ПРИМЕР 85

3-[{1-[3-(Аминоиминотетил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат

А. 3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 67, част В, при използване на 3-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил-амино)]-N-оцетна киселина вместо 3-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-N-пропионова киселина. Съединението от заглавието (0.39 g, 0.77 mmol) се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.46 (AB, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.21 (m, 1H).

Б. 3-[{1-[3-(Аминоиминотетил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат

3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-ацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24,

част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 8.98 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, 5H), 7.31 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 510$.

ПРИМЕР 86

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-2-метилацетамид трифлуорацетат

А. 3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонамино)]-N-2-метилоцетна киселина t-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил]амид и алфа-бром-t-бутилпропионова киселина вместо t-бутилбромацетат. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан. Получените

две съединения с високо rf петно (малко) и ниско rf петно (голямо), са енантиометрично чисти и са диастереоизомери спрямо въглерода на ацетамида. Абсолютната стереохимия не е определена, всеки диастереоизомер се обработва, както е описано по-долу. Съединенията се получават като бели пени.

Ниско rf петно (основен продукт)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.51 (AB, 2H), 4.30 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.29 (s, 3H).

Високо rf петно (минимално количество продукт)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.82 (AB, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

Б. 3-[{1-(3-Цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-N-2-метилоцетна киселина

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 26, част Б, при използване на 3-[{1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил}-(7-метоксинафталин-2-сулфонил-амино)]-N-2-метилоцетна киселина *t*-бутилов естер като изходен материал.

Основен продукт съгласно Пример 86, част А

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

Продукт в минимално количество съгласно Пример 86, част А

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

В. 3-[[1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-(6-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-2-метилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 67, част В, при използване на 3-[[1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил-амино)]-N-2-метилоцетна киселина вместо 3-[[1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил-амино)]-N-пропионова киселина. Съединението от заглавието се получава като бяла пена.

Основен продукт съгласно Пример 86, част Б

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

Продукт в минимално количество съгласно Пример 86, част Б

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

Г. 3-[[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-3-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-2-метилацетамид трифлуорацетат

3-[[1-(3-Цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)]-2-метилацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) до 60 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

Основен продукт съгласно Пример 86, част В

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.90 (bs, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.55 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.07 (m,

1H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.18 (d, 3H).
FAB MS, $[M+H]^+ = 524$.

Продукт в минимално количество съгласно Пример 86, част В
 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.90 (bs, 2H),
8.48 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.72
(m, 4H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.71 (AB, 1H), 4.46
(m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.52 (m,
1H), 2.32 (m, 1H), 1.21 (d, 3H). FAB MS, $[M+H]^+ = 524$.

ПРИМЕР 87

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксо-азетидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат

А. (2-Оксоазетидин-3-(S)-ил)-карбаминова киселина tert- бутилов естер

Към разтвор на Вос-L-серин (10.3 g, 50 mmol) в 75 mL
 $\text{H}_2\text{O}:\text{t-BuOH}$ (2:1) се прибавя метоксиамин хидрохлорид (23 g,
75 mmol) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидро-
хлорид (9.6 g, 50 mmol). След два часа разтворът се насища с
натриев хлорид. Разтворът се екстрахира с EtOAc. Органичният
слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полу-
ченият суров материал се разтваря в 50 mL пиридин и се ох-
лажда до 0°C . Към разтвора се прибавя метан сулфонилхлорид
(7.44 g, 65 mmol). След 1 час разтворът се излива в 100 mL
студена водна 1N солна киселина. Разтворът се разрежда с
EtOAc. Слоевете се отделят и органичният слой се промива с
1N солна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат и
наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши

над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият суров материал се разтваря в 50 mL ацетон и се прибавя на капки към разтвор на калиев карбонат (20.7 g, 150 mmol) в 900 mL ацетон при кипене на обратен хладник. След 1 час разтворът се охлажда до стайна температура. Разтворът се филтрува през Celite. Отделеният органичен разтвор се промива с 1N солна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученото твърдо вещество се разтваря в 20 mL тетраhydroфуран и се прибавя на капки към амонячен разтвор, съдържащ натрий (2.6 g, 113 mmol) при -78°C . След като синият цвят се разсее, разтворът се разбърква в продължение на още 10 минути. Към реакционната смес се прибавя амониев хлорид (13.4 g, 250 mmol) и разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. Разтворът се филтрува. Отделеният разтвор се концентрира. Полученият остатък се рекристализира от EtOAc до получаване на съединението от заглавие (2 g, 11 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (d_6 -ацетон, 300 MHz) δ 6.96 (bs, 1H), 6.63 (bs, 12H), 4.81 (bs, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

Б. [1-(3-Цианобензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавие се получава, както е описано в Пример 23, част Б, при използване на (2-оксоазетидин-3-(S)-ил) карбаминова киселина tert-бутилов естер вместо (2-оксопиридиин-3(S)-ил) карбаминова киселина tert-бутилов естер.

Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 30 %

EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 5.18 (bs, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

В. 3-(3-(S)-Амино-2-оксоазетидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 23, част В, при използване на [1-(3-цианобензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер като изходен материал.

EI MS, [M]⁺ = 187.

Г. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 24, част Б, при използване на 3-(3-(S)-амино-2-оксоазетидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид вместо 3-(3-(S)-амино-2-оксо-пиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид и 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 30 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.61 (d, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H).

Д. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-азетидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 8.90 (bs, 2H), 8.71 (d, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (m, 2H). FAB MS, [M+H]⁺ = 439.

ПРИМЕР 88

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-азетидин-3(S)-ил}бензиламид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил]бензиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 25, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 65, част Г, и бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 30 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от

заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 9H), 5.08 (m, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.87 (m, 1H).

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-азетидин-3(S)-ил}бензиламид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксоазетидин-3(S)-ил]бензиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 8.99 (bs, 2H), 8.42 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.23 (m, 6H), 5.30 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.28 (AB, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.83 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529$.

ПРИМЕР 89

5,6,7,8-Тетрахидронафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 5,6,7,8-Тетрахидронафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-

амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 5,6,7,8-тетрахидронафталин-2-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране със 70 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.82 (m, 4H).

Б. 5,6,7,8-Тетрахидронафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

5,6,7,8-Тетрахидронафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.05 (bs, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=427$. Елементен анализ, изчислено с 1.375 mmol вода: C=50.99 %, H=5.30 %, N=9.91 %; намерено C=50.98 %, H=4.93 %, N=9.62 %.

ПРИМЕР 90

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(2-метоксибензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(2-метоксибензил)амид

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид (0.12 g, 0.26 mmol), получен, както е описано в Пример 43, част А в 20 mL ацетон се прибавят калиев карбонат (0.07 g, 0.53 mmol), 2-метоксибензилхлорид (0.09 g, 0.28 mmol) и тетрабутиламониев йодид (0.02 g, 0.05 mmol). Получената смес се разбърква в продължение на 48 часа, след което се разрежда с CH_2Cl_2 и се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.43 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(2-метоксибензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-

бензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил]-(2-метоксибензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.02 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573$. Елементарен анализ, изчислено с 1.5 mmol вода: C=54.91 %, H=4.54 %, N=7.53 %; намерено C=54.97 %, H=4.63 %, N=7.49 %.

ПРИМЕР 91

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(аминоминиометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролдин-3-ил}-(3-метоксибензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил]-(3-метоксибензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 68, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и 3-метоксибензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредст-

вом колонна хроматография при елуиране с 50 % EtOAc/ хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пiana.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (bs, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}-(3-метоксибензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]-(3-метоксибензил)амид се превръща всъединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=573$. Елементен анализ изчислено с 0.675 mmol вода: C=56.72 %, H=4.95 %, N=8.02 %; намерено C=56.72 %, H=5.08 %, N=7.95 %.

ПРИМЕР 92

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(4-метоксибензил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(4-метоксибензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, и 4-метоксибензилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 50 % EtOAc/ хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(4-метоксибензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(4-метоксибензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на про-

дукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=573$. Елементен анализ изчислено с 0.5 mmol излишък от TFA: C=54.91 %, H=4.54 %, N=7.53 %; намерено C=55.04 %, H=4.39 %, N=7.64 %.

ПРИМЕР 93

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиридин-2-илметил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(пиридин-2-илметил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и пиридин-2-илметилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 2 % MeOH/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.20 (m, 7H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(пиридин-2-илметил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(пиридин-2-илметил)амид се превръща всъединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.55 (AB, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.90 (bs, 4H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=544$. Елементен анализ изчислено с 0.35 mmol вода: C=56.08 %, H=4.66 %, N=10.55 %; намерено C=56.07 %, H=5.23 %, N=10.50 %.

ПРИМЕР 94

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(пиридин-3-илметил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(пиридин-3-илметил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-

сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, и пиридин-3-илметилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 2 % MeOH/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(пиридин-3-илметил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(пиридин-3-илметил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 544.

ПРИМЕР 95

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиридин-4-илметил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(пиридин-4-илметил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А, и пиридин-4-илметилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 2 % MeOH/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.52 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(пиридин-4-илметил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(пиридин-4-илметил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.70 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.60 (AB, 2H), 4.38 (AB, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$. Елементен анализ изчислено с 1.275 mmol вода: C=46.26 %, H=3.83 %, N=7.71 %; намерено C=46.27 %, H=3.93 %, N=7.61 %.

ПРИМЕР 96

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(1-бензил-1H-имидазол-2-илметил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(1-бензил-1H-имидазол-2-ил-метил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и 1-бензил-1H-имидазол-2-илметилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 2 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.20 (AB, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.55 (AB, 2H), 4.20 (AB, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(1-бензил-1Н-имидазол-2-ил-метил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(1-бензил-1Н-имидазол-2-ил-метил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.65 (m, 14H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.75 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623$. Елементен анализ изчислено с 2.5 mmol вода: C=50.11 %, H=4.26 %, N=8.99 %; намерено C=50.34 %, H=4.08 %, N=8.60 %.

ПРИМЕР 97

(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 4-(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бромбензен

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 53, част А, при използване на 1-метил-1Н-имидазол вместо 2-броманизол. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

EI MS, $[M]^+ = 237$.

Б. (1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 53, част Б, при използване на 4-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)бромбензен като изходен материал.

EI MS, $[M]^+ = 256$.

В. (1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на (1-метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 5 % MeOH/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.48 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Г. (1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 %

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 8.89 (bs, 2H), 8.70 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.55 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$. Елементен анализ изчислено с 0.8 mmol вода: C=44.93 %, H=4.00 %, N=12.09 %; намерено C=45.02 %, H=4.04 %, N=11.79 %.

ПРИМЕР 98

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-хидроксibenзил)амид трифлуорацетат

A. 3-[(1,1-Диметилетил)диметилсилил]окситолуен

Към разтвор на 3-хидрокситолуен (2 g, 8.5 mmol) в 20 mL CH_2Cl_2 се прибавя DBU (3.32 g, 22.2 mmol) и (1,1-диметилетил)диметилсилилхлорид (3.07 g, 20.34 mmol). След 1.5 часа разтворът се разрежда с EtOAc. Органичният разтвор се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 5 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (4.1 g, 18.5 mmol) като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.10 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

Б. Алфа-бром-м-3-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]окситолуен

Към разтвор на 3-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]окситолуен (1 g, 4.5 mmol) в 40 mL CCl_4 се прибавя N-бромсукцинимид (0.92 g, 5.17 mmol) и бензоил пероксид (0.16 g, 0.45 mmol). Разтворът се нагрява при кипене на обратен хладник. Органичният разтвор се промива с 1N солна киселина, 10 % разтвор на натриев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Съединението от заглавието (1.33 g, 4.4 mmol) се получава като масло.
EI MS, $[\text{M}]^+ = 301$.

В. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(3-хидроксибензил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 43, част А и алфа-бром-м-3-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]окситолуен. Суrowият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 45 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.62 (AB, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Г. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-хидроксибензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(3-хидроксибензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.37 (AB, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 559. Елементарен анализ изчислено с 0.5 mmol излишък от TFA: C=54.32 %, H=4.35 %, N=7.68 %; намерено C=54.53 %, H=4.56 %, N=7.82 %.

ПРИМЕР 99

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(2-хидроксибензил)амид трифлуорацетат

А. 2-[(1,1-Диметилетил)диметилсилил]окситолуен

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 76, част А, при използване на 2-хидрокситолуен вместо 3-хидрокситолуен. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 10 % EtOAc/хексан до по-

лучаване на съединението от заглавието като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.14 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

Б. Алфа-бром-м-2-[(1,1-диметилетил)диметилсилил] окситолуен

Съединението от заглавието се получава, както в Пример 98, част Б, при използване на 2-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]окситолуен вместо 3-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]окситолуен. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 5 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.30 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.30 (s, 6H).

В. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(2-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]оксибензил)амид

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил] амид (0.20 g, 0.46 mmol), получен, както е описано в Пример 43, част А, в 20 mL ацетон се прибавя алфа-бром-м-2-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]окситолуен (0.145 g, 0.48 mmol) и калиев карбонат (0.13 g, 0.92 mmol). Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 80 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (0.20 g, 0.37 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Г. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(2-хидрокси-бензил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]-(2-[(1,1-диметилетил)диметилсилил]оксибензил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 8.95 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623$. Елементен анализ изчислено с 0.5 mmol излишък от TFA: C=53.66 %, H=4.43 %, N=7.53 %; намерено C=53.94 %, H=4.43 %, N=7.59 %.

ПРИМЕР 100

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(пиразол-3-илметил)амид трифлуорацетат

А. N-t-Бутилоксикарбонилпиразол-3-илметилбромид

3-Метилпиразол (2.04 g, 2.49 mmol) се разтваря в 25 mL ацетонитрил под азот, охлажда се в ледена баня и се обработва с ВОС анхидрид (6.5 g, 2.98 mmol), последван от DMAP (0.303 g, 2.48 mmol). Реакционната смес се нагрява до стайна температура в продължение на около 2 часа и се разрежда с етилацетат. Органичният разтвор се промива с 1N солна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира до получаване на N-t-бутилоксикарбонил-3-метилпиразол (2.5 g, 13.7 mmol), EI MS, $[M]^+ = 182$. Част от този материал (1 g, 5.8 mmol) се разтваря в тетрачлорметан (20 mL), обработва се с N-бромсукцинимид (1.47 g, 8.26 mmol) и бензоил пероксид (0.2 g, 0.83 mmol) и се нагрява до кипене. След 4 часа на обратен хладник, разтворът се разрежда с EtOAc, промива се с наситен разтвор на натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се хроматографира с 10 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (0.74 g, 2.85 mmol), EI MS, $[M]^+ = 259/261$.

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-циано-бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}-(N-t-бутилоксикарбонил-пиразол-3-илметил)амид

Разтвор на 6-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.30 g, 0.69 mmol) в кипящ на обратен хладник ацетон (25 mL) се обработва с N-t-бутилоксикарбонилпиразол-3-илметилбромид (0.28 g, 1.07 mmol), както е описано в Пример 90, част А. При хроматографско пречистване (от 50 % EtOAc/хексан до 60 %

EtOAc/хексан) се получава съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.37 g, 0.6 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.46-1.60 (m, 4H), 7.30 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.63 (s, 9H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 616$.

В. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил} (пиразол-3-илметил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-циано-бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил} (пиразол-3-илметил)амид (0.37 g, 0.6 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 32, част В. Суровият продукт се превръща в хидрохлорид с метанолна солна киселина, след което се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 5 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ до 50 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.045 g, 0.08 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.35 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.64 (m, 5H), 7.36 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.40 (два AB, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 533$. Елементен анализ, изчислено с 1.6 mmol вода: C=54.24 %, H=5.43 %, N=14.06 %; намерено C=54.22 %, H=5.19 %, N=13.74 %.

ПРИМЕР 101

Хинолин-6-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. Хинолин-6-сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава от 6-бромхинолин, както е описано в Пример 53, част Б. Твърдият продукт се отделя, промива се с изобилно количество хексан и етер и се използва без следващо пречистване.

EI MS, $[M]^+ = 227$.

Б. Хинолин-6-сулфонова киселина {1-[3-цианобензил]-2-оксопиролдин-3-(S)-ил}амид

3-(3-(S(-Амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил)хидрохлорид (0.32 g, 1.26 mmol) се суспендира в 15 mL CH_3CN . Към разтвора се прибавя триетиламин (0.384 g, 3.78 mmol), последван от хинолин-6-сулфонилхлорид (0.25 g, 0.99 mmol). След разбъркване в продължение на 1.5 часа, разтворът се разрежда с EtOAc и се промива с 0.1N водна солна киселина, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Суровият остатък се пречиства посредством колонна хроматография (4 % MeOH/ CH_2Cl_2) до получаване на съединението от заглавието (0.146 g, 0.36 mmol) като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.04 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 5H), 6.46 (brs, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.06 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 407$.

Изолира се, също така, и малко количество 2-п-бутилхинолин-6-сулфонова киселина {1-[3-цианобензил]-2-оксопиролдин-

3-(S)-ил}амид (0.056 g, 0.12 mmol); FAB MS, $[M+H]^+ = 463$.

В. Хиолин-6-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

Хиолин-6-сулфонова киселина {1-[3-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид (0.146 g, 0.36 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24. част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от H_2O (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN в продължение на 35 минути и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.050 g, 0.077 mmol), както и не-реагирал изходен материал (0.10 g, 0.25 mmol).

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.05-9.10 (m, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.16 (AB, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 4.42 (AB, 2H), 4.20 (q, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). Ion Spray MS, $[M+H]^+ = 424$. Елементарен анализ изчислено с 2 мола вода: C=43.67 %, H=3.96 %, N=10.19 %; намерено C=43.87 %, H=3.63 %, N=10.08 %.

ПРИМЕР 102

4-Пиридин-4-илбензенсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

А. 4-(Пиридин-4-ил)бромбензен

4-Бромпиридин хидрохлорид се алкализира с наситен разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният разтвор се концентрира при стайна температура и

се използва веднага, без следващо пречистване. Част от полученото твърдо вещество (3 g, 19 mmol) се обработва, както е описано в Пример 53. част А, с n-бутиллитий (14.25 mL 1.6M разтвор в THF, 22.8 mmol) и 4-йодбромбензен (5.39 g, 19 mmol). Суровият продукт се пречиства посредством хроматография (30 % EtOAc/хексан до 60 % EtOAc/хексан) до получаване на съединението от заглавието (2.59 g, 11.06 mmol). EI MS. $[M]^+ = 233/235$.

Б. 4-Пиридин-4-илбензен сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава от 4-(пиридин-4-ил)бромбензен, както е описано в Пример 53. част Б, с изключение на това, че 2 еквивалента t-бутиллитий се използва за получаване на изходния анион. Полученият суров твърд продукт се пречиства посредством промиване с изобилни количества хексан и вода. EI MS. $[M]^+ = 253$ и се използва без по-нататъшно пречистване.

В. 4-Пиридин-4-илбензенсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.2 g, 0.79 mmol), както в Пример 24. част Б, при използване на 4-пиридин-4-илбензенсулфонилхлорид (0.50 g, 0.79 mmol) вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством хроматография (от 2.5 до 5 % MeOH/ CH_2Cl_2) до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.25 g, 0.58 mmol).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.78 (m, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.66

(m, 2H), 7.47–7.58 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.88 (t, 1H), 3.29 (dd, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.17 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=433$.

Г. 4-Пиридин-4-илбензенсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиридин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

4-Пиридин-4-илбензенсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиридин-3-(S)-ил]амид (0.14 g, 0.32 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 5 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) до 40 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.132 g, 0.19 mmol).

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.80 (bs, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.97 (m, 5H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=450$. Елементен анализ изчислено: C=47.86 %, H=3.72 %, N=10.34 %; намерено C=47.94 %, H=3.84 %, N=10.40 %.

ПРИМЕР 103

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиридин-3-ил}(тиофен-2-илметил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиридин-3-(S)-ил](тиофен-2-илметил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано

в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиروлидин-3(S)-ил] амид (0.100 g, 0.23 mmol), получен, както е описано в Пример 43, част А, и тиофен-2-илметилбромид (0.10 g, 0.56 mmol). Суровият продукт се разпрашава с хексан/етер и се използва без следващо пречистване.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.65 (m, 3H), 4.45 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+=532$.

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиروлидин-3-ил](тиофен-2-илметил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](тиофен-2-илметил)амид (0.12 g, 0.23 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.045 g, 0.064 mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.66 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+=549$. Елементарен анализ изчислено с 2 mmol вода: C=51.57 %, H=4.76 %, N=8.02 %; намерено C=51.70 %, H=4.41 %, N=7.79 %.

ПРИМЕР 104

4-Пиридин-3-илбензенсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксипиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

А. 4-(Пиридин-3-ил)бромбензен

3-Бромпиридин (6 g, 38 mmol) се обработва, както е описано в Пример 53, част А, с n-бутиллитий (28.5 mL 1.6M разтвор в тетраhydroфуран, 45.6 mmol) и йодбромбензен (8.96 g, 31.7 mmol). Суровият продукт се пречиства посредством хроматография (30 % EtOAc/хексан) до получаване на съединението от заглавието (3.5 g, 14.9 mmol).

EI MS, $[M]^+ = 233/235$.

Б. 4-Пиридин-3-илбензен сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава от 4-(пиридин-3-ил)бромбензен (1.75 g, 7.5 mmol), както е описано в Пример 53, част Б, с изключение на това, че 2 еквивалента t-бутиллитий се използва за получаване на изходния анион. Полученият суров твърд продукт се пречиства посредством промиване с изобилно количество хексан, последвано от 100 mL горещ безводен CH_2Cl_2 и се използва без по-нататъшно пречистване (1.98 g, 7.8 mmol).

EI MS, $[M]^+ = 253$.

В. 4-Пиридин-3-илбензенсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксипиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-

амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.3 g, 1.2 mmol), както в Пример 24, част Б, при използване на 4-пиридин-3-илбензенсулфонилхлорид (0.57 g, 2.4 mmol) вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством хроматография (от 2.5 % MeOH/CH₂Cl₂ до 5 % MeOH/CH₂Cl₂) до получаване на бяло твърдо вещество (0.08 g, 0.18 mmol).

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.85 (bs, 2H), 8.57 (bs, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.94 (AB, 4H), 7.46-7.65 (m, 5H), 4.44 (AB, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

Г. 4-Пиридин-3-илбензенсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат

4-Пиридин-3-илбензенсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.08 g, 0.18 mmol) се превръща в 4-пиридин-3-илбензенсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.016 g, 0.024 mmol).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.23 (m, 2H), 7.93 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 450.

ПРИМЕР 105

N-Метилпирид-4-илфенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

Пирид-4-илбензенсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид (0.25 g, 0.58 mmol), получен, както е описано в Пример 80, част В, се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 32, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като жълто твърдо вещество (0.055 g, 0.08 mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.42, 8.98 (AB, 4H), 8.16 (s, 4H), 7.56-7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 464$.

ПРИМЕР 106

2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

A. 2-Метоксихинолин-7-сулфонилхлорид

7-Бром-2-метоксихинолин (1.75 g, 7.5 mmol) се обработва, както е описано в Пример 53, част Б. Суровият твърд продукт се отделя, промива се с хексан и се използва без следващо пречистване (0.66 g, 2.6 mmol). EI MS, $[\text{M}]^+=257$.

Б. 2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.305 g, 1.2 mmol), както в Пример 24, част Б, при използване на 2-метоксихинолин-7-сулфонилхлорид (0.30 g, 1.16 mmol) вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. 2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид се получава като твърдо вещество (0.27 g, 0.62 mmol) чрез хроматография (CH_2Cl_2 до 3 % MeOH/ CH_2Cl_2). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.80–7.91 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (t, 1H), 3.20 (dd, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 436$.

В. 2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид

2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.15 g, 0.35 mmol) се превръща в съединението от заглавието (0.157 g, 0.35 mmol), както е описано в Пример 90, част А, с тази разлика, че ацетонът се замества с безводен диметилформамид (4 mL) и се прибавя каталитично количество *tert*-бутиламониев йодид. EI MS, $[\text{M}]^+ = 450$.

Г. 2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

2-Метоксихинолин-7-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съеди-

нението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.038 g, 0.065 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 3H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50–7.68 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.0 (t, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H). FAB MS.

$[\text{M}+\text{H}]^+=468$. Елементарен анализ, изчислено с 1.5 mmol тетраhydroфуран и 0.5 mmol вода: C=48.2 %, H=4.28 %, N=10.81 %; намерено C=48.16 %, H=4.37 %, N=10.67 %.

ПРИМЕР 107

4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина
{1-[3-(аминоиминотетил)бензил]-2-оксопиридин-3(S)-ил}амид
бистрифлуорацетат

А. 4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бромбензен

2-Бром-6-метоксипиридин (3 g, 17 mmol) се обработва, както е описано в Пример 53, част А, с n-бутиллитий (10.6 mL 1.6M разтвор в тетраhydroфуран, 17 mmol) и 4-йодбромбензен (4.8 g, 17 mmol). Суровият продукт се пречиства посредством хроматография (5 % EtOAc/хексан) до получаване на съединението от заглавието (2 g, 7.6 mmol).

EI MS. $[\text{M}]^+=263/265$.

Б. 4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен сулфонилхлорид

Съединението от заглавието се получава от 4-(пиридин-4-

ил)бромбензен (1.92 g, 7.5 mmol), както е описано в Пример 53. част Б. Суровият продукт се пречиства посредством хроматография до получаване на 4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензен сулфонилхлорид.

EI MS, $[M]^+ = 283$.

В. 4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина
[1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.59 g, 2.3 mmol), както в Пример 24. част Б, при използване на 4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензенсулфонилхлорид (0.63 g, 2.2 mmol) вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт (1.1 g, 2.4 mmol) се използва без по-нататъшно пречистване.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.20 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Г. 4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина
[1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид
бистрифлуорацетат

4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.26 g, 0.57 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24. част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съеди-

нението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.168 g, 0.24 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.25 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 4.51 (AB, 2H), 4.20 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 480$.

ПРИМЕР 108

4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бензен-4-сулфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат

А. 4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бромбензен

Бромфенол (3.74 g, 22 mmol) се разбърква с 50 %-ен разтвор на натриев хидроокис (16 mL) в продължение на около 1 час, след което се обработва с хексадецилтрибутилфосфониев бромид (3.25 g, 6.4 mmol), 2,3-дихлорпиридин (3.2 g, 21.6 mmol) и толуол (15 mL). Сместа се нагрява до 100°C в продължение на 18 часа, охлажда се и се разрежда с етилацетат и вода. Органичният слой се отделя, промива се с разредена натриева основа и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Посредством колонна хроматография под налягане (5 % EtOAc/хексан) се получава съединението от заглавието (4.4 g, 15 mmol).

EI MS, $[\text{M}]^+=285$.

Б. 4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бензен сулфонилхлорид

4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бромбензен (2 g, 7.03 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 53, част Б. Суровият продукт, лепливо твърдо веществ-

во, се пречиства посредством хроматография (CH_2Cl_2) до получаване на 4-(3-хлорпиридин-2-илокси)бензен сулфонилхлорид (0.76 g, 2.5 mmol).

EI MS, $[\text{M}]^+ = 303$.

В. 4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бензен сулфонова киселина
[1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид, както в Пример 24, част Б, при използване на 4-(3-хлорпиридин-2-илокси)бензенсулфонилхлорид вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.07 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.21 (dd, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Г. 4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бензен-4-сулфонова
киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

4-(3-Хлорпиридин-2-илокси)бензен сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид (0.47 g, 0.97 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 15 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 70 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.4 g, 0.64 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H),

8.16 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS.

$[M+H]^+ = 500$. Елементен анализ, изчислено с 0.5 mmol вода:

C=48.20 %, H=3.88 %, N=11.24 %: намерено C=48.23 %, H=3.56 %, N=10.97 %.

ПРИМЕР 109

4-(N-Оксидопиридин-3-ил)бензен-4-сулфонова киселина
 {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид
 трифлуорацетат

A. 4-(N-Оксидопиридин-3-ил)бензен-4-сулфонова киселина
{1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид

4-Пиридин-3-илбензенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид (0.125 g, 0.29 mmol) се обработва с m-хлорпербензойна киселина (0.55 g, 3.2 mmol) в хлороформ (4 mL) в продължение на 20 часа. Реакционната смес се разрежда с метиленхлорид, промива се с наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се (Na_2SO_4) и се концентрира до получаване на 4-(N-окси-пиридин-3-ил)бензен-4-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопирролидин-3(S)-ил]амид (0.12 g, 0.27 mmol). Суровият продукт се използва без по-нататъшно пречистване.

^1H NMR (CDCl_3 , -300 MHz) δ 8.50 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.36-7.60 (m, 5H), 6.00 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.08 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 449$.

Б. 4-(N-Оксидопиридин-3-ил)бензен-4-сулфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат

4-(N-Оксидопиридин-3-ил)бензен-4-сулфонова киселина
 [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.12 g,
 0.27 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е
 описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства
 посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % CH₃CN/H₂O
 (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите
 фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съеди-
 нението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.045 g,
 0.07 mmol).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H),
 8.62 (m, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.94 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.50
 (m, 4H), 4.40 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m,
 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS. [M+H]⁺ = 466.

ПРИМЕР 110

4-Феноксibenzen-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимино-
 метил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

А. 4-Феноксibenzenсулфонилхлорид

4-(Фенокси)бромбензен (6 g, 24 mmol) се превръща в съе-
 динението от заглавието, както е описано в Пример 53, част
 Б. Крайната суспензия се концентрира и остатъкът се пречист-
 ва посредством хроматография (2 % етер/хексан) до получаване
 на 4-феноксibenzenсулфонилхлорид (3.92 g, 14.6 mmol).

EI MS, [M]⁺ = 468.

Б. 4-Феноксibenзенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 3-(3-(S)-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)бензонитрил хидрохлорид (0.35 g, 1.39 mmol), както в Пример 24, част Б, при използване на 4-феноксibenзен-4-сулфонилхлорид (0.38 g, 1.41 mmol) вместо 6-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Стандартната обработка и хроматографията водят до получаване на 4-феноксibenзенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид (0.37 g, 0.83 mmol). Суровият продукт се разпрашава с хексан/етер и се използва без по-нататъшно пречистване.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.40–7.50 (m, 5H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (t, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.77 (t, 1H), 3.20 (dd, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447$.

В. 4-Феноксibenзен-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат

4-Феноксibenзенсулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид (0.37 g, 0.83 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 25 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.25 g, 0.426 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.77–7.75 (m, 4H), 7.40 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.07 (m, 4H), 4.42 (AB, 2H),

4.14 (t, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.87 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 465$. Елементен анализ, изчислено с 1 mmol TFA и 0.5 mmol вода: C=53.15 %, H=4.46 %, N=9.50 %; намерено C=53.10 %, H=4.21 %, N=9.40 %.

ПРИМЕР 111

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(тиофен-3-илметил)амид трифлуорацетат

А. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](тиофен-3-илметил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 90, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.193 g, 0.44 mmol), получен, както е описано в Пример 43, част А, и тиофен-3-илметилбромид (0.30 g, 1.68 mmol). Суровият продукт се разпрашава с хексан/етер и се използва без по-нататъшно пречистване (0.25 g, 0.48 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (AB, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.40-7.65 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.05-7.13 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 3H), 4.38 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 532$.

Б. 7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(тиофен-3-илметил)амид трифлуорацетат

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](тиофен-3-илметил)амид

(0.25 g, 0.48 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.150 g, 0.218 mmol). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.6–7.72 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (bs, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.52 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.02 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549$. Елементен анализ, изчислено с 1 mmol вода: C=52.93 %, H=4.59 %, N=8.23 %; намерено C=52.68 %, H=4.51 %, N=7.97 %.

ПРИМЕР 112

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(метоксиаминоиминометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил} метиламид трифлуорацетат

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид, получен, както е описано в Пример 25, част А (0.096 g, 0.21 mmol), се разтваря в 15 mL 2:1 смес на EtOH/ CH_2Cl_2 . Разтворът се охлажда до 0°C и през разтвора се пропуска да барботира газообразен хлороводород в продължение на 10 минути. Ледената баня се отстранява и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. След това разтворът се концентрира и се поставя под висок вакуум, докато се изсуши. Остатъкът се разтваря в 10 mL етанол и се обработва с метоксинамин хидрохлорид (0.18 g, 2.14 mmol) и триетиламин (0.24 g, 2.38

mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа и се разрежда с етилацетат. Органичният слой се промива с вода и разсол, суши се (Na_2SO_4) и се концентрира. Остатъкът се пречиства посредством колонна хроматография под налягане при елуиране с градиент от 0.25 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 1 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Подходящите фракции на продукта се събират, концентрират се и се превръщат в TFA сол до получаване на съединението от заглавието (0.41 g, 0.19 mmol) като аморфно бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.20 (bs, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497$. Елементен анализ, изчислено с 1.7 mmol вода: C=50.57 %, H=5.09 %, N=8.74 %; намерено C=50.58 %, H=4.55 %, N=8.29 %.

ПРИМЕР 113

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(циано-аминоимнометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил} метиламид трифлуорацетат

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоимнометил)бензил]-2-оксопиролдин-3(S)-ил} метиламид (0.2 g, 0.4 mmol), получен, както е описано в Пример 25, част Б, се разтваря в етанол (10 ml) и се обработва с триетиламин (0.202 g, 2 mmol) и цианоген бромид (0.4 mL 5M разтвор, 2 mmol) на порции в продължение на 48 часа. Разтворът се охлажда през време на прибавяне на реагентите. След това (тън-кослойна хроматография) разтворът се концентрира и остатъкът се пречиства посредством хроматография (5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$),

последвана от RP-HPLC при елуиране с градиент 20 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN . Съединението от заглавието се изолира като бяло твърдо вещество (0.043 g, 0.086 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.48 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$. Елементен анализ, изчислено с 0.6 mmol вода: C=59.77 %, H=5.26 %, N=13.94 %; намерено C=59.75 %, H=4.96 %, N=13.84 %.

ПРИМЕР 114

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(хидроксиаминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил} метиламид трифлуорацетат

6-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-циано-бензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил} метиламид (0.10 g, 0.22 mmol), получен, както е описано в Пример 25, част А, се разтваря в 10 ml метанол, обработва се с хидроксиламин хидрохлорид (0.078 g, 1.1 mmol) и K_2CO_3 (0.154 g, 1.1 mmol) и се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 18 часа. Разтворът се охлажда, концентрира се и остатъкът се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % CH_3CN . Съединението от заглавието се изолира като бяло твърдо вещество (0.080 g, 0.126 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

FAB MS, $[M+H]^+ = 483$. Елементен анализ изчислено с 2.1 mmol вода: C=48.22 %, H=4.90 %, N=8.83 %; намерено C=48.86 %, H=4.30 %, N=8.61 %.

ПРИМЕР 115

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин дихидрохлорид

А. 4-Амино-3-метилбензонитрил

Към разтвор на 3-метил-4-нитробензонитрил (2 g, 12.3 mmol) в 100 mL етанол се прибавя калаен двухлорид (13.9 g, 61.7 mmol). Полученият разтвор се нагрява при кипене на обратен хладник. След 2 часа разтворът се охлажда до стайна температура. Разтворът се излива в 150 mL ледена вода. рН на разтвора се установява >7 чрез наситен разтвор на натриев бикарбонат. Разтворът се разрежда с EtOAc и получената смес се филтрува през Celite. Филтратът се отделя. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира до получаване на съединението от заглавието (1.57 g, 8.7 mmol) като белезникаво твърдо вещество.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.30 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.10 (bs, 2H), 2.15 (m, 2H). EI MS, $[M]^+ = 132$.

Б. 4-(Бензхидрилидениламино)-3-метилбензонитрил

Към разтвор на 4-амино-3-метилбензонитрил (1.2 g, 9.08 mmol) в 75 mL толуен се прибавят бензофенон (1.74 g, 9.53 mmol) и р-толуенсулфонова киселина (0.43 g, 2.1 mmol). На реакционният съд се поставя сифон на Dean-Stark и разтворът се нагрява до кипене на обратен хладник. След 24 часа разтворът се охлажда до стайна температура. Разтворът се концен-

трира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 3 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан. Съединението от заглавието (2.43 g, 8.2 mmol) се получава като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (bs, 2H), 6.50 (d, 1H), 2.20 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=296$.

В. 4-(Бензхидрилидениламино)-3-бромметилбензонитрил

Към разтвор на 4-(бензхидрилидениламино)-3-метилбензонитрил (1.36 g, 4.27 mmol) в 40 mL тетрахлорметан се прибавят N-бромсукцинимид (0.84 g, 4.7 mmol) и бензоил пероксид (0.22 g, 0.64 mmol). Разтворът се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 16 часа. Разтворът се охлажда до стайна температура. Разтворът се разрежда с CH_2Cl_2 . Разтворът се промива с 1N натриева основа и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан. Съединението от заглавието (0.91 g, 2.43 mmol) се получава като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (m, 8H), 7.15 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.55 (s, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+=374$.

Г. {1-[2-(Бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксо-пиролидин-3(S)-ил} карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 23, част Б, при използване на 4-(бензхидрилидениламино)-3-бромметилбензонитрил вместо алфа-бром-м-толуилнит-

рил. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 30 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан. Съединението от заглавието се получава като жълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (bs, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (bs, 6H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (bs, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Д. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-5-цианобензил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил]амид

Газообразен хлороводород се пуска да барботира през разтвор на {1-[2-(бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3(S)-ил} карбаминова киселина tert-бутилов естер (0.70 g, 1.42 mmol) в 75 mL EtOAc при 0°C в продължение на 5 минути. След 1 час разтворът се концентрира. Полученият остатък се разтваря в 50 mL CH_3CN . Към разтвора се прибавят триетиламин (0.79 g, 5.68 mmol) и 7-метоксинафталин сулфонилхлорид (0.38 g, 1.49 mmol). След 5 часа реакционната смес се разрежда с EtOAc. Полученият разтвор се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 5 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Съединението от заглавието (0.60 g, 1.21 mmol) се получава като жълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Е. 4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонил-амино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин дихидрохлорид

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-5-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.80 (bs, 2H), 8.45 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.20 (bs, 2H), 4.15 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). Елементен анализ с 2 mmol вода: изчислено C=47.92 %, H=5.42 %, N=12.15 %; намерено C=48.00 %, H=5.27 %, N=12.29 %.

ПРИМЕР 116

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонилметил-амино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

А. {1-[2-(Бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-ил}-N-метилкарбаминова киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на {1-[2-(бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-ил}карбаминова киселина tert-бутилов естер (3.94 g, 7.98 mmol) в 8 mL DMF при 0°C се прибавя 60 %-на дисперсия на NaH в минерално масло (0.35 g, 8.77 mmol). След 20 минути се прибавя метилйодид (0.99 mL, 15.9 mmol). След 2 часа разтворът се разрежда с наситен разтвор

на амониев хлорид и EtOAc. Слоевете се разделят. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 30 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан. Съединението от заглавието (3.72 g, 7.31 mmol) се получава като жълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (bs, 2H), 7.45 (m, 8H), 7.10 (bs, 2H), 6.45 (dd, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.49 (AB, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=509$.

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-5-цианобензил)-2-оксопиролдин-3-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част Д, при използване на {1-[2-(бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролдин-3-ил}-N-метилкарбаминова киселина tert-бутилов естер вместо {1-[2-(бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролдин-3-ил}-карбаминова киселина tert-бутилов естер. Съединението от заглавието се получава като жълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.95 (m, 1H).

В. 4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонилметиламино)-2-оксопиролдин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-

5-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.90 (bs, 2H), 8.75 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.050 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.00 (bs, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.20 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482$. Елементен анализ с 1.3 mmol вода: изчислено C=50.49 %, H=4.98 %, N=11.32 %; намерено C=50.50 %, H=4.50 %, N=10.99 %.

ПРИМЕР 117

N-(4-Карбамимидаил-2-{3-[(7-метоксинафталин-2-сулфонил) метиламино]-2-оксопиролидин-1-(S)-илметил}фенил)ацетамид трифлуорацетат

A. N-(4-Циано-2-{3-[(7-метоксинафталин-2-сулфонил) метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}фенил)ацетамид

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-5-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-ил] метиламид (0.28 g, 0.61 mmol), получен, както е описано в Пример 116, част Б, в 25 ml CH_2Cl_2 се прибавят триетиламин (0.25 g, 1.81 mmol), диметиламинопиридин (0.01 g, 0.061 mmol) и ацетилхлорид (0.43 g, 6.05 mmol). Разтворът се нагрява до 60°C. След 16 часа разтворът се охлажда до стайна температура и се раз-

режда с EtOAc. Разтворът се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 . Съединението от заглавието (0.232 g, 0.49 mmol) се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 9H).

Б. N-(4-Карбамимидаил-2-{3-[(7-метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопиролидин-1-(S)-илметил}фенил)ацетамид трифлуорацетат

N-(4-Циано-2-{3-[(7-метоксинафталин-2-сулфонил) метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}фенил)ацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 9.23 (bs, 2H), 9.00 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=$

524. Елементен анализ с 1.5 mmol вода: изчислено C=50.60 %, H=5.00 %, N=10.54 %; намерено C=50.48 %, H=4.61 %, N=10.17 %.

ПРИМЕР 118

4-Амино-3-[3-(S)-(4-tert-бутилбензенсулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

А. 4-Tert-бутилбензен-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-5-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част Д, при използване на 4-tert-бутилбензенсулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталинсулфонилхлорид. Съединението от заглавието се получава като жълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.28 (AB, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

Б. 4-Амино-3-[3-(S)-(4-tert-бутилбензенсулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат

4-Tert-бутилбензен-2-сулфонова киселина [1-(2-амино-5-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.30 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40

(s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.20 (bs, 2H), 4.20 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.25 (s, 9H). FAB MS, $[M+H]^+ = 444$. Елементен анализ с 0.5 mmol излишък от TFA: изчислено C=48.86 %, H=5.00 %, N=11.39 %; намерено C=49.10 %, H=5.21 %, N=11.56 %.

ПРИМЕР 119

3-Амино-5-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат

А. 3-Амино-5-метилбензонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част А, при използване на 3-метил-5-нитробензонитрил като изходен материал.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.83 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.70 (bs, 2H), 2.30 (s, 3H).

Б. 3-(Бензхидрилидениламино)-5-метилбензонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част Б, при използване на 3-метил-5-метилбензонитрил вместо 4-амино-3-метилбензонитрил.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.73 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.05 (dd, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.20 (s, 3H). EI MS, $[M]^+ = 296$.

В. 3-(Бензхидрилидениламино)-5-бромметилбензонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част В, при използване на 3-(бензхидрилидениламино)-5-метилбензонитрил като изходен материал.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40

(m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.30 (s, 2H). EI MS, $[M]^+ = 374$.

Г. {1-[3-(Бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксо-пиролидин-3-ил}карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 23, част Б, при използване на 3-(бензхидрилидениламино)-5-бромметилбензонитрил вместо алфа-бром-м-толуилнитрил. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 30 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан. Съединението от заглавието се получава като жълто твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.30 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). EI MS, $[M]^+ = 495$.

Д. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част Д, при използване на {1-[3-(бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-ил} карбаминова киселина tert-бутилов естер вместо {1-[2-(бензхидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-ил} карбаминова киселина tert-бутилов естер.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.00 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.25 (s,

1H), 4.25 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 615$.

Е. 3-Амино-5-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонил-амино)-2-оксопирролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуор-ацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-бенз-хидрилидениламино-5-цианобензил)-2-оксопирролидин-3-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 24, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) до 60 % CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 9.00 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.80 (bs, 2H), 4.20 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.50 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 468$. Елементен анализ с 1 mmol излишък от TFA: изчислено C=43.02 %, H=3.49 %, N=8.65 %; намерено C=43.51 %, H=3.82 %, N=8.89 %.

ПРИМЕР 120

{4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина метилов естер трифлуорацетат

А. 4-Хидрокси-3-метилбензонитрил

Към разтвор на 4-бром-3-метилбензонитрил (7.07 g, 36.1

mmol) в 225 ml тетраhydroфуран се прибавя 1.7M разтвор на tert-бутиллитий (45.6 mL, 77.6 mmol) в пентан. След 5 минути се прибавя CuBr.SMe₂ (15.9 g, 77.6 mmol). Полученият разтвор се разбърква в продължение на 10 минути, след което през реакционната смес в продължение на 30 минути бавно се пропуска да барботира кислород. След това разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. Разтворът се разбърква в продължение на 16 часа. След това разтворът се излива в 100 mL вода. Разтворът се разрежда с EtOAc. Слоеве се разделят. Органичният слой се промива с наситен разтвор на (NH₄)₂SO₄. След това органичният слой се екстрахира с 10N натриева основа. Отделените водни алкални слоеве се подкиселяват до pH=6 с 6N солна киселина. След това разтворът се екстрахира с EtOAc. Отделените органични слоеве се сушат над MgSO₄, филтруват се и се концентрират. Съединението от заглавието се получава като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.26 (s, 3H). EI MS. [M]⁺ = 133.

Б. (4-Циано-2-метилфеноксид)оцетна киселина метилов естер

Към разтвор на фенол (0.70 g, 5.29 mmol), калиев карбонат (1.6 g, 11.6 mmol) и тетрабутиламониев йодид (0.57 g, 1.53 mmol) в 30 mL диметилформамид се прибавя метилбромид (0.56 g, 5.92 mmol). Полученият разтвор се нагрява до 80°C в продължение на 16 часа. След това разтворът се охлажда до стайна температура. Разтворът се разрежда с EtOAc. Полученият разтвор се промива с вода и наситен разтвор на нат-

риев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (1.4 g, 0.8 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 205$.

В. (2-Бромметил-4-цианофенокси)оцетна киселина метилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част В, при използване на (4-циано-2-метилфенокси)оцетна киселина метилов естер вместо 4-(бензхидрилиндениламино)-3-метилбензонитрил. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+ = 283$.

Г. [2-(3-tert-Бутилоксикарбониламино-2-оксопиролидин-1-илметил)-4-цианофенокси]оцетна киселина метилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 23, част В, при използване на (2-бромметил-4-цианофенокси)оцетна киселина метилов естер вместо алфа-бром-м-толуилнитрил. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.55 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

Д. {4-Циано-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина метилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 115, част Д, при използване на (2-бромметил-4-циано-фенокси) оцетна киселина метилов естер вместо {1-[2-(бенз-хидрилидениламино)-5-цианобензил]-2-оксопиролидин-3-ил} карбаминова киселина *tert*-бутилов естер. Съединението от заглавието се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524$.

Е. {4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина метилов естер трифлуорацетат

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 32, част В, при използване на {4-циано-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина метилов естер вместо 7-бензилокси-нафталин-2-сулфонова киселина [1-(3-цианобензил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.00 (bs, 4H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.95 (AB, 2H), 4.30

(AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS. $[M+H]^+ = 541$.

Елементен анализ с 3.4 mmol вода: изчислено C=46.98 %,

H=5.04 %, N=7.83 %; намерено C=46.99 %, H=4.84 %, N=8.10 %.

ПРИМЕР 121

{4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси}оцетна киселина трифлуорацетат

Към разтвор на {4-(аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фенокси} оцетна киселина метилов естер трифлуорацетат (0.1 g, 0.18 mmol), получен като в Пример 120, част E, в 2 mL EtOH, се прибавя 10N натрисва основа (0.05 mL). Разтворът се разбърква в продължение на 5 часа. След това разтворът се концентрира. Остатъкът се разтваря в 2 mL вода и pH се установява на 3 при използване на 1N солна киселина. Образувалото се твърдо вещество се отделя чрез филтруване. Твърдото вещество се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH_3CN/H_2O до 100 % CH_3CN/H_2O . Подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.05 g, 0.7 mmol) като бяло твърдо вещество. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 9.10 (bs, 2H), 8.70 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.30 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS. $[M+H]^+ = 527$. Елементен анализ: изчислено C=46.16 %, H=3.74 %, N=7.42 %; намерено C=45.98 %, H=3.87 %, N=7.75 %.

ПРИМЕР 122

4-(3-Амино-2-окспирролидин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид

А. 5-Йодтиофен-3-карбоксалдехид

Към разтвор на тиофен-3-карбоксалдехид (36 g, 321 mmol) в 80 mL тетрахлорметан и 60 mL вода се прибавят 2.5 mL концентрирана сярна киселина в 160 mL оцетна киселина. Към полученият разтвор се прибавят HIO_3 (14 g, 80 mmol) и I_2 (38 g, 150 mmol). Разтворът се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 6 часа. След това реакционната смес се охлажда до стайна температура и се прибавят 200 mL CHCl_3 . Слоеве се разделят. Водният слой се екстрахира с CHCl_3 . Органичните слоеве се събират и се промиват с 0.5M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият материал се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 2 % EtOAc/хексан до 5 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (20 g, 84 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Б. (5-Йодтиофен-3-ил)метанол

Към разтвор на 5-йодтиофен-3-карбоксалдехид (42 g, 176 mmol) в 800 mL THF се прибавя NaBH_4 (7 g, 185 mmol). След 1 час реакцията се прекратява чрез прибавяне на 100 mL наситен разтвор на NH_4Cl . Полученият разтвор се разрежда с 1 L EtOAc. Слоеве се разделят. Органичният слой се промива с

вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Съединението от заглавието (42 g, 175 mmol) се получава като масло.
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.18 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.92 (bs, 1H).

В. 4-Хидроксиметилтиофен-2-карбонитрил

Към разтвор на (5-йодтиофен-3-ил)метанол (42 g, 176 mmol) в 150 mL DMF се прибавят $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (12.4 g, 106 mmol) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.13 g, 7.04 mmol). Разтворът се нагрява до 80°C . След 6 часа разтворът се разрежда с 3 L EtOAc. Полученият разтвор се промива с 1N NH_4OH , вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (10 g, 72 mmol) като бистро масло.
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.42 (bs, 1H).

Г. 4-Бромметилтиофен-2-карбонитрил

Към разтвор на 4-хидроксиметилтиофен-2-карбонитрил (10 g, 72 mmol) в 300 mL THF се прибавят трифенилфосфин (18.3 g, 76 mmol) и CBr_4 (25 g, 76 mmol). След 3 часа разтворът се филтрува и концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (14 g, 69 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.42

(s, 2H).

Д. (2-Оксопиролидин-3-(S)-ил)карбаминова киселина
tert-бутилов естер

(S)-Вос-диаминобутирова киселина (25 g, 115 mmol), триетиламин (35 g, 344 mmol) и хидроксibenзотриазол (19.3 g, 143 mmol) се разтварят в 300 mL THF. 1-(3-Диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (27.4 g, 143 mmol) се прибавя към разтвора. Разтворът се нагрява до 60°C в продължение на 15 минути. Образува се бяла утайка и разтворът се държи при 60°C в продължение на 4 часа. След това разтворът се филтрува и отделената течност се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 1 % MeOH/CH₂Cl₂ до 3 % MeOH/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието (19.6 g, 98 mmol) като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.17 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Е. [1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-ил]
карбаминова киселина tert-бутилов естер

Към разтвор на (2-оксопиролидин-3-(S)-ил)карбаминова киселина tert-бутилов естер (3.2 g, 16 mmol) в 80 mL THF:DMF (10:1) при 0°C се прибавят 4-бромметилтиофен-2-карбонитрил (3.23 g, 16 mmol) и натриев хидрид (60 %) (0.67 g, 16.8 mmol). След това разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. След 2 часа разтворът се фиксира с прибавяне на наситен разтвор на амониев хлорид. Разтворът се разрежда с вода и EtOAc. Слоевеите се разделят. Органичният слой се про-

мива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 30 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието (4 g, 13.8 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Ж. 4-(3-Амино-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид

[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-ил] карбаминава киселина *tert*-бутилов естер (4 g, 13.8 mmol) се прибавят към разтвор на 100 mL EtOAc , наситен с хлороводород (газ) при 0°C . След 3 часа разтворът се концентрира. Съединението от заглавието (3.3 g, 13.5 mmol) се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.61 (bs, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

ПРИМЕР 123

5-(3-Амино-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид

А. (5-Бромтиофен-2-ил)метанол

Към разтвор на 5-бромтиофен-2-карбоксалдехид (15 g, 79 mmol) в 250 mL тетраhydroфуран се прибавя NaBH_4 (3 g, 86 mmol). След 1 час реакцията се спира чрез прибавяне на 100

mL наситен разтвор на амониев хлорид. Полученият разтвор се разрежда с Et₂O. Слоевете се разделят. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 10 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (13.7 g, 71 mmol) като масло.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.91 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.16 (bs, 1H).

Б. 5-Хидроксиметилтиофен-2-карбонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част В, при използване на (5-бромтиофен-2-ил) метанол като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бистро масло.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.26 (bs, 1H).

В. 5-Бромиметилтиофен-2-карбонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Г, при използване на 5-хидроксиметилтиофен-2-карбонитрил като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.49 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.66

(s, 2H).

Г. [1-(5-Цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-ил]
карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Е, при използване на 5-бромметилтиофен-2-карбонитрил вместо 4-бромметилтиофен-2-карбонитрил. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.64 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Д. 5-(3-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)тиофен-2-карбо-
нитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Ж, при използване на [1-(5-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер като изходен материал. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.59 (bs, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.63 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

ПРИМЕР 124

5-(3-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)тиофен-2-карбо-
нитрил хидрохлорид

А. (4-Бромтиофен-2-ил)метанол

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 123, част А, при използване на 4-бромтиофен-2-карбоксалдехид като изходен материал. Съединението от заглавието се получава като бистро масло.

EI MS. $[M]^+ = 192$.

Б. 5-Хидроксиметилтиофен-3-карбонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част В, при използване на (4-бромтиофен-2-ил)метанол като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 40 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бистро масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.80 (AB, 2H), 2.27 (bs, 1H). EI MS. $[M]^+ = 139$.

В. 5-Бромиметилтиофен-3-карбонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Г, при използване на 5-хидроксиметилтиофен-3-карбонитрил като изходен материал. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/хексан до 15 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.91 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.65 (s, 2H).

Г. [1-(4-Цианоттиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Е, при използване на 5-бромметилтиофен-3-карбонитрил вместо 4-бромметилтиофен-2-карбонитрил. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 40 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.62 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Д. 5-(3-Амино-2-оксопиролидин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Ж, при използване на [1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-ил] карбаминова киселина tert-бутилов естер като изходен материал. Съединението от заглавието се получава като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.72 (bs, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.10 (bs, 1H), 4.63 (AB, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

ПРИМЕР 125

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол

Към суспензия на 7-хидроксинафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол (10 g, 40.2 mmol) в 150 mL 2:1 вода/етанол се прибавя твърда натриева основа (1.79 g, 44.7 mmol) при

стайна температура. Сместа се разбърква до получаване на хомогенен разтвор и след това се прибавя диметилсулфат (4.23 mL, 44.7 mmol). Евентуално може да се получи утайка и сместа се разбърква в продължение на 16 часа. Суровата смес се концентрира под вакуум и остатъкът се разбърква в 100 mL абсолютен етанол като суспензия в продължение на 2 часа. Утайката се филтрува и суши. Твърдото вещество се нагрива при кипене на обратен хладник в 100 mL 95 %-ен етанол в продължение на 2 часа, оставя се да се охлади до стайна температура, филтрува се и се суши до получаване на 8.12 g от съединението от заглавието.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H).

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонилхлорид

Смес на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол (8.12 g, 31.1 mmol) в 80 mL тионилхлорид се нагрива при 80°C в продължение на 3 часа. Прибавят се няколко капки диметилформамид при енергично отделяне на мехури и сместа се нагрива още 1.5 часа. Сместа се оставя да се охлади до стайна температура и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с EtOAc и добре се промива с вода (2x), 1N солна киселина и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (5.2 g, 20.2 mmol) като бяло твърдо вещество.

^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). EI MS,

$[M]^+ = 256$.

В. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Към разтвор на 4-(3-амино-2-оксопирролидин-1-илметил) тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид (0.43 g, 1.8 mmol), получен както в Пример 122, в 10 mL метиленхлорид се прибавят 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид (0.51 g, 2 mmol) и триетил-амин (0.55 g, 5.4 mmol). След 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc и вода. Слоевете се разделят. Органичният слой се промива с 1N солна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието (0.50 g, 1.22 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.29 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Г. 4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид (0.3 g, 0.73 mmol) в 20 mL EtOAc: CH_2Cl_2 (2:1) при 0°C се пропуска да барботира газообразен хлороводород в продължение на 5 минути. След 5 часа разтворът се концентрира. Полученият остатък се разтваря в 20 mL метанол и се охлажда до 0°C.

През разтвора се пропуска да барботира газообразен амоняк в продължение на 5 минути. След това разтворът се нагрява до 50°C в продължение на 3 часа. След това разтворът се концентрира. Полученият суров материал се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.13 g, 0.23 mmol) като бяло твърдо вещество. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 8.33 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.31 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55. FAB MS, [M+H]⁺ = 458. Елементен анализ с 1 mmol вода и 1.5 mmol излишък от TFA: изчислено C=45.64 %, H=4.07 %, N=8.87 %; намерено C=45.88 %, H=3.97 %, N=9.12 %.

ПРИМЕР 126

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксаимидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид (2.36 g, 5.35 mmol), получен, както е описано в Пример 125, част В, в 16 mL DMF се прибавят MeI (1.14 g, 8.03 mmol) и калиев карбонат (1.11 g, 8.03 mmol). След 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc и вода. Слоеве се разделят. Органични-

ят слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 15 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавието (2.30 g, 5.05 mmol) като бяло твърдо вещество. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуор-ацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-циано-тиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.24 (bs, 2H), 8.97 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473$. Елементен анализ с 1.5 mmol вода: изчислено C=46.98 %, H=4.60 %, N=9.13 %; намерено C=46.86 %, H=3.97 %, N=4.29 %.

ПРИМЕР 127

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид
трифлуорацетат

А. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино] оцетна киселина
tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава както в Пример 126, част А, при използване на tert-бутилбромацетат вместо MeI до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.22 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Б. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино] оцетна киселина

Към разтвор на 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино] оцетна киселина tert-бутилов естер (0.40 g, 0.72 mmol) в 15 ml метиленхлорид се прибавят 5 mL TFA. След 2 часа разтворът се концентрира до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

В. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид

Към разтвор на 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино] оцетна киселина (0.40 g, 0.80 mmol) в 6 ml тетраhydroфуран при -15°C се прибавят триетиламин (0.10 g, 0.96 mmol) и етилхлорформнат (0.09 g, 0.84 mmol). Разтворът се разбърква в продължение на 1 час. След това се прибавя амониев хидроокис (0.07 mL, 0.90 mmol) и разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. След 16 часа разтворът се разрежда с EtOAc. Разтворът се промива с 1N солна киселина, наситен разтвор на натриев бикарбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Съединението от заглавието (0.28 g, 0.56 mmol) се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 4.51 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (AB, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (m, 2H).

Г. 2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил](7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.23 (bs, 2H), 8.91 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (AB, 12H), 3.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516$.

ПРИМЕР 128

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-циано-тиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид

Съединението от заглавието се получава както в Пример 126, част А, при използване на бензилбромид вместо MeI до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.23 (m, 8H), 4.52 (m, 3H), 4.36 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (dd, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-циано-тиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на

продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (m, 6H), 4.71 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.24 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549$.

Елементен анализ: изчислено C=54.37 %, H=4.41 %, N=8.45 %; намерено C=53.80 %, H=4.45 %, N=8.11 %.

ПРИМЕР 129

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфониламино)-2-оксопиролдин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава както в Пример 125, част В, при използване на 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид до получаване на съединението от заглавието като бяла пена. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 5.69 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).

Б. 4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил-амино)-2-оксопиролдин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-

(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.87 (bs, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 4.31 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 483.

ПРИМЕР 130

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-3-карбоксаимидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава както в Пример 125, част В, при използване на 5-(3-амино-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-3-карбонитрил хидрохлорид, получен, както е описано в Пример 124 вместо 4-(3-амино-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

FAB MS, [M+H]⁺ = 442.

Б. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава както в Пример 126, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 15 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.58 (AB, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

В. 5-[3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил]тиофен-3-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.88 (bs, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H).

7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 473$. Елементен анализ с 0.75 mmol вода: изчислено C=50.57 %, H=5.11 %, N=10.72 %, Cl=6.78 %; намерено C=50.52 %, H=4.96 %, N=10.46 %, Cl=6.91 %.

ПРИМЕР 131

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

A. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил] бензиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 129, част А, вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид и бензилбромид вместо MeI. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.88 (AB, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.38 (AB, 2H), 4.22 (AB, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензил-амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.82 (t, 1H), 4.62 (AB, 1H), 4.25 (AB, 2H), 4.20 (AB, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 573. Елементен анализ: изчислено C=48.94 %, H=3.81 %, N=8.15 %; намерено C=48.60 %, H=3.71 %, N=7.90 %.

ПРИМЕР 132

4-{3-(S)-[(Метансулфонил)-(3-фенилпропил)амино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. Метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 125, част В, при използване на метансулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид, до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.10

(bs, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

Б. Метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-фенилпропил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид и фенетилбромид вместо MeI, до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 4.52 (AB, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.26 (AB, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

В. 4-{3-(S)-[(Метансулфонил)-(3-фенилпропил)амино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

Метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(3-фенилпропил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.55

(t, 1H), 4.40 (AB, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.91 (m, 3H). FAB MS, $[M+H]^+ = 435$.

ПРИМЕР 133

4-{3-(S)-[(Метансулфонил)-(нафталин-2-ил)амино]-2-оксо-пиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. Метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(нафталин-2-ил)амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид, получен, както е описано в Пример 132, част А вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид и 2-нафтилбромид вместо MeI до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.79 (m, 4H), 7.50 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

Б. 4-{3-(S)-[(Метансулфонил)-(нафталин-2-ил)амино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

Метансулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(нафталин-2-ил)амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC, при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80

% CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 7.86 (m, 5H), 7.49 (m, 4H), 4.70 (m, 2H), 4.36 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 457.

ПРИМЕР 134

4-{3-(S)-[(4,5-Дихлортиофен-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксаимид
трифлуорацетат

А. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 125, част В, при използване на 4,5-дихлортиофен-2-сулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (m, 2H).

Б. 4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]бензиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на 4,5-дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова

киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил] амид и бензилбромид вместо MeI, до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 4.56 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 2H).

В. 4-{3-(S)-[(4,5-Дихлортиофен-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

4,5-Дихлортиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при смилане с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.89 (m, 4H), 7.81 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (AB, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543$. Елементарен анализ: изчислено C=42.01 %, H=3.22 %, N=8.52 %; намерено C=41.73 %, H=3.23 %, N=8.29 %.

ПРИМЕР 135

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина
[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метил-
амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]бензиламид вместо 7-метокси-нафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил] амид до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.79 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 4.87 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)-
метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-
карбоксамидин трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.85 (bs, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.92 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497$.

ПРИМЕР 136

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетил-ацетамид трифлуорацетат

А. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 127, част В, при използване на фенетиламин вместо амониев хидроокис. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (m, 6H), 4.47 (AB, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (AB, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.28 (m, 1H).

В. 2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.99 (bs, 2H),

8.41 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). FAB MS. $[M+H]^+ = 620$.

ПРИМЕР 137

2-[[1-(5-Карбамимидонитрофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино]-N-фенетил-ацетамид трифлуорацетат

A. 2-[[1-(5-Цианоттиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино]оцетна киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А при използване на tert-бутилброманетат вместо MeI до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.89 (AB, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

B. 2-[[1-(5-Цианоттиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино]оцетна киселина

Към разтвор на 2-[[1-(5-цианоттиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино]оцетна киселина tert-бутилов естер (0.40 g, 0.72 mmol) в 15 mL CH_2Cl_2 се прибавят 5 mL TFA. След 2 часа разтворът се концентрира до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81

(s, 1H). 4.80 (t, 1H). 4.32 (AB, 2H). 3.88 (AB, 2H). 3.19 (m, 2H). 2.22 (m, 1H). 2.08 (m, 1H).

В. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 127, част Р при използване на 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино] оцетна киселина вместо 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина и фенетилзамин вместо амониев хидрооксид. Съединението от заглавието се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.50 (m, 3H). 7.25 (m, 5H). 4.45 (AB, 2H). 4.40 (t, 1H). 3.86 (AB, 2H). 3.39 (m, 1H). 3.22 (m, 1H). 2.42 (m, 1H). 2.22 (m, 1H).

Г. 2-[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H). 9.11 (bs, 2H). 8.56 (m, 1H). 7.92 (s, 1H). 7.89 (s, 1H). 7.78 (s, 1H). 7.26

(m, 4H), 4.79 (t, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.89 (AB, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 600$.

Елементен анализ: изчислено C=41.50 %, H=3.48 %, N=9.68 %; намерено C=41.48 %, H=3.21 %, N=8.68 %.

ПРИМЕР 138

2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-бензил-ацетамид трифлуорацетат

A. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-бензилацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 127, част В, при използване на бензиламин вместо амониев хидроокис. Съединението от заглавието се получава като бяла пяна.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (m, 9H), 4.40 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (AB, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.31 (m, 2H).

B. 2-[[1-(5-Карбамимидоилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-бензилацетамид трифлуорацетат

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-бензилацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 %

TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 4.82 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606$.

ПРИМЕР 139

2-[[1-(4-Карбамимидонилтиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-ацетамид трифлуорацетат

A. 2-[[1-(4-Цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид и tert-бутилбромацетат вместо MeI до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

Б. 2-[[1-(4-Цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 127, част Б, при използване на 2-[[1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина *tert*-бутилов естер. FAB MS, $[M+H]^+ = 500$.

В. 2-[[1-(4-Цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 127, част В, при използване на 2-[[1-(4-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина вместо 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина. Съединението от заглавието се получава като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.80 (m, 5H), 7.28 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (AB, 2H), 3.36 (AB, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).

Г. 2-[[1-(4-Карбамимидоилтиофен-2-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-ацетамид трифлуорацетат

2-[[1-(4-Карбамимидоилтиофен-2-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-бензилацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ и подходящите фракции на

продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.11 (bs, 4H), 8.48 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.53 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 516.

Елементарен анализ за 1.75 мол вода: изчислено C=47.34 %,

H=5.10 %, N=12.00 %, Cl=6.03 %; намерено C=47.30 %, H=4.82 %, N=11.75 %, Cl=6.02 %.

ПРИМЕР 140

2-[1-[1-(4-Карбаминидонитрофен-2-илметил)-2-оксепирролидин-3-(S)-ил]-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)амино]-оцетна киселина метилов естер

Δ. 2-[1-[1-(5-Цианотифен-3-илметил)-2-оксепирролидин-3-(S)-ил]-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)амино] оцетна киселина метилов естер

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част 3, при използване на 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонове киселина [1-(5-цианотифен-3-илметил)-2-оксепирролидин-3-(S)-ил]амид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонове киселина [1-(5-цианотифен-3-илметил)-2-оксепирролидин-3-(S)-ил]амид и метилброманетат вместо MeI до получаване на съединението от заглавието като бяла пена.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (m, 1H).

Б. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-[5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)амино]-оцетна киселина метилов естер

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-[5-хлор-3-метилбензо-[b]тиофен-2-сулфонил)амино] оцетна киселина метилов естер се превръща в съединението от параграфа, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O до 80 % CH₃CN/H₂O и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от параграфа като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.30 (AB, 2H), 4.01 (AB, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.07 (m, 1H). FAB MS. [M+H]⁺ = 555.

ПРИМЕР 141

4-[(2-(S)-[1-(7-Аминонафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил)тиофен-2-карбоксамидин бистрифлороацетат

А. N-CH₂-7-аминонафталин-2-сулфонове киселина, натриева сол

Към суспензия на 7-аминонафталин-2-сулфонове киселина, натриева сол (10.1 g, 41.2 mmol) в 200 mL вода се прибавя твърда NaOH (3.29 g, 82.4 mmol) при стайна температура. Сместа се разбърква в продължение на 1 час и след това се прибавя бензилхлорформиат (11.8 mL, 82.4 mmol). След 30 минути се образува утайка и получената смес се разбърква в продъл-

жение на 18 часа. Суровата смес се концентрира под вакуум и остатъкът се разбърква в 100 mL абсолютен EtOH като суспензия в продължение на 2 часа. Утайката се филтрува и суши. Твърдото вещество се нагрива в 100 mL 95 % EtOH при кипене на обратен хладник в продължение на 2 часа, оставя се да се охлади до стайна температура, филтрува се и се суши до получаване на 15.4 g от съединението от заглавието.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.18 (s, 2H).

Б. N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонилхлорид

N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол (15.4 g, 40.7 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от хексан до 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (5 g, 13.3 mmol) като бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.21 (s, 2H).

В. N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 4-(3-(S)-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 125, част В, при използване на N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства по-

средством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 7H), 6.05 (d, 1H), 5.20 (AB, 2H), 4.35 (AB, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Г. N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]бензиламид

N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.56 g, 1.01 mmol) се разтваря в 10 mL DMF и се охлажда до 0°C. Прибавя се натриев хидрид (42 mg 60 %-на дисперсия в минерално масло, 1.06 mmol) и разтворът се разбърква в продължение на 20 минути. Към сместа се прибавя бензилбромид (0.18 g, 1.06 mmol). Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 20 минути и след това при стайна температура в продължение на 1.5 часа. Разтворът се излива в делителна фуния и се разрежда със 100 mL EtOAc. Органичният слой се промива с вода, 1N солна киселина и наситен разтвор на натриев хлорид, след това се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 50 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието (0.34 g, 0.53 mmol) като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (m, 8H), 7.25 (m, 5H), 5.19 (AB, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.39 (AB, 2H), 4.34 (AB, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

(d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.25 (m, 5H), 5.19 (AB, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.39 (AB, 2H), 4.34 (AB, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

Д. 4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сулфонил)бензиламино]}-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат

N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфенова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.04 (bs, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.29 (AB, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+=534$. Елементарен анализ с 0.4 mol вода: изчислено C=48.42 %, H=3.91 %, N=9.11 %; намерено C=48.42 %, H=4.06 %, N=9.11 %.

ПРИМЕР 142

4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сулфонил)метиламино]}-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат

А. N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфенова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава от N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример 141, част Г, при използване на метилйодид вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 5.24 (AB, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Е. 4-{3-(S)-[1-(7-Аминонафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат

N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.01 (bs, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS. [M+H]⁺ = 458. Елементарен анализ: изчислено C=43.80 %, H=3.68 %, N=10.21 %; намерено C=43.40 %, H=3.75 %, N=10.00 %.

ПРИМЕР 143

2-[[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-аминонафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид
бистрифлуорацетат

A. 2-[[[1-(5-Цианотифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонил)амино]оцетна
киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава от N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфоновата киселина [1-(5-цианотифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример 141, част B при използване на tert-бутилбромацетат вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.45 (m, 7H), 7.01 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.92 (AB, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

B. 2-[[[1-(5-Цианотифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонил]амино]оцетна
киселина

2-[[[1-(5-Цианотифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонил]амино]оцетна киселина tert-бутилов естер се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 127, част B. Продуктите се превръщат в азеотроп с толуен/CH₂Cl₂ до получаване на бяла

пiana, която се използва директно в следващия етап.

FAB MS, $[M+H]^+ = 619$.

В. 2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид

Съединението от заглавното се получава, както е описано в Пример 127, част В, при използване на 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина вместо 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинат-талин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография, при елуиране с 2 % MeOH/50 % EtOAc/CH₂Cl₂, до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 6H), 5.63 (bs, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.77 (AB, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.21 (m, 1H).

Г. 2-[[1-(5-Карбамилиндолтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-аминонафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид бистрифлуоразетат

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид се превръща в съединението от заглавното, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 30 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от

заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.64 (AB, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.97 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 501$.

ПРИМЕР 144

4-[3-(S)-(6-амино-5-хлор-2-сулфониламино)-2-оксо-пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. N-Cbz-6-аминонафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 141, част А, при използване на 6-аминонафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол вместо 7-аминонафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол. Суровият продукт се изолмира от 95 %-ен етанол.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.06 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.19 (s, 2H).

Б. N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонилхлорид и N-Cbz-6-аминонафталин-2-сулфонилхлорид

N-Cbz-6-аминонафталин-2-сулфонова киселина, натриева сол се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография с градиент от 10 % EtOAc/хексан до получаване на N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сул-

фонилхлорид като основен компонент под формата на бежово твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.71 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.21 (s, 2H). EI MS. $[\text{M}]^+ = 409$.

Изолира се също и N-Cbz-6-аминонафталин-2-сулфонилхлорид като компонент в много малко количество под формата на твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.20 (s, 2H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376$.

В. N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонова киселина
[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавното се получава от 4-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 125, част В, при използване на N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се концентрира от EtOAc до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.61 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.39 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.42 (AB, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

Г. 4-[3-(S)-(6-Амино-5-хлор-2-сулфониламино)-2-оксо-
пиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонова киселина
 [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ до 60 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 4.34 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$. Елементарен анализ с 1.3 mol вода: изчислено C=42.20 %, H=3.73 %, N=11.13 %; измерено C=42.20 %, H=3.36 %, N=10.70 %.

ПРИМЕР 145

4-((2-(S)-[(6-амино-5-хлор-нафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

A. N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфоновата киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламин

Съединението от заглавието се получава от N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфоновата киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример 141, част Г, при използване на метилйодид вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 25 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от

заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[(6-Амино-5-хлор-нафталин-2-сулфонил)метил-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

N-Chz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.36 (AB, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$. Елементарен анализ с 1.3 mol вода: изчислено C=43.89 %, H=4.10 %, N=11.13 %; намерено C=43.90 %, H=3.71 %, N=10.62 %.

ПРИМЕР 146

2-[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]-(6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат

А. 2-[[1-(5-Цианотрифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавното се получава от N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотрифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример 141, част Г, при използване на tert-бутилбромацетат вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 5 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавното като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) с параметри: δ 8.63-8.40 (m, 2H), 8.30-7.75 (m, 3H), 7.60-7.30 (m, 5H), 7.28-7.12 (m, 2H), 5.31-5.08 (m, 2H), 4.80-2.62 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Б. 2-[[1-(5-Цианотрифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина

2-[[1-(5-Цианотрифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина tert-бутилов естер се превръща в съединението от заглавното, както е описано в Пример 127, част Б. Продуктът се превръща в ацетат с толуол до получаване на чиста, която се използва директно в следващия етап.

В. 2-[[1-(5-Цианотрифен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид

Съединението от заглавното се получава, както е описано

в Пример 127, част В, при използване на 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина вместо 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 50 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 2 % MeOH/50 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.63 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 5.37 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.78 (AB, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (m, 1H).

Г. 2-[[1-(5-Карбаминометилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид бистрифлуороацетат

2-[[1-(5-Цианотиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(N-Cbz-6-амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 60 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 8.95 (bs, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.28 (bs, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.34 (AB, 2H), 3.62 (AB, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.07 (m,

1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+$ = 615.

ПРИМЕР 147

4-[3-(S)-(6-Аминонафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин дихидрохлорид

А. N-Cbz-6-аминонафталин-2-сульфенова киселина [1-(5-цианотфофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава от 4-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид, както е описано в Пример 125, част В, при използване на N-Cbz-6-аминонафталин-2-сульфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сульфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (m, 7H), 5.98 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

Б. 4-[3-(S)-(6-Аминонафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин дихидрохлорид

N-Cbz-6-аминонафталин-2-сульфенова киселина [1-(5-цианотфофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O до 80 % CH₃CN/H₂O и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло

твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 8.99 (bs, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, 3H), 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.53 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 444$.

ПРИМЕР 148

5-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавното се получава, както е описано в Пример 125, част В, при използване на 5-(3-амино-2-оксо-пиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид, получен, както е описано в Пример 123, вместо 4-(3-амино-2-оксо-пиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.44 (bs, 1H), 4.59 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Б. 5-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксо-пиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина [1-(5-цианотио-

фен-3-изметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.76 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=459$.

ПРИМЕР 149

5-[3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-изметил]тиофен-2-карбоксаимидин трифлуоретат

3. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-изметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-изметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 148, част А, вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-изметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.60 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

Б. 5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавното, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.20 (bs, 2H), 8.82 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.61 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 473.

ПРИМЕР 150

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид

Съединението от заглавното се получава, както е описано в Пример 126, част А, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, получен, както е описано в Пример 148, част А вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-

цианотниофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид и бензилбромид вместо метилиодид.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 4.55 (m, 4H), 4.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.96 (m, 1H).

Б. 5-(3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)бензиламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидни трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонове киселина [1-(5-цианотниофен-2-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид се превръща в едниненето от заглавното, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и поднадящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на едниненето от заглавното като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 549$.

ПРИМЕР 151

[Амино-(4-{3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонил) метиламино}-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-2-ил)метиле] карбаминнова киселина метилов естер трифлуорацетат

А. [Амино-(4-{3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино}-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-2-ил)метилсн] карбаминова киселина метилсн естер трифлуорацетат

Към разтвор на 4-{3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино}-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат (0.7 г, 1.20 mmol) в 12 mL CH_2Cl_2 и 1 mL DMF при 0°C се прибавят N-метилпиперидин (0.42 г, 4.2 mmol) и метилхлорформнат (0.12 г, 1.26 mmol). След 0.5 часа разтворът се разрежда с EtOAc. Органичният слой се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от запознато като бяло твърдо вещество. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.58 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.32 (AB, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$. Елементарен анализ с 1.75 mmol вода: изчислено C=46.22 %, H=4.54 %, N=8.29 %; намерено C=46.00 %, H=4.02 %, N=7.93 %.

ПРИМЕР 152

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-N-хидроксикарбоксамидин трифлуорацетат

A. 4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-N-хидроксикарбоксамидин трифлуорацетат

Към разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил] метиламид (0.48 g, 1.54 mmol) в 10 mL EtOH се прибавят хидроксикамин хидрохлорид (0.11 g, 1.54 mmol) и триетиламин (0.25 g, 2.5 mmol). Разтворът се нагрява до кипене. След 1 час разтворът се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и водещите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавие като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.75 (bs, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.93 (m, 1H). FAB MS. [M+H]⁺ = 489. Елементарен анализ с 1.75 mmol вода: изчислено C=45.64 %, H=4.53 %, N=8.84 %; намерено C=45.33 %, H=4.05 %, N=8.36 %.

ПРИМЕР 153

4-(3-(S)-Амино-2-оксопиролдин-1-илметил)пиридин-2-карбокнитрил трифлуорацетат

A. 2-Циано-4-[[[(tert-бутилдиметиламил)окан]метил]пиридин

Съединението от заглавие се получава съгласно методика, описана в J.Heterocyclic Chem. 30, 631 (1993). Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография

при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/хексан до 20 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавното като жълто масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

Б. 2-Циано-4-(хидроксиметил)пиридин

Разтвор на 2-циано-4-[[*(tert*-бутилдиметилсилил)оксид]метил] пиридин (10.1 g, 40.5 mmol) в 200 mL безводен метанол се разбърква над 12 g Dowex-50W-H⁺ йонообменна смола (предварително измита с метанол) в продължение на 18 часа. След това сместа се филтрува и се промива два пъти с метанол. Филтратите се събират и се концентрират под вакуум. Суровият остатък се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 50 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавното (4.82 g, 35.9 mmol) като масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.70 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.37 (d, 2H), 2.31 (bs, 1H).

Б. 2-Циано-4-(бромметил)пиридин

Към разтвор на трифенилфосфин (11.3 g, 43.1 mmol) в 280 mL CH_2Cl_2 при 0°C на капки се прибавя бром (6.88 g, 43.1 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 30 минути при 0°C. След това се прибавя 2-циано-4-(хидроксиметил)пиридин (4.82 g, 35.9 mmol) и получената смес се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Реакционната смес се разрежда с CH_2Cl_2 и се промива два пъти с вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране

с градиент от 20 % EtOAc/хексан до 30 % EtOAc/хексан до получаване на съединението от заглавието (6.40 g, 32.5 mmol) като масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.75 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.49 (s, 2H).

Г. [1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиридин-3-(S)-ил]карбаминова киселина tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава от (2-оксопиридин-3-(S)-ил)карбаминова киселина tert-бутилов естер, както е описано в Пример 122, част Е при използване на 2-циано-4-(бромметил)пиридин вместо 4-бромметилтнфен-2-карбонитрил. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 50 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.69 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.57 (AB, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

Д. 4-(3-(S)-Амино-2-оксопиридин-1-илметил)пиридин-2-карбонитрил трифлуорацетат

Към разтвор на [1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиридин-3-(S)-ил]карбаминова киселина tert-бутилов естер (3.34 g, 10.6 mmol) в 50 mL CH_2Cl_2 се прибавят 5 mL TFA. Реакционната смес се разбърква в продължение на 18 часа и след това се концентрира до получаване на съединението от заглавието (3.40 g, 10.3 mmol) като бяла пена.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.90 (d, 1H), 7.70 (bs, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.78 (AB, 2H), 3.35 (m, 1H),

2.55 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

ПРИМЕР 154

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксо-пиролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

A. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-пиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавното се получава, както е описано в Пример 125, част B, при използване на 4-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил]пиридин-2-карбонитрил трифлуорацетат вместо 4-(3-(S)-амино-2-оксопиролидин-1-илметил]тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 50 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

Сероводород газ се пропуска да барботира в продължение на 5 минути през разтвор на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.22 g, 0.50 mmol) в 10 mL 10:1 смес на пиридин/триетиламин. След разбъркване на бледозеления разтвор в продължение на 18 часа, реакционната смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с ацетон и се концентрира до

получаване на суров тироамид. Към разтвор на тироамида в 10 mL ацетон се прибавя йодметан (1 mL, 16 mmol). Получената смес се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 1 час, оставя се да се охлади до стайна температура и се концентрира под вакуум до получаване на суров тионимидат хидро-йодид. Към разтвор на тионимидат хидро-йодида в 10 mL метанол се прибавя амониев ацетат (0.15 g, 1.9 mmol). Получената смес се нагрява при кипене на обратен хладник в продължение на 2 часа, оставя се да се охлади до стайна температура и се разбърква в продължение на една нощ. Получената смес се концентрира под вакуум до получаване на сурова амидинова сол. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 15 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието (0.10 g, 0.18 mmol) като бяло аморфно твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.51 (bs, 2H), 9.40 (bs, 2H), 8.73 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 454.

ПРИМЕР 155

4-[3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидни трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-пиридин-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]бензиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано

в Пример 141, част Г при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид вместо N-Cbz-7-аминонафталин-2-сулфонова киселина [1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от CH_2Cl_2 до 3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ до получаване на съединението от заглавieto като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (m, 7H), 4.47 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[1-(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)бензил-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]бензиламид се превръща в съединението от заглавieto, както е описано в Пример 154, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 30 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавieto като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.50 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 4.84 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.42 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$.

ПРИМЕР 156

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-
2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин
трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-
пиридин-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 141, част Г, при използване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотифен-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид и метилйодид вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 20 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 40 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.65 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин
трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотифен-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 154, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на

продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.54 (bs, 2H), 9.31 (bs, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$.

ПРИМЕР 157

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

A. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфоновата киселина
[1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 125, част B, при използване на 4-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил]пиридин-2-карбонитрил трифлуорацетат вместо 4-(3-(S)-амино-2-оксопирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид и 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонилхлорид вместо 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид. Суровият продукт се пречиства посредством коловна хроматография при елуиране с градиент от 25 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 50 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

Б. 4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил-амино)]-2-оксопиролдин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 154, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.51 (bs, 2H), 9.42 (bs, 2H), 8.78 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).
 FAB MS, [M+H]⁺ = 478. Елементарен анализ с 1.4 mol вода: изчислено C=42.81 %, H=3.89 %, N=11.35 %; намерено C=42.82 %, H=3.30 %, N=10.84 %.

ПРИМЕР 158

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопиролдин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил] метиламид

Съединението от заглавието се получава от 5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-

4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример 141, част Г, при използване на метилйодид вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

Б. 4-{3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил) метиламино}-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]метил-амид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 154, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.52 (bs, 2H), 9.34 (bs, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.03 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 493.

ПРИМЕР 159

2-[[1-(2-Карбамимидаилпиридин-4-илметил)-2-оксо-
пиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино}
ацетамид трифлуорацетат

А. 2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-
(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина
tert-бутилов естер

Съединението от заглавието се получава от 7-метокси-
нафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-4-илме-
тил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример
141, част Г, при използване на tert-бутилбромацетат вместо
бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством ко-
лонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/
CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от
заглавието като твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90
(d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d,
1H), 7.29 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.49 (AB,
2H), 3.99 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.63 (m,
1H), 2.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Б. 2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-
(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина

2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-
(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина
tert-бутилов естер се превръща в съединението от заглавието,
както е описано в Пример 127, част Б. Продуктите се превръ-
щат в азеотроп с толуен до получаване на бяла пана.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.61 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.39

(s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.59 (AB, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.31 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 495$.

В. 2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 127, част В, при използване на 2-[[1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина вместо 2-[[1-(5-цианотиофен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина. Суровият продукт се концентрира от EtOAc до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.73 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.45 (bs, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.57 (AB, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (AB, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.42 (m, 1H).

Г. 2-[[1-(2-Карбамимидопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид трифлуоранетат

2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 154, част Б. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на

продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.52 (bs, 2H), 9.33 (bs, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (AB, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.11 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511$.

ПРИМЕР 160

2-[[1-(2-Карбамимидопиридин-4-илметил)-2-оксо-пиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

A. 2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетил-ацетамид

Съединението от заглавното се получава, както е описано в Пример 127, част B, при използване на 2-[[1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина вместо 2-[[1-(5-цианотифен-3-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]оцетна киселина и фенетиламин вместо амониев хидроксид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 50 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до 2 % MeOH/50 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавното като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.70 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (m, 7H), 7.11 (d, 1H), 4.55 (AB, 2H), 4.31 (bs, 1H), 3.94 (m,

1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (AB, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

Б. 2-[[1-(2-Карбамимидоилпиридин-4-илметил)-2-оксо-пиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат

2-[[1-(2-Цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетил-ацетамид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 154, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/H₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.52 (bs, 2H), 9.37 (bs, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 4.51 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (AB, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 615.

ПРИМЕР 161

4-[3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил]пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-пиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]тиофен-3-ил-метиламид

Съединението от заглавието се получава от 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид, както е описано в Пример 141, част Г, при използване на 3-бромметилтиофен вместо бензилбромид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 10 % EtOAc/CH₂Cl₂ до 25 % EtOAc/CH₂Cl₂ до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.65 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.45 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

Е. 4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-илметиламино]-2-оксопиролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорометат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианопиридин-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]тиофен-3-илметиламид се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 154, част В. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % CH₃CN/Н₂O (0.1 % TFA) до 80 % CH₃CN/Н₂O (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.43 (bs, 2H), 9.17 (bs, 2H), 8.66 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.77 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 550.

ПРИМЕР 162

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]тиофен-3-ил-метиламид

Съединението от заглавието се получава от 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]амид (0.51 g, 1.16 mmol), както е описано в Пример 126, част А при използване на 3-бромметилтиофен вместо метилйодид. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 60 % EtOAc/хексан до получаване на 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]тиофен-3-ил-метиламид (0.18 g, 0.33 mmol) като бяло твърдо вещество.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.13 (s, 4H), 7.05 (d, 1H), 4.2-4.6 (2AB, 4H), 4.44 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 538$.

Б. 4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-цианотиофен-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]тиофен-3-ил-метиламид (0.18 g, 0.33 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият

продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 25 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.083 g, 0.12 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.43 (2AB, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 555$. Елементарен анализ с 1 mol вода: изчислено C=48.97 %, H=4.26 %, N=8.16 %; намерено C=48.80 %, H=4.34 %, N=7.88 %.

ПРИМЕР 163

4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонил)-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

Δ. 4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонил)-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбонитрил

4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонил)-амино]-2-оксопиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбонитрил се получава, както е описано в Пример 125, част В, от 4-(3-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)тиофен-2-карбонитрил хидрохлорид (0.36 g, 1.4 mmol) и 4-(6-нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонилхлорид (0.63 g, 1.8 mmol) и третиламин (0.57 g, 5.7 mmol). След 18 часа разтворът се разрежда с CH_2Cl_2 и 0.5N солна киселина. Слойовете се разделят; органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се разпрашава в етер до получаване на съединението от заглавието (0.72 g, 1.35 mmol) като бяла пена.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.03 (d, 1H), 7.91 (две d, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.42 (AB, 2H), 4.11 (t, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533: 535$.

Б. 4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонил)-амино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат

4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокси)бензенсулфонил)-амино]-2-оксопиролидин-1-илметил}тиофен-2-карбонитрил (0.408 g, 0.75 mmol) се превръща в съединението от заглавие, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавие като бяло твърдо вещество (0.22 g, 0.23 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.04 (d, 1H), 7.92 (две d, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.46 (AB, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.85 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550: 552$.

ПРИМЕР 164

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил}фуран-2-карбоксамидин трифлуорацетат

А. 5-Бромметилфуран-2-карбонитрил

5-Хидроксиметилфуран-2-карбонитрил (1.12 g, 9.1 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (75 mL), третира се с трифенилфосфин (2.9 g, 11.06 mmol), тетрабромметан (3.78 g, 11.4

mmol) и се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Стандартната обработка води до получаване на съединението от заглавието (1.45 g, 7.8 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.04 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.43 (s, 2H).

Е. 5-(3-Амино-2-оксо-пиролидин-1-илметил)фуран-2-карбонитрил хидрохлорид

Разтвор на (2-оксопиролидин-3-(S)-ил)карбаминова киселина *tert*-бутилов естер (1.56 g, 7.8 mmol) в 80 mL THF:DMF (5:1) се обработва с 5-бромметилфуран-2-карбонитрил (3.23 g, 16 mmol) и натриев хидрид (60 %) (0.32 g, 3 mmol), както е описано в Пример 122, част Е. След прибавянето разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. След 5 часа разтворът се фиксира чрез прибавяне на наситен разтвор на амониев хлорид. Разтворът се разрежда с EtOAc и се промива с вода (3x) и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с градиент от 40 % EtOAc/хексан до 80 % EtOAc/хексан до получаване на [1-(5-цианофуран-2-илметил)-2-оксо-пиролидин-3-ил]карбаминова киселина *tert*-бутилов естер (2.38 g, 7.8 mmol) като бяло твърдо вещество. Част от този материал (1.28 g, 4.2 mmol) се обработва, както е описано в Пример 122, част Ж, до получаване на съединението от заглавието (1.1 g, 4.55 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.73 (bs, 3H), 7.45 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.98 (m, 1H). EI MS, M^+ = 205.

В. 7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-фуран-5-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-фуран-5-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид се получава, както е описано в Пример 125, част В, от 5-(3-амино-2-оксопиролдин-1-илметил)фуран-2-карбонитрил хидрохлорид (1.1 г, 4.55 mmol) и 7-метоксинафталин-2-сулфонилхлорид (1.52 г, 5.9 mmol). След 16 часа разтворът се разрежда с CH_2Cl_2 . Органичният слой се промива с 0.5N солна киселина, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства посредством колонна хроматография при елуиране с 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 до получаване на съединението от заглавнето (0.83 г, 2.07 mmol) като бяло твърдо вещество.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.08 (m, 1H). EI MS, M^+ = 425.

Г. 5-(3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)]-2-оксопиролдин-1-илметил)фуран-2-карбоксамидин трифлуорацетат

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина [1-(2-циано-фуран-5-илметил)-2-оксопиролдин-3-(S)-ил]амид (0.355 г, 0.83 mmol) се превръща, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при елуиране с градиент от 10 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавнето като бяло твърдо вещество (0.365 г, 0.625 mmol).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, 1H),

7.87 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+ = 443$. Елементарен анализ с 1.5 mol вода: изчислено C=47.34 %, H=4.49 %, N=9.61 %; намерено C=47.25 %, H=4.05 %, N=9.13 %.

ПРИМЕР 165

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фуран-2-карбоксамидин трифлуорацетат

A. 4-Хидроксиметилфуран-2-карбонитрил

Разтвор на фуран-3-илметанол (9.68 g, 98.7 mmol) в тетраhydroфуран (150 mL) при -78°C се обработва с n-бутиллитий (65 mL 1.6M разтвор) в продължение на 1 час и след това с s-бутиллитий (86 mL 1.3M разтвор) в продължение на 4 часа. Прибавя се разтвор на йод (29 g, 114 mmol) в тетраhydroфуран (250 mL) и разтворът бавно се загрява до стайна температура. След разбъркване в продължение на една нощ реакционната смес се разрежда с етер, промива се с разсол, суши се (MgSO_4) и се концентрира. Хроматографското пречистване (30 % етилацетат/хексан) води до получаване на съединението от заглавното като тъмночервено масло (13.7 g, 61.2 mmol), замърсено с фуран-3-илметанол. Този материал се обработва, както е описано в Пример 122, част B; суровият продукт се хроматографира с етилацетат/хексан (30-40 %) до получаване на чисто съединение от заглавното (1.25 g, 10.1 mmol). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.56 (s, 2H). EI MS, $M^+ = 123$.

Б. 3-Бромметилфуран-5-карбонитрил

Съединението от заглавието се получава, както е описано в Пример 122, част Г, с тази разлика, че 4-хидроксиметилтио-фен-2-карбонитрил се замества с 4-хидроксиметилфуран-2-карбонитрил (1.24 g, 10.1 mmol): добив: (0.78 g, 3.9 mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.30 (s, 2H). EI MS, M^+ = 185/187.

Б. 3-(3-Амино-2-оксопиролidin-1-илметил)фуран-2-карбонитрил

Разтвор на (2-оксопиролidin-3-(S)-ил)карбаминаова киселина *tert*-бутилов естер (0.78 g, 3.9 mmol) в 40 mL THF:DMF (5:1) се обработва с 3-бромметилфуран-5-карбонитрил (0.73 g, 3.9 mmol) и натриев хидрид (60 %) (0.10 g, 4.2 mmol), както е описано в Пример 122, част Е. След прибавянето разтворът се оставя да се стопли до стайна температура. Стандартната обработка, последвана от хроматография (5-10 % MeOH/ CH_2Cl_2) води до получаване на [1-(2-цианофуран-4-илметил)-2-оксопиролidin-3-ил]карбаминаова киселина *tert*-бутилов естер (1.05 g, 7.8 mmol) като бяло твърдо вещество. Този материал се обработва с триметилсилилфторид (0.844 g, 4.22 mmol) и се превръща в свободна база със смола Amberlite (OH) до получаване на съединението от заглавието (0.926 g, 4.51 mmol).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.36 (AB, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

Г. 5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина [1-(2-цианофуран-4-илметил)-2-оксопиролidin-3-(S)-ил]амид

Съединението от заглавието (0.25 g, 0.56 mmol) се полу-

чава, както е описано в Пример 125, част В, при използване на 5-хлор-3-метилбензо[*b*]тиофен-2-сулфонилхлорид (0.39 g, 1.39 mmol) и 3-(3-амино-2-оксопиролидин-1-илметил)фуран-2-карбонитрил (0.25 g, 1.22 mmol).

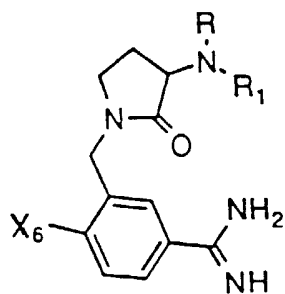
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Д. 4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[*b*]тиофен-2-сулфонил-амино)-2-оксопиролидин-1-илметил]фуран-2-карбоксамидин трифлуорацетат

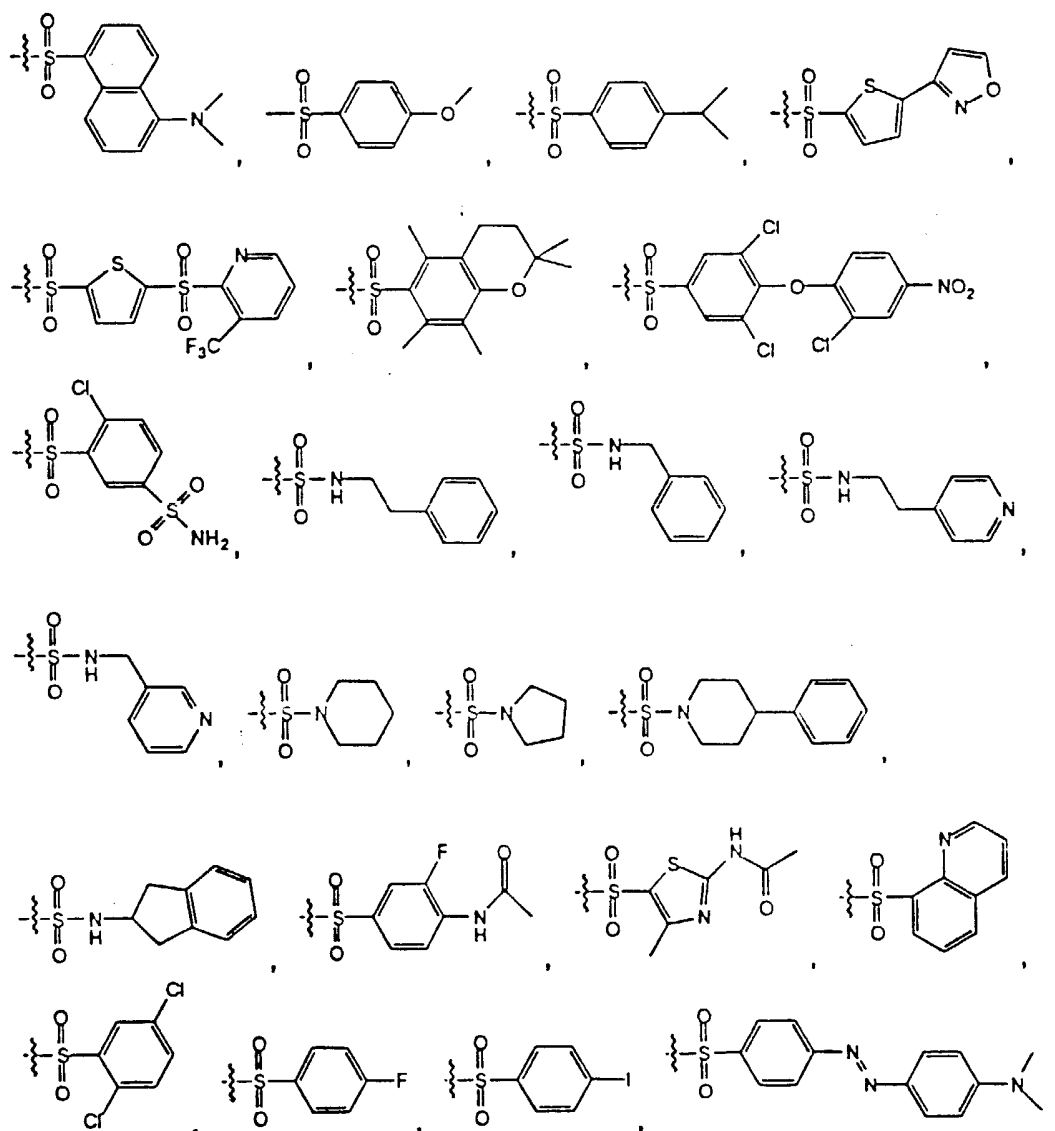
5-Хлор-3-метилбензо[*b*]тиофен-2-сулфонсва киселина [1-(2-цианофуран-4-илметил)-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]амид (0.24 g, 0.53 mmol) се превръща в съединението от заглавието, както е описано в Пример 125, част Г. Суровият продукт се пречиства посредством RP-HPLC при сливане с градиент от 20 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) до 80 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1 % TFA) и подходящите фракции на продукта се лиофилизират до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.12 g, 0.2 mmol).

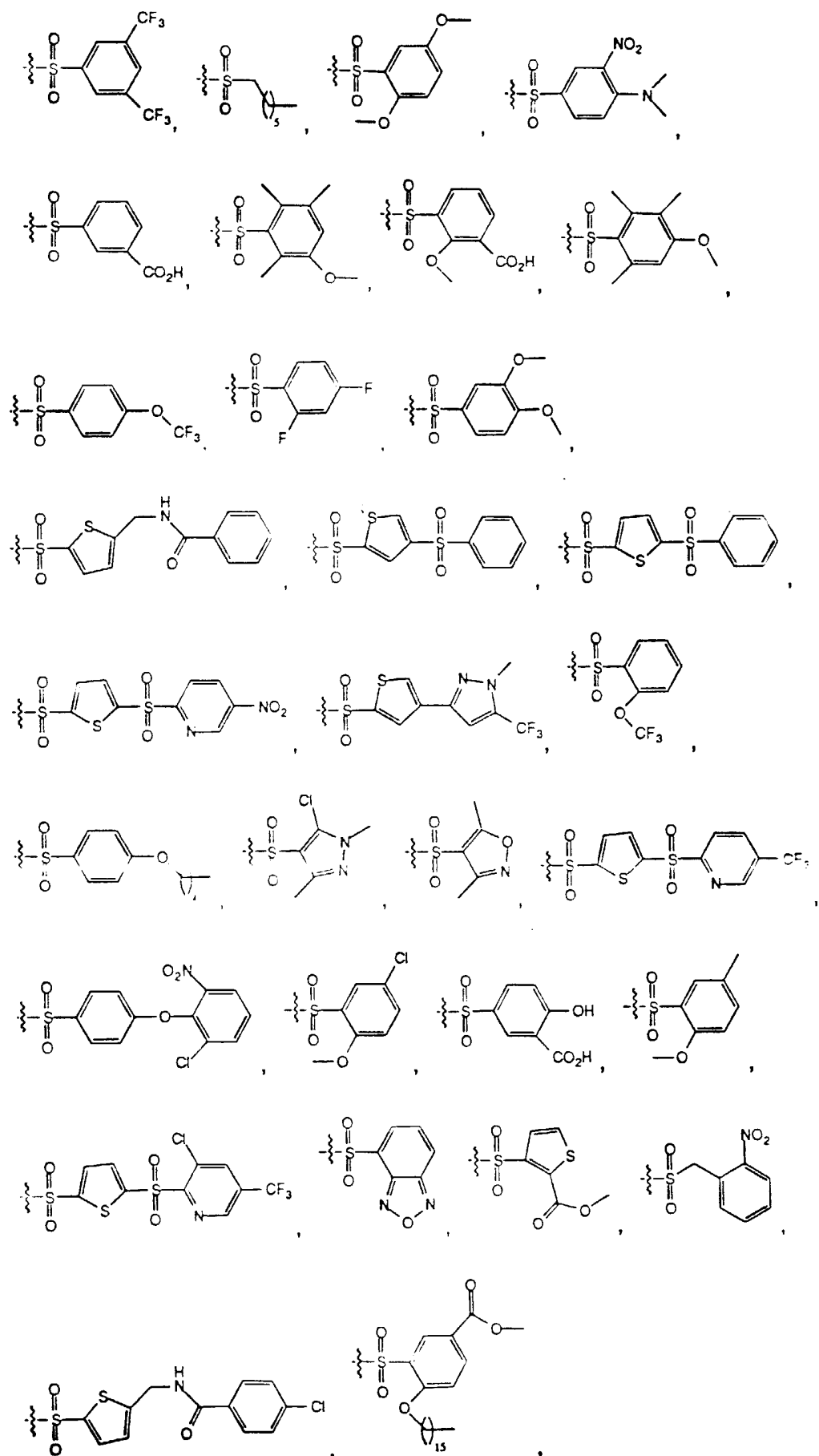
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 4.19 (AB, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). FAB MS. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467$. Елементарен анализ с 1.5 mol вода: изчислено C=41.48 %, H=3.81 %, N=9.21 %; намерено C=41.51 %, H=3.41 %, N=8.84 %.

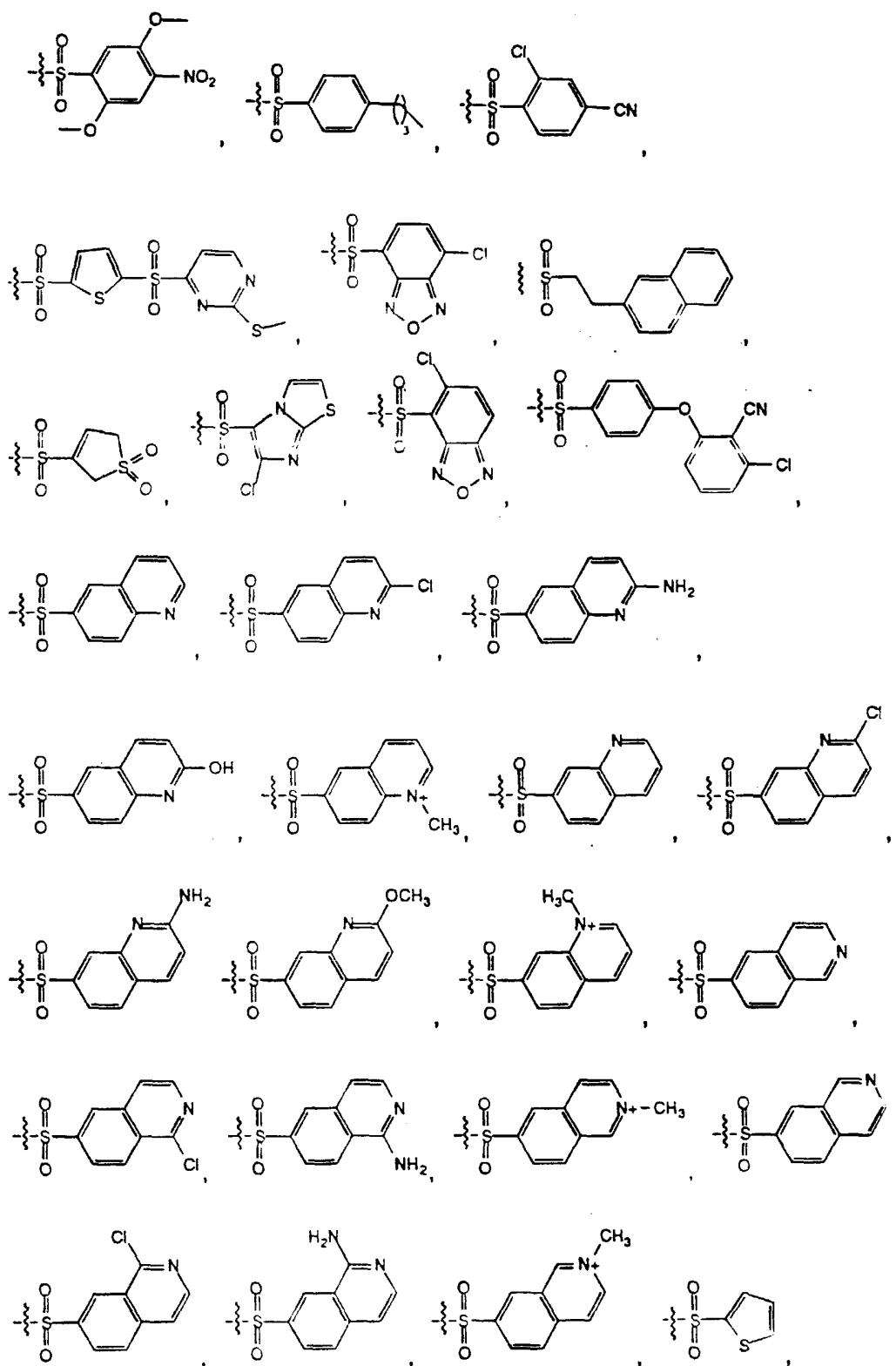
Други съединения, получени съгласно гореописаните методи, включват такива, които могат да бъдат изразени със следната формула:

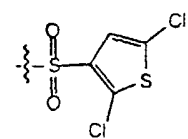


в която R е водород, метил, аралкил, хетероаралкил, HO_2CCH_2- , HOC(O)CH_2- , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$, (аралкил) HNC(O)CH_2- или (хетероаралкил) HNC(O)CH_2- ; X_6 е водород или амино; и R_1 е подбран от групата с формули:

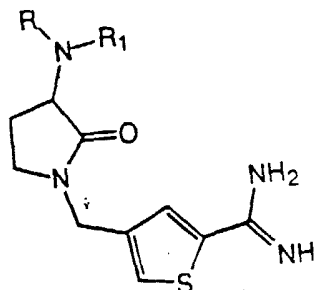




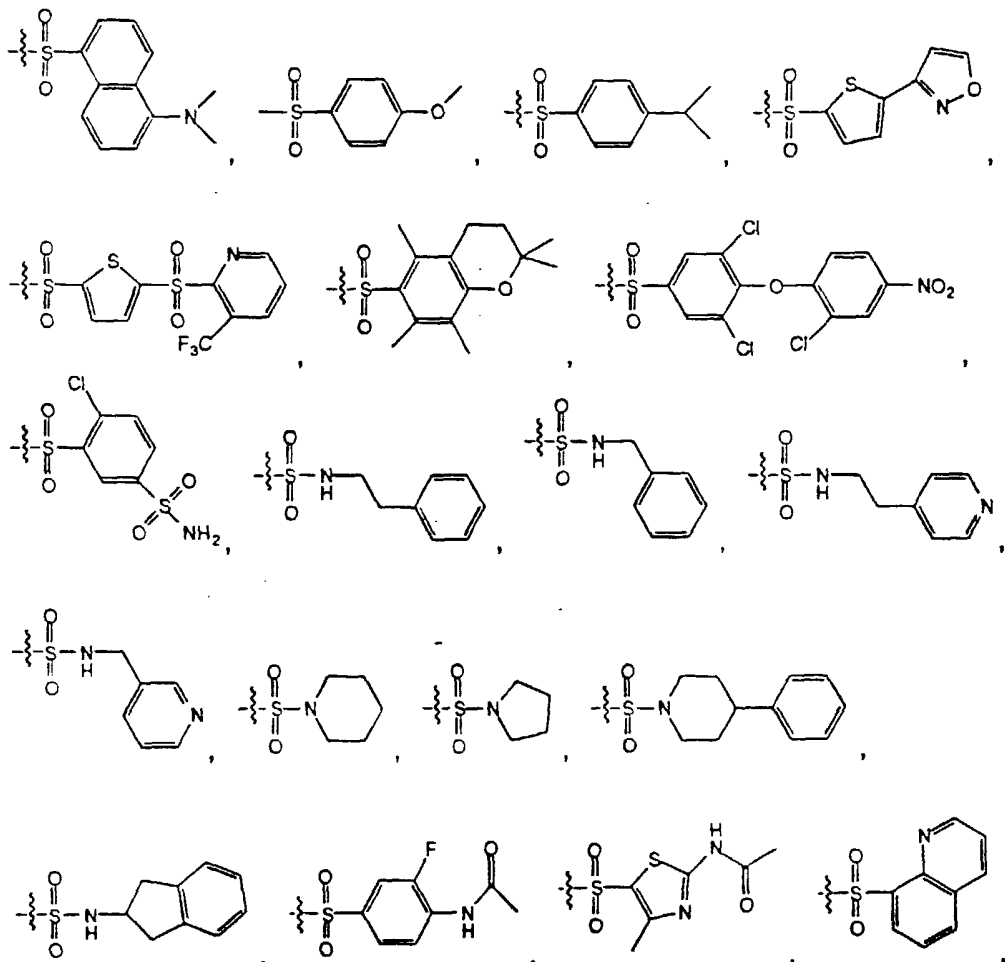


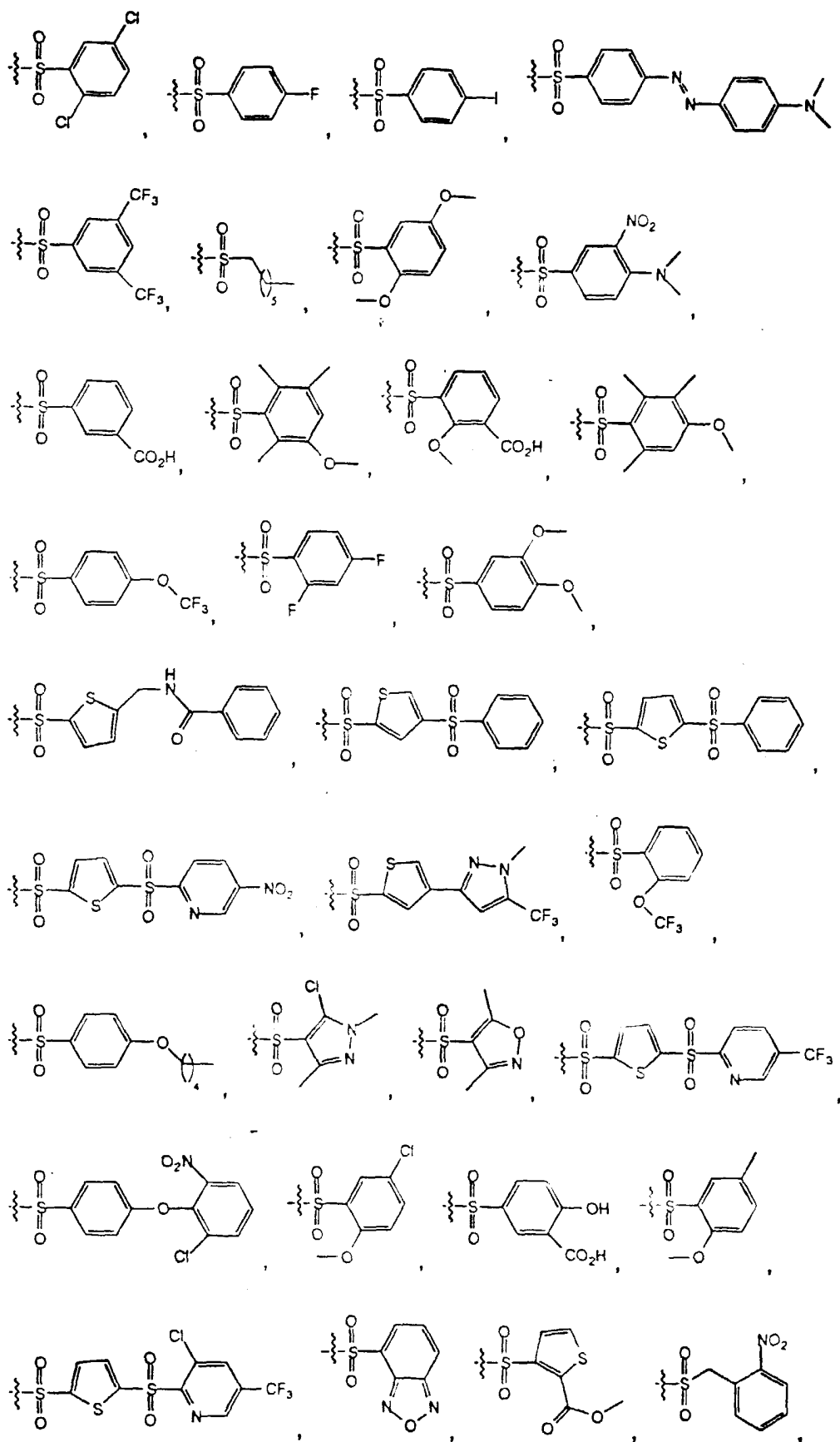


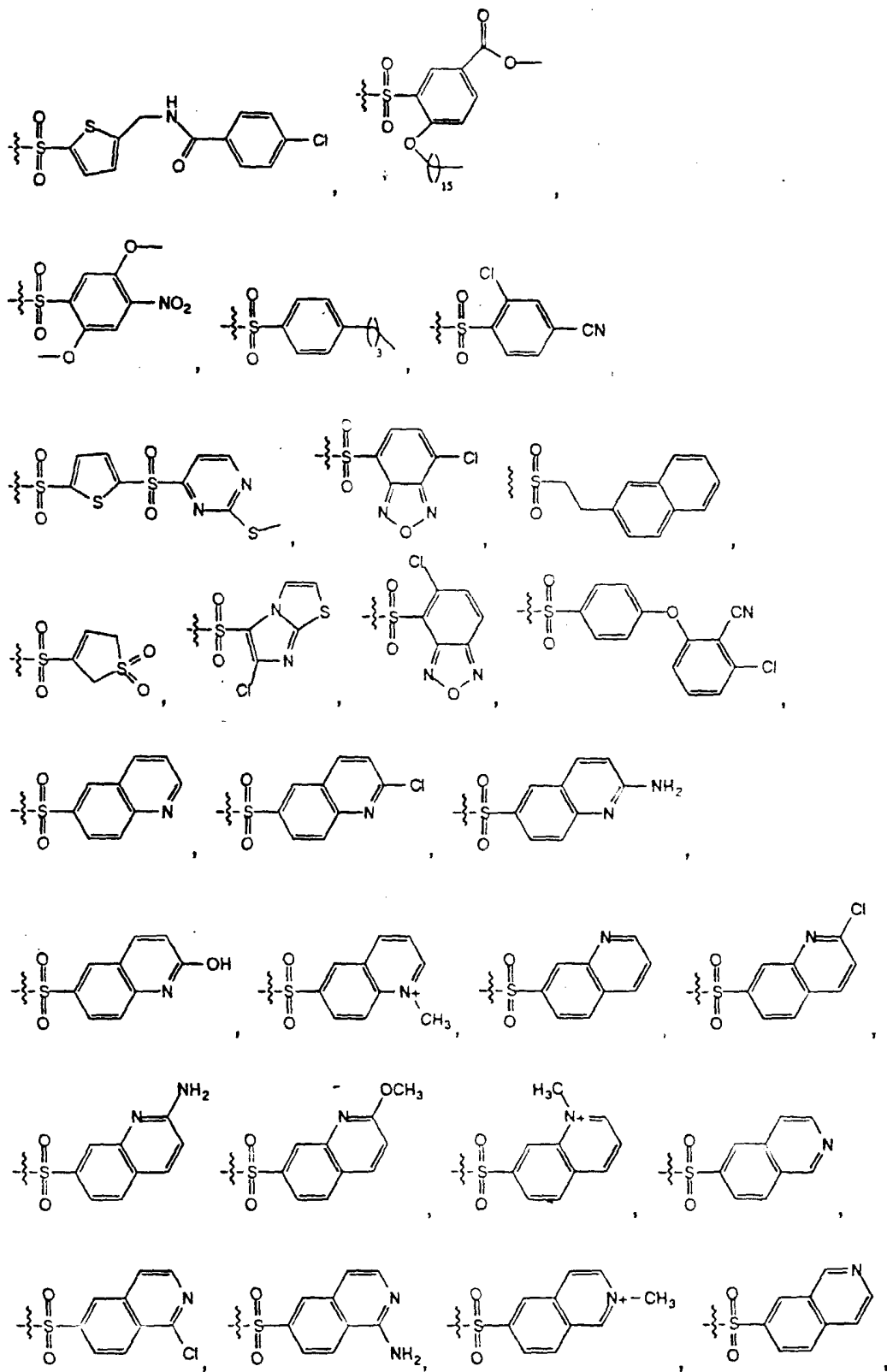
Други съединения, получени съгласно гореописаните методи включват такива, изразени със следните формула:

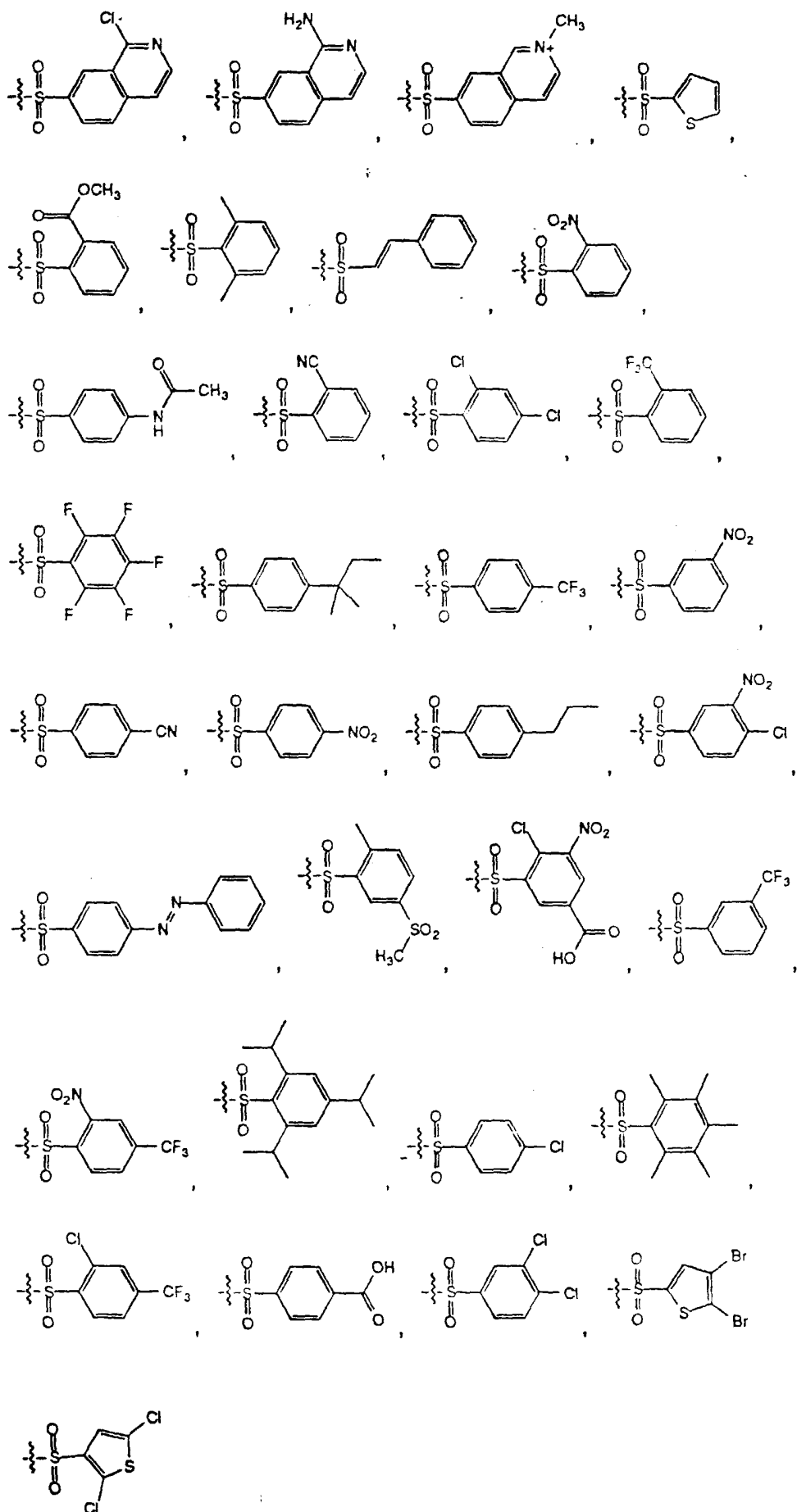


в която R е водород, метил, алкил, хетероалкил, HO_2CCH_2- , HOC(O)CH_2- , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$, (алкил) HNC(O)CH_2- или (хетероалкил) HNC(O)CH_2- ; и R_1 е избран от групата с формули:









Показаните по-горе молекули инхибират съсирването на кръвта благодарение на способността им да инхибират предпоследния ензим в коагулационната каскада чрез контролиране на активността на Фактор Ха. Активността както на свободния Фактор Ха, така и на Фактор Ха, свързан в комплекс с протромбиназата (Фактор Ха, Фактор Va, калций и фосфолипид) се инхибира от съединения с формула 1. Инхибирането на активността на Фактор Ха се осъществява чрез директно формиране на комплекс между инхибитора и ензима и, следователно, не зависи от плазмения кофактор антитромбин III. Ефективно инхибиране на активността на Фактор Ха се постига чрез администриране на съединенията или орално, чрез постоянна интравенозна инфузия, болусно интравенозно администриране, или по друг парентерален път, за да се достигне желан ефект за предотвратяване на формирането, индуцирано от Фактор Ха, на тромбин от протромбин.

Антикоагулантна терапия се прилага за лечение и профилактика на различни тромботични състояния на венозната и артериална васкулатура. В артериалната система необичайното формиране на тромби най-напред е свързано с артериите на коронарната, церебралната и периферната васкулатура. Болестите, свързани с тромботично запушване на тези съдове, принципно включват остър инфаркт на миокарда (AMI), нестабилна ангина, тромбоемболия, внезапно запушване на кръвоносните съдове, свързано с тромботичния синдром, подковна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA), краткотрайни ишемични атаки, удар, интермитираща накуцване или присаждане на байпас на коронарните (CABG) или периферните артерии. Хронична антикоагулантна терапия може също да бъде полезна за предотвратяване на луминално стесняване на кръвоносните съ-

дове (рестеноза), което често е последвано от подкожна транслуминална коронарна ангиопластика и интермитиращо накуцване или присаждане на байпас на коронарните артерии, както и за поддържане на васкуларна промяна на пристъпи при пациенти на дълготрайна хемодиализа. По отношение на венозната васкулатура патологично образуване на тромби често протича във вените на долните крайници, последвано от хирургическа намеса на горемната кухина, големата и малката (тромбоза на вътрешни вени, DVT). Тромбозата на вътрешните вени излага по-нататъшните пациенти на повишен риск от белодробна тромбоемболия. Системна, дисеминирана системна интраваскуларна коагулопатия (DIC) обикновено протича във васкуларните системи през време на септичен шок, някои вирусни инфекции и рак. Тази състояние се характеризира с бързо консумиране на коагулационните фактори и техните плазмени инхибитори, което води до формиране на хипотеза застрашаващ тромби в микроваскулатурата на различни системи от органи. Дискутираните по-горе индикации включват някои, но не всички, от възможните клинични ситуации, където се гарантира антикоагулантна терапия. Специалностите в тази област са зависими от обстоятелствата, необходими за бърза или хронична профилактична антикоагулантна терапия.

Тези съединения могат да бъдат използвани самостоятелно или в комбинация с други диагностични, антикоагулантни, тромботромбинни или фибринолитични агенти. Например допълнителното администриране на инхибитори на активността на фактор Ха със стандартен хепарин, хепарин с ниско молекулярно тегло, директни тромбинни инхибитори (например хирудин), аспирин, фибриноген рецепторни антагонисти, стрептокиназа и/или тъканен плазминогенен активатор, може да доведе до повишена

антитромботична или тромболитична ефикасност или ефективност. Описаните по-горе съединения могат да бъдат администрирани за лечение на тромботични усложнения в различни животни като примати, включващи хора, овце, коне, говеда, прасета, кучета, плъхове и мишки. Инхибирането на Фактор Ха е полезно не само при антикоагулантната терапия на организмите с тромботични смущения, но и когато инхибирането на кръвната коагулация изисква предотвратяване на съсирването на съхранявана кръв и предотвратяване на коагулацията на други биологични проби за последване или съхранение. Следователно, може да се прибави всякакъв инхибитор на активността на Фактор Ха или да се контактува с всяка среда, съдържаща или се предполага, че съдържа Фактор Ха и, в която е желателно, да се инхибира съсирването на кръвта.

В допълнение към тяхното използване в антикоагулантната терапия, инхибитори на активността на Фактор Ха могат да намерят приложение за лечение или предотвратяване на други физиологични смущения, в които образуването на тромбин се счита, че играе патологична роля. Например, счита се, че тромбинът е свързан със заболяемостта и смъртността на такива хронични и дегенеративни болести като артрит, рак, атеросклероза и болест на Алцхаймер. Благодарение на способността да регулира много различни видове клетки чрез специфично разцепване и активиране на рецептора на тромбина на повърхността на клетката. Инхибирането на активността на Фактор Ха ефективно блокира образуването на тромбин и, следователно, неутрализира патологичните ефекти на тромбина върху различните видове клетки.

Съгласно друг аспект на настоящото изобретение се предлага метод за лечение на хора и животни, страдащи от или

подложени на физиологични смущения, които могат да бъдат облекчени чрез администриране на инхибитор на активността на фактор Ха, например, описани по-горе състояния, които включват администриране на пациента на терапевтично ефективно количество съединение с формула I или на състав, съдържащ съединение с формула I. "Ефективно количество" означава да се предвиди такова количество от съединението съгласно настоящото изобретение, ефективно при инхибиране на активността на фактор Ха и, оттук, получаване на желан терапевтичен ефект.

Настоящото изобретение включва и обхваща си също и фармацевтични състави, които включват поне едно от съединенията с формула I заедно с фармацевтично приемлив носител или покривка.

В практиката следващите съгласно настоящото изобретение могат най-общо да бъдат администрирани парентерално, парентерално, интритивно, чрез дебелото черво, през носа, интраназално, ректално или орално.

Продуктите съгласно настоящото изобретение могат да бъдат в такива форми, позволяващи администриране по най-подходящ начин, а настоящото изобретение се отнася също така до фармацевтични състави, съдържащи поне един продукт съгласно настоящото изобретение, който е подходящ за приложения в хуманната или ветеринарна медицина. Тези състави могат да бъдат приготвени по обичайните методи при използване на един или повече фармацевтично приемливи добавки или ексципиенти. Тези добавки включват разредители, стерилна водна среда и различни нетоксични органични разтворители. Съставите могат да бъдат предоставени под формата на таблетки, хапчета, гранули, прахове, водни разтвори или суспензии, инжектируеми разтвори, еликсири или сиропи и могат да съдържат един или

повече агента, подбрани от групата, включваща подсладители, ароматизатори, оцветители или стабилизатори, за да се получат фармацевтично приемливи състави.

Изборът на формата и съдържанието на активно вещество в нея обикновено се определят в зависимост от разтворимостта и химичните свойства на продукта, начина на администриране и условията, които трябва да се съблюдават във фармацевтичната практика. Например за приготвяне на таблетки могат да бъдат използвани експципиенти като лактоза, натриев цитрат, калциев карбонат дикалциев фосфат и дисинтегриращи агенти като нишесте, алтенови киселини и някои калтееви силикати в комбинация със смектащи агенти като магнезиев стеарат, натриев таурисулфат и талк. За приготвяне на капсули с предимство се използват лактоза и полиетиленгликоли с високо молекулярно тегло. Когато се използват водни суспензии, те могат да съдържат емулгиращи агенти или агенти, улесняващи суспендирането. Могат да се използват също така разредители като сукроза, етанол, полиетиленгликол, пропилеогликол, глицерол и хлороформ или техни смеси.

За парентерално администриране се използват емулсии, суспензии или разтвори на продуктите съгласно настоящото изобретение в растително масло, например сусамено масло, фъстичено масло или маслинено масло, или водно-органични разтвори като вода и пропилеогликол, инжектируеми органични естери като стилолеат, както и стерилни водни разтвори на фармацевтично приемливи соли. Разтворите на солите на продуктите съгласно настоящото изобретение са особено полезни при администриране чрез мускулна или подкожна инжекция. Водните разтвори, съдържащи също разтвори на солите в чиста дестилирана вода, могат да се използват за интравенозно адми-

нистриране, при условие, че тяхното рН е стабилно, така че те да са буферирани разумно и да стават изотонични с достатъчно количество глюкоза или натриев хлорид и да могат да се стерилизират при нагряване, облъчване или микрофилтрация.

Подходящите състави, съдържащи съединенията съгласно настоящото изобретение, могат да се приготвят по конвенционални начини. Например съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се разтворят или суспендират в подходящ носител за приложение при захлъпване или като аерозол от суспензия или разтвор, или могат да бъдат абсорбирани или адсорбирани върху подходящ твърд носител за приложение в инхалатор със сух прах.

Твърдите състави за перорално администриране включват свещички, приготвени съгласно известни методи, съдържащи поне едно съединение с формула I.

Процентът на активния ingredient в съставите съгласно настоящото изобретение може да варира, необходимо е той да представлява такова съотношение, че да се получи подходяща дозировка. Следователно, няколко единични дозични форми могат да бъдат администрирани в едно и също време. Прилаганата доза се определя от лекаря и зависи от желания за постигане терапевтичен ефект, начина на администриране и продължителността на лечението, както и от състоянието на пациента. При възрастните дозите са обикновено от около 0.01 до около 100, за предпочитане от около 0.01 до около 10 mg/kg телесно тегло на ден при инталации, от около 0.01 до около 100, за предпочитане от около 0.01 до около 50 и най-вече от 0.5 до 10 mg/kg телесно тегло на ден при орално администриране и от около 0.01 до около 50, за предпочитане от около 0.01 до около 10 mg/kg телесно тегло на ден при венозно администри-

ране. Във всеки отделен случай дозите се определят в зависимост от отличителните фактори за всеки пациент, който е подложен на лечение, като възраст, тегло, общо здравословно състояние и други характеристики, които могат да повлияят на ефикасността на лечебния продукт.

Продуктите съгласно настоящото изобретение могат да бъдат администрирани толкова често, колкото е необходимо за да се получи желания терапевтичен ефект. Някои пациенти бързо се повлияват от по-висока или по-ниска доза и за тях са подходящи много по-слаби поддържащи дози. При други пациенти е необходимо продължително лечение със скорост от 1 до 4 дози на ден в зависимост от физиологичните изисквания на всеки отделен пациент. Най-общо, активният продукт може да бъде администриран орално от 1 до 4 пъти на ден. Не е нужно да се споменава, че за други пациенти е необходимо да се предписват повече от една или две дози на ден.

Съединенията съгласно настоящото изобретение показват забележими фармакологични активности според тестовете, описани в литературата, чиито изпитателни резултати е установено, че са във връзка с фармакологичната активност при хората и другите бозайници. Следващите резултати от фармакологични тестове са типични характеристики на съединенията съгласно настоящото изобретение.

Ихибитор на Фактор Ха: Ензимни експериментални методи

Моля, намерете по-долу раздел, описващ методите, използвани за оценка на активността на съединенията, прилагани в програмата на Фактор Ха за въвеждане в пациента.

Ензимни анализи:

Способността на съединенията съгласно настоящото изобретение да действат като инхибитори на фактор Ха, тромбин, трипсин, активатор на тъканния плазминоген (t-PA), активатор на тъканната урокиназа (u-PA), плазмин и активиран протеин C, се оценява чрез определяне на концентрацията на инхибитор, което води до 50 % загуба на ензимна активност (IC50) при използване на пречистени ензими.

Всички ензимни анализи се провеждат при стайна температура в микротитърни плочи с 96 кладенчета при използване на крайна ензимна концентрация 1 nM. Концентрациите на фактор Ха и тромбин се определят чрез титруване на активната част и концентрациите на всички други ензими се основават на концентрацията на протеин, предлагана от производителя. Съединенията съгласно настоящото изобретение се разтварят в диметилсулфоксид, разредват се с техните съответни буфери и се анализират при максимална крайна концентрация на диметилсулфоксид 1.25 %. Разтворите на съединенията се поставят в кладенчетата, съдържащи буфер и ензим, предварително поставени от 5 до 30 минути. Ензимните реакции се инициират при прибавяне на субстрат и се променят по цвят вследствие хидролиза на пептид- γ -нитроанилидните субстрати и се регулират в продължение на 5 минути на 405 nm на регистриращ прибор Vmax microplate (Molecular Devices). При тези условия го-малко от 10 % от субстрата се използва в целия анализ. Началните измерени скорости се използват за изчисляване на количеството инхибитор, който предизвиква 50 % понижаване на контролната скорост (IC50). Ki стойностите след това се определят съгласно уравнението на Cheng-Prusoff ($IC_{50} = K_i [1 + [S]/K_m]$). Допускане конкурентна кинетика на инхибиране.

Например, 5-пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат има K_i стойност 100 nM.

Например, 7-метоксинафталин-2-сулфонова киселина-1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат има K_i стойност 35 nM.

Допълнителен *in vitro* анализ може да бъде използван за оценяване на силата на съединенията съгласно настоящото изобретение в нормалната човешка плазма. Активното протромбиново време е анализ за съсирване на основата на плазма, който се осъществява на *in situ* образуване на фактор Ха, неговото свързване в комплекс с протромбиназата и следващо образуване на тромбин и фибрин, които накрая стават причина за получаване на тромб като крайна точка на анализа. Този анализ напоследък се използва клинично за регулиране на *ex vivo* ефектите на обикновено използваното лекарство антикоагулант хепарин, както и на директно действащите антитромбинови агенти, търпящи клинична оценка. Следователно, активността на този *in vitro* анализ се счита за варнер-заместител на *in vivo* антикоагулантна активност.

Анализ за съсирване на основата на човешка плазма:

Активните протромбинови времена се определят двукратно с MLA Electra 800 апарат. Обем от 100 микролитра цитрирана нормална човешка плазма (George King Biomedical) се поставя в кювета, съдържаща 100 микролитра от съединението съгласно настоящото изобретение в Tris/NaCl буфер (pH 7.5), който се поставя в апарата. След нагряване в продължение на 3 минути апаратът автоматично добавя 100 микролитра активния реагент цефалопластин (Actin, Dade), последван от 100 микролитра

0.035M CaCl_2 , за да започне съсирването. Образуването на тромб се определя спектрофотометрично и се измерва в секунди. Силата на съединението се определя количествено като концентрация, необходима за дублиране на контролното време на съсирване, измерено с човешка плазма при отсъствие на съединението съгласно настоящото изобретение.

Съединението съгласно настоящото изобретение може да бъде изследвано за *in vivo* антитромботична ефикасност в два животински експериментални модела на остра васкуларна тромбоза. За демонстриране на антитромботичната активност на тези съединения в парадигми на отделни моделни животни за венозна и артериална тромбоза при човека се използват, съответно, тромбоза на вратната вена при заек и тромбоза на съзнателната артерия при плъх.

Експериментален модел на *in vivo* венозна тромбоза при заек:

Това е добре схарактеризиран модел на венозна тромбоза. Богата на фибрин, която е утвърдена в литературата и показва, че е чувствителна към различни антикоагулантни лекарства, включително хепарин (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis-a Comparison with Low Molecular Weight Heparin. J. Holst, P. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P. B. Ostergaard, Jr G. L. Petersen, G. Nielsen and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis, 71, 214-219 (1994)). Целта на използването на този модел е да се направи оценка на способността на съединенията да предотвратяват образуване на венозни тромби (съсиреци), *in vivo* появяващи се в мястото на раната и частична стаза на вратната вена.

Мъжки и женски New Zealand бели зайци с тегло 1.5-2 kg се анестезират с 35 mg/kg кетамин и 5 mg/kg ксилазин в обем 1 ml/kg. На дясната вратна вена се поставя канюла за инфузия на упойващото вещество (кетамин/ксилазин 17/2.5 mg/kg/час със скорост приблизително 0.5 ml/час) и администриране на тестваните вещества. На дясната сънна артерия се поставя канюла за отчитане на артериалното кръвно налягане и за взимане на кръвни проби. Телесната температура се поддържа 39°C с GAYMAR T-PUMP. Лявата външна вратна вена се изолира и всички странични разклонения на 2-3 cm от кръвоносния съд се завързват. На вътрешната вратна вена се поставя канюла, точно над бифуркацията на вратната вена и крайт на канюлата се поставя близо до вратната вена. Сегмент от 1 cm от вената се изолира с изолира с васкуларни скоби и се получава относителна стеноза при поставяне на превръзка около вената с 18 G игла точно под крайната скоба. Това създава област на редуциран поток и частична стаза на нараненото място. Изолираният сегмент внимателно се промива със солен разтвор 2-3 пъти през канюлата във вътрешната вратна вена. След това изолираният сегмент се пълни с 0.5 ml 0.5 % полиоксietиленов етер (W-1) в продължение на 5 минути. W-1 е детергент, който разкъсва линията ендотелни клетки на сегмента и оттук се получава тромбогенна повърхност за инициране на формирането на съсирек. След 5 минути W-1 се изтегля от сегмента и сегментът отново внимателно се промива със солен разтвор 2-3 пъти. След това васкуларните скоби се отстраняват, възстановявайки кръвния поток през тази част на кръвоносния съд. Остава се да се образува съсирек и да расте в продължение на 30 минути, след което вената се срязва точно под превръзката и се изследва за кръвен поток (отсъствието на кръвен поток се

счита за пълно запушване). Целият изолиран сегмент на вената след това се превързва и полученият съсирек се отстранява и претегля (мокро тегло). Ефектът на тестваните агенти върху крайните тегла на съсиреците се използват като първична крайна точка. Животните се държат в продължение на още 30 минути, за да се осъществи крайното фармакологично измерване на антикоагулацията. Администриране на лекарството започва 15 минути преди васкуларното нараняване с W-1 и продължава през периода на формиране на съсирек и гисосване. За оценяване на хемостатичните параметри се взимат три кръвни проби (3 ml ea.): една непосредствено преди администрирането на W-1; втора 30 минути след отстраняване на васкуларните скоби и трета, в края на експеримента. Антитромботичната ефикасност се изразява като понижение на крайното тегло на съсирек на в състави, третирани със съединението съгласно настоящото изобретение по отношение на контролните животни, третирани с това средство.

Експериментален модел на *in vivo* артериална тромбоза при плъхове:

Антитромботичната ефикасност на инхибиторите на Фактор Ха по отношение на артериалната тромбоза, богата на кръвни влочици, може да бъде оценена при използване на добре охарактеризирания модел на $FeCl_3$ -индуцирана тромбоза на сънната артерия при плъхове (Superior activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Model's of Arterial and Venous Thrombosis. W.A.Schumacher.

C.L.Heran. T.E.Steinbacher. S.Youssef and 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, and G.E.Sandusky, Thrombosis Research, 60, 269-280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibition in Rat Arterial Thrombosis Model, R.J.Broersma, L.W.Kutcher and E.F.Heminger, Thrombosis Research, 64, 405-412 (1991). Моделът широко се използва за оценяване на антитромботичния потенциал на различни агенти, включващи хепарин и директно действащи тромбинни инхибитори.

Sprague Dawley плъхове с тегло 375-450 g се анестезират с натриев фенобарбитал (50 mg/kg i.p.). След достигане на приемливо ниво на анестезия, повърхността на врата се обръсва и се подготвя за асептична хирургическа намеса. Свързват се електродите за електрокардиограма и през време на експеримента се следи олово II. На десните бедрени вена и артерия се поставя канюла с PE-50 тръбичка за администриране на съединението съгласно настоящото изобретение и за взимане на кръвни проби и регулиране на кръвното налягане, съответно. Разрезът се прави на повърхността на врата. Трахеята се интубира с PE-240 тръбичка за осигуряване достъпа на въздух. Дясната сънна артерия се изолира и около кръвоносния съд се поставят два 4-0 копринени конеца за да се улесни инструментирането. Около кръвоносния съд се поставя електромагнитен прибор (0.95-1.0 mm лумен) за отчитане на кръвното налягане. Накрая на тръбичката под се поставя парафинова лента 4x4 mm за изолирането и от обкръжаващите мускули. След измерване на базовата линия, 2x5 mm лента от филтърна хартия, предварително наситена с 35 % FeCl_2 , се поставя на горния край на кръвоносния съд, в посока надолу на тръбичката в продължение на 10 минути и след това се отстранява. FeCl_2 дифундира в отдолу лежащия сегмент от артерията и причинява деендотелизация, водеща до получаване на остра тромбоза. В продължение

на 60 минути е наблюдават и регулират следващото поставяне на напоена с FeCl_2 филтърна хартия, кръвното налягане, кръвния поток през съзнатата артерия и сърдечния пулс. Ако се получи запушване на кръвоносния съд (дефинирано като отчитане на нулев кръвен поток) или 60 минути след поставянето на филтърната хартия, артерията се превързва и крайната площ на раната и кръвоносния съд се изрязват. Тромбът се отстранява и веднага се претегля като се записва края на първия етап на изследването.

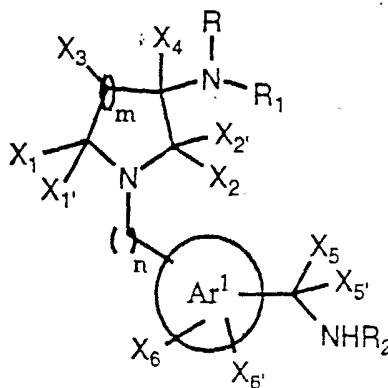
След хирургичната намеса се взема контролна кръвна проба (В 1). Всички кръвни проби се събират от артериалния катетър и се смесват с натриев цитрат за предотвратяване на съсирването. След всяка кръвна проба катетърът се промива с 0.5 ml 0.9 % солен разтвор. Съединението съгласно изобретението се администрира интравенозно (i.v.) като се започни 5 минути преди поставянето на FeCl_2 . Времето между поставянето на FeCl_2 и времето, когато кръвният поток в съзнатата артерия достигне нулева стойност, се записва като време за съсирване (ТТО). За съдовете, които не се запушват в продължение на 60 минути, времето за съсирване се означава със стойност 60 минути. Пет минути след поставяне на FeCl_2 , се взима втора кръвна проба (В 2). Десет минути след поставяне на FeCl_2 , филтърната хартия се отстранява от кръвоносния съд и животното се подготвя за остатъка от експеримента. След достигане на нулева стойност на кръвния поток, се взима трета кръвна проба (В 3) и съсирекът се отстранява и претегля. Стандартните кръвни измервания се правят на предната лапа в същото време, когато се взимат кръвните проби. На всички кръвни проби се правят профили на коагулация, включващи активно частично тромбoplastиново време (АРТТ) и протромбиново време

(PT). В някои случаи съединението съгласно настоящото изобретение може да бъде администрирано орално. Плъховете се третират при използване на стандартни техники и съединенията съгласно настоящото изобретение се администрират посредством тръба в хранопровода при използване на крива дозираща игла 18 размер (обем 5 ml/kg). Петнадесет минути след дозирането в хранопровода, животното се анестезира и се третира, както е описано по-горе. След това експериментите се провеждат съгласно описания по-горе протокол.

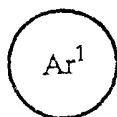
Настоящото изобретение може да се представи и в други специфични форми, без да се напуска духа му или съществените аспекти.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула I



където:



е фенил или моноциклически хетероарил;

R е водород, възможно заместен алкил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиалкил;

R₁ е водород, R₃S(O)_n- или R₃R₄NS(O)_n-;

R₂ е водород, или, когато X₅ и X_{5'} заедно са =NR₂, тогава R₂ е водород, възможно заместен нисш алкил, възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил;

R₃ е възможно заместен алкил, възможно заместен циклоалкил, възможно заместен хетероциклически, възможно заместен арил, възможно заместен хетероаралкил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероаралкил, възможно заместен аралкенил или възможно заместен хетероаралкенил, или R и R₃ заедно образуват пръстен с от 5 до 7 члена; и

R₄ е възможно заместен алкил, възможно заместен циклоалкил или възможно заместен арил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил, или R₃ и R₄ заедно с азота, към който R₃ и R₄ са свързани, образуват възможно заместен от 4 до 7 членен хетероциклически;

X_1 и X_1 , са независимо подбрани между водород, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен аралкил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен хетероаралкил или хидроксиналкил, или X_1 и X_1 , заедно образуват оксогрупа;

X_2 и X_2 , са водород или заедно образуват оксогрупа;

X_3 е водород, хидроксиналкил, възможно заместен алкил, възможно заместен арил, възможно заместен хетероарил, възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил, или X_3 и един от X_1 и X_1 , заедно образуват от 4 до 7 членен пръстен;

X_4 е водород, възможно заместен алкил, възможно заместен аралкил или хидроксиналкил;

X_5 и X_5 , са водород или заедно са $=NR_5$;

R_5 е водород, R_6O_2C- , R_6O- , циано, R_6CO- , възможно заместен нисш алкил, нитро или Y^1Y^2N- ;

Y^1 и Y^2 са независимо един от друг водород, алкил, аралкил или хетероаралкил;

X_6 и X_6 са независимо един от друг водород, R_7R_8N- , R_9O- , R_7R_8NCO- , $R_7R_8NSO_2-$, R_9CO- , хало, циано или нитрогрупа;

R_6 е водород, възможно заместен нисш алкил или възможно заместен аралкил или възможно заместен хетероаралкил;

R_7 и R_8 са независимо един от друг водород или възможно заместен нисш алкил, или единият от R_7 и R_8 е водород, а другият от R_7 и R_8 е $R_{10}(O)CCH_2-$ или нисш ацил;

R_9 е водород, възможно заместен нисш алкил, нисш ацил или $R_{10}(O)CCH_2-$;

R_{10} е водород, възможно заместен нисш алкил, алкокси или хидроксиналкил;

m е 0, 1, 2 или 3;

п е 1, 2 или 3; или

р е 1 или 2.

фармацевтично приемлива негова сол, негов азотен **ОКСИД**, негов хидрат или негов солват.

2. Съединение съгласно претенция 1.

при което R_3 е възможно заместен фенил, възможно заместен нафтил, възможно заместен тиснил или възможно заместен бензотиснил.

3. Съединение съгласно претенция 1.

при което п е 1 и т е 1.

4. Съединение съгласно претенция 1.

при което X_2 и X_3 заедно образуват оксогрупа.

5. Съединение съгласно претенция 1.

при което X_1 , X_1 , X_3 и X_4 са водород.

6. Съединение съгласно претенция 1.

при което X_5 и X_5 заедно са $=NH$;

7. Съединение съгласно претенция 1.

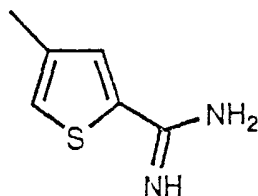
при което X_5 и X_5 заедно са $=NR_5$, където R_5 е R_6O_2C- .

8. Съединение съгласно претенция 1.

при което Ar^1 е фенил и и въглеродът, заместен с X_5 и X_5 , и HR_2N- е свързан към положение 3 на фенила.

9. Съединение съгласно претенция 1.

при което заместеният Ar^1 има формула



10. Съединение съгласно претенция 1,

при което X_1 е водород и X_1 , е карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил или арил, или X_1 и X_1 , заедно образуват оксогрупа.

11. Съединение съгласно претенция 1,

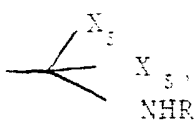
при което R_1 е R_3SO_2- .

12. Съединение съгласно претенция 1,

при което R_1 е $R_3R_4NSO_2-$.

13. Съединение съгласно претенция 1,

при което един от X_5 и X_6 , е аминогрупа на пара позиция по

отношение на  част.

14. Съединение съгласно претенция 1, което

представлява

Нафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)-бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Дибензофуран-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-5-оксопиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

Толуен-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

3,4-Дихидро-1H-изохинолин-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

3'-Метокси-бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-1-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Пирид-2-илтиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид

трифлуорацетат;

Бифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Етоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-6-метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-6,7-диметоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Аминонафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[4-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминометилбензил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метиламид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]пирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2,5-диоксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

Нафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиперидин-3-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксоазепан-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид
трифлуорацетат:

6-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат:

6-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}метиламид
трифлуорацетат:

2-{[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-6-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-фенетилацетамид
трифлуорацетат:

9.10-Диоксо-8a.9.10.10a-тетрахидроантрацен-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат:

8-Хлор-7-метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[4-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат:

6,7-Диметоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат:

Нафто(2,3-d)-(1,3)диоксол-6-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат:

7-Бензилоксинафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Гидроксинафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

6-Гидроксинафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил} амид трифлуорацетат;

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метил-амид трифлуорацетат;

7-Метилнафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Этилнафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат;

5-Хлор-6-аминонафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

7-Метиламинонафталин-2-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

2-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизахинолинил-7-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат;

1,2,3,4-Тетрагидроизахинолинил-7-сульфонова кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}метил-

амид дихидрохлорид:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(4-нитробензил)

амид трифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(4-аминобензил)

амид бистрифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(3-нитробензил)

амид трифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(3-аминобензил)

амид бистрифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}-(2-нитробензил)

амид трифлуорацетат:

3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетенсулфониламино)пирролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат:

3-[2-Оксо-3(S)-(2-фенилетансулфониламино)пирролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат:

[Имино-(3-{3-[7-метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксо-3(S)-пирролидин-1-илметил}фенил)метил] карбаминова киселина этилов естер:

3-[2-Оксо-3(S)-{2-(пиридин-4-иламино)етансулфонил-амино}-пирролидин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат:

2'-Метоксибифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат:

5,6,7,8-Тетрахидрофенантрен-3-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}амид

трифлуорацетат:

Изохинолинийл-5-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид

бистрифлуорацетат:

5-Хлортиофен -2-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-метил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид

трифлуорацетат:

2,4-Диаминохиназолийл-6-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид

трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}етиламид

трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-флуор-бензил)амид трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(4-метил-бензил)амид трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метил-бензил)амид трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}нафталин-2-ил-метиламид трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-фенилалил)амид трифлуорацетат:

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}(3-метил-

бензил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(2-флуор-бензил)амид трифлуорацетат:

2-Флуорбифенил-4-сульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}метиламид трифлуорацетат:

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]пропионамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}нафталин-2-сульфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}бифенил-4-сульфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-етилацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N,N-диметилацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-бензилацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-(2-р-толуилетил)

ацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-(3-фенилпропил)

ацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминсиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-(4-метилбензил)

ацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-[2-(3-флуорфенил)

этил]ацетамид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминсиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-индан-2-илацет-

амид трифлуорацетат:

2-[{1-[3-(Аминсиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-
-ил}-7-метоксинафталин-2-сульфониламино]-N-(2-пиридин-3-ил-

этил)ацетамид трифлуорацетат:

4.5-Дихлортнофен-2-сульфонова кислота {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}амид

трифлуорацетат:

4.5-Дихлортнофен-2-сульфонова кислота {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}метиламид

трифлуорацетат:

4.5-Дихлортнофен-2-сульфонова кислота {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}бензиламид

трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова кислота {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}-2-цикло-

пропилфенетиламид трифлуорацетат:

3'-Метилбифенил-4-сульфонова кислота {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид

трифлуорацетат:

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]ацетамид

трифлуорацетат:

3-[{1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-3-ил}-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-2-метилацетамид

трифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-азетидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат:

7-Метоксинафталин-2-сульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-азетидин-3(S)-ил}бензиламид

трифлуорацетат:

5,6,7,8-Тетрагидронафталин-2-сульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид

трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}-(2-метоксибензил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}-(3-метоксибензил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}-(4-метоксибензил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(пиридин-2-илметил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфоновая кислота {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(пиридин-3-илметил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(пиридин-4-илметил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(1-бензил-1Н-имидазол-2-илметил)амид трифлуорацетат:

(1-Метил-1Н-имидазол-2-ил)бензен-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(3-хидроксibenзил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(2-хидроксibenзил)амид трифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(пиразол-3-илметил)амид трифлуорацетат:

Кинолин-6-сульфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат:

4-Пиридин-4-илбензенсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат:

7-Метокси-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(тиофен-2-илметил)амид трифлуорацетат:

4-Пиридин-3-илбензенсульфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид бистрифлуорацетат:

N-Метилпирид-4-илфенил-4-сульфонова киселина {1-[3-

(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат;

2-Метоксихинолин-7-сульфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат;

4-(6-Метоксипиридин-2-ил)бензен-4-сульфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид
бистрифлуорацетат;

4-(3-Хлорпиридин-2-ил)бензен-4-сульфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат;

4-(N-Оксидопиридин-3-ил)бензен-4-сульфонова киселина
{1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид
трифлуорацетат;

4-Феноксibenzen-4-сульфонова киселина {1-[3-(аминоимино-
метил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}амид трифлуорацетат;

7-Метоксн-2-нафталинсульфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пирролидин-3-ил}(тиофен-3-
илметил)амид трифлуорацетат;

6-Метилоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-
(метоксинаминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}
метиламид трифлуорацетат;

6-Метилоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-
(цианоаминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}
метиламид трифлуорацетат;

6-Метилоксинафталин-2-сульфонова киселина {1-[3-
(гидроксинаминоиминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3(S)-ил}
метиламид трифлуорацетат;

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-
оксопирролидин-1-илметил]бензамидин дихидрохлорид;

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфонилметил-амино)-2-окспиролдин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат:

N-(4-Карбамимидонил-2-[3-[(7-метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-окспиролдин-1-(S)-илметил]фенил)ацетамид трифлуорацетат:

4-Амино-3-[3-(S)-(4-терт-бутилбензенсульфониламино)-2-окспиролдин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат:

3-Амино-5-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-окспиролдин-1-илметил]бензамидин бистрифлуорацетат:

{4-(Аминоимнометил-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-окспиролдин-1-илметил]фенокси)оцетна киселина метилов естер трифлуорацетат:

{4-(Аминоимнометил-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-окспиролдин-1-илметил]фенокси)оцетна киселина трифлуорацетат:

2-Хлор-6-нитрофеноксибензенсульфонова киселина {1-[3-(Аминоимнометил)бензил]-2-окспиролдин-3(S)-ил} амид трифлуорацетат:

4-{3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-окспиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-окспиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

2-[1-(5-Карбамимидоктилтиофен-3-илметил)-2-окспиролдин-3(S)-ил]{(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино}ацетамид трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-окспиролдин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)-

2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат:

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]}-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-3-карбоксамидин
трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-
бензиламино]}-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-
карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(Метансульфонил)-(3-фенилпропил)амино]}-2-оксо-
пирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(Метансульфонил)-(нафталин-2-ил)амино]}-2-оксо-
пирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(4,5-Дихлортиофен-2-сульфонил)бензиламино]}-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)-
метиламино]}-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-
карбоксамидин трифлуорацетат:

2-[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-N-фенетил-
ацетамид трифлуорацетат:

2-[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(4,5-дихлортиофен-2-сульфонил)амино]-N-фенетил-
ацетамид трифлуорацетат:

2-[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-N-бензил-
ацетамид трифлуорацетат:

2-[[1-(4-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил)амино]-N-ацетамид
трифлуорацетат:

2-[[1-(4-Карбамимидсилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(5-хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил)амино]-оцетна киселина метилов естер:

4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Аминонафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат:

2-[[1-(5-Карбамимидсилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-аминонафталин-1-сульфонил)амино]-N-ацетамид бистрифлуорацетат:

4-{3-(S)-(6-Амино-5-хлор-2-сульфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(6-Амино-5-хлор-нафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

2-[[1-(5-Карбамимидсилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(6-амино-5-хлорнафталин-2-сульфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат:

4-{3-(S)-(6-Аминонафталин-2-сульфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин дихидрохлорид:

5-{3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

[Амино-(4-{3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сульфонил) метиламино}-2-оксопирролидин-1-илметил)тиофен-2-ил)метиленил карбамина] кислота метилов естер трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил) метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-N-хидроксикарбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сульфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил) бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил) метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сульфонил) метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

2-{[1-(2-Карбамимидонилпиридин-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил) амино} ацетамид трифлуорацетат:

2-{[1-(2-Карбамимидонилпиридин-4-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сульфонил) амино}-N-фенетилацетамид трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил) тиофен-3-ил-метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сульфонил) тиофен-3-ил-

метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-
карбоксамидин трифлуорацетат:

4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокс)бензенсулфонил)-
амино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2- карбоксамидин
трифлуорацетат:

5-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино]-2-оксо-
пирролидин-1-илметил}фуран-2- карбоксамидин трифлуорацетат: и

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфониламино)-
2-оксопирролидин-1-илметил}фуран-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

15. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат.

16. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

3'-Метокси-бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат.

17. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

5-Пирим-2-илтиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат.

18. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

7-Метоксинафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-
иминометил)бензил]-2-оксопирролидин-3-(S)-ил}амид
трифлуорацетат.

19. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

7-Аминонафталин-2-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид бистрифлуорацетат.

20. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

21. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

2-[[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-фенетилацетамид трифлуорацетат.

22. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

2-[[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-бензилацетамид трифлуорацетат.

23. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

2-[[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфониламино]-N-(2-пиридин-3-илетил)ацетамид бистрифлуорацетат.

24. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4,5-Дихлортнофен-2-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3(S)-пиролидин-3-ил}амид трифлуорацетат.

25. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

3'-Метил-бифенил-4-сулфонова киселина {1-[3-(амино-иминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

26. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

3-[1-[3-(Аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-3-ил]-7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид трифлуорацетат.

27. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

7-Метокси-2-нафталинсулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксо-3-(S)-пиролидин-3-ил}(пиридин-2-илметил)амид трифлуорацетат.

28. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

Хинолин-6-сулфонова киселина {1-[3-(аминоиминометил)бензил]-2-оксопиролидин-3-(S)-ил}амид трифлуорацетат.

29. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин дихидрохлорид.

30. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-Амино-3-[3-(S)-(7-метоксинафталин-2-сулфонилметил-амино)-2-оксопиролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат.

31. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-Амино-3-[3-(S)-(4-терт-бутилбензенсулфониламино)-

2-оксопирролидин-1-илметил]бензамидин трифлуорацетат.

32. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

{4-(Аминоиминометил)-2-[3-(7-метоксинафталин-2-сулфонил
амино)-2-оксопирролидин-1-илметил]фенокси} оцетна киселина
метилов естер трифлуорацетат.

33. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-[3-(S)-(7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксо-
пирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

34. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-
оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

35. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

2-[[1-(5-Карбамимидонилтиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-
3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]ацетамид
трифлуорацетат:

36. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-[3-(S)-(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфониламино)-
2-оксопирролидин-1-илметил]тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

37. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(5-Хлор-3-метилбензо[b]тиофен-2-сулфонил)
метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

38. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

2-[1-(5-Карбамимидонитиофен-3-илметил)-2-оксопирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино]-N-фенетил-ацетамид трифлуорацетат:

39. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

[Амино-(4-{3-(S)-[7-метоксинафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-ил)метил]карбаминова киселинна метилов естер трифлуорацетат.

40. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(6-Амино-5-хлорнафталин-2-сулфонил)метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

41. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(6-Амино-5-хлор-2-сулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

42. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(7-Аминовафталин-2-сулфонил)бензиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин бистрифлуорацетат.

43. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[7-Метоксинафталин-2-сулфониламино)-2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин трифлуорацетат.

44. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил) бензиламино]-
2-оксопирролидин-1-илметил}пиридин-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

45. Съединение съгласно претенция 14,

което представлява

2-{[1-(2-Карбамимидонилпиридин-4-илметил)-2-оксо-
пирролидин-3-(S)-ил]-(7-метоксинафталин-2-сулфонил)амино}-
N-фенетилацетамид трифлуорацетат;

46. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

4-{3-(S)-[(7-Метоксинафталин-2-сулфонил)тиофен-3-ил-
метиламино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

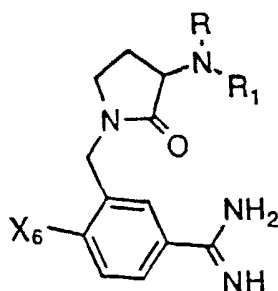
47. Съединение съгласно претенция 14.

което представлява

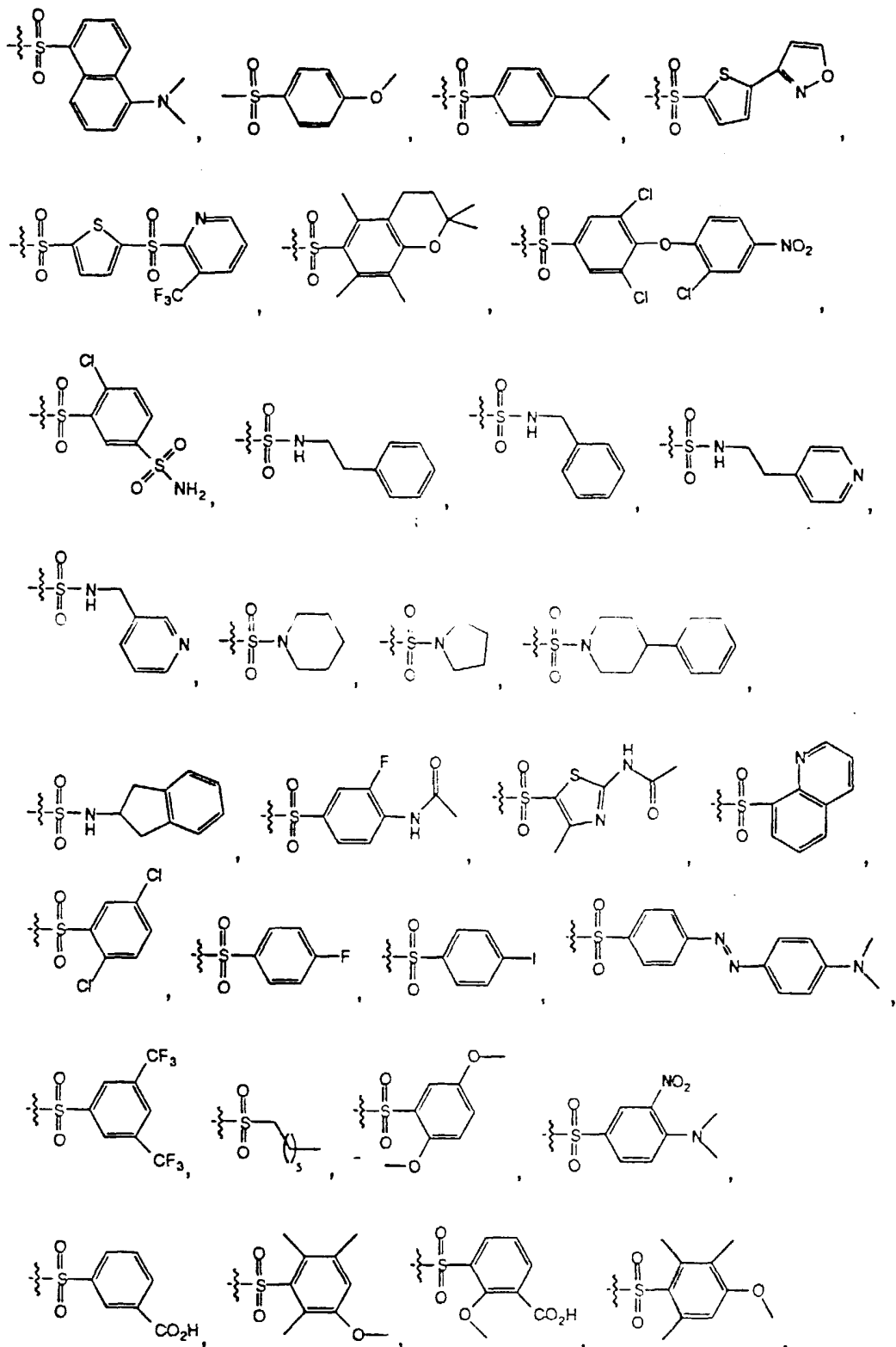
4-{3-(S)-[(4-(6-Нитро-2-хлорфенокс)бензенсулфонил)
амино]-2-оксопирролидин-1-илметил}тиофен-2-карбоксамидин
трифлуорацетат.

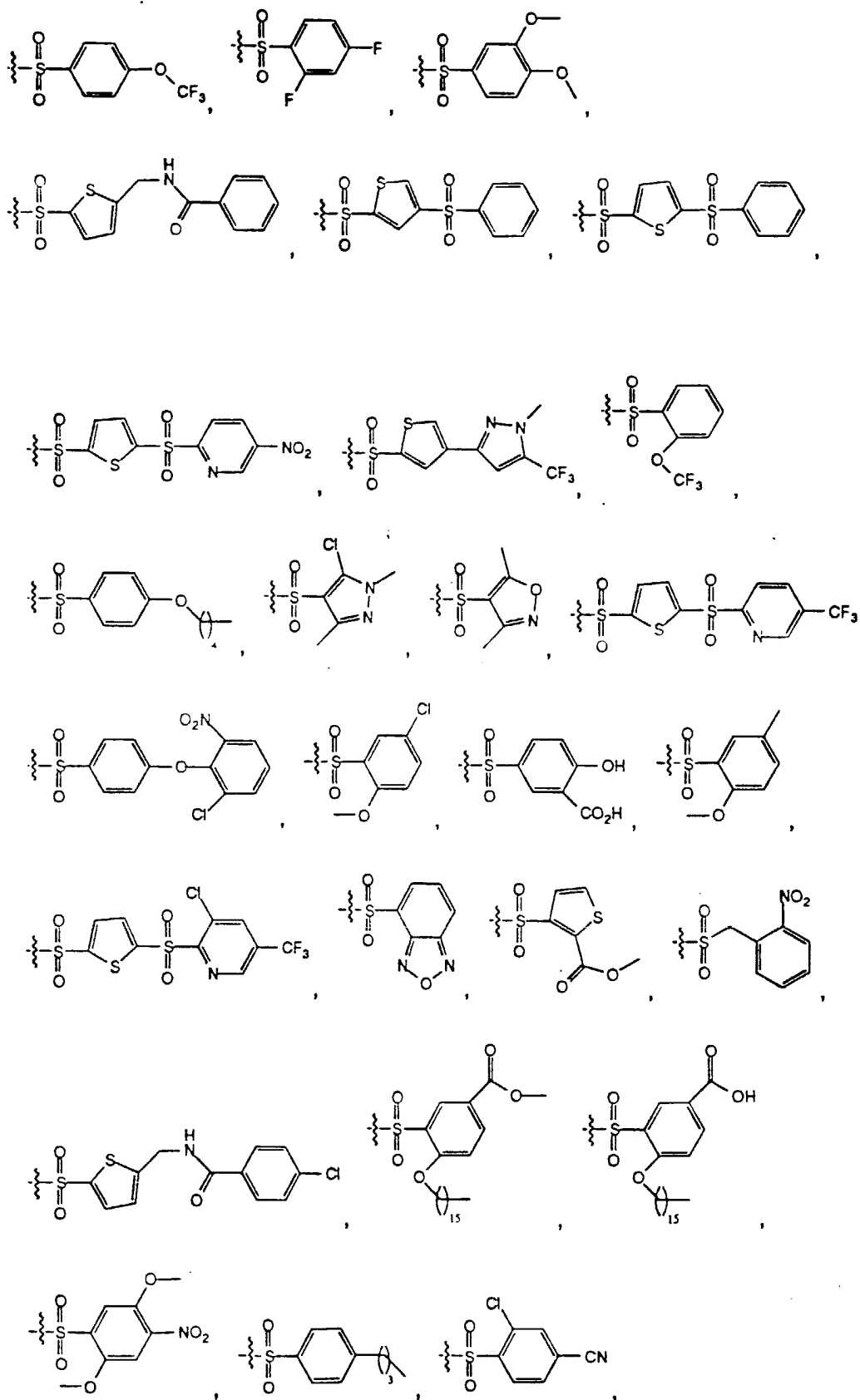
48. Съединение съгласно претенция 1.

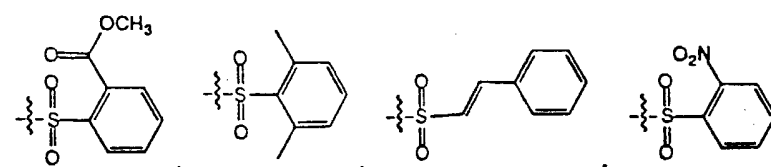
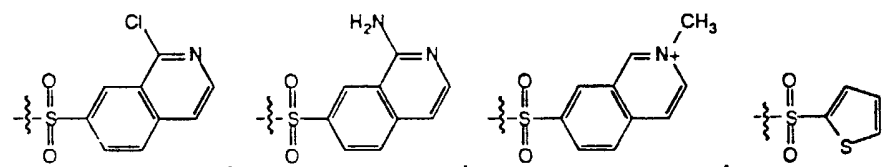
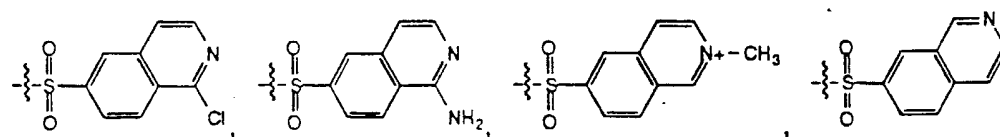
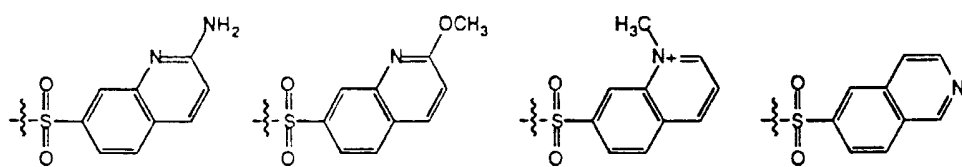
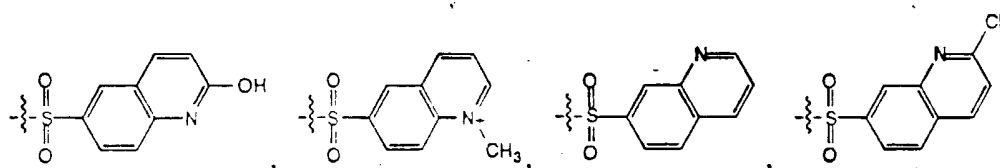
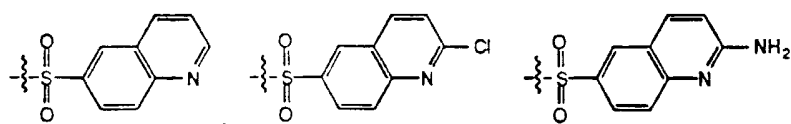
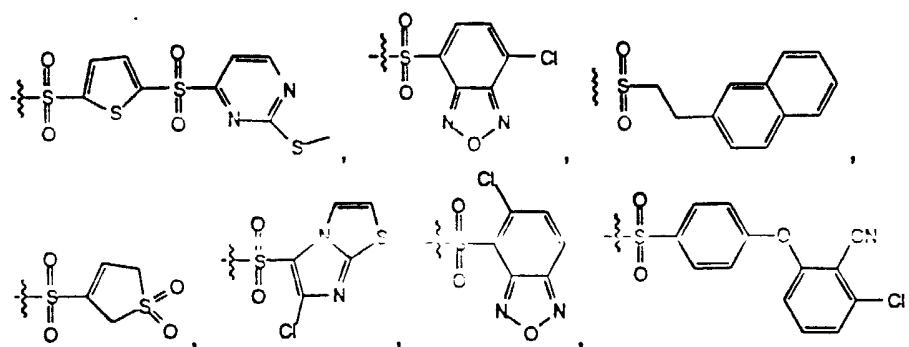
което има формула

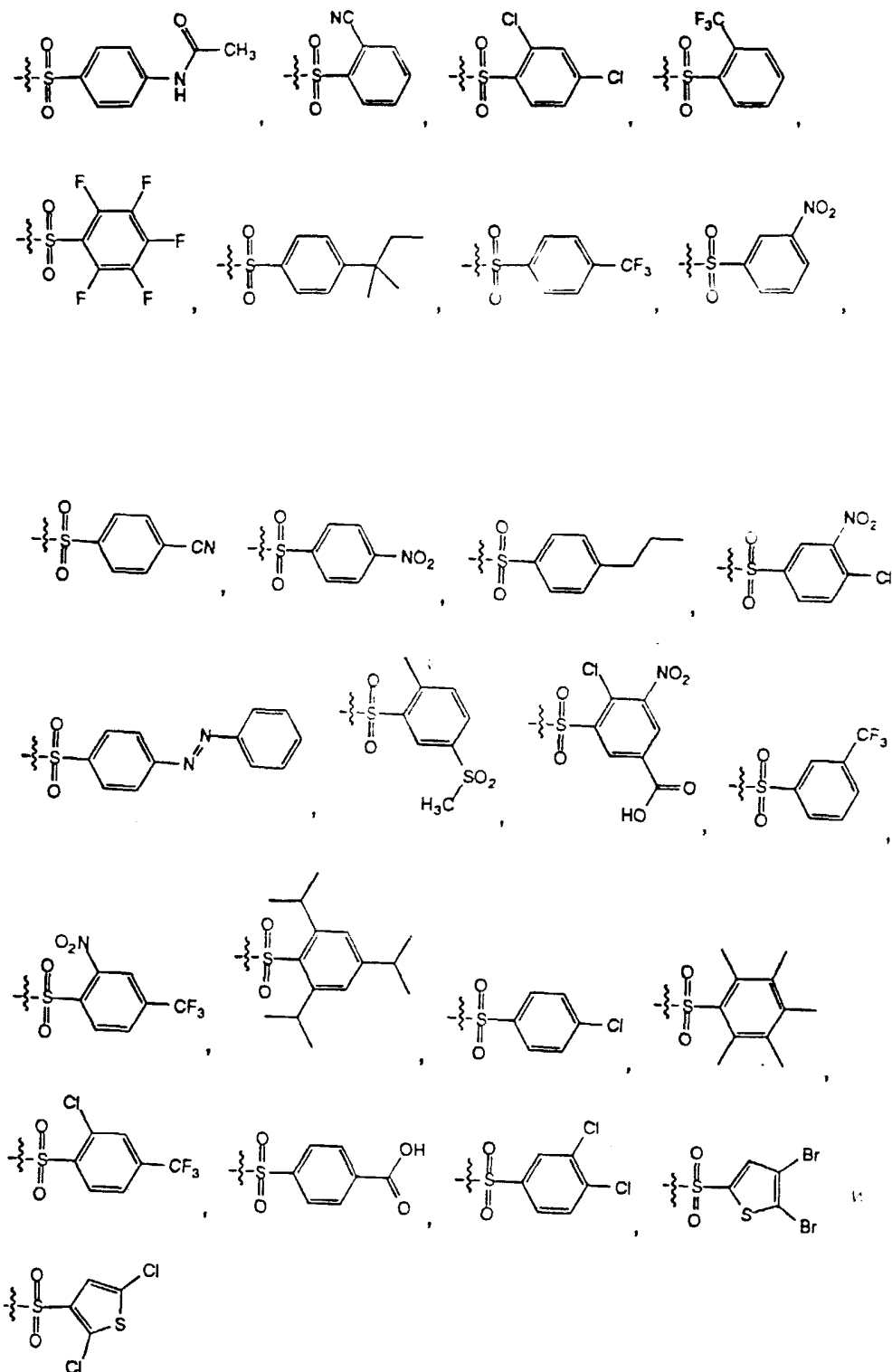


в която R е водород, метил, арил, хетероарил, HO_2CCH_2- ,
 HOC(O)CH_2- , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$, (арил) HNC(O)CH_2- или
(хетероарил) HNC(O)CH_2- ; X_6 е водород или амин; и R_1 е
подбран от групата с формули:



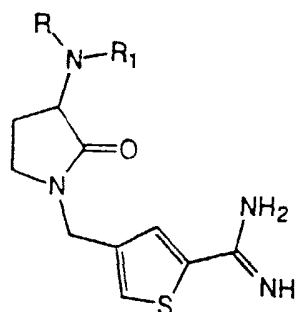




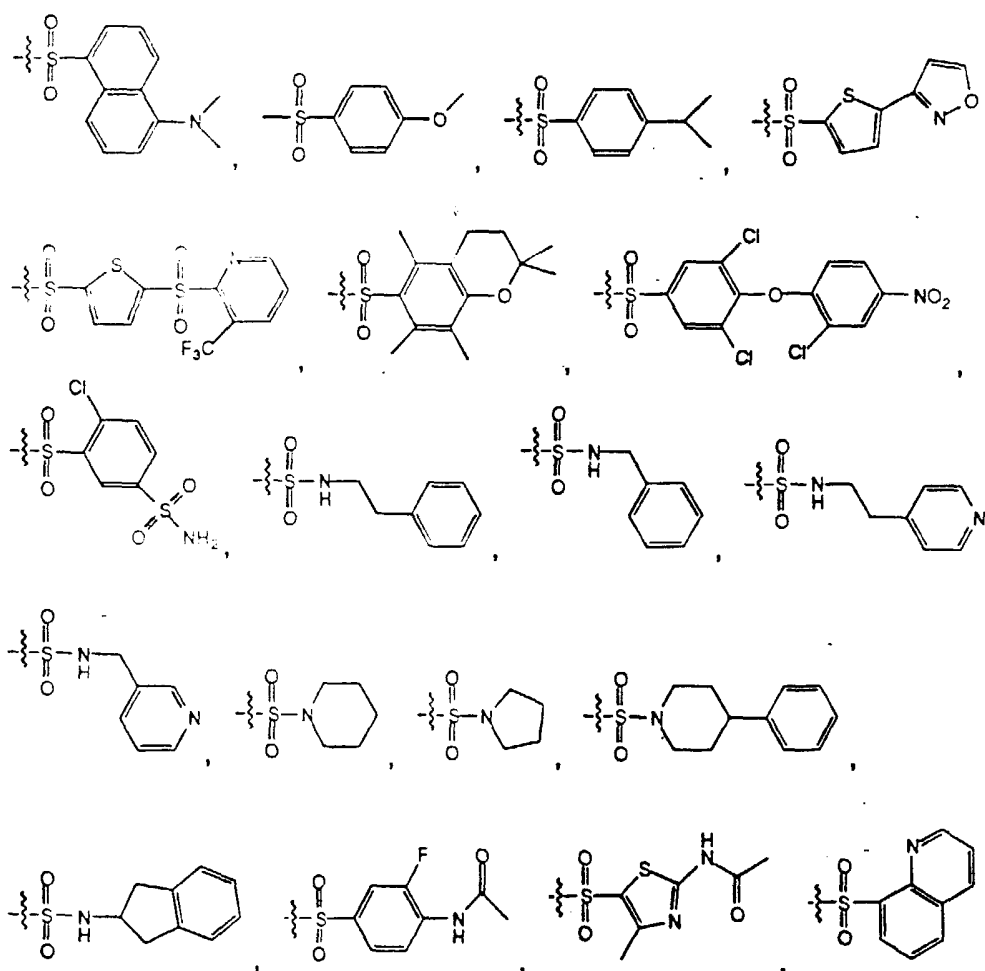


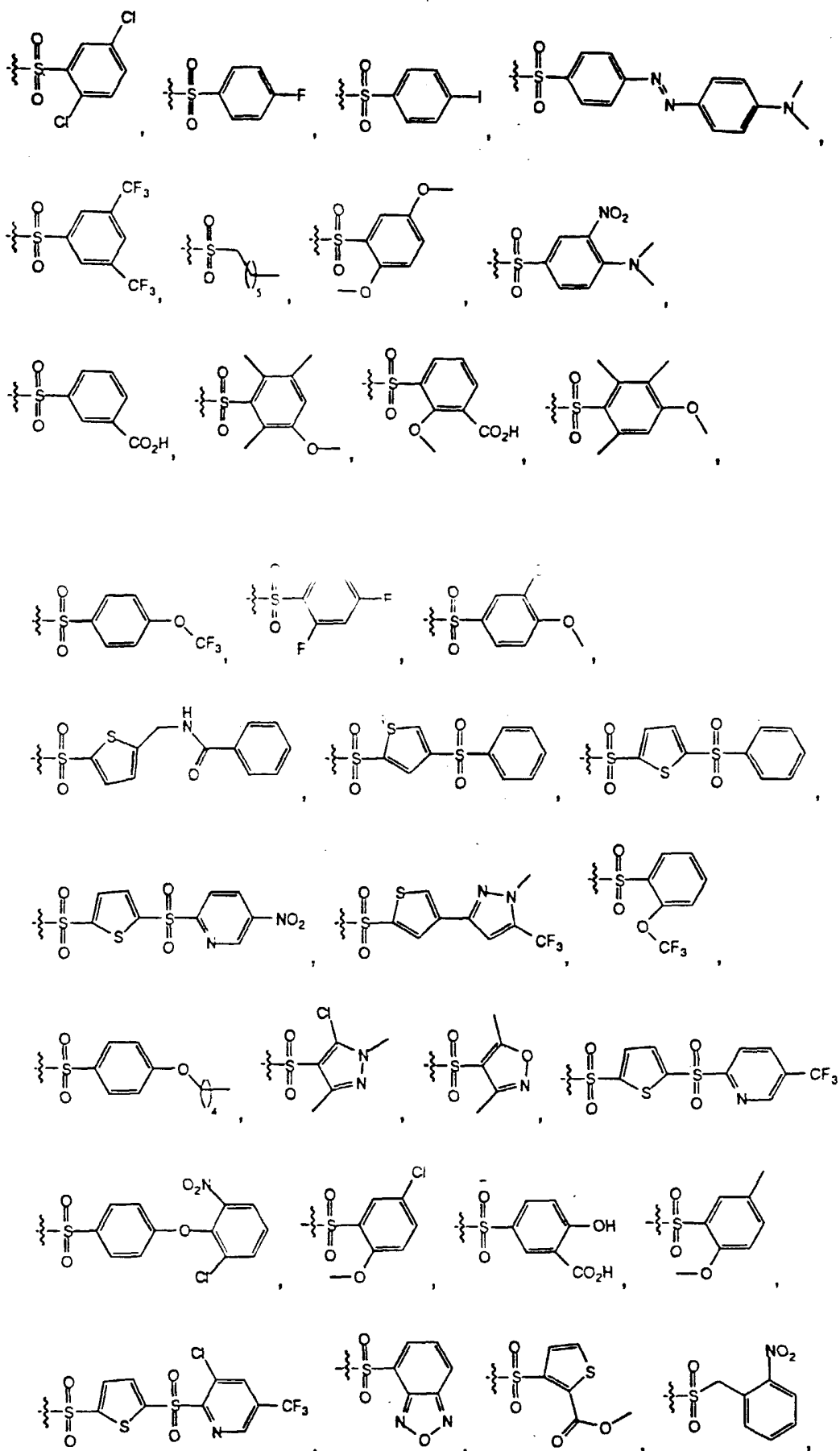
49. Съединение съгласно претенция 1.

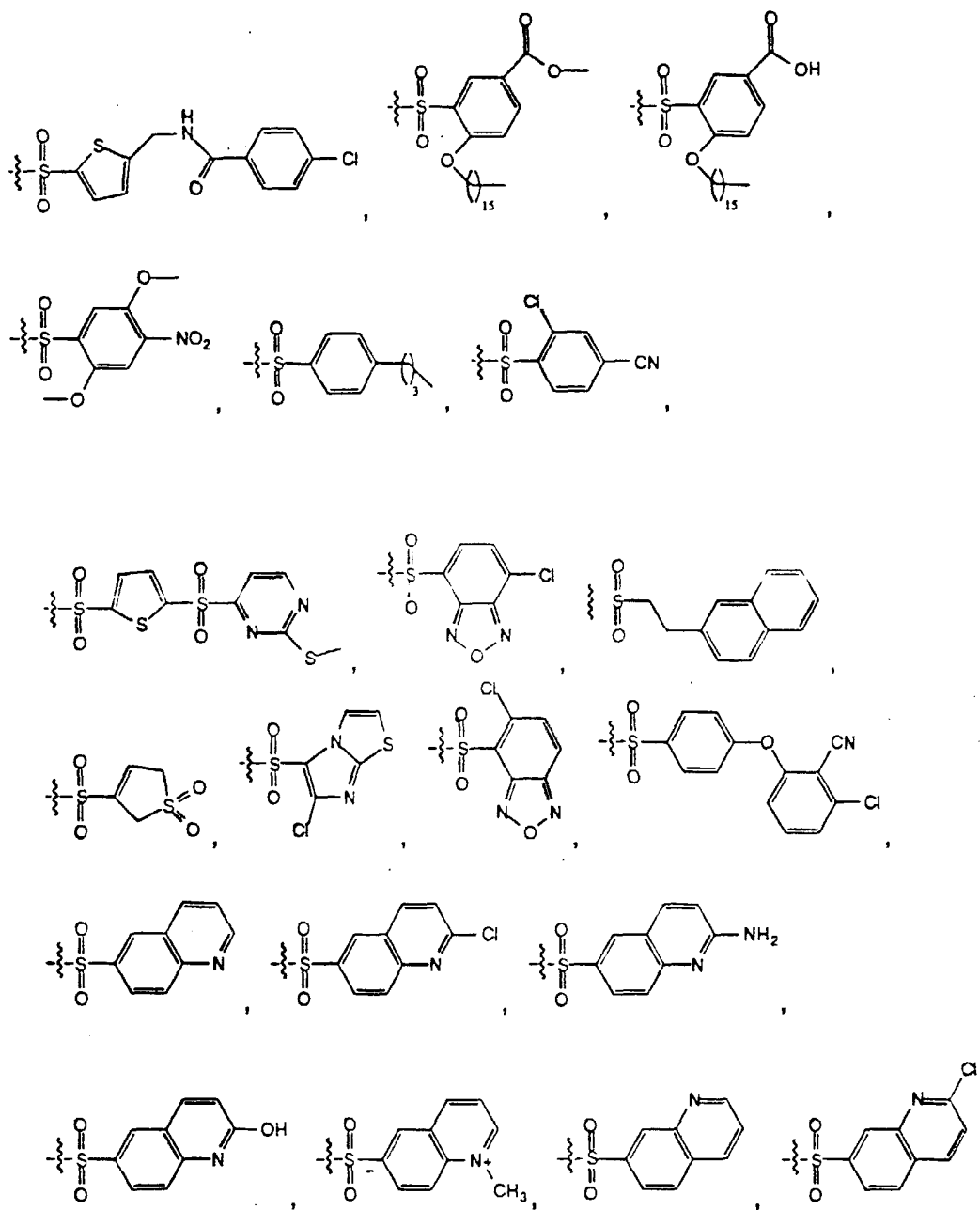
с формула:

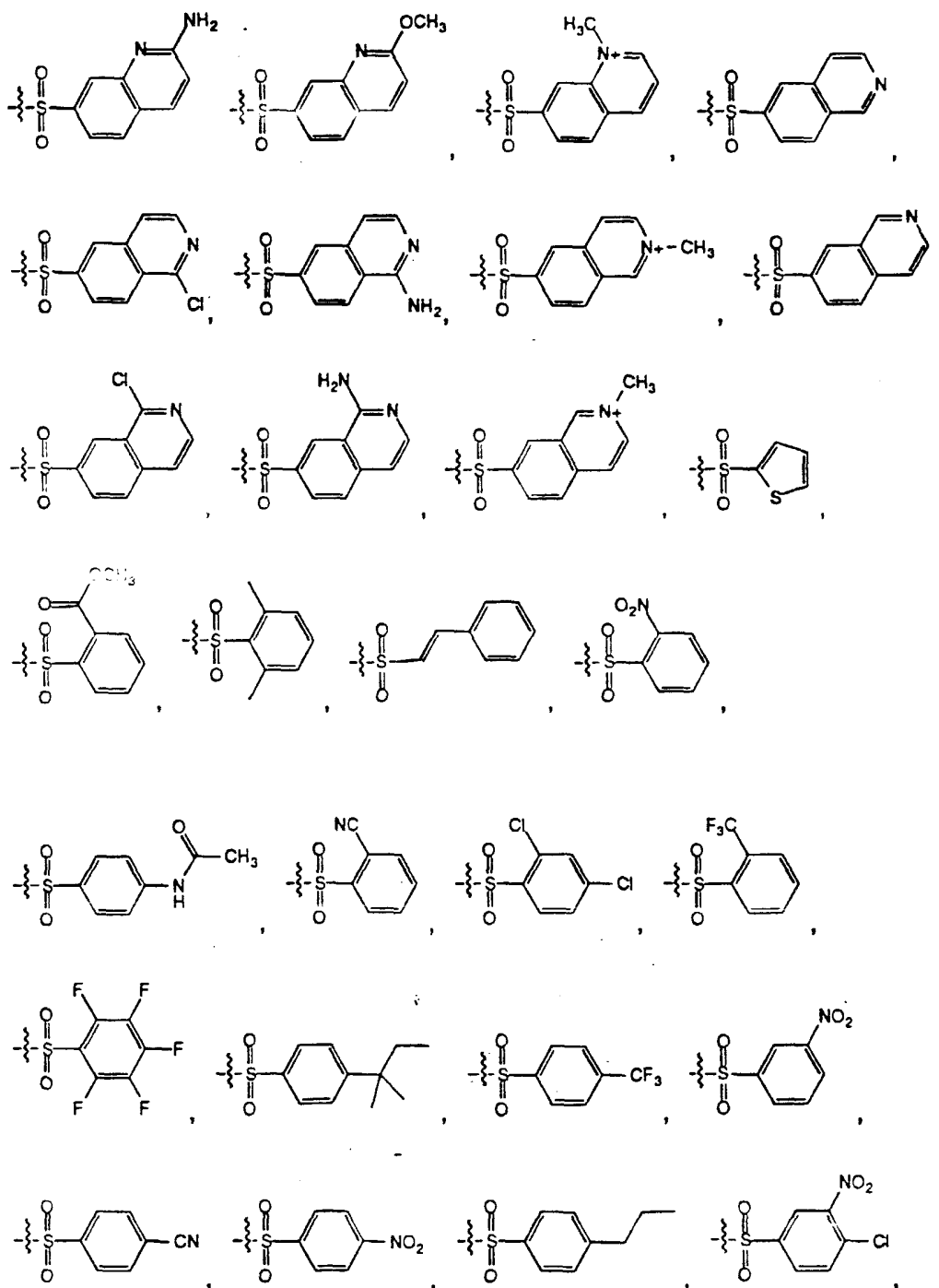


в която R е водород, метил, арилалкил, хетероалкил, HO_2CCH_2- , HOC(O)CH_2- , $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$, (аралкил) HNC(O)CH_2- или (хетероаралкил) HNC(O)CH_2- и R_1 е избран от групата с формули:



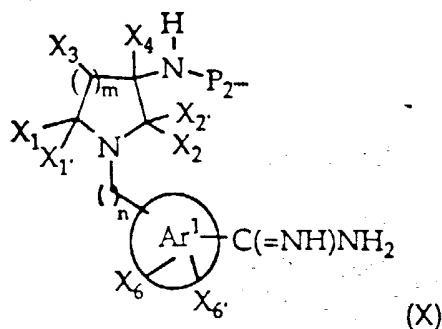






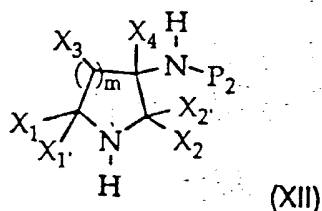
където Ar^1 , R , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m и n са, както са дефинирани в претенция 1 и P_2 е (алкил, аралкил или арил) карбамат или R_1 е, както е дефиниран в претенция 1.

52. Съединение с формула X



където Ar^1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m и n са, както са дефинирани в претенция 1 и P_2 е водород или (алкил, аралкил или арил) карбамат.

53. Съединение с формула XII



където X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' и m са, както са дефинирани в претенция 1 и P_2 е (алкил, аралкил или арил) карбамат.

54. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва фармацевтично ефективно количество от съединението съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

55. Метод за лекуване на пациенти, страдащи от физиологично разстройство, което може да се променя чрез понижаване на активността на фактор Xa характеризиращ се с това, че на пациента

се предписва терапевтично ефективно количество съединение съгласно претенция 1.

56. Метод съгласно претенция 55. характеризираш се с това, че физиологичното разстройство може да бъде венозна васкулатура, артериална васкулатура, необичайно образуване на тромби, остър инфаркт на миокарда, нестабилна ангина, тромбоемболия, внезапно запушване на кръвоносните съдове, свързано с тромболитична терапия, подкожна транслуминална коронарна ангиопластика, краткотрайни исхемични атаки, удар, интермитиращо накуцване или присаждане на байпас на сърцето или периферните артерии, луминално стесняване на кръвоносните съдове, поддържане на васкуларна прогва на пристъли при пациенти на дълготрайна хемодиализа, патологично образуване на тромби във вените на долните крайници, последващо от хирургическа намеса на коремната кухина, колената и ханша, опасност от белодробна тромбоемболия, или дисеминирана системна интраваскуларна коагулопатия, протичаща във васкуларните системи през време на септичен шок, някои вирусни инфекции или рак.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 41507

Тираж: 40 ВК