

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

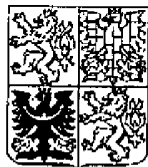
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

309-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 07. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.08.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9515975**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/01810**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/06138**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 207/12

C 07 D 401/12

C 07 D 409/12

A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Boyle Francis Thomas, Macclesfield, GB;

Davies David Huw, Macclesfield, GB;

Kenny Peter Wedderburn, Macclesfield, GB;

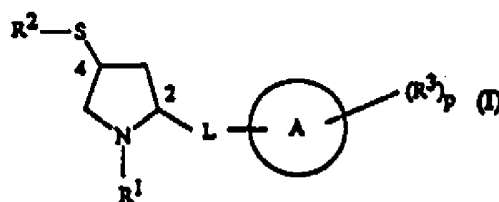
Matusiak Zbigniew Stanley, Macclesfield, GB;

Scholes Peter Beverley, Macclesfield, GB;

Wardleworth James Michael, Macclesfield, GB;

(74) Zástupce:

Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha 7, 17000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující
deriváty 4-merkaptopyrrolidinu jako
inhibitory farnesyl-transferázy**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek obsahující inhibitor farnesylování Ras obecného vzorce I, kde R^1 je například H, R^2 je například H, R^3 je například H, p je 0 až 3, kde R^3 mohou být stejné nebo různé, L je vazebná část, například skupina $-CONH_2-$, A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující do pěti heteroatomů, kde heteroatomy jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje O, N a S nebo $-S-S-$ dimer, když R^2 znamená H, nebo jeho enantiomer, diastereoisomer, farmaceuticky použitelná sůl, prekurzor léčiv nebo solvát, s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Zejména se používá při léčení rakoviny.

CZ 309-98 A3

Farmaceutický prostředek obsahující deriváty 4-merkaptopyrrolidinu jako inhibitory farnesyl-transferázy

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které inhibují farnelysování mutantních Ras genových produktů přes inhibici enzymu farnesyl-protein transferáza (FPTáza). Vynález se také týká způsobů přípravy těchto sloučenin, farmaceutických prostředků a způsobů léčení nemocí, zejména rakoviny, která je zprostředkována farnesylováním Ras.

Dosavadní stav techniky

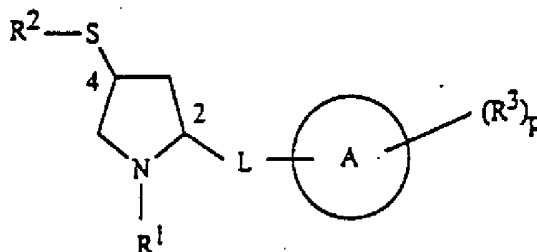
Předpokládá se, že rakovina zahrnuje alteraci v expresi nebo funkci genů, řídících růst buněk a jejich diferenciaci. Aniž bychom se vázali na teoretické úvahy, následující text podává vědecký názor na Ras v rakovině. Geny Ras jsou často mutovány v nádorech. Geny Ras kódují proteiny vázající guanosin trifosfát (GTP), o kterých se předpokládá, že jsou zahrnuty v převodech signálů, proliferaci a maligní transformaci. Geny H-, K- a N-Ras byly identifikovány jako mutantní formy Ras (Barbacid M., Ann. Rev. Biochem. 1987, 56, 779 až 827). Pro biologickou účinnost je vyžadována post-translační modifikace proteinu Ras. Farnesylování Ras katalyzované FPTázou se pokládá za základní stupeň při zpracování Ras. Dochází k němu přeměnou farnesylové skupiny farnesylového pyrofosfátu (FPP) na cystein v C-terminálním tetrapeptidu Ras ve struktuře nazývané CAAX box. Po dalších post-translačních modifikacích, zahrnující proteolytické štěpení v cysteinovém zbytku CAAX boxu a metylaci cysteinového karboxylu, je Ras schopen vázat se k buněčné membráně k převodu růstových signálů do nitra buňky. V normálních buňkách aktivovaný Ras působí v konjunkci s růstovými faktory ke stimulaci růstu buněk. V rakovinových buňkách se má za to, že mutace v Ras způsobí stimulaci dělení buněk dokonce i v nepřítomnosti růstových

faktorů (Travis J. Science 1993, 260, 1877 až 1878); možná v permanentně aktivované formě formě GTP spíše než v inaktivní formě (uzavřený cyklus GDP). Inhibice farnesylace mutantních Ras genových produktů zastaví nebo sníží aktivaci.

Jedna třída známých inhibitorů farnesyl-transferázy je založena na analogích farnesyl-pyrofosfátu, viz například Evropskou patentovou přihlášku 534546 od fy Merck. Inhibitory farnesyl-transferázy, založené na napodobení CAAX boxu byly popsány. Reiss (1990) v Cell 62, 81 až 88 objevil tetrapeptidy, jako je CVIM (Cis-Val-Ile-Met). James (1993) v Science 1937 až 1942 objevil peptidomimetické sloučeniny založené na benzodiazepinu. Po prioritním datu předkládané přihlášky Lerner (1995) v J. Biol. Chem. 270, 26802 a Eisai v Mezinárodní patentové přihlášce WO 95/25086 objevili další peptidomimetické sloučeniny založené na Cys jako prvním zbytku. Také po prvním prioritním datu předkládané přihlášky Bristol-Myers Squibb v Evropské patentové přihlášce 696593 objevil poprvé inhibitory farnesyl-transferázy mající 4-sulfanylpyrrolidinový zbytek v první poloze.

Podstata vynálezu

Podle jednoho aspektu se předkládaný vynález týká farmaceutického prostředku obsahujícího inhibitor farnesylování Ras obecného vzorce I



Vzorec I

kde

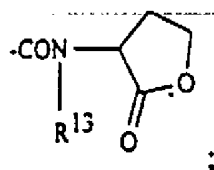
R^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu

s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylen-fenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu, případně mono nebo disubstituovanou na fenylové skupině substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, OH, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, thiolovou skupinu, alkylsulfanylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a sulfonamidovou skupinu; -CO-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -CO-O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -CO-O-alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu; -CO-O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, případně substituovanou na fenylu jak je definováno pro substituci na fenylu v R¹ = alkylfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu shora a n = 4; skupinu -alkylen-CONR⁴R⁵ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a skupinu -alkylen-COOR⁶ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R⁶ je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R² je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylen-fenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu; případně substituovanou na fenylové skupině jak je definováno pro substituci na fenylu v R¹ = alkylfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu shora; -COalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a -COOalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu;

R³ je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; OH; CN; CF₃; NO₂;

alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu -alkylen- R^7 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyleny, kde R^7 je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až desetičlenný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující až do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S a kterýkoliv arylový kruh v R^7 je případně substituován jak je definováno pro substituci na fenylové skupině v R^1 = -alkylen-fenyl shoras 1 až 3 atomy uhlíku v alkyleny; alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; halogen; skupinu $-(CH_2)_nCOOR^8$, kde $n = 0$ až 3 a R^8 znamená H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu $-CONR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkyleny, případně substituovanou jak je definováno pro tuto skupinu pro R^1 shora; skupinu $-CON(R^{11})OR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} nezávisle znamenají H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu obecného vzorce II, $-CONR^{13}-CHR^{14}-COOR^{17}$, kde R^{13} znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{17} znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^{14} je vybrán ze souboru, který zahrnuje postranní řetězec lipofilní aminokyseliny, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, N-(monoalkyl)karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech a N-(di-alkyl)karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, přičemž skupina obecného vzorce II má L nebo D konfiguraci na chirálním alfa uhlíku v odpovídající aminokyselině; lakton obecného vzorce





alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou na atomu uhlíku skupinou $=N-OH$; skupinu obecného vzorce $-X-R^{15}$, kde X je vybrán ze souboru, který zahrnuje O , CO , CH_2 , S , SO , SO_2 a R^{15} je vybrán ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující do pěti heteroatomů, vybraných ze souboru, který zahrnuje O , N a S a kterýkoliv arylový kruh v R^{15} je případně substituován jak je definováno pro fenylovou skupinu v $R^1 =$ skupina alkýlen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu;

p znamená 0 až 3, přičemž hodnoty R^3 mohou být stejné nebo různé;

L znamená vazebnou část vybranou z následujících skupin psaných ve vzorci obecného vzorce I zleva do prava:

skupinu $-CO-NR^{16}$, kde R^{16} je vybrán ze souboru, který zahrnuje H , alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu alkýlen- Z s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, skupinu $-CO$ -alkýlen- Z s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, skupinu $-CO$ -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, skupinu $-COZ$, kde Z je vybrán ze souboru, který zahrnuje $-O$ -alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahující do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O , N a S a kterýkoliv arylový kruh v R^{16} je případně substituován jak je definováno pro fenylovou skupinu v $R^1 =$ -alkýlen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu; skupinu $-CH_2-NR^{18}-$, kde R^{18} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH_2S-$; skupinu $-CH_2O-$; skupinu $-CH_2-CHR^{19}-$, kde R^{19} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH=CR^{20}-$, kde R^{20} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH_2NR^{21}-T-$, kde R^{21} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituo-

vaný s R^{22} , kde R^{22} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{23}-\text{SO}_2-$, kde R^{23} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{24}-\text{CO}-\text{T}-$, kde R^{24} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 0 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{29} , kde R^{29} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} jinou než H; skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{25}-\text{T}-$, kde R^{25} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituována s R^{26} , kde R^{26} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{S}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{27} , kde R^{27} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{O}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{28} , kde R^{28} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahující do 5 heteroatomů vybraných nezávisle ze souboru, který zahrnuje O, N a S, nebo jejich -S-S-dimer, když $R^2 = \text{H}$, nebo jejich N-oxid nebo enantiomer, diastereoisomer, farmaceuticky přijatelná sůl, prekurzor léčiv nebo solvát, společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

Výhodně je R^1 vybrán ze souboru, který zahrnuje H; skupinu $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ fenylén, případně substituovanou na fenylu jak je definováno pro $R^1 = -\text{alkylen-fenyl}$ s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu a n = 0 až 4; skupinu $-\text{CO}-\text{O}-\text{alkenyl}$ se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu; skupinu $-\text{CO}-\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; skupinu $-\text{alkylen}-\text{CONR}^4\text{R}^5$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodně je R^2 vybrán ze souboru, který zahrnuje

H a skupinu -CO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu.

Výhodně je L vybrán ze souboru, který zahrnuje -skupinu -CH₂-NR¹⁸- a skupinu -CH₂NR²¹-T.

Výhodně je A vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftyllovou skupinu, pyridylovou skupinu a thienylovou skupinu.

Výhodně jsou kombinace R³ a p vybrány ze souboru, který zahrnuje:

- i) R³ je vybrán ze skupiny obecného vzorce II, skupiny -alkylR⁷ s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny -O-R⁷ a skupiny R⁷ a p znamená 1 až 3 s tím, že jedna z hodnot skupin R³ je skupina obecného vzorce II;
- ii) p = 0 s tím, že A je naftyl a L je skupina -CH₂NR₂₁-T;
- iii) p = 1 s tím, že R³ je skupina obecného vzorce II a A je naftyl.

V dalším provedení vynálezu je výhodné když:

R¹ je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu, případně mono nebo disubstituovanou na fenylové skupině substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, OH, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiolovou skupinu, alkylthiovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a sulfonamidovou skupinu; -CO-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -CO-O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy



uhlíku v alkyly; $-\text{CO}-\text{O}-$ alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu; $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ fenylovou skupinu, případně mono nebo disubstituovanou na fenylu substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, OH, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, di-alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, alkylthionovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, sulfonamidovou skupinu; skupinu $-\text{alkylen}-\text{CONR}^4\text{R}^5$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a skupinu $-\text{alkylen}-\text{COOR}^6$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^6 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylen-fenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu; $-\text{COalkylovou}$ skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly a $-\text{COOalkylovou}$ skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly;

R^3 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; OH; CN; CF_3 ; NO_2 ; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu $-\text{alkylen}-\text{R}^7$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^7 je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující až do 3 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S; alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; halogen; skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^8$, kde $n = 0$ až 3 a R^8

znamená H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} nezávisle znamenají H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu obecného vzorce II, $-\text{CONR}^{13}-\text{CHR}^{14}-\text{COOR}^{17}$, kde R^{13} znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{17} znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^{14} je vybrán ze souboru, který zahrnuje postranní řetězec lipofilní aminokyseliny s L nebo D konfigurací na chirálním alfa uhlíku v odpovídající aminokyselině; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou na atomu uhlíku skupinou $=\text{N}-\text{OH}$; skupinu -SO-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu $-\text{SO}_2\text{alkyl}$ s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu obecného vzorce $-\text{X}-\text{R}^{15}$, kde X je vybrán ze souboru, který zahrnuje CO, CH_2 , S, SO, SO_2 a R^{15} je vybrán ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující do 3 heteroatomů, vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

p znamená 0 až 3, přičemž hodnoty R^3 mohou být stejné nebo různé;

L znamená vazebnou část vybranou z následujících skupin psaných ve vzorci obecného vzorce I zleva do prava:

skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{16}$, kde R^{16} je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu alkylen-2 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde 2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje -O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový



kruh, obsahující do 3 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S; skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{18}-$, kde R^{18} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2\text{S}-$; skupinu $-\text{CH}_2\text{O}-$; skupinu $-\text{CH}_2-\text{CHR}^{19}-$, kde R^{19} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}=\text{CR}^{20}-$, kde R^{20} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}-\text{T}-$, kde R^{21} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{22} , kde R^{22} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H, s tím, že alespoň jeden z R^{21} a R^{22} je H; skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{23}-\text{SO}_2-$, kde R^{23} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{24}-\text{CO}-\text{T}-$, kde R^{24} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 0 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{29} , kde R^{29} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H a s tím, že alespoň jeden z R^{24} a R^{29} je H; skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{25}-\text{T}-$, kde R^{25} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{26} , kde R^{26} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H s tím, že alespoň jeden z R^{24} a R^{25} je H; skupinu $-\text{CH}_2\text{S}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{27} , kde R^{27} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{O}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{28} , kde R^{28} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahující 3 nebo 5 heteroatomů vybraných nezávisle ze souboru, který zahrnuje O, N a S, nebo jejich -S-S-dimer, když $\text{R}^2 = \text{H}$.

Výhodný farmaceutický prostředek je ve formě tablety.

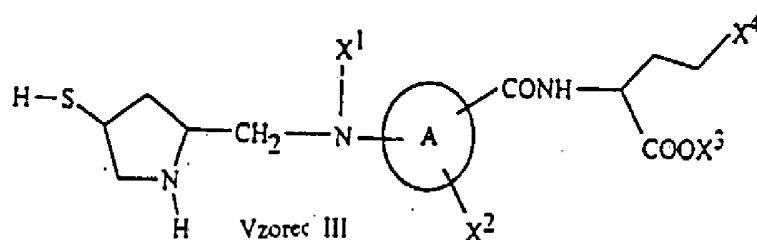
Podle dalšího aspektu se vynález týká sloučeniny obec-

ného vzorce I, III, IV nebo V pro použití jako léčivo.

Podle dalšího aspektu se vynález týká sloučeniny obecného vzorce I, III, IV nebo V pro použití při přípravě léčiva pro léčbu nemoci způsobené farnesylováním Ras.

Mnoho sloučenin obecného vzorce I je rysem tohoto vynálezu, zvláště pak podle dalšího aspektu se vynález týká sloučeniny z kterékoliv následujících tříd i), ii) nebo iii).

třída i)



kde X^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; hydroxyalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; alkoxyalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný heterocyklický kruh mající do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

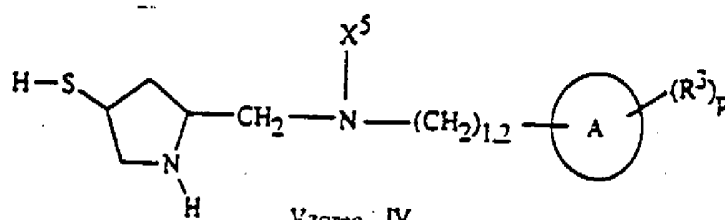
X^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; fenylovou skupinu, fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; pěti až šesti-členný heteroarylový kruh obsahující do 3 heteroatomů, vybraný ze souboru, který zahrnuje O, N a S, případně vázaný k A alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; a X^2 je případně substituován na kterémkoliv kruhu jak je definováno

pro fenylovou skupinu v $R^1 =$ -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu v nároku 1;

X^3 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^4 je vybrán ze souboru, který zahrnuje alkylsulfanylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; karbamoylovou skupinu; N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly; N-(di-alkyl)karbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly a hydroxylovou skupinu nebo její alkylether s 1 až 4 atomy uhlíku;

třída ii)

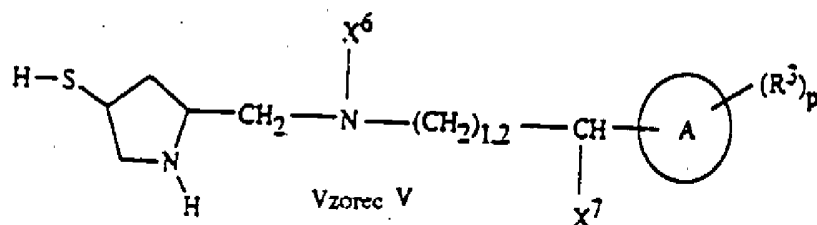


kde

X^5 je vybrán ze souboru, který zahrnuje -CO-alkyl-fenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly; -CO-alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; -CO-alkyl-heteroarylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, kde heteroaryl je pěti až deset-členný heteroarylový kruh obsahující do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S a fenyl nebo heteroaryl je případně substituován jak je definováno pro fenyl v $R^1 =$ -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu; alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje naftylovou skupinu nebo deseti-členný heterocyklický kruh obsahující do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

třída iii)



kde

X^6 má jakoukoliv hodnotu definovanou pro X^4 ve třídě ii) shora;

X^7 je fenylová skupina, případně substituovaná jak je definováno pro fenyl v $R^1 =$ -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylen;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo pěti až deseti-členný heterocyklický kruh, obsahující až 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

R^3 a p mají význam uvedený shora;

nebo jejich N-oxid, farmaceuticky přijatelná sůl, prekurzor léčiv nebo solvát.

Výhodné hodnoty pro sloučeniny třídy i) zahrnují

X^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu;

X^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu;

X^4 znamená alkylsulfanylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu;

Další výhodné hodnoty pro X^4 jsou skupina -OMe a lakton, který vznikne když X^4 znamená OH a X^3 znamená H.

Výhodné hodnoty pro sloučeniny třídy ii) zahrnují $p = 0$.

Výhodné hodnoty pro sloučeniny třídy iii) zahrnují X^7 je fenylová skupina;
A je fenylová skupina;
 p je 0.

Další provedení podle vynálezu zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I

kde: R^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; R^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, -COalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -alkyl-fenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; L je vybrán z následujících hodnot, jak je zde definováno, $CONR^{16}$, CH_2S , CH_2O , CH_2CHR^{19} , $CH=CHR^{20}$, $CH_2NR^{24}COT$, $CONR^{25}T$, CH_2ST a CH_2OT ; a hodnoty pro A, R^3 a p jsou zde definovány, s tím, že 2-(benzylkarbamoyl)-4-sulfanylpyrrolidin a 4-(acetylsulfonyl)-2-benzylkarbamoylpyrrolidin jsou vyloučeny. Má se za to, že vyloučené sloučeniny byly objeveny jako meziprodukty pro beta-laktámovou antibiotickou syntézu v japonské patentové přihlášce 60233076 (Sumitomo Chemical).

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká kterékoli z následujících individuálních sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatých solí:

methylester (2S)-2-{2-benzyl-5-[[([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-{2-benzyl-5-[[([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanová kyselina;

methylester (2S)-2-({2-fenyl-5-[[([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-

2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-({2-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanová kyselina; methylester (2S)-2-({3-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]naftalen-1-karbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-({3-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]naftalen-1-karbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanová kyselina; methylester (2S)-2-({3-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-({3-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanová kyselina;

(2S,4S)-2-([N-(4-methoxybenzyl)-N-(naftalen-1-ylmethyl)amino]-methyl]pyrrolidin-4-thiol;

N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)pentanamid;

N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(pyridin-3-yl)acetamid;

N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramid;

N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-N-(2-naftalen-1-ylethyl)-2-pyridin-3-ylacetamid;

(2S,4S)-2-({(3-methoxypropyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)amino]-methyl}pyrrolidin-4-thiol;

N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-N-(2-naftalen-2-ylethyl)acetamid;

(2S,4S)-2-({(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)-amino]methyl}pyrrolidin-4-thiol;

N-(2,2-difenylethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methylbutyramid;

N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-N-(2-naftalen-2-ylethyl)butyramid;

N-(2,2-difenylethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethylbutyramid;

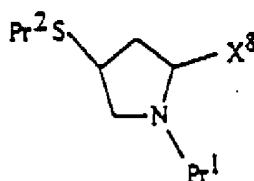
(2S)-2-{3-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-(3-methoxypropyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanová kyselina;

N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramid;

(2S)-4-karbamoyl-2-({2-fenyl-5-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)butanová kyselina a methylester (2S)-4-karbamoyl-2-({2-fenyl-5-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)butanové kyseliny.

Podle dalšího aspektu se vynález týká farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu jak je definováno v kterémkoliv vzorci III, IV nebo V nebo individuální sloučeninu uvedenou v seznamu shora společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Podle dalšího aspektu se vynález týká způsobu přípravy sloučenin třídy i), ii) nebo iii), jak je definováno shora, který zahrnuje odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce VI



Vzorec VI

kde X^8 znamená pravou stranu sloučeniny třídy i), ii) nebo iii), jak je definováno shora, Pr^1 znamená H nebo chránicí skupinu aminoskupiny, Pr^2 znamená H nebo chránicí skupinu thiolové skupiny, nebo kterákoliv z funkčních skupin X^4 je případně chráněna s tím, že je přítomna alespoň jedna chránicí skupina a případně, je-li to žádoucí, produkt se případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

V provedení podle vynálezu:

Příklady hodnot pro R^1 zahrnují methylovou skupinu; skupinu $-\text{CH}_2$ -fenyl substituovanou na fenylu nitroskupinou, zejména 4-nitroskupinou; acetylovou skupinu, BOC; allyloxy-karbonylovou skupinu; skupinu $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl, substituovanou na fenylu nitroskupinou, zejména 4-nitroskupinou; skupinou $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$.

Příklady hodnot pro R^2 zahrnují $-\text{COMe}$ a $-\text{COO}^{\text{terc}}\text{butyl}$.

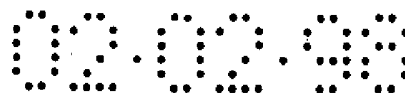
Příklady hodnot pro R^3 zahrnují Cl ; $-\text{COOH}$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{SOMe}$ a $-\text{SO}_2\text{Me}$.

Jestliže R^3 znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^8$, pak vhodná hodnota pro n je 0.

Příklady liofilních aminokyselin, které se podílejí svým postranním řetězcem (označené R^{14} v definici hodnot pro R^3) zahrnují methionin, fenylglycin, fenylalanin, serin, leucin, isoleucin nebo valin. Ve odpovídajících volných aminokyselinách je výhodná L konfigurace. Příklady postranních řetězců aminokyselin jsou uvedeny dále. Výhodná hodnota pro R^{14} je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$. Další výhodné hodnoty pro R^{14} jsou $-\text{CH}_2\text{OMe}$ a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$.

Jestliže R^{17} je H, vznikne v obecném vzorci II skupina COOH a jestliže R^{14} je skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, potom může vzniknout lakton, kde R^{17} a R^{14} společně tvoří část dihydrofuran-2-onového heterocyklického kruhu. Stejný lakton může vzniknout pro sloučeniny obecného vzorce III, kde X^4 znamená OH a X^3 je H.

Aminokyselina	Postranní řetězec
methionin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$
fenylglycin	fenyl
fenylalanin	$-\text{CH}_2$ -fenyl
serin	$-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (výhodně methylová skupina), její



	ether
leucin	$-\text{CH}_2-\text{CHMe}_2$
homoserin	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (výhodně methylová skupina), její ether.

Výhodná hodnota pro p je 2.

Když L znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}-\text{T}-$, vhodná hodnota pro n je 1. Když L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{24}-\text{CO}-\text{T}$, vhodná hodnota pro n je 1. Když L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{25}-\text{T}-$, vhodná hodnota pro n je 1. Když L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{T}-$, vhodná hodnota pro n je 1. Když L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{T}-$, vhodná hodnota pro n je 1. L je zejména $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$.

Příklady hodnot pro A , když A je heteroarylová skupina zahrnují thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu a chinoxalinylovou skupinu.

Další výhodné hodnoty jsou uvedeny dále.

Pro R^1 : 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina; allyloxykarbonylová skupina; karbamoylmethylová skupina; acetylová skupina; fenoxycarbonylová skupina; H .

Pro R^2 : acetylsulfanylová skupina; H .

Pro R^3 : methoxycarbonylová skupina; N -methyl- N -methoxykarbamoylová skupina; nitroskupina; allyloxykarbonylová skupina; N -methyl-allyloxykarbamoylová skupina; ethoxycarbonylová skupina; 3,4-dichlorbenzylkarbamoylová skupina; hydroxyskupina; karboxylová skupina; methylester-2-ylkarbamoylová skupina odvozená od kyseliny (2S), 4-methylsulfanylbutanové; 2-yl-karbamoylová skupina odvozená od kyseliny (2S), 4-methylsulfanylbutanové, fenoxyllová skupina.

Pro p : 1,2, zejména 2; a další výhodná hodnota je 0.

Pro L : $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$; zejména $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.

Pro A : fenylová skupina; pyridylová skupina; thienylová sku-

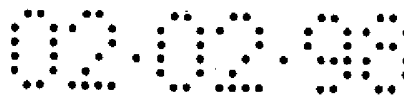
pina; naftylová skupina.

Pro R^{16} a R^{18-26} : H, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména H.

V dalším provedení podle vynálezu jsou výhodné hodnoty uvedené dále.

Ve sloučeninách obecného vzorce III: X^1 je H nebo methoxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly (zejména H); X^2 je H, fenylová skupina nebo benzylová skupina (zejména benzylová skupina); X^3 je H nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména H); X^4 je alkylsulfanylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylsulfanylová skupina); a A je fenylová skupina. Jestliže A znamená šesti-členný arylový nebo heteroarylový kruh, potom skupiny $-NX^1-$ a substituent zahrnující X^4 jsou výhodně navzájem v meta poloze; a jestliže je přítomen X^2 , je výhodně umístěn v para poloze k $-NX^1-$. Chirální atom uhlíku, ke kterému je připojena skupina $-COOX^3$ je výhodně v S konfiguraci. Chirální atomy uhlíku ve 2 a 4 poloze pyrrolidinového kruhu jsou výhodně v S konfiguraci.

Ve sloučeninách obecného vzorce IV: x^5 je $-CO-$ alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly (výhodně skupina $-CO-CH_2-CHMe_2$) nebo $-CH_2-$ fenyl-O-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly (zejména $-CH_2-$ fenyl-OMe); heteroarylová skupina je výhodně pyridylová skupina a výhodný arylový nebo heteroarylový substituent je $-O-$ alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methoxylová skupina); a A je naftylová skupina. Chirální atomy uhlíku v 2 poloze a 4 poloze pyrrolidinového kruhu jsou výhodně v S konfiguraci. Bod připojení A k $-(CH_2)_{1,2}-$ je výhodně v 1 poloze naftalenu a ekvivalentní poloha pro heterocyklické hodnoty pro A (bez ohledu na konvenční číslování pro heterocykly). Výhodná hodnota pro $-(CH_2)_{1,2}-$ je $-(CH_2)_2-$.



Ve sloučeninách obecného vzorce V: X^6 je -CO-alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku v alkyly (výhodněji -CO-CH₂-CHMe₂ nebo -CO-CH₂-terc.butylová skupina, zejména skupina -CO-CH₂-CHMe₂) nebo -CH₂-fenyl-O-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly (zejména -CH₂-fenyl-OMe); heteroarylová skupina je výhodně pyridylová skupina a výhodný arylový substituent je -O-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methoxylová skupina); a A znamená fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu (zejména fenylovou skupinu). Chirální atomy uhlíku ve 2 a 4 poloze pyrrolidinového kruhu jsou výhodně v S konfiguraci. Výhodná hodnota pro -(CH₂)_{1,2} je -(CH₂)₁.

Vhodné páry hodnot pro R³, když p = 2 jsou: -COOMe, -CON(Me)OMe; NO₂, -CON(Me)OMe; -COOMe, allyloxykarbonylová skupina; -CON(Me)OMe, allyloxykarbonylová skupina; allyloxykarbonylová skupina, -CON(Me)OCH₂CH=CH₂; OH, COOH; -COOMe, COOMe; fenyl, methylester -CO-N-methioninu; fenyl, -CO-N-methionin; benzyl, methylester -CO-N-methioninu; benzyl, -CO-N-methionin; benzyl, isopropylester -CO-N-methionin; fenyl, methylester -CONα-glutamin; fenyl, -CONα-glutamin.

Vhodné hodnoty pro L = CHNR²¹T zahrnují
 CH₂N(COCH₂CHMe₂)CH₂CH₂; CH₂N(CH₂CH₂CH₂OMe)CH₂CH₂;
 CH₂N(CH₂p-fenylOMe)CH₂CH₂; CH₂N(COCH₂CHMe₂)CH₂;
 CH₂N(COCH₂CH₂CH₂Me)CH₂; CH₂N(COCH₂CHMeCH₂Me)CH₂;
 CH₂N(COCH₂CH₂OMe)CH₂; CH₂N(COCH₂pyridin-3-yl)CH₂;
 CH₂N(4-methoxybenzyl)CH₂; CH₂N(COCH₂CHMe₂)CH₂CH₂CH(fenyl);
 CH₂N(COCH₃)CH₂CH₂CH(fenyl); CH₂N(COCH₂CHMe₂)CH₂;
 CH₂N(COCH₃)CH₂; CH₂N(COCH₂CHMe₂)CH₂CH(fenyl);
 CH₂N(COCH₂CMe₃)CH₂CH(fenyl);
 CH₂N(COCH₂pyridin-3-yl)CH₂CH(fenyl);
 CH₂N(CO-1-hydroxy-6-methoxypyridin-3-yl)CH₂CH(fenyl);
 CH₂N(COCH₂CHMe₂)CH₂CH₂; CH₂N(COCH₂CMe₃)CH₂CH₂;
 CH₂N(COCH₂pyridin-3-yl)CH₂CH₂;
 CH₂N(CO-4-methoxybenzyl)CH₂CH₂.



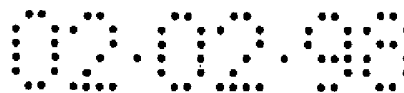
Vhodné hodnoty pro $L = -CH_2NR^{18}$ zahrnují CH_2NH ; CH_2NMe ; $CH_2N(COCH_2CHMe_2)$ a $CH_2N(COCH_2CH_2OMe)$.

Ve stavu techniky jsou dobře známé různé formy prekurzorů léčiv. Příklady takových derivátů prekurzorů léčiv jsou uvedeny v:

- a) Design of Prodrugs, vydal H. Bundgaard. (Elsevier. 1985) a Methods in Enzymology, díl 42, str. 309 až 396, vydal K. Widder a kol., (Academic Press. 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, vydal Krogsgaard-Larsen a H. Bundgaard, kapitola 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard str. 113 až 191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 až 38 (1992); a
- e) N. Kakeya a kol., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Příklady prekurzorů léčiv zahrnují *in vivo* hydrolysovatelné estery sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu, například farmaceuticky přijatelný ester, který je hydrolyzován v lidském nebo zvířecím těle za vzniku výchozí kyseliny. Vhodné farmaceuticky přijatelné estery zahrnují alkoxymethylestery s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, například methoxymethyl, alkanoyloxymethylestery s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylu, například pivaloyloxymethyl, ftalidyestery, cykloalkoxykarbonyloxyalkylestery se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylu a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, například 1-cyklohexylkarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethylestery, například 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; a alkoxykarbonyloxyethylestery s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly, například 1-methoxykarbonyloxyethyl a mohou vznikat na kterékoliv karboxyskupině v sloučeninách podle vynálezu.

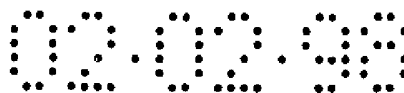
Zvláštní substituce na A ve významu šestičlenného kruhu jsou v meta nebo para poloze.



Některé sloučeniny v rozsahu vynálezu obecného vzorce I jsou známy jako meziprodukty v syntéze karbapenemového postranního řetězce, ale má se za to, že nebyly dosud popsány ve formách vhodných jako farmaceutické prostředky, ani nebyla popsána žádná jejich farmaceutická účinnost. Odkazuje se na následující publikace, uvádějící podrobnosti přípravy těchto sloučenin: Matsumura, Heterocycles (1995), 41, 147 až 159; Evropská patentová přihláška EP 590 885 (Zeneca; Betts a kol.); Evropská patentová přihláška EP 592 167 (Zeneca; Siret]; Evropská patentová přihláška EP 562 855 (Zeneca; Jung a kol.); Mezinárodní patentová přihláška WO 92/17480 (Imperial Chemical Industries; Betts a kol.); Evropská patentová přihláška EP 508 682 (Imperial Chemical Industries; Betts a kol.); Evropská patentová přihláška EP 280 771 (Fujisawa Pharmaceutical, Murata a kol.); a Mezinárodní patentová přihláška WO 92/17479 (Imperial Chemical Industries; Betts a kol.).

V popise předkládané přihlášky zahrnuje obecný výraz "alkyl" alkylové skupiny jak s přímým, tak s rozvětveným řetězcem. Avšak odkazy na individuální alkylové skupiny, jako "propyl" jsou specifické pouze pro verzi s přímým řetězcem a odkazy na individuální alkylové skupiny s rozvětveným řetězcem jako je "isopropyl" jsou specifické pouze pro verzi s rozvětveným řetězcem. Analogická konvence platí pro další obecné výrazy.

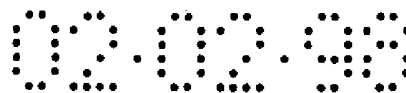
Je třeba vzít v úvahu, že pokud určité sloučeniny definované shora mohou existovat v opticky aktivních racemických formách přítomností jednoho nebo více asymetrických atomů uhlíku, předkládaný vynález zahrnuje ve své definici jakoukoliv opticky aktivní nebo racemickou formu, která vykazuje vlastnost inhibování FTPázy. Syntéza opticky aktivních forem se může provést standartními technikami dobře známými v oboru, například syntézou z opticky aktivních výchozích ma-



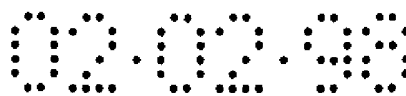
teriálů nebo štěpením racemické formy. Podobně, inhibiční vlastnosti proti FTPáze mohou být vyhodnoceny standartními laboratorními technikami uvedenými shora.

Výraz "halogen" zahrnuje fluor, chlor, brom a jod. Výraz "karbamoyl" zahrnuje skupinu $-C(O)NH_2$. Výraz "BOC" zahrnuje skupinu $tert.butyl-O-C(O)-$. Výraz "allyl" zahrnuje skupinu $CH_2=CH-CH_2$. Bicyklické arylové a bicyklické heteroarylové kruhy zahrnují kruhové systémy, kde jsou oba kruhy bicyklického systému aromatické.

Příklady alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, $tert.butylovou$ skupinu a pentylovou skupinu; příklady alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, sek.butylovou skupinu a $tert.butylovou$ skupinu; příklady alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu a isopropylovou skupinu; příklady alkylenfenylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu zahrnují benzylovou skupinu, fenylethylovou skupinu, fenylpropylovou skupinu; příklady alkoxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku (také natývaná $-O$ -alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku) zahrnují methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu a propoxylovou skupinu; příklady alkanoylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují formylovou skupinu, acetylovou skupinu a propionylovou skupinu; příklady alkanoyloxylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují acetyloxylovou skupinu a propionyloxylovou skupinu; příklady alkylaminové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují methylaminovou skupinu, ethylaminovou skupinu, propylaminovou skupinu, isopropylaminovou skupinu, sek.butylaminovou skupinu a $tert.butylaminovou$ skupinu; příklady dialkylaminové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují dimethylaminovou skupinu, diethylaminovou skupinu a N -ethyl- N -methylaminovou skupinu; příklady alkanoylaminové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku



zahrnují acetamidovou skupinu a propionylaminovou skupinu; příklady alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylo zahrnují methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu a propoxykarbonylovou skupinu; příklady alkylsulfanylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu zahrnují methylsulfanylovou skupinu, ethylsulfanylovou skupinu, propylsulfanylovou skupinu, isopropylsulfanylovou skupinu, sek.butylsulfanylovou skupinu a terc.butylsulfanylovou skupinu; příklady alkylsulfinylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují methylsulfinylovou skupinu, ethylsulfinylovou skupinu, propylsulfinylovou skupinu, isopropylsulfinylovou skupinu, sek.butylsulfinylovou skupinu a terc.butylsulfinylovou skupinu; příklady alkylsulfonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnují methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, propylsulfonylovou skupinu, isopropylsulfonylovou skupinu, sek.butylsulfonylovou skupinu a terc.butylsulfonylovou skupinu; příklady -CO-alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu zahrnují formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, butyrylovou skupinu a valerylovou skupinu; příklady -CO-O-alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu zahrnují ethyloxykarbonylovou skupinu, propyloxykarbonylovou skupinu a terc.butyloxykarbonylovou skupinu (BOC); příklady -CO-O-alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu zahrnují allyloxykarbonylovou skupinu a vinyloxykarbonylovou skupinu; příklady alkylen-CONR⁴R⁵ skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu zahrnují karbamoylmethylovou skupinu, karbamoylethylovou skupinu, N-methylkarbamoylethylovou skupinu, N-methyl-N-ethylkarbamoylethylovou skupinu; příklady alkylen-COOR⁶ skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu zahrnují karboxymethylovou skupinu, karboxyethylovou skupinu, karboxypropylovou skupinu, methylester kyseliny propionové, ethylester kyseliny octové; příklady alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku zahrnují allylovou skupinu a vinylovou skupinu; příklady -O-alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku zahrnují allyloxylovou skupinu a vinyloxylovou skupinu; příklady liofilních aminokyselin zahrnují valin, le-



ucin, isoleucin, methionin, fenylalanin, serin, threonin a tyrosin; příklady karbamoylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu zahrnují karbamoylmethylovou skupinu, karbamoylethylovou skupinu a karbamoylpropylovou skupinu; příklady N-(monoalkyl)karbamoylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech zahrnují N-methylkarbamoylmethylovou skupinu a N-ethylkarbamoylethylovou skupinu; příklady N-(dialkyl)karbamoylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech zahrnují N,N-dimethylkarbamoylethylovou skupinu a N-methyl-N-ethylkarbamoylethylovou skupinu; příklady alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituované na atomu uhlíku skupinou =N-OH zahrnují butyraldehydoximovou skupinu a propionylaldehydoximovou skupinu; příklady hydroxyalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku zahrnují hydroxymethylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, hydroxypropylovou skupinu, 2-hydroxypropylovou skupinu, 2-(hydroxymethyl)propylovou skupinu a hydroxypentylovou skupinu; příklady alkoxyalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu zahrnují methoxyethylovou skupinu, ethoxyethylovou skupinu a methoxybutylovou skupinu; příklady alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu zahrnují methylkarbonylovou skupinu, ethylkarbonylovou skupinu, propylkarbonylovou skupinu, isopropylkarbonylovou skupinu, sek.butylkarbonylovou skupinu, terc.butylkarbonylovou skupinu a pentylnkarbonylovou skupinu; příklady hydroxyalkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu zahrnují hydroxyacetylovou skupinu, hydroxypropionyllovou skupinu, hydroxybutyrylovou skupinu, 3-hydroxybutyrylovou skupinu a hydroxypentanoyllovou skupinu; příklady alkoxyalkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu zahrnují methoxyacetylovou skupinu, methoxypropionyllovou skupinu, ethoxybutyrylovou skupinu a butoxyacetylovou skupinu; příklady fenylalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu zahrnují benzylovou skupinu, fenylethylovou skupinu a fenylpropylovou skupinu; příklady -CO-alkylfenylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu zahrnují fenylacetylovou sku-

pinu a fenypropionylovou skupinu; příklady -CO-alkylheteroarylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu zahrnují 2-(3-pyridyl)acetylovou skupinu a 2-(3-thienyl)acetylovou skupinu; příklady N-alkylkarbamoylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu zahrnují N-methylkarbamoylovou skupinu a N-ethylkarbamoylovou skupinu; příklady N-dialkylkarbamoylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech zahrnují N,N-dimethylkarbamoylovou skupinu a N-methyl-N-ethylkarbamoylovou skupinu.

Příklady pěti až deseti-členných monocyklických nebo bicyklických heteroarylových kruhů obsahujících až 5 atomů vybraných ze skupiny která zahrnuje atomy kyslíku, dusíku a síry zahrnují následující.

Příklady pěti nebo šesti-členných heteroarylových kruhových systémů zahrnují imidazol, triazol, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, pyridin, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol a thiofen. Devíti nebo deseti-členný bicyklický heteroarylový kruhový systém je aromatický bicyklický systém obsahující šesti-členný kruh kondenzovaný buď k pěti-člennému kruhu nebo dalšímu šesti-člennému kruhu. Příklady 5/6 a 6/6 bicyklických kruhových systémů zahrnují benzofuran, benzimidazol, benzthiofen, benzthiazol, benzisothiazol, benzoxazol, benzisoxazol, pyridoimidazol, pyrimidoimidazol, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, ftalazin, cinnolin a nafthyridin.

Výhodně monocyklické heteroarylové kruhy obsahují do 3 heteroatomů a bicyklické heteroarylové kruhy obsahují do 5 heteroatomů. Výhodné heteroatomy jsou N a S, zejména N. Obecně, připojení heterocyklických kruhů k ostatním skupinám je přes atomy uhlíku. Vhodné heterocykly obsahující pouze N jako heteroatom jsou pyrrol, pyridin, indol, chinolin, isochinolin, imidazol, pyrazin, pyrimidin, purin a pteridin.

Výhodně je kterýkoliv atom uhlíku ve 2 a 4 poloze pyrrolidinového kruhu ve vzorcích I a III až V v S konfiguraci.

Sloučeniny obecného vzorce I a III až V mohou tvořit soli, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Farmaceuticky přijatelné soli jsou výhodné, ačkoliv například pro izolační a čistící účely mohou být užitečné i jiné soli.

Jestliže sloučenina obsahuje bárickou část, pak může tvořit farmaceuticky přijatelné soli s různými anorganickými nebo organickými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou citronovou nebo kyselinou maleinovou. Vhodná farmaceuticky přijatelná sůl podle vynálezu je, pokud sloučenina obsahuje kyselou část, sůl alkalického kovu, například sodná nebo draselná sůl, sůl kovu alkalických zemin, například vápenatá nebo hořečnatá sůl, amonná sůl nebo sůl s organickou bází, která poskytuje farmaceuticky přijatelný kationt, například sůl s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Solváty, například hydráty, spadají rovněž do rozsahu vynálezu a mohou být připraveny obecně známými způsoby.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce I k přípravě léčiva pro léčbu nemocí způsobených Ras, zejména rakoviny.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká způsobu léčení nemocí způsobených Ras zejména rakoviny tak, že se podá savci v případě potřeby takové léčby účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález sloučení-



ny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro použití k léčbě lidského nebo zvířecího těla terapií.

Vynález také zahrnuje způsob léčení nemoci nebo stavu způsobeného zcela nebo částečně farnesylovaným Ras, který zahrnuje podání savci, který takové léčení vyžaduje, účinného množství aktivní složky, jak je definováno shora. Vynález se také týká použití aktivní složky k přípravě nového léčiva pro použití u nemoci nebo stavu způsobených farnelysovaným Ras.

Specifické rakoviny zahrnují:

- karcinom, včetně karcinomu měchýře, prsu, ledvin, jater, plic, vaječníku, žaludku, hrdla, štítné žlázy a kůže,
- hematopoidní nádory limfoidního rodu, včetně akutní lymfocytární leukemie, lymfomu buněk B a Burkettova lymfomu,
- hematopoidní nádory myeloidního rodu, včetně akutní a chronické myelogenní leukemie a promyelocytární leukemie,
- nádory mesenchymálního původu, včetně fibrosarkomu a rhabdomyosarkomu,
- ostatní nádory, včetně melanomu, seminomu, tetrato-carcinomu, neuroblastomu a gliomu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou zejména užitečné při léčbě nádorů, které mají vysoký výskyt mutace Ras, jako jsou nádory tlustého střeva, plic a slinivky břišní. Podáním prostředku obsahujícího jednu (nebo kombinaci) sloučenin podle vynálezu se rozvoj nádorů u savčího hostitele sníží.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také užitečné při léčbě jiných nemocí než je rakovina, které mohou být spojeny se signálními transdukčními cestami působícími přes Ras, například neurofibromatózy.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také použity k léčení nemocí spojených s CAA χ -obsahující proteiny jiné než Ras (například nukleární laminy a transducin), které jsou také post-translačně modifikovány enzymem farnesylprotein-transfe-



rázou.

Prostředky podle vynálezu mohou být ve formě vhodné pro orální užití (například jako tablety, pastilky, tvrdé a měkké kapsle, vodné nebo olejové suspenze, emulze, dispergovatelné prášky nebo granule, sirupy, elixíry), pro místní užití (například krémy, masti, gely nebo vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze), pro podání inhalací (například jemné prášky nebo kapalně aerosoly), pro podání insuflací (například jemné prášky) nebo pro parenterální podání (například sterilní vodné nebo olejovité roztoky pro intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární dávkování nebo jako čípky pro rektální dávkování).

Prostředky podle vynálezu se mohou získat konvenčními postupy za použití konvenčních farmaceutických pomocných látek dobře známých ve stavu techniky. Tak prostředek určený pro orální podání může obsahovat například jedno nebo více barviv, sladidel, ochucovacích činidel a/nebo konzervačních činidel.

Vhodné farmaceuticky přijatelné pomocné látky pro formulaci tablet zahrnují například inertní ředidla, jako je laktóza, uhličitan sodný, fosforečnan draselný nebo uhličitan vápenatý, granulační nebo dezintegrační činidla, jako je kukuřičný škrob nebo kyselina alginová; pojiva, jako je škrob; mazadla, jako je stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo talek; konzervační činidla, jako je ethyl nebo propyl p-hydroxybenzoát a antioxidační činidla, jako je kyselina askorbová. Tabletové formulace nemusí být povlečeny nebo jsou povlečeny buď aby modifikovaly jejich dezintegraci a následnou absorpci aktivní složky v gastrointestinálním traktu nebo aby zlepšily svojí stálost a/nebo vzhled. Povlečení se provede za použití konvenčních povlékacích činidel a postupů známých ve stavu techniky.



Prostředky pro orální užití mohou být ve formě tvrdých želatinových kapslí ve kterých se aktivní složka smíchá s inertním pevným ředidlem, například uhličitanem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem nebo měkkých želatinových kapslí, ve kterých se aktivní složka smíchá s vodou nebo s olejem, jako je podzemnicový olej, kapalný parafin nebo olivový olej.

Vodné suspenze obvykle obsahují aktivní složku v jemně práškové formě společně s jedním nebo více suspenzačními činidly, jako je karboxymethylcelulóza, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragakantová guma a akaciová guma; dispergační nebo smáčecí činidla, jako je lecitin nebo kondenzační produkty alkylenoxidu s mastnými kyselinami (například polyoxyethylenstearát) nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, například heptadekaethylenoxycetanol nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a hexitolu, jako je polyoxyethylensorbitolmonooleát nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, například heptadekaethylenoxycetanol nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a hexitolu, jako je polyoxyethylensorbitolmonooleát nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s parciálními estery odvozenými od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, například polyethylensorbitanmonooleát. Vodné suspenze mohou také obsahovat jedno nebo více konzervačních činidel (jako je ethyl nebo propyl p-hydroxybenzoát, antioxidačních činidel (jako je kyselina askorbová) barviv, ochucovacích činidel a/nebo sladidel (jako je sacharóza, sacharin nebo aspartam).

Olejové suspenze mohou být formulovány suspendováním aktivní složky v rostlinném oleji (jako je arašidový olej, olivový olej, sezamový olej nebo kokosový olej) nebo v minerálním oleji (jako je kapalný parafin). Olejové suspenze mo-



hou také obsahovat zahušťovadla, jako je včelí vosk, tvrdý parafin nebo cetylalkohol. Sladidla, jako ta, která jsou uvedena shora a ochucovací činidla se přidávají za účelem dosažení chutného orálního prostředku. Tyto prostředky mohou být konzervovány přidáním antioxidačního činidla, jako je kyselina askorbová.

Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro přípravu vodných suspenzí přidáním vody obvykle obsahují aktivní složku společně s dispergačním nebo smáčecím činidlem, suspenzačním činidlem nebo jedním nebo více konzervačními činidly. Vhodná dispergační nebo smáčecí činidla a suspenzační činidla jsou uvedena shora. Další pomocné látky, jako sladidla, ochucovadla a barviva mohou být rovněž přítomna.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být také ve formě emulzí oleje ve vodě. Olejová fáze může být rostlinný olej, jako je olivový olej nebo arašidový olej nebo minerální olej, jako je například kapalný parafin nebo jejich směsi. Vhodná emulgační činidla mohou být například v přírodě se vyskytující pryskyřice, jako je akaciová guma nebo tragakantová guma, v přírodě se vyskytující fosfatidy, jako sojové boby, lecitin, estery nebo parciální estery odvozené od mastných kyselin a anhydridů hexitolu (například sorbitanmonooleát) a kondenzační produkty uvedených parciálních esterů s ethylenoxidem jako je polyoxyethylensorbitanmonooleát. Emulze mohou také obsahovat sladidla, ochucovací činidla a konzervační činidla.

Sirupy a elixíry mohou být formulovány se sladidly, jako je glycerol, propylenglykol, sorbitol, aspartam nebo sacharóza a mohou obsahovat uklidňující léky, konzervační činidla, ochucovací činidla a/nebo barviva.

Farmaceutické prostředky také mohou být ve formě sterilních injektovatelných vodných nebo olejových suspenzí,



které mohou být formulovány podle známých způsobů za použití jednoho nebo více dispergačních nebo smáčecích činidel nebo suspenzačních činidel, která byla uvedena shora. Sterilní injektovatelný preparát může být také sterilní injektovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém, parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle například roztok v 1,3-butandiolu.

Čípkové formulace se mohou připravit smícháním aktivní složky s vhodnou nedráždivou pomocnou látkou, která je pevná při normální teplotě, ale je kapalná při rektální teplotě a bude proto roztavena v rektu a uvolní léčivo. Vhodné pomocné látky zahrnují například kakaové máslo a polyethylenglykoly.

Formulace pro místní podání, jako jsou krémy, masti, gely a vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze se mohou obvykle získat formulací aktivní složky s konvenčním, místně akceptovatelným vehikulem nebo ředidlem, za použití konvenčních postupů, dobře známých ve stavu techniky.

Prostředky pro podání insuflací mohou být ve formě jemného prášku obsahující částice o průměru například 30 μ nebo mnohem méně. Prášek samotný zahrnuje buď samotnou aktivní složku nebo zředěnou s jedním nebo více fyziologicky přijatelnými nosiči, jako je laktóza. Prášek pro insuflaci je potom obvykle obsažen v kapsli obsahující například 1 až 50 mg aktivní složky pro použití v turboinhalacním zařízení, jako se používá pro insuflaci známého činidla, kromoglykátu sodného.

Prostředky pro orální inhalaci mohou být ve formě konvenčního stlačeného aerosolu upraveného tak, aby dávkoval aktivní složku buď ve formě aerosolu obsahující jemně rozdělenou pevnou látku nebo kapalně kapky. Mohou být použita konvenční aerosolová hnací činidla, jako jsou těkavé fluorované uhlovodíky nebo uhlovodíky a aerosolové zařízení je uspořádá-

no tak, aby dávkovalo odměřené množství aktivní složky.

Další informace o formulacích jsou uvedeny v kapitole 25.2, díl 5, Comprehensive Medicinal Chemistry (Crowin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Množství aktivní složky, která je kombinována s jednou nebo více pomocnými látkami k získání jednotlivé dávky bude závislé na hostiteli který má být léčen a na přesné cestě podání. Například formulace určená k orálnímu podání lidem bude obvykle obsahovat například 0,5 mg až 2 g aktivní složky smísené s vhodným a konvenčním množstvím pomocných látek, které mohou tvořit 5 až 98 % hmotnostních prostředku. Dávkové jednotkové formy obvykle obsahují 1 mg až 500 mg aktivní složky. Další informace o cestách podání a dávkových režimech jsou uvedeny v kapitole 25.3, díl 5, Comprehensive Medicinal Chemistry (Crowin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Velikost dávky pro terapeutické a profylaktické účely sloučeniny obecného vzorce I bude závislá na povaze a vážnosti stavů, věku a pohlaví zvířete nebo pacienta a cestě podání. Jak se uvádí shora, sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné při léčení nemocí nebo medicínálních stavů, které jsou způsobené zcela nebo částečně farnesylací Ras.

Sloučenina obecného vzorce I se při použití pro profylaktické nebo terapeutické účely podává tak, aby celková dávka činila 0,5 mg až 75 mg na kg hmotnosti těla, v případě potřeby rozdělena na několik dávek. Při parenterální cestě se obvykle podávají nižší dávky. Tak například pro intravenózní podání činí dávka například 0,5 mg až 30 mg na kg hmotnosti těla. Podobně při podání inhalací činí dávka 0,5 mg až 25 mg na kg hmotnosti těla. Nicméně, orální podání je výhodné.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity v kombina-

ci se známými protirakovinovými a cytotoxickými činidly. Jestliže jsou formulovány jako pevná dávka, pak tyto kombinační produkty obsahují sloučeniny podle vynálezu v dávkových poměrech zde popsanych a ostatní farmaceuticky aktivní složky ve vhodném dávkovém rozsahu. Postupné použití se použije, pokud je kombinační formulace nevhodná.

Ačkoliv jsou sloučeniny obecného vzorce I zejména cenné jako terapeutická činidla, pro použití u teplokrevných živočichů (včetně lidí), jsou také užitečné jestliže je požadováno inhibovat aktivaci Ras farnesylováním. Tak jsou užitečné jako farmakologické standarty pro použití při vývoji nových biologických testů a při zkoumání nových farmakologických činidel.

Podle dalšího aspektu se předkládaný vynález týká individuálních sloučenin připravených jako konečné produkty v příkladech uvedených dále a jejich solí.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich soli se mohou připravit postupy, které jsou známe při přípravě takových sloučenin nebo sloučenin podobného typu. Tyto postupy jsou ilustrovány v následujících reprezentativních schématech, ve kterých skupiny, pokud není uvedeno jinak, mají významy definované pro vzorec I. Funkční skupiny mohou být chráněny a může z nich být chránicí skupina odstraněna za použití konvenčních způsobů. Příklady chránicích skupin aminové skupiny a skupiny kyseliny karboxylové (a jakož i způsoby jejich tvoření a případně odstranění) viz T.W. Greene a P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. vydání, John Wiley & Sons, New York, 1991. Použité zkratky jsou uvedeny před příklady dále.

Chránicí skupiny mohou být odstraněny konvenčními postupy, které jsou popsány v literatuře nebo jsou známe zkušenému chemikovi jako vhodné postupy pro odstranění dané chrá-

nící skupiny, přičemž se volí takový způsob, kterým se dosáhne účinného odstranění uvedené chránící skupiny při minimálním riziku ohrožení ostatních skupin v molekule.

V další části popisu jsou uvedeny specifické příklady chránících skupiny, ve kterých specifikace "nižší" znamená, že taková specifikovaná skupina výhodně obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku. Je zřejmé, že uvedený výčet chránících skupin není vyčerpávající. Stejně tak není vyčerpávající ani níže uvedený seznam způsobů použitelných pro odstranění chránících skupin. Je tedy samozřejmé, že do rozsahu vynálezu patří i použití ochranných skupin a způsoby jejich odstranění, které zde nejsou specificky zmíněny.

Chránící skupinou karboxylové funkce může být zbytek esterotvorného alifatického nebo aralifatického alkoholu nebo esterotvorného silanolu (uvedený alkohol nebo silanol výhodně obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku).

Příklady chránících skupin karboxylové funkce zahrnují přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny obsahující 1 až 12 atomů uhlíku (například isopropylovou skupinu a terc.butylovou skupinu), nižší alkoxy nižší alkylové skupiny (například methoxymethylovou skupinu, ethoxymethylovou skupinu, isobutoxymethylovou skupinu), nižší alifatické acyloxy nižší alkylové skupiny (například acetoxymethylovou skupinu, propionyloxymethylovou skupinu, butyryloxymethylovou skupinu, pivaloyloxymethylovou skupinu), nižší alkoxykarbonyloxy nižší alkylové skupiny (například 1-methoxykarbonyloxyethylovou skupinu, 1-ethoxykarbonyloxyethylovou skupinu), aryl nižší alkylové skupiny (například p-methoxybenzylovou skupinu, o-nitrobenzylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, benzyhydroylovou skupinu a ftalidylovou skupinu), tri(nižší alkyl)silylové skupiny (například trimethylsilylovou skupinu a terc.butyl-dimethylsilylovou skupinu), tri(nižší alkyl)silyl nižší alkylové skupiny (například trimethylsilylethylovou skupinu)



a alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku (například allylovou a vinylthylovou skupinu).

Obzvláště vhodné postupy pro odstranění chránících skupin karboxylové funkce zahrnují například hydrolýzy katalyzované kyselinou, kovem nebo enzymaticky.

Příklady chránících skupin hydroxylové funkce zahrnují nižší alkenylové skupiny (například allylovou skupinu), nižší alkanoylové skupiny (například acetylovou skupinu), nižší alkoxykarbonylové skupiny (například terc.butoxykarbonylovou skupinu), nižší alkenyloxykarbonylové skupiny (například allyloxykarbonylovou skupinu), aryl nižší alkoxykarbonylové skupiny (například benzyloxykarbonylovou skupinu, p-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu), tri nižší alkyl/arylsilylové skupiny (například trimethylsilylovou skupinu, terc.butyldimethylsilylovou skupinu, terc.butyldifenylsilylovou skupinu), aryl nižší alkylové skupiny (například benzylovou skupinu) a triaryl nižší alkylové skupiny (například trifenylmethylovou skupinu).

Příklady chránících skupin aminové funkce zahrnují formylovou skupinu, aralkylové skupiny (například benzylovou skupinu a substituovanou benzylovou skupinu, například p-methoxybenzylovou skupinu, nitrobenzylovou skupinu a 2,4-dimethoxybenzylovou skupinu a trifenylmethylovou skupinu), di-p-anisylmethylovou skupinu a furylmethylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylové skupiny (například terc.butoxykarbonylovou skupinu), nižší alkenyloxykarbonylové skupiny (například allyloxykarbonylovou skupinu), aryl nižší alkoxykarbonylové skupiny (například benzyloxykarbonylovou skupinu, p-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, trialkylsilylové skupiny (například trimethylsilylovou skupinu a terc.butyldimethylsilylovou skupinu), alkylidenové skupiny (například methylidenovou skupinu), benzylidenovou skupinu



a substituované benzyldenové skupiny.

Vhodné postupy pro odstranění chránících skupin hydroxylové a aminové funkce zahrnují například hydrolýzy katalyzované kyselinou, bází, kovem nebo enzymaticky, nebo fotolyticky pro odstranění o-nitrobenzyloxykarbonylové skupiny nebo fluoridové ionty pro odstranění silylových skupin.

Příklady chránících skupin pro amidové skupiny zahrnují aralkoxymethylové skupiny (například benzyloxymethylovou skupinu a substituovanou benzyloxymethylovou skupinu), alkoxymethylové skupiny (například methoxymethylovou skupinu a trimethylsilylethoxymethylovou skupinu), trialkyl/arylsilylové skupiny (například trimethylsilylovou skupinu, terc.butyldimethylsilylovou skupinu, terc.butyldifenylsilylovou skupinu), tri alkyl/arylsilyloxymethylové skupiny (například terc.butyldimethylsilyloxymethylovou skupinu, terc.butyldifenylsilyloxymethylovou skupinu), 4-alkoxyfenylové skupiny (například 4-methoxyfenylovou skupinu), 2,4-di(alkoxy)fenylové skupiny (například 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu), 4-alkoxybenzylové skupiny (například 4-methoxybenzylovou skupinu), 2,4-di(alkoxy)benzylové skupiny (například 2,4-di(methoxy)benzylovou skupinu) a alk-1-enylové skupiny (například allylovou skupinu, but-1-enylovou skupinu a substituovanou vinylovou skupinu, například 2-fenylvinylovou skupinu).

Aralkoxymethylové skupiny mohou být zavedeny na amidovou skupinu reakcí amidové skupiny s vhodným aralkoxymethylchloridem a odstraněny katalytickou hydrogenací. Alkoxymethylové skupiny, tri alkyl/arylsilylové skupiny a tri alkyl/silyloxymethylové skupiny mohou být zavedeny reakcí amidu s vhodným chloridem a odstraněny s kyselinou nebo v případě silyl obsahujících skupin, fluoridovými ionty. Alkoxyfenylové skupiny a alkoxybenzylové skupiny jsou konvenčně zavedeny arylací nebo alkylací vhodným halogenidem a odstraněny oxidací dusičnanem amonium-ceričitým. Konečně



alk-1-enylové skupiny mohou být zavedeny reakcí amidu s vhodným aldehydem a odstraněny kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{16}-$ se mohou připravit vytvořením amidové vazby mezi sloučeninou 1 a 2, jak je uvedeno ve schématu 23. Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{25}-\text{T}-$ se mohou připravit analogickým postupem. Vhodné kopulační podmínky jsou následující.

- i) Použití EEDQ při teplotě místnosti v organickém rozpouštědle (například v dichlormethanu, methanolu).
- ii) Použití oxalylchloridu v organickém rozpouštědle (například DMF, CH_2Cl_2) v přítomnosti organické báze (například NMM, triethylaminu, DMAP), při teplotě 0°C až do teploty místnosti po dobu 0,5 až 16 hodin.
- iii) Použití EDC/HOBT v organickém rozpouštědle (například DMF, CH_2Cl_2).
- iv) Použití DCCI/HOBT v organickém rozpouštědle (například DMF, CH_2Cl_2) v přítomnosti organické báze (například triethylaminu).
- v) Použití reakcí směsného anhydridu při standartních podmínkách, například isopropylchlorformiátu v organickém rozpouštědle (například DMF, DMA, dichlormethanu) v přítomnosti organické báze (například NMM, DMAP, triethylaminu).
- vi) Přes aktivní ester při standartních podmínkách, například pentafluorfenylester v organickém rozpouštědle (například dichlormethanu) v přítomnosti organické báze (například triethylaminu).
- vii) Přes chlorid kyseliny při standartních podmínkách, například použitím thionylchloridu a zahříváním po dobu 150 minut a potom působením bází (například triethylaminu) v přítomnosti organického rozpouštědla (například acetonitrilu).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{18}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{S}-$ se mohou připravit jak je uvedeno ve schématu 24. LG znamená odcházející skupinu (například

lad mesyloxylovou skupinu, tosyloxylovou skupinu, atom halogenu) a X znamená S, O nebo NR^{18} . Vhodné kopulační podmínky jsou následující.

- i) Použití anorganické báze (například NaHCO_3 , NaH , K_2CO_3 , butyllithia) v organickém rozpouštědle (například THF, DMF, DMSO) a při teplotě od 70 do 150 °C.
- ii) Použití organické báze (například triethylaminu, DMAP) v organickém rozpouštědle (například THF, dichlormethanu, DMA, DMF) při teplotě v rozsahu od teploty místnosti do 150 °C.
- iii) Použití anorganické báze (například KOH , NaOH , K_2CO_3) ve vodě a organických rozpouštědlech (například dichlormethanu) ve dvoufázovém systému, případně v přítomnosti katalyzátoru pro přenos fáze (například tetrabutylammoniumbromidu).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CR}^{20}-$ se mohou připravit za použití Wittigovy reakce jak je uvedeno ve schématu 25. Vhodné reakční podmínky jsou následující.

- i) Použití báze (například uhličitanu draselného, hydridu kovu, alkoxidu kovu) v přítomnosti organického rozpouštědla (například THF, toluenu, DMSO), případně v přítomnosti vodného rozpouštědla (dvoufázový systém) a případně v přítomnosti katalytického komplexního činidla, solubilizuje ionty alkalického kovu v nepolárním rozpouštědle, jako je 1,4,7,10,13-pentaoxacyklopentadekan (také nazývaný 15-crown-5) nebo 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekan (také nazývaný 18-crown-6).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{18}-$ se mohou připravit jak je uvedeno ve schématu 26 kopulací aldehydu (sloučenina 2) se sloučeninou 4. Vhodné kopulační podmínky jsou následující.

- i) Použití redukčního činidla (například NaCNBH_3 , BH_3 , vodíku plus katalyzátor, LiHBEt_3 , di-isobutylaluminiumhydridu, lithiualuminiumhydridu, borohydridu sodného) v přítomnosti

vhodného rozpouštědla, například ethanolu a kyseliny octové.

Aldehyd (sloučenina 2) se může připravit oxidací odpovídajícího alkoholu (sloučenina 1) při vhodných podmínkách, jako je použití oxidačního činidla (například TPAP, NMM-O) v přítomnosti organického rozpouštědla (například acetonitrilu, dichlormethanu) při teplotě místnosti. Ostatní vhodná oxidační činidla zahrnují oxid chromový, pyridiniumchlorchroman, pyridiniumdichroman, dichroman sodný a chlornan sodný.

Aldehyd (sloučenina 2) se může připravit redukcí odpovídajícího esteru (sloučenina 1) při standartních podmínkách za použití například diisobutylaluminiumhydridu.

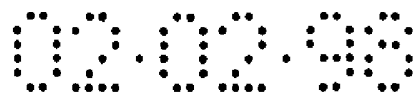
Sloučenina obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{21}-\text{T}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{T}$ nebo $\text{CH}_2-\text{S}-\text{T}-$ se může připravit jak je uvedeno ve schématu 27, kde LG znamená odcházející skupinu (například mesyloxyskupinu, tosyloxyskupinu, atom halogenu) a X znamená O, S nebo NR^{21} . Vhodné kopulační podmínky jsou uvedeny shora v relaci ke schématu 24. Případně polohy LG a XH ve sloučeninách 1 & 2 ve schématu 27 mohou být obráceny a získá se shodný konečný produkt.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{23}-\text{SO}_2-$ se mohou připravit jak je uvedeno ve schématu 28. Sloučeniny 1 a 2 mohou být kopulovány při standartních podmínkách jako jsou následující.

i) Použití organické báze (například di-isopropylethylaminu, triethylaminu, 4-methylmorfolinu) v přítomnosti organického rozpouštědla (například dichlormethanu) při teplotě v rozsahu 0 až 40 °C.

ii) Použití anorganické báze (například uhličitanu draselného) v přítomnosti organického rozpouštědla (například DMF) při teplotě v rozsahu 0 až 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{24}-\text{CO}-\text{T}-$ se mohou připravit jak je uvedeno ve schématu



29. Sloučeniny 1 a 2 mohou být kopulovány při standardních podmínkách, jak je uvedeno shora pro skupinu $L = -CO-NR^{16}$.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená skupinu $-CH_2-CHR^{19}$ se mohou připravit jako redukce sloučenin typu uvedeném jako sloučenina 3 ve schématu 25 ale náhradou R^{19} místo R^{20} . Reakce se provádí při standardních podmínkách se standardními reagenty například užitím hydrogenace v přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium na aktivním uhlí a při teplotě místnosti.

Biologická účinnost se testuje následovně. Farnesylprotein-transferáza (FPT) se částečně čistí z lidské placenty frakcionací síranem amonným a potom chromatografií na aniontovém měniči Q-Sepharose^R (Pharmacia Inc), jak popsal Ray a Lopez-Belmonte (Ray K P a Lopez-Belmonte J (1992), Biochemical Society Transactions 20, 494 až 497). Substrát pro FPT je Kras (CVIM C-terminální sekvence). cDNA pro onkogenní val12 variantu lidského c-Ki-ras-2 4B se získá z plasmidu pSW11-1 (ATCC). Ta se potom subklonuje do polylinkeru vhodného expresního vektoru například pIC147. Kras se získá po expresi do kmene BL21 E. coli. Exprese a čištění c-KI-ras-2 4B a val12 variantu v E. coli jsou také popsány Lowe-m a kol. (Lowe P N a kol, Biol. Chem. (1991), 266 1672 až 1678).

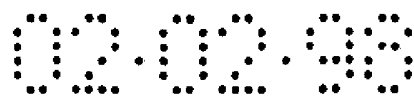
Inkubace enzymem obsahuje 300nM tritiovaný farnesylpyrofosfát (DuPont/New England Nuclear), 120nM Ras-CVIM, 50mM Tris HCl pH 8,0, 5mM $MgCl_2$, 10 μM $ZnCl_2$, 5mM dithiothreitolu a sloučeniny byly přidány při vhodných koncentracích v DMSO (3% finální koncentrace v testu a v kontrolním vzorku). Inkubace probíhá 20 minut při teplotě 37 °C a zakončí se kyselým ethanolem jak popsal Pompalino a kol. (Pompalino D L a kol (1992), 31, 3800 až 3807). Vysrážený protein se sebere na skleněném vlákenném filtru (B) za použití buněčného harvestru Tomtec^R a úroveň tritiace se měří v scintilačním sčítači Wallac^R1204 Betaplate.



Ačkoliv farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I kolísají na struktuře, jak lze očekávat, obvykle sloučeniny obecného vzorce I vykazují IC_{50} ve shora uvedených testech v rozsahu například 0,01 až $200\mu M$. Tak například sloučenina allylester 5{[(2S,4S)-4-acetylsulfanyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino}-3-(N-methylmethoxykarbamoyl)benzoové kyseliny (viz příklad 7) má IC_{50} přibližně $0,5\mu M$. U sloučenin podle vynálezu nebyla zjištěna žádná neakceptovatelná toxicita při účinné dávce.

Vynález ilustrují následující příklady, kterými se však rozsah vynálezu v žádném případě neomezuje. V těchto příkladech, pokud není uvedeno jinak, platí že:

- i) všechna odpaření se provádějí v rotační odparce za vakua a zpracování se provádí až po odstranění zbylého pevného podílu filtrací,
- ii) jednotlivé operace se provádějí při okolní teplotě, tj. v rozmezí 18 až 25 °C a pod atmosférou inertního plynu, jakým je argon,
- iii) sloupcová chromatografie (je použita mžikové chromatografie) a jako media tlakové kapalně chromatografie se použije silikagelu Merck Kieselgel (Art. 9385) nebo silikagelu s reversní fází Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) dostupné od fy E. Merck, Darmstadt, Německo,
- iv) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky,
- v) finální produkty obecného vzorce i mají uspokojivé výsledky mikroanalýzy a jejich struktury jsou potvrzeny nukleární magnetickou rezonancí (NMR) a technikami hmotové spektroskopie; hodnoty chemických posunů se měří na delta škále; používají se následující zkratky: s, singlet; d, dublet; t nebo tr, triplet; m, multiplet; š, široký,
- vi) získané meziprodukty nejsou obecně zcela charakterizovány a jejich čistota se stanoví chromatografií na tenké vrstvě, infračervenou spektroskopií (IR) nebo nukleární magnetickore-



zonanční spektroskopii (NMR),

vii) teploty tání nejsou korigované a stanoví se za použití zařízení Mettler SP62 nebo zařízení s olejovou lázní, přičemž teploty tání finálních produktů obecného vzorce I se stanoví po krystalizaci z vhodného organického rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, aceton, ether nebo hexan, a to buď samotný nebo ve směsi s jinými rozpouštědly a

viii) používají se následující zkratky:

BOC	terc.butoxykarbonyl
DCCI	1,3-dicyklohexylkarbodiimid
DMA	N,N-dimethylacetamid
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	N,N-dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid
EEDQ	2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
NMM	N-methylmorfolin
NMM-O	4-methylmorfolin-N-oxid
TFA	kyselina trifluoroctová
THF	tetrahydrofuran
TMSI	trimethylsilyljodid
TPAP	tetrapropylamoniumperruthenát

Ve schématech jsou uvedeny pouze ty atomy vodíku, které umožní objasnit schéma.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 (viz schéma 1)

4-Nitrobenzylester (2S,4S)-4-acetylsulfanyl-2-[3-nitro-5-(N-methoxy-N-methylkarbamoyl)fenylkarbamoyl]pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny

Směs 0,2 g 1-(4-nitrobenzyl)esteru 4-acetylsulfanyl-



pyrrolidin-1,2-dikarboxylové kyseliny (sloučenina 1c) a 0,122 g 3-amino-N-methoxy-N-methyl-5-nitrobenzamidů (sloučenina 1 b) a 0,201 g EEDQ ve 20 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Roztok se potom míchá s 20 ml 0,3M kyseliny chlorovodíkové po dobu 10 minut. Organická fáze se oddělí, vysuší nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku se získá guma. Tato guma se čistí chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a potom směsi acetátu a hexanu v poměru 75:25 a získá 0,132 g žádaného produktu (sloučenina 1) jako bezbarvá guma.

Nukleární magneticko rezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,59 (t, 1H), 5,3 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,09 (m, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 9,55 šs., 1H).

Výchozí materiál (sloučenina 1c) se připraví podle postupů popsaných v referenčních příkladech 1 až 4 Evropského patentu č. 126587 (Sumitomo).

Sloučenina 1b používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Směs 10 g 3-amino-5-nitrobenzoové kyseliny, 10 g pentafluorfenolu a 11,3 g DCCI se míchá při okolní teplotě po dobu 24 hodin. Reakční směs se filtruje a filtrát se zpracuje sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 10:90 a získá se 5,8 g 2,3,4,5,6-pentafluorfenylesteru 3-amino-5-nitrobenzoové kyseliny (sloučenina 1a) jako žlutá pevná látka.

Nukleární magneticko rezonanční spektrum (CDCl_3) δ 4,3 (šs, 2H), 7,7 (tr, 1H), 7,8 (tr, 1H), 8,36 (tr, 1H).

Směs 1,0 g sloučeniny 1a, 0,84 g hydrochloridu N,O-dimethylhydroxylaminu a 1,82 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 48 hodin. Potom se přidá 50 ml vody a směs se míchá dalších 5 minut. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku se získá guma. Tato guma se



čistí chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 10:90 a potom směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a získá se 0,55 g výchozího materiálu 3-amino-N-methoxy-N-methyl-5-nitrobenzamid (sloučenina 1b) jako žlutá pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 3,36 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,26 (tr, 1H), 7,56 (tr, 1H), 7,90 (tr, 1H).

Příklad 2 (viz schéma 2)

Allylester (2S,4S)-4-acetylsulfanyl-2-[3-(N-methoxy-N-methylkarbamoyl)-5-nitrofenylkarbamoyl]pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny

Směs 0,2 g 1-allylésteru (2S,4S)-4-acetylsulfanylpyrrolidin-1,2-dikarboxylové kyseliny (sloučenina 1d), 0,165 g sloučeniny 1b a 0,271 g EEDQ ve 20 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Roztok se potom míchá s 0,3M kyselinou chlorovodíkovou dalších 10 minut. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Získaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a získá se 0,152 g žádaného produktu (sloučenina 2) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,59 (tr, 1H), 4,69 (d, 2H), 5,3 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,28 (tr, 1H), 8,6 (tr, 1H), 9,7 (šs, 1H).

Syntéza sloučeniny 1d používané jako výchozí látka je popsána jako "sloučenina (A)" na str. 31 Mezinárodní přihlášky vynálezu č. WO 92/17479 (Imperial Chemical Industries). Syntéza sloučeniny 1b používané jako výchozí materiál je popsána v příkladu 1.



Příklad 3 (viz schéma 3)

1-Allylester, 3-methylester 5-{[(2S,4S),4-acetylsulfanyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino}isofthalové kyseliny

0,07 DMF se přidá za míchání pod atmosférou argonu k 0,078 ml oxalylchloridu ve 20 ml dichlormethanu ochlazeném na -20 °C. Po 15 minutách se přidá roztok 0,3 g sloučeniny 1c (viz příklad 1) v dichlormethanu a potom se přidá roztok 0,099 ml N-methylmorfolinu ve 2 ml dichlormethanu. Po 15 minutách se přidá roztok 0,192 g allylesteru, methylesteru 5-aminoisofthalové kyseliny (sloučenina 3b) v 5 ml dichlormethanu a opět roztok 0,099 ml N-methylmorfolinu ve 2 ml dichlormethanu. Směs se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se po dobu 16 hodin. Reakční směs se zpracuje mřížkovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a potom směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25 a získá se 0,24 g žádaného produktu (sloučenina 3) jako bezbarvá pěna.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,57 (tr, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 5,36 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,32 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 9,2 (šs, 1H).

Sloučenina 3b používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Směs 13,8 g monomethyl-5-nitroisofthalátu, 7,96 g allylbromidu, 13,94 g uhličitanu draselného a 160 ml DMF se míchá při okolní teplotě po dobu 4,5 hodiny. Pevná látka se odfiltruje a DMF se odpaří z filtrátu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve směsi tvořenou 30 ml diethyletheru a 100 ml vody a míchá se po dobu 5 minut. Organická fáze se oddělí a promyje se 220 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 200 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a po odpaření za sníženého tlaku se získá 14,74 g allylesteru, methylesteru 5-nitro-isofthalové kyseliny



(sloučenina 3a) jako žlutý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 4,0 (s, 3H), 4,9 (m, 2H), 5,4 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 9,0 (m, 3H).

Směs 15,46 g sloučeniny 3a, 65,78 g dihydrátu chloridu cínatého a 200 ml methanolu se míchá pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Methanol se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se znovu rozpustí ve 400 ml ethylacetátu. Potom se přidává po kapkách roztok amoniaku (specifická hmotnost 0,880) dokud pH směsi nedosáhne hodnoty 8 a více se nevytváří sraženina. Pevná látka se odfiltruje a filtrát se promyje 100 ml vody, 100 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a po odpaření za sníženého tlaku se získá 13,56 g výchozí látka (sloučenina 3b) jako žlutá pevná látka.

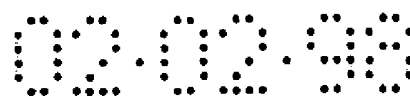
Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,08 (m, 1H).

Příklad 4 (viz schéma 4)

1-Allylester, 3-methylester 5- $\{[(2S,4S),4\text{-acetylsulfanyl-1-(karbamoylmethyl)pyrrolidin-2-karbonyl}]\text{amino}\}$ isofthalové kyseliny

Směs 0,12 g TFA soli 1-allylesteru, 3-methylesteru 5- $\{[(2S,4S),4\text{-acetylsulfanylpyrrolidin-2-karbonyl}]\text{amino}\}$ -isofthalové kyseliny (sloučenina 4e), 0,085 g jodacetamidu, 0,058 g hydrogenuhličitanu sodného a 3 ml DMF se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. DMF se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 60:40 a potom ethylacetátem a konečně směsí methanolu a ethylacetátu v poměru 5:95 a získá se 0,055 g žádaného produktu (sloučenina 4) jako žlutá pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum δ 2,19 (2tr, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,35 (m,



2H), 6,04 (m, 1H), 6,1 (šs, 1H), 6,30 (šs, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 10,46 (šs, 1H).

Sloučenina 4e používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Směs 1,0 g 1-terc.butylesteru (2S,4S), -4-hydroxypyrrolidin-1,2-dikarboxylové kyseliny, 1,6 g EEDQ, sloučeniny 3b (viz příklad 3) a 100 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Směs se zpracuje mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 80:20 a potom ethylacetátem a získá se 0,85 g 1-allylesteru, 3-methylesteru 5-{[(2S,4S),4-hydroxy-1-(terc.butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino}isofthalové kyseliny (sloučenina 4a) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6) δ 1,34 (2s, 9H), 1,97 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,84 (d, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,35 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,54 (m, 2H).

Směs 0,8 g sloučeniny 4a, 0,152 ml methansulfonylchloridu, 0,256 ml triethylaminu a 20 ml dichlormethanu se míchá pod atmosférou argonu při teplotě 5 °C po dobu 10 minut a potom při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Přidá se 20 ml vody a směs se míchá dalších 5 minut. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Produkt se čistí chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 30:70 a potom směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 80:20 a získá se 0,8 g 1-allylesteru, 3-methylesteru 5-{[(2S,4S),4-methansulfanyloxy-1-(terc.butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino}isofthalové kyseliny (sloučenina 4b) jako čirý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 1,5 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,66 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,27 (m, 1H), 5,36 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 8,37 (m, 3H), 9,64 (šs, 1H).

Směs 0,74 g sloučeniny 4b, 0,32 g thiooctanu draselného a 25 ml acetonu se udržuje pod zpětným chladičem po dobu

18 hodin. Směs se potom ochladí na teplotu místnosti a aceton se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve směsi 50 ml ethylacetátu, 25 ml 1,5M kyseliny chlorovodíkové a 25 ml ledu. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a po odpaření za sníženého tlaku se získá červená guma. Tato guma se čistí chromatografií za použití elučního činidla nejprve ethylacetátu a hexanu v poměru 30:70 a potom ethylacetátu a hexanu v poměru 70:30 a získá se 0,48 g

1-allylesteru, 3-methylesteru 5- $\{[(2S,4S),4\text{-acetylsulfanyl-1-(terc.butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl}]\text{amino}\}$ isofthalové kyseliny (sloučenina 4c) jako oranžová guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 1,5 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,52 (tr, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 8,38 (m, 3H), 9,63 (šs, 1H).

Směs 3,6 g sloučeniny 4c a 80 ml TFA se míchá při okolní teplotě po dobu 10 minut. TFA se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 200 ml ethylacetátu a 100 ml nasyceného roztoku hydrihenuhličitanu sodného. Směs se potom míchá 10 minut, organická fáze se oddělí, promyje se 100 ml vody a 100 ml solanky a suší se nad síranem hořečnatým. Ethylacetát se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 30:70 a potom směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 80:20 a získá se 2,3 g sloučeniny 4f (volná báze, která se použije v příkladu 6) jako hnědý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (šs, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 8,47 (m, 3H), 9,83 (šs, 1H).

Směs 0,45 g sloučeniny 4c a 10 ml TFA se míchá při okolní teplotě 10 minut. TFA se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného postupně směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 30:70, směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 60:40,

ethylacetátem a směsí methanolu a ethylacetátu v poměru 10:90 a získá se 0,46 g žádané výchozí látky (sloučenina 4c) jako hnědá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,15 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,98 (tr, 1H), 5,35 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,26 (m, 1H).

Příklad 5

1-Allylester, 3-methylester 5- $\{[(2S,4S),4\text{-acetylsulfanyl-1-acetylpyrrolidin-2-karbonyl}]\text{amino}\}$ isofthalové kyseliny

Směs 0,08 g sloučeniny 4e (viz příklad 4), 0,083 ml triethylaminu, 0,056 ml anhydridu kyseliny octové a 5 ml dichlormethanu se udržuje pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Směs se ochladí a po odpaření za sníženého tlaku a čištění chromatografií za použití elučního činidla tvořeného postupně směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 70:30, ethylacetátu a směsí methanolu a dichlormethanu v poměru 5:95 se získá 0,048 g žádaného produktu (sloučenina 5) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum δ (CDCl_3) δ 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,85 (m, 3H), 5,35 (m, 2H), 6,06 (m, 1H), 8,40 (m, 3H), 9,88 (šs, 1H).

Sloučenina 4e používaná jako výchozí látka se připraví jak je popsáno v příkladu 4.

Příklad 6 (viz schéma 6)

1-Allylester, 3-methylester 5- $\{[(2S,4S),4\text{-acetylsulfanyl-1-fenyloxykarbonylpyrrolidin-2-karbonyl}]\text{amino}\}$ isofthalové kyseliny

Směs 0,07 g sloučeniny 4f, 0,026 ml chlorformiátu,

0,07 ml triethylaminu a 3 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Směs se odpaří za sníženého tlaku a získá se guma, která se čistí chromatografií za použití elučního činidla tvořeného postupně dichlormethanem, směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 30:70 a směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 60:40 a získá se 0,048 g žádaného produktu jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d₆) δ 1,93

- 2,24 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,38 (s, H), 2,70 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,91 (d, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,87 (tr, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 6,70 - 7,69 (m, 5H), 8,20 - 8,53 (m, 3H), 10,61 (d, 1H).

Sloučenina 4f používaná jako výchozí látka se připraví jak je popsáno v příkladu 4.

Příklad 7 (viz schéma 7)

Allylester 5-{[(2S,4S),4-acetylsulfanyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino}-3-(N-methylmethoxykarbamoyl)benzoové kyseliny

Směs 0,02 g sloučeniny 1c (viz příklad 1), 0,16 g allylesteru 3-amino-5-(N-methylmethoxykarbamoyl)benzoové kyseliny (sloučenina 7d), 0,25 g EEDQ a 20 ml dichlormethanu se míchá po dobu 16 hodin při okolní teplotě. Směs se potom promyje 30 ml 0,3M kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25 a získá se 0,053 g žádaného produktu (sloučenina 7) jako žlutá pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,10 (m, 3H), 8,18 (m, 2H), 9,12 (šs, 1H).

Sloučenina 1c používaná jako výchozí látka se připraví jak je popsáno v příkladu 1. Sloučenina 7d používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Směs 17,00 g uhličitanu draselného, 52,00 g 5-nitroisofthalové kyseliny, allylbromidu a 400 ml dimethylacetamidu se míchá při teplotě 90 °C po dobu 4 hodin. Dimethylacetamid se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se vodou (2 x 300 ml) a potom se extrahuje vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 300 ml). Extrakty se spojí, okyselí se na pH 4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a znovu se extrahují ethylacetátem (2 x 300 ml). Extrakty se spojí, promyjí se 300 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým a po odpaření za sníženého tlaku se získá 39,48 g 3-allylesteru 5-nitroisofthalové kyseliny (sloučenina 7a) jako krémová pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$) δ 4,90 (m, 2H), 5,42 (m, 2H), 6,08 (m, 1H), 9,00 (m, 3H).

10 g roztoku sloučeniny 7a, 5,04 g N-hydroxysukcinimidu a 9,03 g DCCI ve 400 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 3,5 hodin. Vytvořená bílá sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku a získá se žlutý olej. Tento olej se čistí mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25 a získá se 7,58 g 1-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-esteru, 3-allylesteru 5-nitroisofthalové kyseliny (sloučenina 7b) jako žlutá pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,95 (s, 4H), 4,92 (m, 2H), 5,43 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 9,12 (m, 3H).

Směs 2,00 g sloučeniny 7b, 0,62 g hydrochloridu N,O-dimethylhydroxylaminu, 0,86 ml triethylaminu a 60 ml dichlormethanu se míchá při teplotě 5 °C po dobu 30 minut a potom se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se dalších 16 hodin. Směs se zpracuje mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 40:60 a získá se allylester 3-(N-methylmethoxykarbamoyl)-5-nitrobenzoové kyseliny (sloučenina 7c) jako žlu-

tý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,90 (m, 2H), 5,40 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

Směs 1,11 g sloučeniny 7c, 4,26 g dihydrátu chloridu cínatého a 60 ml methanolu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí a methanol se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a po kapkách se přidá roztok amoniaku (specifická hmotnost 0,880) dokud se nedosáhne pH 8. Vytvořená sraženina se odfiltruje a promyje se ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené filtráty a promývací kapaliny se odpaří za sníženého tlaku a získá se 0,610 g výchozí látky, allylesteru 3-amino-5-(N-methylmethoxykarbamoyl)benzoové kyseliny (sloučenina 7d) jako bílá pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 3,35 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,90 (šs, 2H), 4,82 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,72 (m, 1H).

Příklad 8 (viz schéma 8)

Allylester 5-{[(2S,4S),4-acetylsulfanyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino}-3-(N-methylmethoxykarbamoyl)benzoové kyseliny

Směs 0,293 g sloučeniny 1c (viz příklad 1), 0,210 g allylesteru 3-amino-5-(N-methylallyloxykarbamoyl)benzoové kyseliny (sloučenina 8c), 0,268 g EEDQ a 20 ml dichlormethanu se míchá po dobu 16 hodin při okolní teplotě. Směs se potom promyje 30 ml 0,3M kyseliny chlorovodíkové, suší se nad síranem hořečnatým a zpracuje se mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25. Získaný produkt se opět zpracuje mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí methanolu a dichlormethanu v poměru 2,5:97,5 a získá se 0,153 g žádaného produktu (sloučenina 8) jako čirá guma.



Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 5,30 (m, 6H), 5,75 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 8,21 (m, 3H), 9,12 (šs, 1H).

Sloučenina 8c používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Směs 2,00 g sloučeniny 7b (viz příklad 7), 1,06 g N-methylhydroxylaminhydrochloridu, 1,72 ml triethylaminu a 60 ml dichlormethanu se míchá při teplotě 5 °C po dobu 30 minut. Směs se pak nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se dalších 16 hodin. Reakční směs se zpracuje mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a získá se 1,43 g allylesteru 3-(N-methylhydroxykarbamoyl)-5-nitrobenzoové kyseliny (sloučenina 8a) jako krémová pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 3,48 (s, 3H), 4,90 (m, 2H), 5,42 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 8,28 (šs, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,96 (m, 1H).

Směs 0,60 g sloučeniny 8a, 0,28 g allylbromidu, 0,59 g uhličitanu draselného a 20 ml DMF se míchá po dobu 3 hodin při okolní teplotě pod atmosférou argonu. Dimethylformamid se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody. Organická fáze se oddělí, promyje se 50 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým a po odpaření do sucha za sníženého tlaku se získá 0,571 g allylesteru 3-(N-methyl-allyloxykarbamoyl)-5-nitrobenzoové kyseliny (sloučenina 8b) jako žlutý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum δ 3,47 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,35 (m, 4H), 5,65 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

Směs 0,523 g sloučeniny 8b, 1,84 g dihydrátu chloridu cínatého a 50 ml ethylacetátu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a po kapkách se přidá roztok amoniaku (specifická hmotnost 0,880) dokud se nedosáhne pH 8. Vytvořená bílá sraženina se odfiltruje, promyje se ethylacetátem (2 x 50 ml) a spojené

promývací kapaliny a filtrát se odpaří do sucha a získá se 0,472 g požadované výchozí látky (sloučenina 8c) jako žlutý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 3,38 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,32 (m, 4H), 5,75 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

Příklad 9 (viz schéma 9)

Allylester 5-([(2S,4S),1-(allyloxykarbonyl)-4-sulfanylpyrrolidin-2-karbonyl]amino)-3-(N-methylallyloxykarbamoyl)benzoové kyseliny

4,41 ml vodného roztoku 0,1M hydroxidu sodného se přidá k allylesteru 5-([(2S,4S),4-acetylsulfanyl-1-(allyloxykarbonyl)pyrrolidin-2-karbonyl]amino)-3-(N-methylallyloxykarbamoyl)benzoové kyseliny (sloučenina 9a) v 15 ml allylalkoholu a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 1 hodiny. Potom se přidá 1,5M kyselina chlorovodíková k úpravě pH roztoku na hodnotu 3 a směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 40 ml ethylacetátu a promyje se vodou (2 x 40 ml). Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a po odpaření do sucha se získá žlutá pěna. Tato pěna se čistí chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25 a získá se 0,148 g žádaného produktu (sloučenina 9) jako žlutá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 1,88 (d, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,52 (tr, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,83 (m, 2H), 5,35 (m, 4H), 6,00 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 9,15 (šs, 1H).

Sloučenina 9a používaná jako výchozí látka se připraví následovně. Směs 0,568 g sloučeniny 7d (viz příklad 7), 0,645 g sloučeniny 1d (viz příklad 20), 0,585 g EEDQ a 50 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin.



Směs se potom promyje 50 ml 0,3M kyseliny chlorovodíkové, suší se nad síranem hořečnatým a zpracuje se mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25. Potom se opět čistí ve druhé koloně za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a získá se 0,401 g výchozí látky (sloučenina 9a) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,58 (tr, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,83 (m, 2H), 5,35 (m, 4H), 6,00 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 9,30 (šs, 1H).

Příklad 10 (viz schéma 10)

Methylester 5-(((2S,4S),1-allyloxykarbonyl-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)karbamoyl)pyridin-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku 991 mg (2,07 mmol) methylesteru 5-(((2S,4S),1-allyloxykarbonyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)karbamoyl)pyridin-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 10a) v dichlormethanu se přidá po kapkách 6 ml (78 mmol) TFA. Roztok se potom míchá pod argonem po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo a přebytek TFA se odstraní ve vakuu. Zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s toluenem (2 x 10 ml). Produkt se nechá minimálně vystavit účinkům vzduchu a rozetře se s 20 ml etheru. Vzniklá pevná látka se promyje 10 ml chladného etheru a suší se ve vysokém vakuu a získá se 654 mg žádaného produktu (76 %) (sloučenina 10) jako krémová pevná látka.

Sloučenina [4] má nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 250 MHz) δ 1,70 (m, 1H), 1,75 (d, 1H), 2,63 - 2,77 (m, 1H), 3,15 - 3,50 (m, 3H), 3,90 - 4,00 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,07 - 4,23 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,23 - 5,37 (m, 2H), 5,85 - 6,03 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,95 (s(š), 1H), 9,20 (s, 1H).



MS (FAB) m/z 380 $(M+H)^+$

Analýza pro $C_{17}H_{21}N_3O_5S \cdot 0,33 C_2HF_3O_2$ 417:

Vypočteno: C, 50,9; H, 5,3; N, 10,1 %

Nalezeno: C, 50,8; H, 5,1; N, 10,1 %.

Sloučenina 10c používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. 9,0 g (0,05 mol) 2-methylesteru pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny (sloučenina 10a) se přidá k 25 ml míchaného roztoku thionylchloridu a směs se zahřívá opatrně pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Přebytek thionylchloridu se odstraní ve vakuu a pevný zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s toluenem (2 x 25 ml) a získá se methylester 5-chlorkarbonylpyridin-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 10b), který se použije v další reakci.

K míchanému roztoku 220 mg (0,7 mmol) sloučeniny 15b (příklad 15) v 6 ml acetonitrilu se přidá roztok sloučeniny 10b (0,7 mmol) ve 4 ml acetonitrilu. Potom se přidá 0,29 ml (2,1 mmol) triethylaminu a roztok se míchá 23 hodin. Rozpouštědlo a přebytek triethylaminu se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a vysuší se do sucha. Vzniklá oranžová guma se zpracuje mžikovou chromatografií na kieselgelu 9385 za použití elučního činidla tvořeného zpočátku isohexanem a poté se zvyšujícím se obsahem ethylacetátu. Žádaná výchozí látka 10c se izoluje jako bílá pěna v množství 200 mg (60 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($CDCl_3$; 250 MHz)

1,50 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,62 - 2,75 (m, 1H), 3,30 - 3,37 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,13 - 4,28 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 5,20 - 5,37 (m, 2H), 5,87 - 6,02 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,3 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,2 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 480 $(M+H)$

Analýza pro $C_{22}H_{29}N_3O_7S$ 479:

Vypočteno: C, 55,1; H, 6,4 N, 8,5 %

Nalezeno: C, 55,1; H, 6,1; N, 8,8 %.



Příklad 11 (viz schéma 11)

Allylester (2S,4S)2-{[(5-ethoxykarbonylthiofen-2-karbonyl)-amino]methyl}-4-sulfanylprrrolidin-1-karboxylové kyseliny

2 ml (26 mmol) TFA se přidá k míchanému roztoku 130 mg (0,26 mmol) allylesteru (2S,4S)2-{[(5-ethoxykarbonylthiofen-2-karbonyl)amino]methyl}-4-BOCsulfanylprrrolidin-1-karboxylové kyseliny ve 20 ml dichlormethanu. Roztok se míchá pod atmosférou argonu po dobu 19 hodin. Rozpouštědlo a přebytek TFA se odstraní ve vakuu a zbytek se suší ve vysokém vakuu a získá se žádaný produkt (sloučenina 11) jako bílá guma (64 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 250 MHz)

δ 1,38 (t, 3H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 1,75 (d, 1H), 2,60 - 2,76 (m, 1H), 3,10 - 3,50 (m, 3H), 3,80 - 3,95 (m, 1H), 4,05 - 4,25 (m, 2H), 4,38 (q, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,20 - 5,40 (m, 2H), 5,85 - 6,05 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,52 (s(š), 1H).

MS (FAB) m/z 399 ($M+H$)⁺

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{ C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ 455:

Vypočteno: C, 47,6; H, 5,2; N, 6,1 %

Nalezeno: C, 47,5; H, 4,9; N, 6,15 %.

Sloučenina 11b používaná jako výchozí látka se připraví analogickým způsobem ekvivalentnímu stupni příkladu 10, ale přidá se ethylester 5-chlorkarbonylthiofen-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 11a) ke sloučenině 15b (příklad 15) a podobným chromatografickým zpracováním. Získá se sloučenina 11b jako lepivá bílá guma. Výtěžek 60 %. Příprava sloučeniny 11a je popsána v Journal of the American Pharmaceutical Association (Sci. Ed.), díl 41, str. 273 až 276 (1952).

NMR sloučeniny 11b: (CDCl_3 ; 250 MHz) δ 1,4 (t, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,70 - 1,85 (m, 1H), 2,57 - 2,73 (m, 1H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 3,38 - 3,50 (m, 1H), 3,65 - 3,87 (m, 2H), 4,10 - 4,25 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,65 (m, 2H), 5,20 - 5,38 (m, 2H), 5,85 - 6,04 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,45



(s(š), 1H).

MS (FAB) m/z 499 $(M+H)^+$, jiné m/z 183

Analýza pro $C_{22}H_{30}N_2O_7S_2$ 498:

Vypočteno: C, 53,4; H, 6,3; N 5,5 %

Nalezebo: C, 53,0; H, 6,1; N, 5,6 %.

Příklad 12 (viz schéma 12)

N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N'-((2S,4S),4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)thiofen-2,5-dikarboxamid

K míchanému roztoku 59 mg (0,1 mmol) N-(3,4-dichlorbenzyl)-N'-((2S,4S),-1-allyloxykarbonyl-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)thiofen-2,5-dikarboxamidu (sloučenina 12e) v 10 ml dichlormethanu, pod atmosférou argonu, se přidá 0,35 ml (0,25 mmol) trimethylsilyljodidu. Po 20 hodinách při okolní teplotě se odstraní ve vakuu dichlormethan a přebytek trimethylsilyljodidu a zbytek se zpracuje 3 ml methanolu. Nerozpustný materiál se zpracuje dalším methanolem (2 x 3 ml) a potom se rozetře s diethyletherem a získá se pevná látka, která se filtruje a po vysušení se získá žádaný produkt (sloučenina 12) jako světle hnědá pevná látka (59 %)

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 ; 250 MHz)

δ 1,65 - 1,90 (m, 1H), 2,50 - 2,62 (m, 1H), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 2H), 3,75 - 3,90 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,68 (š, 1H), 8,88 (t, 1H), 9,22 (t, 1H).

MS (FAB) m/z 444 $(M+H)^+$, jiné 111, 312.

Analýza $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2S_2 \cdot 1,25 HI \cdot 0,5 C_4H_{10}O$ 640 C:

Vypočteno: C, 37,6; H, 3,5; N 6,5 %

Nalezeno: C, 37,5; H, 3,9; N, 6,6 %.

Sloučenina 12e používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. K míchanému roztoku 0,53 ml (4,0 mmol) 3,4-dichlorbenzylaminu v 10 ml acetonitrilu se přidá 1,67 ml (12,0 mmol) triethylaminu a 0,87 g (4,0 mmol) roztoku sloučeniny 11a (viz příklad 11) v 20 ml acetonitrilu. Roztok



se míchá při okolní teplotě. Rozpouštědlo a přebytek triethylaminu se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Organická fáze se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a po odpaření ve vakuu do sucha se získá ethylester 5-(3,4dichlorbenzylkarbamoyl)thiofen-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 12a) jako krémová pevná látka (90 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 250 MHz) δ 1,40 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 4,57 (d, 2H), 6,47 (t(š), 1H), 7,28 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).
MS (CI) m/z 358 ($M+H$)⁺.

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ 358:

Vypočteno: C, 50,4; H, 3,8; N, 3,9 %.

Nalezeno: C, 50,3; H, 3,7; N, 3,9 %.

16,3 ml (16,3 mmol) vodného 1M roztoku hydroxidu sodného se přidá za míchání k roztoku 1,17 g (3,3 mmol) sloučeniny 12a v 70 ml ethanolu. Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 19 hodin, sníží se na malý objem, zředí se vodou a pH se upraví na hodnotu 2 přidáním 2M kyseliny chlorovodíkové. Odfiltrovaná pevná látka se promyje vodou a po vysušení ve vakuu se získá 5-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)thiofen-2-karboxylová kyselina (sloučenina 12b) jako bílá pevná látka (83 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$; 200 MHz) δ 4,43 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,28 (t, 1H).

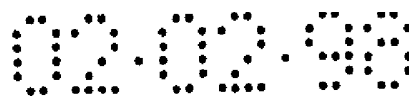
MS (CI) m/z 330 ($M+H$)⁺.

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ 330:

Vypočteno: C, 47,3; H, 2,7; N, 4,2 %

Nalezeno: C, 47,3; H, 2,7; N, 4,2 %.

Míchaný roztok 495 mg (1,5 mmol) sloučeniny 12b v 25 ml dichlormethanu se ochladí v ledové lázni a po kapkách se přidá 1 kapka DMF a 0,175 ml (2,0 mmol) oxalylchloridu. Roztok se míchá při okolní teplotě pod argonem po dobu 4 hodin. Dichlormethan a přebytek oxalylchloridu se odstraní ve vakuu. Zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s toluenem (2



x 15 ml) a získá se 5-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)thiofen-2-karbonylchlorid (sloučenina 12c), který se použije v dalším stupni.

0,83 ml (4,5 mmol) triethylaminu a 316 mg (1,0 mmol) sloučeniny 15b (příklad 15) v 10 ml acetonitrilu se přidá k míchané směsi 1,5 mmol sloučeniny 12c v 15 ml acetonitrilu a míchá se při okolní teplotě pod argonem 19 hodin. Acetonitril a přebytek triethylaminu se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Organická fáze se promyje vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a po vysušení do sucha ve vakuu se získá N-(3,4-dichlorbenzyl)-N'-((2S,4S),-1-allyloxykarbonyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)thiofen-2,5-dikarboxamid (sloučenina 12d) jako lepivá hnědá pevná látka (95 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 200 MHz) δ 1,5 (s, 9H), 1,65 - 1,85 (m, 1H), 2,47 - 2,73 (m, 1H), 3,25 - 3,50 (m, 2H), 3,65 - 3,85 (m, 2H), 4,10 - 4,23 (m, 2H), 4,57 (d, 2H), 4,64 (m, 2H), 5,20 - 5,40 (m, 2H), 5,85 - 6,05 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,47 (š, 1H).

MS (FAB) m/z 628 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 646:

Vypočteno: C, 50,2; H, 4,9; N, 6,5 %

Nalezeno: C, 50,2; H, 5,1; N, 6,5 %.

5 ml (65 mmol) TFA se přidá k míchanému roztoku 600 mg (0,93 mmol) sloučeniny 12d v 25 ml dichlormethanu. Roztok se míchá při okolní teplotě pod atmosférou argonu po dobu 4 hodin a rozpouštědlo a přebytek TFA se odstraní ve vakuu a zbytek se zpracuje azeotropickou destilací s toluenem a získá se žádaná výchozí látka (sloučenina 12e).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 250 MHz) δ 1,55 - 1,75 (m, 1H), 1,75 (d, 1H), 2,50 - 2,72 (m, 1H), 3,12 - 3,43 (m, 1H), 3,65 - 3,90 (m, 2H), 4,03 - 4,20 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,17 - 5,37 (m, 2H), 5,85 - 6,03 (m, 1H), 6,63 (š, 1H), 7,10 - 7,55 (m, 5H), 8,5 (š, 2H).

MS (FAB) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Analýza pro $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O_4S_2 \cdot 0,33C_4H_{10}O \cdot 0,3C_2HF_3O_2$ 586,5:

Vypočteno: C, 49,0; H, 4,5; N, 7,2 %

Nalezeno: C, 49,0; H, 4,6; N, 7,2 %.

Příklad 13 (viz schéma 13)

5-[N-(3,4-Dichlorbenzyl)karbamoyl]-N-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)pyridin-2-karboxamid

5-[N-(3,4-Dichlorbenzyl)karbamoyl]-N-((2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)pyridin-2-karboxamid (sloučenina 13e) se zpracuje trimethylsilyljodidem podobným způsobem jako sloučenina 12e v příkladu 12. Žadáný produkt (sloučenina 13) se získá jako hnědá pevná látka (26 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 ; 200 MHz)

δ 1,70 - 1,82 (m, 1H), 3,15 - 3,40 (m, 2H), 3,55 - 3,90 (m, 2H), 4,52 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,75 (š, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,28 (t?, 2H), 9,42 (t, 1H).

MS (FAB) m/z 439 (M+H)⁺.

Analýza pro $C_{19}H_{20}Cl_2N_4O_2S \cdot 1,5HI \cdot 0,33C_4H_{10}O$ 655,7:

Vypočteno: C, 37,4; H, 3,4; N, 8,1 %

Nalezeno: C, 37,2; H, 3,7; N, 8,5 %.

Sloučenina 13e používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Methylester 5-chlorkarbonylpyridin-2-karboxylové kyseliny reaguje s 3,4-dichlorbenzenem analogicky s přípravou sloučeniny 12a v příkladu 12 a získá se methylester 5-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)pyridin-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 13a) jako krémová pevná látka (61 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃; 250 MHz),
 δ 4,05 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 6,80 (t(š), 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 9,08 (d, 1H).

MS (CI) m/z 339 (M+H)⁺.

Analýza pro $C_{15}H_{12}Cl_2N_2O_3$ 339:

Vypočteno: C, 53,2; H, 3,5; N, 8,1 %

Nalezeno: C, 53,1; H, 3,6; N, 8,3 %.

Sloučenina 13a se zpracuje analogickým způsobem jako sloučenina 12a v příkladu 12 a získá se 5-(3,4-dichlorbenzyl-karbamoyl)pyridin-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13b) jako ne zcela bílá pevná látka (82 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 ; 200 MHz)

δ 4,50 (d, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,40 (t, 1H).

MS (CI) m/z 325 (M+H)⁺.

Analýza pro $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O_3 \cdot H_2O$ 343:

Vypočteno: C, 48,9; H, 3,5; N, 8,0 %

Nalezeno: C, 48,9; H, 3,5; N, 8,2 %.

Sloučenina 13b se zpracuje analogickým způsobem jako sloučenina 12b v příkladu 12 a získá se 5-(3,4-dichlorbenzyl-karbamoyl)pyridin-2-karbonylchlorid (sloučenina 13c), který se použije v další reakci.

Sloučenina 13c reaguje se sloučeninou 15b (příklad 15) podobným způsobem jako sloučenina 12c v příkladu 12 a získá se 5-[N-(3,4-dichlorbenzyl)karbamoyl]-N-((2S,4S)-1-allyloxy-karbonyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)pyridin-2-karboxamid jako světle hnědá pevná látka (sloučenina 13d) ve výtěžku 81%.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃; 250 MHz) δ

1,50 (s, 9H), 1,73 - 1,90 (m, 1H), 2,50 - 2,65 (m, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,62 - 3,80 (m, 2H), 4,10 - 4,27 (m, 2H), 4,65 (d?, 4H), 5,18 - 5,38 (m, 2H), 5,83 - 6,05 (m, 1H), 6,80 (t(š), 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,75 (š, 1H), 8,98 (d?, 1H).

MS (FAB) m/z 623 (M+H)⁺.

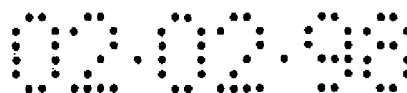
Analýza pro $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_6S$ 623:

Vypočteno: C, 53,8; H, 5,1; N, 8,9 %

Nalezeno: C, 53,9; H, 5,2; N, 9,0 %.

teplota tání 136 až 137,5 °C.

Sloučenina 13d se zpracuje podobným způsobem jako sloučenina 12d v příkladu 12 a získá se žádaná výchozí látka 13d jako světle žlutá pevná látka (64 %).



Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 250 MHz) δ 1,70 (d, 1H), 1,80 - 2,0 (m, 1H), 2,52 - 2,65 (m, 1H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,60 - 3,85 (m, 2H), 4,05 - 4,20 (m, 2H), 4,60 (d?, 4H), 5,18 - 5,33 (m, 2H), 5,85 - 6,03 (m, 1H), 6,80 (š, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,78 (š, 1H), 9,0 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 523 ($M+H$)⁺.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,1\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ 534,4:

Vypočteno: C, 52,4; H, 4,6; N, 10,3 %

Nalezeno: C, 52,1; H, 4,5; N, 10,5 %.

teplota tání 101 až 105 °C.

Příklad 14 (viz schéma 14)

1-Hydroxy-4-(((2S,4S),4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino-sulfonyl]naftalen-2-karboxylová kyselina

K míchanému roztoku 47,5 mg (0,1 mmol) 1-hydroxy-4-(((2S,4S),1,-allyloxykarbonyl-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)aminosulfonyl]naftalen-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 14c) v 10 ml dichlormethanu se přidá 0,56 ml (0,4 mmol) TMSI. Po 6 hodinách se rozpouštědlo a přebytek TMSI odstraní ve vakuu. Ke zbytku se přidá 5 ml methanolu a potom se odstraní ve vakuu z roztoku. Zbytek se rozetře s diethyletherem, filtruje se a po vysušení ve vakuu se získá žádaný produkt (sloučenina 14) jako hnědá pevná látka (74 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$; 250 MHz) δ 1,45 - 1,62 (m, 1H), 2,25 - 2,45 (m, 1H), 2,90 - 3,25 (m, 3H), 3,45 - 3,70 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,38 - 8,60 (m, 2H), 9,15 (š, 1H).

MS (FAB) m/z 383 ($M+H$)⁺.

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 1,25\text{HI} \cdot 0,5\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 579:

Vypočteno: C, 37,0; H, 4,1; N, 4,8 %

Nalezeno: C, 37,3; H, 4,2; N, 4,8 %.

Sloučenina 14c používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Sloučenina 15b (příklad 15)

Methylester (2S)-2-{3-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)sulfamoyl]benzoylamino}-4-methylsulfanylamino

02.02.98

kyseliny

2,0 ml TFA se přidá při teplotě místnosti a pod argonem k míchanému roztoku 101 mg (0,18 mmol) methylesteru (2S)-2-{3-[[([2S,4S]-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)sulfamoyl]benzoylamino}-4-methylsulfanylamino-4-butanové kyseliny (sloučenina 15d) ve 2 ml CH_2Cl_2 . Po 1 hodině se reakční směs koncentruje do sucha, zpracuje se azeotropickou destilací s toluenem (3 x 10 ml) a po vysušení se získá 101,8 mg žádaného produktu (sloučenina 15) jako bezbarvá guma (99 %).

^1H Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 ; 250 MHz)
 δ 1,6 - 1,8 (1H, m), 2,0 (1H, d, SH), 2,1 - 2,4 (5H, m),
 2,52 - 2,65 (3H, m), 3,15 - 3,4 (3H, m), 3,45 - 3,65 (1H, m),
 3,7 - 3,85 (4H, m), 3,9 - 4,1 (1H, m), 4,85 - 5,0 (1H, m),
 7,55 - 7,7 (2H, m), 7,8 (1H, s), 8,0 (1H, d), 8,1 (1H, d),
 8,3 (1H, s), 9,0 - 9,4 (1H, s), 10,0 - 10,4 (1H, s).
 MS (ESP^+) m/z 462 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sloučenina 15d používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. 3,0 ml (21,5 mmol) triethylaminu se přidá k 4,37 g (21,8 mmol) suspenze methylesteru L-methioninu.HCl v 50 ml CH_2Cl_2 . Vzniklá směs se nechá míchat 30 minut při teplotě místnosti a potom se filtruje. Filtráty se potom přidají při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu k míchanému roztoku 5,23 g (21,9 mmol) 3-chlorsulfonylbenzoylchloridu a 7,6 ml (54,7 mmol) triethylaminu v 50 ml CH_2Cl_2 . Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se ochladí 100 ml směsí vody a ledu. Organické látky se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a koncentrují se na viskózní hnědou gumu. Tato guma se čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 9385 za použití elučního činidla tvořeného 50% EtOAc/i-hexan a získá se 2,88 g (36 %) methylesteru (2S)-2-(3-chlorsulfonylbenzoylamino)-4-methylsulfonylbutanové kyseliny (sloučenina 15a) jako viskózní oranžový olej.

^1H Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 250 MHz)
 δ 2,1 - 2,2 (5H, m), 2,65 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,95 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,74 (1H, t), 8,2 (2H, m), 8,47 (1H, m).

MS (CI) m/z 366 ($M+H$)⁺, 332, 300.

Roztok 1,53 g (4,18 mmol) sloučeniny 15a v 20 ml CH_2Cl_2 se přidá při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu k míchanému roztoku 1,32 g (4,18 mmol) allylesteru (2S,4S)-2-aminomethyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 15b; připraven jak je popsáno v Mezinárodní patentové přihlášce WO 92/17480, viz str. 39 až 41) a 1,5 ml (9,0 mmol) (ⁱPr)₂NEt v 30 ml CH_2Cl_2 . Vzniklý roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin. Reakční směs se promyje 100 ml vody, suší se nad $MgSO_4$ a koncentruje se na viskózní bílou gumu. Tato guma se čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 9385 za použití eluování s gradientem 35-50 % EtOAc/i-hexan a získá se 2,19 g (81,3 %) allylesteru (2S,4S)-4-BOCsulfanyl-2-{[3-([1S]-1-methoxykarbonyl-3-methylsulfanylpropylkarbamoyl)benzensulfonylamino]methyl}-pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 15c) jako bezbarvá pěna.

¹H Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($CDCl_3$, 200 MHz)
 δ 1,5 (9H, s), 1,65 - 1,9 (1H, s), 2,05 - 2,35 (5H, m), 2,4 - 2,7 (3H, m), 3,3 - 3,4 (3H, m), 3,55 - 3,75 (1H, m), 3,8 (3H, s), 3,9 - 4,2 (2H, m), 4,55 (2H, d), 4,98 (1H, m), 5,15 - 5,35 (2H, m), 5,8 - 6,0 (1H, m), 6,5 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,9 - 8,05 (2H, m), 8,25 (1H, m).

MS (FAB) M/z 646 ($M+H$)⁺, 590, 568, 546, 230.

Analýza pro $C_{27}H_{39}N_3O_9S_3 \cdot 0,3CH_2Cl_2$:

Vypočteno: C, 48,8; H, 5,95; N, 6,26 %

Nalezeno: C, 48,9; H, 6,2; N, 6,0 %.

565 ml (2,1 mmol) tri-n-butylcínhydridu se přidá k míchanému roztoku 1,18 g (1,8 mmol) sloučeniny 15c a 13 mg (0,018 mmol) $(PPh)_3PdCl_2$ ve směsi 0,5 ml vody a 100 ml CH_2Cl_2 . Reakční směs se nechá míchat 10 minut, suší se nad $MgSO_4$, filtruje se a koncentruje se na hnědý olej. Tento olej se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu 9385 eluováním s gradientem 0-10 % EtOAc/i-hexan a získá se 751 mg (73 %) žádané látky (sloučenina 15d) jako bílá pěna.

¹H Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($CDCl_3+CD_3COOD$,

02.02.98

250 MHz) δ 1,5 (9H, s), 1,85 - 1,97 (1H, m), 2,1 - 2,35 (5H, m), 2,45 - 2,7 (3H, m), 3,1 - 3,4 (3H, m), 3,65 - 4,25 (6H, m), 4,9 - 5,0 (1H, m), 7,63 (1H, t), 7,97 - 8,05 (1H, m), 8,1 - 8,17 (1H, m), 8,35 - 8,42 (1H, m).

MS (ESP⁺) m/z 562 (M+H)⁺, 462.

Analýza pro C₂₃H₃₅N₃O₇S₃:

Vypočteno: C, 49,2; H, 6,28; N, 7,48 %

Nalezeno: C, 49,4; H, 6,3; N, 7,20 %.

Příklad 16 (viz schéma 16)

(2S),2-{3-[[({2S,4S}-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)sulfamoyl]-benzoylamino]}-4-methylsulfanylamino butanová kyselina

2,0 ml (4,0 mmol) 2N NaOH se přidá při teplotě místnosti pod atmosférou argonu k 200 mg (0,36 mmol) sloučeniny 15d (připravené v příkladu 15) v MeOH. Po 18 hodinách se reakční směs koncentruje k odstranění MeOH. Vzniklý zbytek se rozpustí v H₂O a okyselí se 2N HCl na pH 3. Vzniklý zbytek se čistí HPLC v reverzní fázi (přípravná kolona Dynamax C18.8 μ) eluováním s gradientem 0-40 % MeOH/H₂O. Frakce s produktem se koncentrují a zpracují se azeotropickou destilací s toluenem (3 x 25 ml) a získá se bezbarvá sklovitá látka, které se rozetře s 25 ml Et₂O, filtruje se a po vysušení se získá 85,2 mg (54 %) žádaného produktu (sloučenina 16) jako bílý prášek. ¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d₆+CD₃COOD, 250 MHz) δ 1,45 - 1,65 (1H, m), 2,0 - 2,2 (5H, m), 2,3 - 2,7 (3H+DMSO, m), 2,95 - 3,2 (3H, m), 3,35 - 4,2 (3H, m), 4,5 - 4,65 (1H, m), 7,65 - 7,8 (1H, m), 7,9 - 8,05 (1H, m), 8,1 - 8,25 (1H, m), 8,3 - 8,4 (1H, m).

MS (FAB) m/z 448 (M+H)⁺.

Analýza pro C₁₇H₂₅N₃O₅S₃:

Vypočteno: C, 45,6; H, 5,63; N, 9,39 %

Nalezeno: C, 45,5; H, 5,8; N, 9,1 %.



Příklad 17 (viz schéma 17)

N-(3,4-Dichlorfenyl)-3-[[[2S,4S],4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)sulfamoyl]benzamid

N-(3,4-Dichlorbenzyl)-3-[[[2S,4S],4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)sulfamoyl]benzamid (sloučenina 17c), u kterého se odstraní pomocí TFA chránicí skupina (analogicky jako u sloučeniny 15d v příkladu 15) poskytne po rozetření s Et₂O v 97% výtěžku žádaný produkt (sloučenina 17).

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 200 MHz)

δ 1,5 - 1,8 (1H, m), 1,8 - 2,2 (2H+H₂O, m, SH, NH), 2,5 - 2,7 (1H, m), 3,1 - 3,35 (3H, m), 3,4 - 4,1 (3H, m), 4,55 (2H, d), 7,15 (1H, dd), 7,2 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,65 (1H+PPh₃PO, m), 7,9 (1H, m), 8,2 (1H, m), 8,35 (1H, m), 8,5 - 9,3 (1H, s, NH), 10,3 - 10,7 (1H, s, NH).

MS (ESP⁺) m/z 474 (M+H)⁺, 279 (Ph₃PO).

Sloučenina 17c používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. 3,4-Dichlorbenzylamin se kopuluje s chlorsulfonylbenzoylchloridem (analogicky jako u sloučeniny 15a v příkladu 15) a získá se 3-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)-benzensulfonylchlorid (sloučenina 17a) v 28% výtěžku.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 250 MHz)

δ 64,6 (2H, d), 6,6 (1H, s, NH), 7,2 (1H, dd), 7,4 - 7,5 (2H, m), 7,75 (1H, t), 8,15 - 8,25 (2H, m), 8,4 (1H, m).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)⁺, 380.

Sloučenina 15b (příklad 15) se kopuluje se sloučeninou 17a analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 15 a získá se N-(3,4-dichlorbenzyl)-3-[[[2S,4S],4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)sulfamoyl]benzamid (sloučenina 17b) v 72,5% výtěžku.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 200 MHz)

δ 1,5 (9H, s), 1,6 - 1,9 (1H+H₂O, m), 2,4 - 2,6 (1H, m), 3,1 - 3,3 (3H, m), 3,6 - 3,7 (1H, m), 3,8 - 4,1 (2H, m), 4,4 (2H, d), 4,6 (2H, d), 5,1 - 5,3 (2H, m), 5,7 - 5,95 (1H, m), 6,08 (1H, s, NH), 7,2 (1H, dd), 7,35 - 7,7 (4H, m), 7,95

(1H, d), 8,15 (1H, d), 8,25 - 8,35 (1H, s, NH).

MS (FAB) m/z 658 (M+H)⁺.

Analýza pro C₂₈H₃₃N₃Cl₂O₇S₂:

Vypočteno: C, 51,1; H, 5,05; N, 6,38 %

Nalezeno: C, 50,8; H, 5,2; N, 6,2 %.

Sloučenina 17b se zbaví chránicí skupiny, analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 15, a získá se žádaná výchozí látka (sloučenina 17c) v 70% výtěžku.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 250 MHz)

δ 1,1 - 1,45 (1H, m), 1,5 (9H, s), 2,25 - 2,4 (1H, m), 2,6 - 2,9 (4H, m), 3,02 (1H, dd), 3,25 - 3,4 (2H, m), 3,45 - 3,6 (1H, m), 4,6 (2H, m), 7,05 (1H, m), 7,2 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,6 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,25 (1H, s).

MS (ESP⁺) m/z 574 (M+H)⁺, 574, 279 (PPh₃O).

Příklad 18 (schéma 18)

N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N'-([2S,4S],4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)isofthalamid

N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N'-([2S,4S],4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)isofthalamid (sloučenina 18e) se zbaví chránicí skupiny s TFA (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 15) a po rozetření s Et₂O se získá žádaný produkt (sloučenina 18) v 100% výtěžku.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃+CD₃COOD, 250 MHz) δ 1,75 - 1,9 (1H, m), 2,6 - 2,75 (1H, m), 3,2 - 3,35 (1H, m), 3,45 - 3,65 (1H, m), 3,7 - 3,95 (3H, m), 4,05 - 4,15 (1H, m), 4,6 (2H, s), 7,2 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,95 - 8,05 (1H, m), 8,1 - 8,2 (1H, m), 8,4 (1H, m).

MS (ESP⁺) m/z 438 (M+H)⁺.

Sloučenina 18e používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Suspenze 2,65 g (14,7 mmol) monomethylesteru kyseliny isofthalové (sloučenina 18a) ve 100 ml CH₂Cl₂ a 10 kapkách DMF se zpracuje při teplotě 0 °C a pod



argonem 2,6 ml (29,8 mmol) oxalychloridu. Reakční směs se nechá během 18 hodin ohřát na teplotu místnosti. Vzniklý roztok se koncentruje azeotropickou destilací s toluenem a získá se krystalická žlutá pevná látka. Tato látka se znovu rozpustí ve 100 ml CH_2Cl_2 a po kapkách se přidá při teplotě 0 °C a pod argonem k míchanému roztoku 2,6 g (14,7 mmol) 3,4-dichlorbenzylaminu a 5 ml (35,9 mmol) Et_3N ve 100 ml CH_2Cl_2 . Vzniklý roztok se nechá během 4 hodin ohřát na teplotu místnosti, promyje se 50 ml 1N HCl, 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se na oranžový olej. Ten se pak čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 9385 při gradientu 25-50% EtOAc/i-hexan a získá se 3,99 g (80 %) methylesteru 3-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)benzoové kyseliny jako světle žlutý olej.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz)
 δ 3,9 (3H, s), 4,6 (2H, d), 6,6 - 6,8 (1H, t, NH), 7,18 (1H, dd), 7,38 - 7,45 (2H, m), 7,54 (1H, t), 8,0 - 8,1 (1H, m), 8,13 - 8,23 (1H, m), 8,35 - 8,42 (1H, m).

MS (CI) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Míchaný roztok 3,85 g (11,4 mmol) sloučeniny 18b ve 100 ml MeOH se při teplotě místnosti pod argonem zpracuje 12ml (24 mmol) 2N NaOH. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny, koncentruje se na 1/5 objemu a okyselí se na pH 4 pomocí 2N HCl. Vzniklá sraženina se sebere filtrací, promyje se vodou (2 x 25 ml) a po vysušení ve vysokém vakuu se získá 2,9 g (79 %) 3-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)benzoové kyseliny (sloučenina 18c) jako bílý prášek.

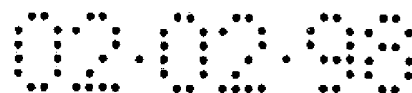
^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz)
 δ 4,49 (2H, d), 7,32 (1H, dd), 7,5 - 7,7 (3H, m), 8,0 - 8,2 (2H, m), 8,42 - 8,53 (1H, m), 9,27 (1H, t, NH), 13,0 - 13,4 (1H, s, COOH).

MS (ESP^+) m/z 324 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 159.

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Cl}_2 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$:

Vypočteno: C, 54,4; H, 3,59; N, 4,23 %

Nalezeno: C, 54,0; H, 3,2; N, 4,2 %.



655 mg (3,4 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a 463 mg (3,4 mmol) hydroxybenztriazolu se přidá po částech, při teplotě 0 °C a pod argonem k míchanému roztoku 1,0 g (3,1 mmol) sloučeniny 18c v 20 ml DMF. Po 30 minutách se přidá po kapkách roztok 1,13 g (3,57 mmol) sloučeniny 15b ve 20 ml DMF a potom 375 ml (3,4 mmol) N-methylmorfolinu. Směs se nechá ohřát během 4 hodin na teplotu místnosti. Vzniklá reakční směs se koncentruje na 1/5 objemu a zředí se 100 ml EtOAc. Tento roztok se promyje postupně 100 ml 1N kyseliny citronové, 100 ml nasyceného roztoku vodného hydrogenuhlíčitanu sodného, 100 ml vody a 100 ml solanky, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje na bílou pěnu. Tato pěna se potom čistí mžikovou chromatografií na SiO₂ 9385 elucí s gradientem 50-75% EtOAc/i-hexanu a získá se 1,57 g (82 %) allylesteru (2S,4S),4-BOCsulfanyl-2-{[3-(3,4-dichlorbenzylkarbamoyl)benzoylamino]methyl}pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 18d) jako bílá pěna.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 250 MHz)
 δ 1,5 (9H, s), 1,6 - 1,9 (1H, m), 2,55 - 2,75 (1H, m), 3,2 - 3,6 (2H, m), 3,65 - 3,9 (2H, m), 4,1 - 4,25 (2H, m), 4,5 - 4,65 (4H, m), 5,15 - 5,35 (2H, m), 5,38 - 6,0 (1H,), 6,87 (1H, t, NH), 7,2 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,35 - 8,6 (1H, s, NH).

MS (ESP⁺) m/z 622 (M+H)⁺, 566, 522.

Analýza pro C₂₉H₃₃N₃Cl₂O₆S:

Vypočteno: C, 55,9; H, 5,34; N, 6,75 %

Nalezeno: C, 56,1; H, 5,6; N, 6,6 %.

Sloučenina 18d se zbaví chránicí skupiny, analogicky jako v ekvivalentním příkladu 15 a získá se žádaná výchozí látka (sloučenina 18e) v 67% výtěžku.

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 200 MHz)
 δ 1,2 - 1,6 (10H, m), 2,25 - 2,55 (2H, m1H+1NH), 2,9 (1H, q), 3,3 - 3,75 (5H, m), 4,6 (2H, d), 6,9 - 7,05 (1H, m, NH), 7,05 - 7,15 (1H, m, NH), 7,2 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,9 - 8,05 (2H, m), 8,23 (1H, m).

MS (ESP⁺) m/z 538 (M+H)⁺, 438.

Příklad 19 (viz schéma 19)

Allylester (2S,4S),4-sulfanyl-2-[(3-methoxykarbonylbenzoylamino)methyl]pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny

300 mg (0,63 mmol) allylesteru (2S,4S),4-BOCsulfanyl-2-[(methoxykarbonylbenzoylamino)methyl]pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 19a) se rozpustí při teplotě místnosti pod argonem v 5 ml TFA. Reakční směs se koncentruje azeotropickou destilací s toluenem (3 x 20 ml) a získá se 250 mg (105 %) žádaného produktu (sloučenina 19).

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 200 MHz)
 δ 1,6 - 1,85 (2H, m, CH+SH), 2,55 - 2,85 (2H, m), 3,1 - 3,6 (3H, m), 3,92 (3H, š), 4,0 - 4,4 (2H, m), 4,65 (2H, d), 5,15 - 5,4 (2H, m), 5,8 - 6,1 (1H, m), 7,53 (1H, t), 8,0 - 8,1 (1H, m), 8,1 - 8,25 (1H, m), 8,3 - 8,7 (2H, m, Ar-H+NH).

MS (FAB) m/z 379 (M+H)⁺, 163.

Sloučenina 19a používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Suspenze 2,5 g (13,89 mmol) monomethylesteru kyseliny isoftalové (sloučenina 18a, příklad 18) v 50 ml CH₂Cl₂ a 10 kapkách DMF se zpracuje 1,35 ml (15,5 mmol) při teplotě 0 °C pod argonem oxalylchloridem. Reakční směs se nechá ohřát během 18 hodin na teplotu místnosti. Vzniklý roztok se koncentruje azeotropickou destilací s toluenem a získá se krystalická žlutá pevná látka. Tato látka se rozpustí znovu v 50 ml CH₂Cl₂ a po kapkách se přidá při teplotě 0 °C pod argonem k míchanému roztoku 2,0 g (6,33 mmol) allylesteru (2S,4S)-2-aminomethyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 15b, příklad 15) a 2,2 ml (ⁱPr)₂NEt. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin, potom se promyje vodou (2 x 50 ml), suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se na tmavohnědý olej. Tento olej se čistí mžikovou chromatografií na SiO₂ 9385 elucí s gradientem 25-50%EtOAc/i-

00.00.98

-hexan a získá se 1,81 g (60 %) žádané výchozí látky (sloučenina 19a) jako světle žlutý olej.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz)

δ 1,5 (9H, s), 1,65 - 1,9 (1H, m), 2,55 - 2,8 (1H, m), 3,3 (1H, q), 3,4 - 3,65 (1H, m), 3,65 - 3,9 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,05 - 4,35 (2H, m), 4,6 - 4,7 (2H, m), 5,15 - 5,4 (2H, m), 5,8 - 6,1 (1H, m), 7,52 (1H, t), 8,02 (1H, dd), 8,15 (1H, dd), 8,25 - 8,5 (1H, šs, NH), 8,55 (1H, šs).

MS (FAB) m/z 479 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 423, 163.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:

Vypočteno: C, 57,7; H, 6,32; N, 5,85 %

Nalezeno: C, 57,5; H, 6,4; N, 5,7 %.

Příklad 20 (viz schéma 20)

N-([2S,4S],4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-fenoxybenzamid

3-Fenoxybenzoová kyselina se kopuluje s allylesterem (2S,4S)-2-aminomethyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 15b, příklad 15) a potom následuje selektivní odstranění chránicí skupiny N-allyloxykarbonylové skupiny a odstranění BOC skupiny (analogicky k ekvivalentním stupňům v příkladu 15) a získá se žádaný produkt (sloučenina 20).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum CFCl_3 δ (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,01 - 3,31 (1H, šd), 3,69 - 3,97 (4H, m), 4,3 (1H, šs), 6,92 - 7,17 (4,5H, m, Ar), 7,23 - 7,45 (5,5H, m, Ar), 7,56 (1H, m), 7,68 (1H, t), 8,02 - 8,29 (1H, 2t), 9,02 - 9,29 (1H, 2 šs) + ether.

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HI}$

Vypočteno: C, 47,33; H, 4,6; N, 6,13 %

Nalezeno: C, 47,8; H, 4,5; N, 6,1 %.

Příklad 21 (viz schéma 21)

Dimethylester 5-{([2S,4S],1-allyloxykarbonyl-4-sulfanyl-

02.02.98

pyrrolidin-2-ylmethyl)karbamoyl}isofthalové kyseliny

Dimethylester benzen-1,3,5-trikarboxylové kyseliny se kopuluje s allylesterem (2S,4S)-2-aminomethyl-4-BOCsulfanyl-pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 15b, příklad 15) a potom následuje odstranění BOC skupiny (analogicky k ekvivalentním stupňům příkladu 15) a získá se žádaný produkt (sloučenina 21).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum CDCl_3 δ 1,67 (1H, m), 1,75 (1H, d), 2,66 - 2,89 (3H, m), 3,21 (1H, q), 3,27 - 3,37 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,9 (2H, šs), 3,97 (6H, s), 4,08 - 4,27 (2H, m), 4,68 (2H, d), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,88 - 6,06 (1H, m), 8,68 (2H, šs), 8,8 (1H, d).

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:

Vypočteno: C, 55,0; H, 5,54; N, 6,42 %

Nalezeno: C, 54,9; H, 5,6; N, 5,75 %.

Příklad 22 (viz schéma 22)

Methylester (2S)-2-{3-[2([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]benzoylamino}methylsulfanylbutanové kyseliny

22 g methylesteru (2S)-2-{3-[2]{[2S,4S]-4-BOCsulfanyl-pyrrolidin-2-yl)methylamino]benzoylamino}methylsulfanylbutanové kyseliny ze zbaví ochranní skupiny (analogicky k ekvivalentnímu stupni v příkladu 15) a získá se žádaný konečný produkt (sloučenina 22).

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$)
 δ 1,7 - 1,9 (1H, m), 2,0 - 2,4 (6H + CH_3COOH , M), 2,5 - 2,8 (3H, m), 3,23 (1H, q), 3,45 - 3,7 (2H, m), 3,7 - 3,9 (4H, m), 3,95 - 4,15 (1H, m), 4,8 - 4,95 (1H, m), 6,8 (1H, d), 7,05 - 7,18 (2H, m), 7,23 (1H, t).

MS (ESP) m/z 398 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 235.

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1,25\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 45,6; H, 5,27; N, 7,78 %

Nalezeno: C, 45,2; H, 5,3; N, 7,4 %.

Sloučenina 22g používaná jako výchozí látka se připraví následovně.

i) Příprava allylesteru (2S,4S),4-BOCsulfanyl-2-formylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 22b)

5,5 mg (0,0156 mmol) TPAP se přidá k míchané směsi 100 mg (0,31 mmol) allylesteru (2S,4S),4-BOCsulfanyl-2-hydroxymethylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 22a) a 56 mg (0,478 mmol) NMM-O ve 2 ml CH_2Cl_2 a 100 μl CH_3CN obsahující 200 mg suchých práškových molekulárních sít A° . Reakční směs se míchá 1 hodinu a potom se koncentruje do sucha. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 (kolona Varian Mega Bond Elut) eluováním směsí 50% EtOAc/i-hexan a získá se 66,3 mg (66,7 %) sloučeniny 22b jako bezbarvá guma.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 250 MHz)
 δ 1,4 - 1,6 (9H, m), 2,0 - 2,25 (1H, m), 2,45 - 2,75 (1H, m),
 3,45 - 3,6 (1H, m), 3,75 - 3,9 (1H, m), 3,9 - 4,1 (1H, m),
 4,1 - 4,35 (1H, m), 4,5 - 4,7 (2H, m), 5,15 - 5,4 (2H, m),
 5,75 - 6,05 (1H, m), 9,4 (1H, s, CHO).

MS (CI) m/z 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 260, 216.

ii) Příprava methylesteru (2S)-2-[(3-aminobenzoyl)amino]-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 22e)

2,0 g (11,9 mmol) 3-nitrobenzoové kyseliny se kopuluje s 2,6 g (13 mmol) hydrochloridu methylesteru L-methioninu podle způsobu použitém k přípravě sloučeniny 18a a získá se 3,15 g (93,4 % methylesteru (2S)-2-[(3-nitrobenzoyl)amino]-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 22d) jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz)
 2,05 - 2,45 (5H, m), 2,63 (2H, t), 3,82 (3H, s), 4,96 (1H, m),
 7,2 (1H, d, NH), 7,65 (1H, t), 8,18 (1H, m), 8,39 (1H, m),
 8,65 (1H, m).

MS (ESP) m/z 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 265, 253.

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:

Vypočteno: C, 50,0; H, 5,16; N, 8,97 %

Nalezeno: C, 50,3; H, 5,1; N, 8,9 %.

Míchaný roztok 500 mg (1,62 mmol) sloučeniny 22d v 10

ml MeOH se zpracuje po částech 50 mg odbarvovacího aktivního uhlí a 7 mg (0,026 mmol) hexahydrátu chloridu železitého. Potom se přidá po kapkách 1,5 ml (19,8 mmol) N,N-dimethylhydrazinu a vzniklá suspenze se zahřívá pod zpětným chladičem celkem 18 hodin. Reakční směs se potom koncentruje do sucha a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na SiO₂ (kolona Varian Mega Bond Elut) eluováním 50% EtOAc/i-hexan. Frakce produktu se koncentrují a získá se bezbarvý olej, který krystaluje stáním. Krystaly se rozetřou v Et₂O a získá se 367 mg (81,2 %) sloučeniny 22e jako bílý prášek, který se sebere filtrací.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 250 MHz)

δ 2,0 - 2,4 (5H, m), 2,5 - 2,65 (2H, m), 3,8 (3H, s) 4,9 (1H, m), 6,75 - 6,95 (2H, m, ArH+CONH), 7,05 - 7,3 (3H, m).

MS (ESP) m/z 283 (M+H)⁺ 251, 235, 223.

Analýza pro C₁₃H₁₈N₂O₃S:

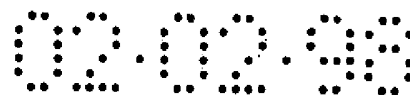
Vypočteno: C, 55,3; H, 6,43; N, 9,92 %

Nalezeno: C, 55,5; H, 6,6; N, 9,8%.

iii) Příprava sloučeniny 22g

Roztok obsahující 50 mg (0,17 mmol) sloučeniny 22e a 54 mg (0,17 mmol) sloučeniny 22b v 2,5 ml EtOH se zpracuje 100 mg práškových molekulárních sít 4A° a vzniklá suspenze se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Přidá se 10 μl kyseliny octové a kyanborohydridu sodného (17 mg, 0,27 mmol) a reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi 50 ml EtOAc a 50 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se potom promyje 50 ml EtOAc a spojené organické fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtrují se a koncentrují na bezbarvou gumu. Ta se potom čistí mžikovou chromatografií na SiO₂ (kolona Varian Mega Bond Elut) eluováním s gradientem 25-40% EtOAc/i-hexan a získá se 60,1 mg (60,3 %) methylesteru (2S)-2-{3-[[[2S,4S]-1-allyloxy-karbonyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 22f) jako bezbarvá guma.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 200 MHz)



δ 1,45 (9H, s, terc.Bu), 1,7 - 1,9 (1H, m), 2,0 - 2,45 (5H, m), 2,45 - 2,7 (3H, m), 3,1 - 3,35 (2H, m), 3,4 - 3,6 (1H, m), 3,6 - 3,85 (4H, m), 4,0 - 4,3 (2H, m), 4,6 (2H, m), 4,8 - 4,95 (1H, m), 5,15 - 5,4 (2H, m), 5,8 - 6,1 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,5 - 7,3 (5H, m).

MS (ESP) m/z 582 (M+H)⁺, 482.

U sloučeniny 22f se odstraní chránicí skupina (analogicky k ekvivalentnímu stupni v příkladu 15) a získá se žádaná výchozí látka (sloučenina 22g) v 64% výtěžku.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃+D₂O) δ 1,15 - 1,95 (10H, m), 1,95 - 2,15 (4H, m, SMe+H), 2,15 - 2,35 (1H, m), 2,35 - 2,5 (1H, m), 2,55 (2H, t), 2,75 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,15 (1H, m), 3,15 - 3,55 (3H, m), 3,55 - 3,7 (1H, m), 3,78 (3H, s, COMe), 4,9 (1H, m), 6,73 (1H, m), 6,98 - 7,13 (2H, m), 7,2 (1H, t).

MS (ESP) m/z 498 (M+H)⁺, 398.

Analýza pro C₂₃H₃₅N₃O₅S₂.0,35CH₂Cl₂:

Vypočteno: C, 53,2; H, 6,82; N, 7,97 %

Nalezeno: C, 53,5; H, 7,1; N, 7,5 %.

Příklad 23 (viz schéma 30)

Příprava N-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramidu (sloučenina 9);

Příprava (2S,4S)-2-{{{(-3-methoxypropyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)amino}methyl}pyrrolidin-4-thiolu (sloučenina 10) a

Příprava (2S,4S)-2-{{{(-2-methoxyfenyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)amino}methyl}pyrrolidin-4-thiolu (sloučenina 11).

Příprava sloučeniny 9

Roztok 770 mg výchozí látky N-((2S,4S)-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramidu (6) ve 40 ml kyseliny trifluoroctové se míchá při okolní teplotě 10 minut. Kyselina trifluoroctová se odpaří za



sníženého tlaku a zbytek se znovu rozpustí v 90 ml diethyletheru. Přidá se 10 ml 1M etherové HCl a vzniklá suspenze se odstředí. Diethylether se dekantuje a ke zbytku se přidá 90 ml etheru. Tato směs se míchá 5 minut a potom se znovu odstředí. Tato promývací a odstředovací procedura se opakuje ještě jednou a vzniklá pevná látka se suší za sníženého tlaku a získá se 600 mg sloučeniny 9.

NMR data v DMSO- d_6 δ 0,6 (2d, 6H), 0,95 (d, 1H), 1,7 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 3,0 - 3,85 (m, 10H), 7,3 - 8,4 (m, 7H), 8,9 (šs, 1H), 9,5 (šs, 1H).

Mikroanalýza (1,00 HCl)

Vypočteno: C, 64,9; H, 7,7; N, 6,9 %

Nalezeno: C, 64,7; H, 7,9; N, 6,8 %.

Sloučenina 6 používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

1,84 g allylesteru (2S,4S)-2-formyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 1) v 20 ml dichlormethanu se přidá po kapkách během 10 minut ke směsi 1 g 2-naftalen-1-ylethylaminu, 1,36 g triacetoxyborohydridu a 3 g A° práškových molekulárních sít v 130 ml dichlormethanu ochlazeném na -20 °C a míchá se pod atmosférou argonu. Po skončení přidávání se nechá reakce ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších 18 hodin. Molekulová síta se odfiltrují a filtrát se míchá se 100 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného 5 minut. Směs se rozdělí, organická fáze se suší nad síranem hořečnatým a zpracuje se mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50, potom ethylacetátu a hexanu v poměru 80:20 a konečně ethylacetátu a získá se 2,2 g allylesteru (2S,4S)-4-BOCsulfanyl-2-[(2-naftalen-1-ylethylamino)methylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 2) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 1,5 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 7,83 (m,

1H), 8,05 (m, 1H).

Směs 1,2 g sloučeniny 2, 0,61 g isovalerylchloridu a 0,77 g triethylaminu v 75 ml dichlormethanu se míchá 1 hodinu při okolní teplotě. Reakční směs se zpracuje mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 20:80 a získá se 1,3 g sloučeniny 3 jako bezbarvá gunma.

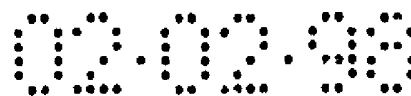
6,46 g tributylcínhydridu se přidá po kapkách během 5 minut k míchané směsi 1,23 g sloučeniny 3 a 20 mg bis(trifenylfosfin)palladium(0) chloridu v 75 ml dichlormethanu. Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut a potom se zpracuje mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50, potom ethylacetátu a konečně směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 95:5. Produkt se znovu zpracuje chromatograficky na 10 g Isolute^R C18 za použití elučního činidla tvořeného směsí methanolu a vody v poměru 80:20 a získá se 769 mg výchozí sloučeniny 6 jako pevná látka, teploty tání 86 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 0,9 (2d, 6H), 1,3 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,8 - 2,5 (m, 6H), 2,9 (m, 1H), 3,05 - 3,9 (m, 9H), 7,25 - 8,35 (m, 7H).

Příprava sloučeniny 10

Roztok 78 mg výchozí látky (2S,4S)-2-{[(3-methoxypropyl)-2-(2-naftalen-1-ylethyl)amino]methyl}pyrrolidin-4-BOC-thiolu (sloučenina 7) v 5 ml kyseliny trifluoroctové se míchá při okolní teplotě 30 minut. Kyselina trifluoroctová se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje 5 ml diethyletheru. Ether se oddekantuje a zbytek se suší za sníženého tlaku po dobu 24 hodin a získá se 70 mg žádaného konečného produktu (sloučenina 10) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 1,95 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 3,16 - 3,62 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 7,3 - 7,65 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 11,2 (šs, 2H).



Mikroanalýza (2,5TFA.0,5H₂O):

Vypočteno: C, 48,2; H, 5,14; N, 4,32 %

Nalezeno: C, 48,5; H, 5,20; N, 4,40 %.

Sloučenina 7, používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Roztok 140 mg 4-methoxybutyraldehydu v 10 ml dichlormethanu se přidá po kapkách ke směsi 250 mg sloučeniny 2, 338 mg triacetoxyborohydridu sodného a 1,0 g molekulových sít 4A° v 30 ml dichlormethanu míchané v argonové atmosféře při teplotě -20 °C. Po skončení přidávání (5 minut) se reakční směs nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se 18 hodin. Molekulární síta se odfiltrují a filtrát se promyje nasyceným roztokem 20 ml hydrogenuhlíčitanu sodného a potom solankou a suší se nad síranem sodným. Roztok se zpracuje sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a získá se 260 mg čiré gumy (sloučenina 4).

Sloučenina 7 se připraví ze sloučeniny 4 analogicky k přípravě sloučeniny 6.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 1,35 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,42 - 3,1 (m, 7H), 3,15 - 3,5 (m, 9H), 3,65 (m, 1H), 7,28 - 8,1 (m, 7H).

Příprava sloučeniny 11

Sloučenina 11 se připraví z výchozí sloučeniny (2S,4S)-2-{{{(2-(4-methoxyfenyl)methyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)amino]-methyl}pyrrolidin-4-BOCthiolu (sloučenina 8) postupem popsaným pro ekvivalentní stupeň přípravy sloučeniny 10.

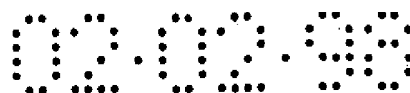
Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 1,9 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 3,1 - 3,8 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 4,25 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,42 (m, 6H), 7,83 (m, 3H).

Mikroanalýza (2TFA, 0,75 diethylether):

Vypočteno: C, 55,7; H, 5,77; N, 4,06 %

Nalezeno: C, 56,0; H, 5,40; N, 4,50 %.

Výchozí látka pro sloučeninu 11 se připraví následujícím způsobem. Směs 200 mg sloučeniny 2, 133 mg p-methoxybenzylchloridu, 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíči-



tanu sodného a 20 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě 24 hodin. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se suší, zpracuje se mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 80:20 a získá se 140 mg (2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-2-[[[(2-(4-methoxyfenyl)methyl(2-naftalen-1-ylethyl)amino)methyl]pyrrolidin-4-BOCthiolu (sloučenina 5) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 2,0 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,53 - 4,15 (m, 10H), 3,8 (s, 3H), 4,6 (m, 4H), 5,25 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,3 (m, 6H), 7,75 (m, 2H).

Výchozí látka (sloučenina 8) se připraví ze sloučeniny 5 stejným postupem jako sloučenina 6 ze sloučeniny 3.
Hmot. spektrum (ESP+) m/e 507,0.

Příklad 24 (viz schéma 31)

Příprava

- a) 3-methyl-N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)butanamidu (sloučenina 23);
- b) N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)pentanamidu (sloučenina 24);
- c) N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(pyridin-3-yl)acetamidu (sloučenina 27);
- d) 3-methyl-N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)pentanamidu (sloučenina 25);
- e) 3-methoxy-N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)propanamidu (sloučenina 26);
- f) (2S,4S)-2-[[[N-(4-methoxybenzyl)-N-(naftalen-1-ylmethyl)-amino)methyl]pyrrolidin-4-thiolu (sloučenina 54).

a) Příprava sloučeniny 23

Roztok 187 mg výchozí látky 3-methyl-N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)butanamidu (sloučenina 18) v 10 ml kyseliny trifluoroctové se



míchá při okolní teplotě 5 minut. Kyselina trifluoroctová se odpaří za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se znovu rozpustí v 5 ml ethylacetátu. Potom se přidají 2ml 1,0M kyseliny chlorovodíkové a 5 ml diethyletheru. Směs se odstředí, rozpouštědlo se dekantuje a zbytek se promyje diethyletherem (2 x 15 ml) a sušením se získá 43 mg hydrochloridu sloučeniny 23 jako ne zcela bílá pevná látka.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6) δ 0,83 (m, 6H), 0,95 (d, 1H), 1,68 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,28 - 3,90 (m, 5H), 5,20 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 9,10 - 9,80 (2 šs, 2H).

Mikroanalýza ($1HCl \cdot 0,5H_2O$):

Vypočteno: C, 62,7; H, 7,52; N, 6,97 %

Nalezeno: C, 62,4; H, 7,6; N, 6,7 %.

Sloučenina 18 používaná jako výchozí látka se připraví následujícím postupem. Roztok 3,11 g allylesteru (2S,4S)-2-formyl-4-BOCsulfanyl-pyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 1) v 60 ml dichlormethanu se přidá po kapkách pod atmosférou argonu a při teplotě $-20^\circ C$ k míchané směsi 1,71 g 1-naftalenmethylaminu, 12 g molekulových sít 4A $^\circ$ a 2 g triacetoxymethylborohydridu sodného v 200 ml dichlormethanu. Směs se míchá dalších 30 minut při teplotě $-20^\circ C$ a potom se nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se dalších 16 hodin. Směs se filtruje a promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 200 ml), organická fáze se promyje 200 ml vody, oddělí se a suší nad síranem hořečnatým a čistí se sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 30:70 a získá se 2,09 g allylesteru (2S,4S)-2-{[naftalen-1-ylmethyl]amino)methyl}-4-BOC-(sulfanylpurrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 12) jako světle žlutý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($CDCl_3$) δ 1,50 (s, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,47 (m,



4H), 7,77 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,13 (m, 1H).

Směs 507 mg sloučeniny 12, 0,3 ml triethylaminu a 0,271 ml isovalerylchloridu v 30 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě 1,5 hodiny a potom se zpracuje mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 25:75 a potom ethylacetátu a hexanu v poměru 35:65 a získá se 475 mg 3-methyl-N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-1-allyloxy-karbonyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)butanamidu (sloučenina 13) jako guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 0,90 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 3,15 (q, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,03 (q, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,10 (m, 4H), 5,80 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (m, 1H).

2,22 ml tributylcínhydridu se přidá po kapkách ke směsi 446 mg sloučeniny 13, 5,8 mg bis-trifenylofosfinpalladium-chloridu v 10 ml dichlormethanu. Směs se míchá při okolní teplotě pod atmosférou argonu 70 minut a potom se zpracuje mžikovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 a potom ethylacetátem. Získaný produkt se znovu chromatografuje za použití 10 g Isolute^R C18 a za použití elučního činidla tvořeného směsí methanolu a vody postupně v poměrech 70:30, 75:25 a 80:20 a získá se 197 mg žádané výchozí látky jako guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 0,90 (m, 6H), 1,45 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,25 (d, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,60 - 3,85 (m, 8H), 5,14 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,03 (m, 1H).

b) Příprava sloučeniny 24

Sloučenina 24 se připraví stejným postupem jako pro sloučeninu 23, ale nahradí se příslušné sloučeniny jak je uvedeno ve schématu 31.



Sloučenina 24:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6) δ 0,85 (m, 3H), 1,15 - 1,75 (m, 5H), 2,28 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,33 - 3,95 (m, 6H), 5,18 (m, 2H), 7,20 (2d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,95 - 9,90 (2 šs, 2H).

Mikroanalýza (1HCl.0,5 H₂O):

Vypočteno: C, 62,7; H, 7,52; N, 6,97 %

Nalezeno: C, 62,5; H, 7,80; N, 6,8 %.

Sloučenina 14:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃) δ 0,90 (m, 3H), 1,12 - 2,10 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,26 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,00 - 5,70 (m, 12 H), 5,87 (m, 1H), 7,07 - 8,06 (m, 7H).

Sloučenina 19:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 0,84 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,45 (m, 5H), 5,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,03 (m, 1H).

c) Příprava sloučeniny 27

Sloučenina 27 se připraví stejným způsobem jako jako v ekvivalentním stupni pro sloučeninu 23 z výchozí látky N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(pyridin-3-yl)acetamidu (sloučenina 22).

Sloučenina 27:

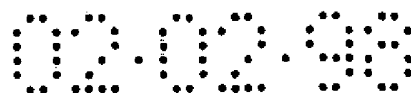
Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6) δ 1,70 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,28 - 5,10 (m, 7H), 5,35 (m, 2H), 7,20 - 9,00 (m, 11H), 9,20 (šs, 1H), 10,05 - 10,50 (2 šs, 1H).

Mikroanalýza (2HCl.2,25H₂O.0,3 diethylether):

Vypočteno: C, 55,10; H, 6,60; N, 7,97 %

nalezeno: C, 54,80, H, 6,10, N, 7,60 %.

Sloučenina 22 používaná jako výchozí látka se připraví



následujícím způsobem. Směs 345 mg sloučeniny 12, 305 mg 4-dimethylaminopyridinu, 262 mg hydrochloridu 3-pyridyloctové kyseliny a 348 mg hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu v 30 ml dichlormethanu se míchá při okolní teplotě pod atmosférou argonu po dobu 16 hodin. Směs se potom čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla nejprve směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 75:25 a potom ethylacetátu a získá se 394 mg N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-([2S,4S]-1-allyloxykarbonyl-4-BOC-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(pyridin-3-yl)acetamid (sloučenina 17) jako bezbarvá guma.

Sloučenina 17:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 1,46 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,17 (q, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,15 (m, 4H), 5,83 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,40 (d, 2H).

Za použití postupu popsaném pro ekvivalentní stupeň při přípravě sloučeniny 23 se získá žádaná výchozí látka (sloučenina 22) ze sloučeniny 17.

Sloučenina 22:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 1,45 (s, 9H), 2,38 (m, 1H), 2,55 - 4,00 (m, 10H), 5,20 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (m, 3H), 8,40 (m, 2H).

d) Příprava sloučeniny 25

Sloučenina 25 se připraví za použití sloučenin 12, 15 a 20 jako meziproduktů stejným způsobem jako v ekvivalentních stupních pro přípravu sloučeniny 27 (viz schéma 31).

Sloučenina 25:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6) δ 0,80 (m, 6H), 0,95 - 4,80 (m, 14H), 5,18 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,95 (m, 3H), 8,90 - 10,15 (2 šd, 2H).

Mikroanalýza (2HCl.0,2H₂O):

Vypočteno: C, 59,1; H, 7,30; N, 6,27 %

Nalezeno: C, 59,1; H, 6,90; N, 5,9 %.

Sloučenina 15:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 0,85 (m, 6H), 1,15 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,15 (q, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,03 (q, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 5,10 (m, 4H), 5,80 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,00 (m, 1H).

Sloučenina 20:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 0,85 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,93 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 3,40 (m, 6H), 5,13 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).

e) Příprava sloučeniny 26

Sloučenina 26 se se připraví za použití sloučenin 12, 16 a 21 jako meziproduktů stejným způsobem jako v ekvivalentních stupních pro přípravu sloučeniny 27 (viz schéma 31).

Sloučenina 26:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6) δ 1,70 (m, 1H), 2,40 - 4,15 (m, 14H), 5,20 (m, 2H), 7,20 (2d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 9,05 - 10,25 (2šd, 2H).

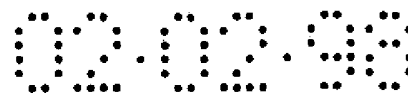
Mikroanalýza (2HCl.0,5H₂O):

Vypočteno: C, 69,5; H, 6,99; N, 6,93 %

Nalezeno: C, 59,3; H, 7,30; N, 6,70 %.

Sloučenina 16:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 1,45 (s, 9H), 1,78 (m, 1H), 2,40 - 3,80 (m, 12H), 4,00 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,10 (m, 4H), 5,80 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,00 (m, 1H).



Sloučenina 21:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 373 °K) δ 1,30 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 2,56 - 3,70 (m, 14H), 5,15 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,05 (m, 1H).

f) Příprava sloučeniny 54

Směs 100 mg výchozí látky (2S,4S)-2-[[N-(4-methoxybenzyl)-N-(naftalen-1-ylmethyl)amino]methyl]pyrrolidin-4-BOCthiolu (sloučenina 53) a 5 ml kyseliny trifluoroctové se míchá při okolní teplotě 1 hodinu. Kyselina trifluoroctová se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se znovu odpaří s diethyletherem a získá se 83 mg sloučeniny 54 jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($CDCl_3$) δ 1,5 (m, 1H), 1,75 (š.d, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,6 (t, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 4,6 (2d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,9 (m, 3H).

Mikroanalýza (2,5 TFA.0,4 diethylether):

Vypočteno: C, 52,0; H, 5,40; N, 3,90 %

Nalezeno: C, 52,0; H, 4,92; N, 3,96 %.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem. Směs 240 mg sloučeniny 12, 20 ml dimethylformamidu, 80 mg bezvodého uhličitanu draselného a 0,143 ml p-methoxybenzylchloridu se míchá při teplotě 70 °C pod atmosférou argonu po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla ethylacetátu a hexanu v poměru 20:80 a získá se 213 mg bezbarvé gumy (2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-2-[[N-(4-methoxybenzyl)-N-(naftalen-1-ylmethyl)amino]methyl]pyrrolidin-4-BOCthiolu (sloučenina 52).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (šs, 7H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,2 (d, 2H),

7,4 (m, 4H), 7,8 (2d, 2H), 8,1 (d, 1H).

0,77 ml tributylcínhydridu se přidá ke směsi sloučeniny 52 a 2 mg bis(trifenylfosfin)palladium(0)chloridu v 10 ml dichlormethanu. Roztok se míchá při okolní teplotě 30 minut. Potom se přidá druhá část 0,335 ml tributylcínhydridu a 2 mg bis(trifenylfosfin)palladium(0)chloridu a pokračuje se v míchání dalších 30 minut. Směs se zpracuje mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činida tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 25:75 a potom 50:50 a získá se konečný ethylacetát. Získaný produkt se dále čistí HPLC v reverzní fázi na koloně C18 za použití elučního činidla tvořeného směsí vody, methanolu a TFA v poměru 20:80:0,2 a získá se 168 mg žádané výchozí látky (sloučenina 53) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,55 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,4 (m, 3H), 3,6 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (2d, 2H), 4,4 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (m, 4H), 7,9 (m, 3H).

Mikroanalýza (2TFA):

Vypočteno: C, 54,4; H, 5,40; N, 3,70 %

Nalezeno: C, 55,0; H, 5,31; N, 3,89 %.

Příklad 25 (viz schéma 32)

Příprava

- a) (2S,4S)-2-[(N-methylnaftalen-1-ylamino)methyl]-4-sulfanylpyrrolidinu (sloučenina 36) a
 b) N-(naftalen-1-yl)-N-((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)-3-methylbutanamidu (sloučenina 37)

Příprava sloučeniny 36

Směs 110 mg výchozí látky (2S,4S)-2-[(N-methylnaftalen-1-ylamino)methyl]-4-BOCsulfanylpyrrolidinu (sloučenina 34) a 5 ml kyseliny trifluoroctové se míchá při okolní teplotě po dobu 1 hodiny. Kyselina trifluoroctová se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se suší ve vysokém vakuu a získá se 110 mg sloučeniny 36 jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,7 (m, 1H), 1,9 (d, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,1 (2d, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 7,0 (šs, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,2 (m, 1H).

Mikroanalýza (2,0 TFA.1,0 H_2O):

Vypočteno: C, 45,5; H, 4,2; N, 5,0 %

Nalezeno: C, 46,3; H, 4,67; N, 5,4 %.

Výchozí látka pro sloučeninu 36 se připraví následujícím postupem. Směs 711 mg allylesteru (2S,4S)-2-formyl-4-BOCsulfanylpyrrolidin-1-karboxylové kyseliny (sloučenina 1), 25 ml ethanolu, 333 mg 1-naftylaminu a 4,5 g molekulových sít 3A° se míchá pod atmosférou argonu při okolní teplotě po dobu 6 hodin. Potom se přidá 0,4 ml kyseliny octové a 170 mg kyanoborohydridu sodného. Směs se míchá dalších 20 hodin a molekulová síta se odstraní filtrací. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 20:80 a získá se 560 mg (2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-2-[(naftalen-1-ylamino)methyl]-4-



BOCsulfanylpyrrolidinu (sloučenina 31) jako čirý olej.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3) δ 1,5 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,3 (2d, 2H), 5,95 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,9 (m, 1H).

Směs 218 mg sloučeniny 31, 40 ml dimethylformamidu, 0,6 ml jodmethanu a 150 mg bezvodého uhličitanu draselného se míchá při teplotě 80 °C po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se převede do 30 ml ethylacetátu a promyje se 20 ml vody. Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentrací za sníženého tlaku se získá 183 mg (2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-2-[(N-methylnaftalen-1-ylamino)methyl]-4-BOCsulfanylpyrrolidinu (sloučenina 32) jako žlutá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 2,0 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,0 (2d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,7 (2d, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 5,3 (9m, 2H), 5,95 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,8 (m, 1H), 8,25 (m, 1H).

K roztoku 178 mg sloučeniny 32 v 10 ml dichlormethanu se přidá 0,2 ml tri-n-butylcínhydridu a poté se přidají 2 mg bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu a směs se míchá při okolní teplotě. Po 10 a 20 minutách se přidá druhá a třetí část 0,2 ml tri-n-butylcínhydridu a 2 mg bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu a míchání pokračuje 90 minut. Reakční roztok se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 25:75, 50:50 a ethylacetátu. Produkt se dále čistí HPLC s reverzní fází na koloně C18, která se eluuje směsí vody, methanolu a kyseliny trifluoroctové v poměru 20:80:0,2 a získá se 160 mg žádané výchozí látky (sloučenina 34) jako bezbarvá guma.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 2,2 (s, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,9 (2d, 1H), 3,1 (2d, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45



(m, 4H), 7,8 (m, 1H), 8,35 (m, 1H).

Mikroanalýza (2,0 TFA.0,5 H₂O):

Vypočteno: C, 50,8; H, 5,20; N, 4,6 %

Nalezeno: C, 49,3; H, 5,13; N, 4,6 %.

b) Příprava sloučeniny 37

Směs 187 mg výchozí látky (sloučenina 35) a 5 ml kyseliny trifluoroctové se míchá při okolní teplotě 1 hodinu. Kyseliny trifluoroctová se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se suší ve vysokém vakuu a získá se 200 mg bezbarvé gumy (sloučenina 37).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃): δ 0,8 (m, 6H), 1,6 - 2,2 (m, 5H), 2,6 (m, 1H), 3,2 - 5,0 (m, 6H), 7,6 (m, 5H), 8,0 (m, 2H).

Mikroanalýza (2,0 TFA.1,0 H₂O):

Vypočteno: C, 48,4; H, 4,80; N, 4,5 %

Nalezeno: C, 49,0; H, 5,14; N, 4,76 %.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem. 0,164 ml isovalerylchloridu se přidá po kapkách během 10 minut k míchanému roztoku 297 g sloučeniny 31, 50 ml dichlormethanu a 0,136 ml triethylaminu. Roztok se míchá při okolní teplotě 24 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 25:75 a získá se 329 mg bílé pěny, N-(naftalen-1-yl)-N-((2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-4-BOCsulfonylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methylbutanamidu (sloučenina 33). Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃): δ 0,75 (m, 6H), 1,5 (s, 9H), 1,65 - 2,7 (m, 5H), 3,15 - 6,0 (m, 9H), 7,25 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (m, 2H).

K roztoku 296 mg sloučeniny 33 v 10 ml dichlormethanu se přidá 0,3 ml tri-n-butylcínhydridu a potom 2 mg bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu. Roztok se míchá při okolní teplotě. Po 10 a 20 minutách se přidá druhá a třetí část 0,2 ml tri-n-butylcínhydridu a 2 mg bis(trifenylfosfin)-palladiumchloridu a míchání pokračuje 30 minut. Reakční roz-

tok se zpracuje sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 25:75, 50:50 a ethylacetátu. Produkt se dále čistí HPLC s reverzní fází na koloně C18, eluováním směsí vody, methanolu a kyseliny trifluoroctové v poměru 20:80:0,2 a získá se 216 mg žádané výchozí látky (sloučenina 35).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,8 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,1 - 2,2 (m, 6H), 2,9 - 5,6 (m, 6H), 7,4 - 8,0 (m, 7H).

Mikroanalýza (1,0 TFA, 0,75 H_2O):

Vypočteno: C, 57,0; H, 6,20; N, 4,80 %

Nalezeno: C, 56,9; H, 6,45; N, 4,91 %.

Příklad 26 (viz schéma 33)

Příprava

a) 3-methyl-N-(3,3-difenylpropyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl)methanbutanamidu (sloučenina 43) a

b) N-(3,3-difenylpropyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)butanamidu (sloučenina 44)

Sloučeniny 43 a 44 se připraví za použití postupu popsaném v příkladu 23 a za použití vhodných výchozích látek a meziproduktů, jak je uvedeno ve schématu 33.

a) Příprava sloučeniny 43

Sloučenina 43:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$ při 373 °K): δ 0,9 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,9 - 4,00 (m, 9H), 4,2 - 4,95 (m, 2H), 7,3 - 8,1 (m, 10H), 9,65 (šs, 2H).

Mikroanalýza (1,00 $\text{HCl} \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 64,8; H, 7,7; N, 5,9 %

Nalezeno: C, 64,5; H, 7,9; N, 6,0 %.

Výchozí sloučenina 3-methyl-N-(3,3-difenylpropyl)-N-

([2S,4S]-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)butanamid (sloučenina 41) se připraví ze sloučeniny 1 a 3,3-difenylpropylaminu za použití podobného postupu, který je popsán v příkladu 23.

Sloučenina 28:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,5 (s, 9H), 1,8 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,0 (m, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,2 (2d, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,2 (m, 10H).

Sloučenina 39:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,75 - 1,0 (m, 6H), 1,22 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,78 - 2,02 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 3,2 (m, 3H), 3,4 - 4,2 (m, 6H), 4,52 (m, 2H), 5,21 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,2 (m, 10H).

Sloučenina 41

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,75 - 1,00 (m, 6H), 1,25 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,85 - 2,4 (m, 6H), 2,83 (m, 1H), 3,05 - 3,47 (m, 6H), 3,6 (m, 1H), 3,87 (2t, 1H), 7,25 (m, 10H).

b) Příprava sloučeniny 44

Charakteristická data jsou uvedena dále:

Sloučenina 44:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$ při 373 °K): δ 1,65 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 2,32 (q, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,69 - 4,3 (m, 9H), 7,2 (m, 10H), 9,37 (šs, 2H).

Mikroanalýza (1,00 HCl.0,75 H_2O):

Vypočteno: C, 63,3; H, 7,3; N, 6,6 %

Nalezeno: C, 63,1; H, 7,3; N, 6,7 %.

Sloučenina 40

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,5 (s, 9H), 1,82 (s, 3H), 1,6 - 2,5 (m, 4H), 3,2 (m, 3H), 3,32

- 4,25 (m, 6H), 4,54 (m, 2H), 5,23 (m, 2H), 5,9 (m, 1H),
7,23 (m, 10H).

Sloučenina 42:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 1,8 (m, 1H), 1,87 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,28 (m, 6H), 3,6 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 7,25 (m, 10H).

Příklad 27 (viz schéma 34)

Příprava

a) 3-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)butanamidu (sloučenina 50) a

b) N-(naftalen-2-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)acetamidu (sloučenina 51)

Sloučeniny 50 a 51 se připraví za použití postupu popsaném v příkladu 23 a za použití vhodných výchozích látek a meziproduktů, jak je uvedeno ve schématu 34.

a) Příprava sloučeniny 50

Sloučenina 50

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,75

- 1,1 (m, 6H), 1,63 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 3,0 - 4,95 (m, 8H), 7,17 (m, 1H).

Mikroanalýza (1,0 HCl):

Vypočteno: C, 64,2, H, 7,44, N, 7,13 %

Nalezeno: C, 64,0; H, 7,40; N, 7,10 %.

Výchozí látka 3-methyl-N-(naftalen-2-ylmethyl)-N-([2S,4S]-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)butanamid (sloučenina 48) se připraví ze sloučeniny 1 a 2-naftylmethylaminu.

Sloučenina 45

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,96 (m, 1H),

3,2 (2d, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 5,2 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,8 (m, 4H).

Sloučenina 46:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,96 (2d, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,9 (m, 1H), 2,13 - 2,6 (m, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 5,2 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,73 (m, 4H).

Sloučenina 48:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,98 (2d, 6H), 1,3 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 2,3 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 3,1 - 3,7 (m, 5H), 4,85 (m, 2H), 7,15 - 7,9 (m, 7H).

b) Příprava sloučeniny 51

Charakteristická data jsou uvedena dále

Sloučenina 51:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($\text{DMSO}-d_6$ při 373 °K)
 δ 1,7 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,8 - 4,00 (m, 6H), 4,8 (m, 2H), 7,32 - 8,1 (m, 7H).

Mikroanalýza (1,00 HCl):

Vypočteno: C, 64,2; H, 7,44; N, 7,13 %

Nalezeno: C, 64,0; H, 7,40; N, 7,10 %.

Sloučenina 47:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,5 (s, 9H), 1,9 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,18 - 5 (m, 10H), 5,2 (m, 2H), 7,2 - 7,89 (m, 7H).

Sloučenina 49:

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,3 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 2,15 (s, 2H), 2,3 (s, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,1 - 3,7 (m, 5H), 4,85 (m, 2H), 7,4 - 7,9 (m, 7H).

Příklad 28 (viz schéma 35)

Methylester (2S)-2-({4-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl]-

methyl)amino]naftalen-2-karbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 30)

72,1 mg (0,132 mmol) výchozí sloučeniny methylesteru (2S)-2-({4-[(2S,4S)-4-BOCsulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)amino]-naftalen-2-karbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 30e) se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 15) a získá se 76 mg (97,8 %) sloučeniny 30 uvedné v názvu.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 200 MHz): δ 1,75 - 2,0 (1H, m), 2,0 - 2,5 (5H+DMSO, m), 2,55 - 3,0 (3H, m), 3,15 - 3,4 (1H, m), 3,5 - 3,7 (1H, m), 3,7 - 3,9 (6H, m), 4,2 - 4,4 (1H, m), 4,9 - 5,05 (1H, m), 7,0 - 8,1 (6H, m, ArH).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 448 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 1,25 \text{ TFA}$:

Vypočteno: C, 49,9; H, 5,17; N, 7,2 %

Nalezeno: C, 49,6; H, 5,3; N, 6,7 %.

Sloučenina 30e používaná jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

Sloučenina 30a

Kyselina 2-naftoová se nitruje konc. HNO_3 (Tetrahedron 49, 17, 3655, 1993) a získá se směs nitrokyselin 30a obsahující žádanou 4-nitro-2-naftoovou kyselinu

Hmotové spektrum (ESP^-) m/z 216 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Sloučenina 30b

6,0 ml (68,7 mmol) oxalylchloridu se přidá po kapkách k míchanému roztoku kyseliny dusičné, 7,3 g (33,6 mmol) sloučeniny 30a ve směsi 1,0 ml DMF a 100 ml CH_2Cl_2 při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu. Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin, odpaří se do sucha a azeotropicky se destiluje s toluenem (2 x 25 ml). Vzniklý zbytek se znovu rozpustí ve 100 ml CH_2Cl_2 a ochladí se pod argonem na teplotu 0 °C. Potom se přidá 7 ml (50 mmol) Et_3N , následně po



částech 7,4 g (37 mmol) methylesteru L-methioninu tak, že vnitřní teplota nepřestoupí 10 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin, promyje se 100 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje na viskózní hnědou gumu. tato guma se čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 (Merck 9385) za použití elučního činidla tvořeného 25% EtOAc/i-hexan. Příslušné frakce se spojí a odpařením se získá 490 mg (4 %) sloučeniny 30b jako viskózní oranžová guma.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz):
 d 2,1 - 2,5 (5H, m), 2,55 - 2,75 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,9 - 5,1 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,6 - 8,0 (2H, m), 8,05 (1H, dd), 8,5 - 8,7 (3H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 363 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sloučenina 30c

450 mg (1,24 mmol) sloučeniny 30b se redukuje (analogicky jak v ekvivalentním stupni příkladu 22) a získá se 310 mg (75,3 %) odpovídajícího anilinu 30c jako žlutá guma.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 250 MHz):
 d 2,0 - 2,45 (5H, m), 2,5 - 2,75 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,3 (2H, šs, NH_2), 4,9 - 5,05 (1H, m), 7,0 (1H, d, NHCO), 7,2 (1H, d), 7,45 - 7,65 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,8 - 8,0 (2H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 333 ($\text{M}+\text{H}^+$), 271, 170.

Sloučenina 30d

300 mg (0,9 mmol) sloučeniny 30c se kopuluje s 428 mg (1,36 mmol) aldehydu 22b za podmínek použitých k přípravě sloučeniny 22g užitím MeOH jako rozpouštědla a v přítomnosti molekulových sít 3A° jako sušícího činidla a získá se 460 mg (76,5 %) sloučeniny 30d jako žlutá guma.

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 632 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sloučenina 30e

450 mg (0,7 mmol) sloučeniny 30d se zbaví chránicí



skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 15) a získá se 220 mg (56,4 %) žádané výchozí látky, sloučenina 30e.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz):
 d 1,4 - 1,9 (10H+ H_2O , m), 2,0 - 2,75 (9H, m), 2,95 (1H, q),
 3,1 - 3,35 (1H, m), 3,35 - 3,55 (2H, m), 3,55 - 3,8 (2H, m),
 3,82 (3H, s, CO_2Me), 4,98 (1H, m), 5,15 (1H, šs, NH), 6,9
 - 7,1 (2H, m, $\text{ArH}+\text{NHCO}$), 7,4 - 7,6 (2H, m), 7,61 (1H, d),
 7,8 - 8,0 (2H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 448.

Příklad 29 (viz schéma 36)

Příprava

- a) methylesteru (2S)-2-({3-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]naftalen-1-karbonyl}-amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 31) a
- b) (2S)-2-({3-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]naftalen-1-karbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 31f)

a) Příprava sloučeniny 31

55 mg (0,1 mmol) sloučeniny 31e se zbaví chránicí skupiny (analogicky jak v ekvivalentním stupni v příkladu 15) a potom se zpracuje $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ a získá se 37 mg (64,8 %) sloučeniny 31 uvedené v názvu jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6+\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 250 MHz): d 1,05 (1H, t, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1,6 - 1,8 (1H, m), 1,9 - 2,15 (4H, m), 2,3 - 2,7 (4H+DMSO, m), 3,0 - 4,0 (9H+ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4,55 - 4,7 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,1 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,92 (1H, d).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 2,7\text{HCl} \cdot 0,3\text{Et}_2\text{O}$:

Vypočteno: C, 49,0; H, 6,15; N, 7,39 %

Nalezeno: C, 49,1; H, 6,1; N, 7,2 %.



Sloučenina 31a

Sloučenina 31a, 3-nitronaftoová kyselina se připraví z anhydridu kyseliny 3-nitro-1,8-naftalové podle způsobu, který popsal G.J.Leuck a kol. (Journal of the American Chemical society 51, 1831, 1929).

Sloučenina 31b

5,0 g (23,04 mmol) sloučeniny 31a, 3-nitro-1-naftoové kyseliny se kopuluje se hydrochloridem methylesteru L-methioninu (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 22) a získá se 2,53 g 30,3 %) sloučeniny 31b jako bílá krystalická pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,0 - 2,5 (5H, m), 2,55 - 2,75 (2H, m), 3,85 (3H, s), 5,05 (1H, m), 6,9 (1H, d, NH), 7,6 - 7,85 (2H, m), 8,0 - 8,15 (1H, m), 8,3 - 8,5 (2H, m), 8,83 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Sloučenina 31c

2,3 g (6,35 mmol) sloučeniny 31b se redukuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 22) a získá se 1,75 g (83 %) odpovídajícího anilinu 31c jako žlutá guma.

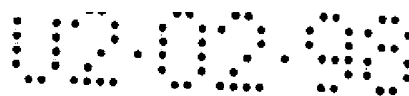
^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 250 MHz) δ , 2,05 - 2,2 (4H, m), 2,25 - 2,45 (1H, m), 2,63 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,66 (1H, d), 7,05 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,6 (1H, m), 8,15 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 170.

Sloučenina 31d

1,7 g (5,12 mmol) sloučeniny 31c se kopuluje s 1,76 g (5,59 mmol) aldehydu 22b (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 30) a získá se 2,95 g (91,3 %) sloučeniny 31d jako ne zcela bílá pěna.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 250 MHz): δ 1,5 (9H, s), 1,9 (1H, m), 2,0 - 2,25



(4H+CH₃COOH, m), 2,25 - 2,44 (1H, m), 2,55 - 2,75 (3H, m),
3,25 - 3,53 (2H, m), 3,55 - 3,7 (1H, m), 3,7 - 3,95 (4H, m),
4,1 - 4,25 (1H, m), 4,25 - 4,4 (1H, m), 4,55 - 4,8 (2H, m),
5,03 (1H, m), 5,15 - 5,45 (2H, m), 5,96 (1H, m), 6,9 - 7,5
(4H+CHCl₃, m), 7,66 (1H, m), 8,1 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 632 (M+H)⁺.

Sloučenina 31e

2,0 g (3,17 mmol) sloučeniny 31d se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 15) a získá se 1,62 g (93,4 %) žádané látky 31e jako světle žlutá pěna.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 300 MHz):
d 2,4 - 2,6 (10H, m), 1,85 (4H, šs), 2,0 - 2,2 (4H, m), 2,35 (1H, m), 2,5 (1H, m), 2,65 (2H, t), 2,9 (1H, m), 3,1 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,8 (3H, s), 5,02 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,9 (1H, m), 7,1 (1H, m), 7,2 - 7,3 (1H+CHCl₃, m), 7,4 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,1 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 548 (M+H)⁺, 448.

b) Sloučenina 31f

180 mg (0,33 mmol) sloučeniny 31e se hydrolyzuje (analogicky jako v příkladu 16) a potom se čistí HPLC v reverzní fázi (Dynamax^R 60A, C18,8m kolona) eluováním směsí 50%MeOH/H₂O (0,1 % TFA) a získá se 126 mg (65,9 %) sloučeniny 31f jako bílá pěna.

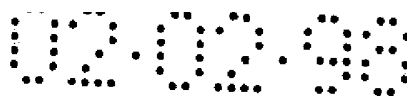
¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d₆+CD₃COOD, 300 MHz): d 1,5 - 1,8 (1H, m), 1,9 - 2,1 (5H, m), 2,4 - 2,7 (3H+DMSO, m), 3,0 - 3,1 (1H, m), 3,4 - 3,7 (4H, m), 3,75 - 3,9 (1H, m), 4,57 (1H, m), 6,9 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,17 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,95 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 434 (M+H)⁺, 285.

Analýza pro C₂₁H₂₇N₃S₂O₃·1,3TFA:

Vypočteno: C, 48,7; H, 4,9; N, 7,22 %

Nalezeno: C, 48,6; H, 4,9; N, 7,1 %.



Příklad 30 (viz schéma 37)

Příprava

a) methylesteru (2S)-2-({3-fenyl-5-([([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 32) a

b) (2S)-2-({3-fenyl-5-([([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 32f)

a) Příprava sloučeniny 32

55 mg (0,096 mmol) sloučeniny 32e používané jako výchozí látka se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 15) a získá se 56 mg sloučeniny 32 uvedené v názvu jako bílá pěna.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 250 MHz):
 δ 1,6 - 1,85 (1H, m), 1,9 - 2,4 (6H+ $\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_6$), 2,45 - 2,7 (3H, m), 3,1 - 3,25 (1H, m), 3,35 - 4,1 (11H+ H_2O , m), 4,75 - 4,95 (1H, m), 6,8 (1H, m), 6,9 - 7,05 (1H, m), 7,1 - 7,55 (6H+ $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ + CHCl_3 , m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{TFA} \cdot 0,75$ toluenu

Vypočteno: C, 51,8; H, 5,1; N, 5,45 %

Nalezeno: C, 51,6; H, 5,2; N, 5,1 %.

Sloučenina 32 e používaná jako výchozí látka se připraví následujícím postupem.

Sloučenina 32a

90 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se přidá k míchanému roztoku 4,0 g (15,38 mmol) methyl-3-brom-5-nitrobenzoátu (Mindl a Večeřa, Coll, Czech.-Chem.Comm. 38, 3496, 1973) a potom se přidá 2,0 g (16,38 mmol) kyseliny fenylboronové ve 180 ml dimethoxyethanu. Přidá se 444 mg (0,38 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Vzniklý



tmavý roztok se nechá ochladit na teplotu místnosti a potom se ochladí 400 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje 200 ml EtOAc a potom se okyselí na pH 3 pomocí 2N HCl. Vzniklá suspenze se filtruje, promyje se vodou a azeotropuje se s toluenem (3 x 25 ml) a získá se sloučenina 32a jako ne zcela bílá pevná látka, která se rozetře s hexanem, filtruje se a suší a získá se 2,6 g (69,5 %) produktu.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 300 MHz):
 δ 7,5 (3H, m), 7,8 (2H, m), 8,4 - 8,7 (3H, m)

Hmotové spektrum (ESP) $^-$ m/z 242 (M+H) $^-$.

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4$:

Vypočteno: C, 64,2; H, 3,73; N, 5,76 %

Nalezeno: C, 64,0; H, 3,7; N, 5,6 %.

Sloučenina 32b

3,1 g (12,76 mmol) sloučeniny 32a se kopuluje s hydrochloridem methylesteru L-methioninu (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 22) a získá se 4,9 g (99 %) sloučeniny 32

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz):
 δ 2,1 - 2,45 (5H, m), 2,65 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,99 (1H, m), 7,2 - 7,35 (1H+ CHCl_3 , m), 7,4 - 7,6 (3H, m), 7,6 - 7,7 (2H, m), 8,38 (1H, m), 8,58 (2H, m).

Hmotové spektrum (ESP) $^+$ m/z 389 (M+H) $^+$.

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:

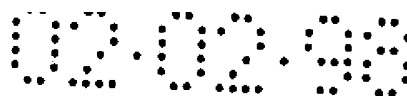
Vypočteno: C, 58,8; H, 5,19; N, 7,21 %

Nalezeno: C, 58,8; H, 5,1; N, 7,2 %.

Sloučenina 32c

3,0 g (7,73 mmol) sloučeniny 32b se redukuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 30) a získá se 2,43 g (87,8 %) odpovídajícího anilinu 32c.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 200 MHz):
 δ 2,0 - 2,2 (4H, m), 2,2 - 2,4 (1H, m), 2,6 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,9 (2H, šs, NH_2), 4,93 (1H, m), 6,93 (1H, d, NHCO), 7,03



(1H, m), 7,12 (1H, m), 7,3 - 7,5 (4H, m), 7,5 - 7,65 (2H, m).
Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 359 (M+H)⁺.

Sloučenina 32d

1,0 g (2,8 mmol) sloučeniny 32c se kopuluje s 880 mg (2,8 mmol) aldehydu 22b (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 30) a získá se 1,51 g (82,3 %) sloučeniny 32d.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃+CD₃COOD, 250 MHz): d 1,5 (9H, s), 1,8 - 2,0 (1H, m), 2,0 - 2,4 (5H+CH₃COOH, m), 2,5 - 2,75 (3H, m), 3,2 - 3,45 (2H, m), 3,5 - 3,7 (1H, m), 3,7 - 3,9 (4H, m), 4,0 - 4,4 (2H, m), 4,5 - 4,75 (2H, m), 4,9 - 5,05 (1H, m), 5,1 - 5,45 (2H, m), 5,8 - 6,1 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,1 - 7,5 (5H+CHCl₃, m), 7,55 - 7,7 (2H, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 658 (M+H)⁺.

Analýza pro C₃₃H₄₃N₃O₇S₂.0,1H₂O:

Vypočteno: C, 59,9; H, 6,61; N, 6,35 %

Nalezeno: C, 59,7; H, 6,8; N, 6,2 %.

Sloučenina 32e

1,1 g (1,67 mmol) sloučeniny 32d se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 15) a získá se 800 mg (83,4 %) žádané výchozí látky, sloučeniny 32e.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 250 MHz): d 1,25 (1,5H, t, CH₃CH₂COCH₃), 1,4 - 1,6 (10H, m), 1,9 (2H, šs, NH+H₂O), 2,0 - 2,22 (4H+CH₃CH₂CO₂CH₃), 2,23 - 2,55 (2H, m), 2,51 - 2,65 (2H, m), 2,9 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,2 - 3,75 (4H, m), 3,8 (3H, m), 4,13 (1,3H, q, CH₃CH₂CO₂CH₃), 4,45 (1H, šs, NH), 4,95 (1H, m), 6,85 - 7,0 (2H, m, ArH+NHCO), 7,07 (1H, m), 7,2 - 7,5 (4H+CHCl₃, m), 7,5 - 7,65 (2H, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 574 (M+H)⁺, 474.

Analýza pro C₂₉H₃₉N₃O₅S₂.0,5EtOAc:

Vypočteno: C, 60,3; H, 7,02; N, 6,8 %

Nalezeno: C, 59,9; H, 7,1; N, 6,6 %.

b) Příprava sloučeniny 32f

140 g (0,244 mmol) sloučeniny 32e používané jako výchozí látka se hydrolyzuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 31) a získá se 96,3 mg žádaného produktu, sloučeniny 32f jako bílá pěna.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 250 MHz): δ 1,5 - 1,8 (1H, m), 1,9 - 2,2 (5H, m), 3,05 (1H, q), 3,15 - 3,6 (7H, m), 3,65 - 3,9 (1H, m), 4,45 - 4,65 (1H, m), 6,95 - 7,05 (1H, m), 7,05 - 7,2 (1H, m), 7,25 - 7,5 (4H, m), 7,55 - 7,7 (2H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 279.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 1,3\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 50,6; H, 5,02; N, 6,91 %

Nalezeno: C, 50,6; H, 5,1; N, 7,2 %.

Výchozí látka se připraví jak je popsáno v a) shora.

Příklad 31 (viz schéma 38)

Příprava

a) methylesteru (2S)-2-({2-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino}fenylkarbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 33) a

b) (2S)-2-({2-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino}fenylkarbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 33f)

a) Příprava sloučeniny 33

53,4 mg (0,093 mmol) sloučeniny 32e používané jako výchozí látka se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 31) a získá se 43,2 mg (87 %) sloučeniny 33 uvedené v názvu jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 1,9 (3H+ CH_3COOH , m), 1,95 (3H, s), 2,02 - 2,3 (2H, m), 2,4 - 2,65 (1H+ DMSO , m), 3,0 - 3,15 (1H, m), 3,3 - 3,9 (8H, m), 4,25 - 4,4 (1H, m), 6,7 (1H, m), 6,78 (1H,

m), 7,1 - 7,4 (6H, m).

Hmotové spektrum (Cl^+) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 1,75\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 53,6; H, 6,1; N, 7,82 %

Nalezeno: C, 53,6; H, 6,3; N, 7,7 %.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

Sloučenina 33a

12,28 g (0,05 mmol) 2-brom-5-nitrobenzoové kyseliny se kopuluje s 6,7 g (0,055 mmol) benzenboronové kyseliny (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 32) a získá se 10,95 g (90,3 %) sloučeniny 33a jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): d 7,3 - 7,5 (5H, m), 7,65 (1H, m), 8,35 (1H, m), 8,45 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 242 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 198.

Sloučenina 33b

3,58 g (14,7 mmol) sloučeniny 33a se kopuluje s hydrochloridem methylesteru L-methioninu (analogicky jako v ekvivalentním příkladu 32) a získá se 3,02 g (52,6 %) sloučeniny 33b jako světle žlutá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,7 - 2,2 (7H, m), 3,7 (3H, s), 4,7 (1H, m), 6,05 (1H, m, NH), 7,35 - 7,6 (6H, m), 8,33 (1H, m), 8,55 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Sloučenina 33c

1,0 g (2,6 mmol) sloučeniny 33b se redukuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 30) a získá se 725 mg (78,6 %) odpovídajícího anilinu, sloučeniny 33c.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,6 - 1,8 (1H, m), 1,8 - 2,15 (6H, m), 3,6 (3H, s), 3,7 - 3,9 (2H, šs, NH_2), 4,6 - 4,7 (1H, m), 5,85 (1H, d, NHCO), 6,79 (1H, m), 7,0 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,2 - 7,45 (5H+ CHCl_3 , m).



Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 359, $(\text{M}+\text{H})^+$, 196.

Sloučenina 33d

710 mg (1,98 mmol) sloučeniny 33c se kopuluje s 625 mg (1,98 mmol) aldehydu 22b (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 30) a získá se 1,1 g (84,4 %) sloučeniny 33d.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 250 MHz): δ 1,5 (9H, s), 1,6 - 2,2 (8H + CH_3COOH , m), 2,5 - 2,75 (1H, m), 3,2 - 3,4 (2H, m), 3,45 - 3,9 (5H, m), 4,05 - 4,35 (2H, m), 4,5 - 4,8 (3H, m), 5,15 - 5,45 (2H, m), 5,8 - 6,1 (1H, m), 6,75 - 6,9 (1H, m), 6,9 - 7,05 (1H, m), 7,1 - 7,23 (1H, m), 7,25 - 7,45 (5H + CHCl_3 , m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 658 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_7$:

Vypočteno: C, 60,3; H, 6,59; N, 6,39 %

Nalezeno: C, 60,0; H, 6,9; N, 6,2 %.

Sloučenina 33e

1,0 g (1,52 mmol) sloučeniny 33d se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 15) a získá se 658 mg (75,4 %) žádané výchozí látky, sloučeniny 33e.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 250 MHz): δ 1,5 (9H, s), 1,6 - 2,2 (8H + CH_3COOH , m), 2,55 - 2,75 (1H, m), 3,25 - 3,4 (1H, m), 3,5 - 3,75 (5H, m), 3,75 - 4,2 (3H, m), 4,55 - 4,75 (1H, m), 6,7 - 6,85 (1H, m), 6,85 - 6,97 (1H, m), 7,1 - 7,25 (1H, m), 7,25 - 7,48 (5H + CHCl_3 , m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 574 $(\text{M}+\text{H})^+$, 474.

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$:

Vypočteno: C, 60,7; H, 6,85; N, 7,32 %

Nalezeno: C, 60,7; H, 7,20; N, 7,30 %.

b) Sloučenina 33f

100 mg (0,174 mmol) sloučeniny 33e používané jako výchozí látka se hydrolyzuje (analogicky jako v ekvivalentním

00.00.98

stupni příkladu 31) a získá se 64,6 mg (59,8 %) sloučeniny 33f jako bílá pěna.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 2,0 (6H+ CH_3COOH , m), 2,0 - 2,3 (2H, m), 2,3 - 2,7 (1H+DMSO), 3,0 - 3,1 (1H, m), 3,2 - 3,9 (5H, m), 4,2 - 4,35 (1H, m), 6,6 - 6,9 (2H, m), 7,1 - 7,4 (6H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 311.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1,4\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 50,0; H, 4,95; N, 6,79 %

Nalezeno: C, 49,9; H, 5,1; N, 6,7 %.

Sloučenina 33e používaná jako výchozí látka se připraví jak je popsáno v a) shora.

Příklad 32 (viz schéma 39).

Příprava

a) methylesteru (2S)-2-{2-benzyl-5-[(4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 34) a

b) (2S)-2-{benzyl-5-[(4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)amino]benzoylamino}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 34h)

a) Příprava sloučeniny 34

500 mg (0,85 mmol) sloučeniny 34g používaná jako výchozí látka se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 31) a získá se 454 mg (89,3 %) sloučeniny 34 uvedená v názvu jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 1,7 (1H, m), 1,85 - 2,1 (5H, m), 2,35 - 2,6 (3H+DMSO, m), 2,9 - 3,1 (1H, m), 3,1 - 3,8 (8H, m), 3,9 (2H, q), 4,4 - 4,6 (1H, m), 6,5 - 6,7 (>1H, m), 6,9 - 7,0 (1H, m), 7,0 - 7,3 (6H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 325.

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl}$:

Vypočteno: C, 50,3; H, 6,8; N, 7,04 %

Nalezeno: C, 50,4; H, 6,3; N, 7,3 %.

Sloučenina 34 g používána jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

Sloučenina 34a

Roztok 9,0 g (36,6 mmol) 2-brom-5-nitrobenzeové kyseliny ve 200 ml MeOH se zpracuje s 2 ml SO_2Cl_2 a vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem 18 hodin. Reakční směs se odpaří, předběžně se absorbuje na SiO_2 (Merck 9385) a chromatografuje se za použití elučního činidla tvořeného 10% EtOAc/i-hexan. Příslušné frakce se spojí a po odpaření se získá 8,38 g (88,1 %) sloučeniny 34a jako bílá krystalická pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4,0 (3H, s, CO_2CH_3), 7,85 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,63 (1H, m).

Sloučenina 34b

Roztok 2,0 ml (17,3 mmol) benzylbromidu v 10 ml THF se přidá po kapkách a při teplotě 0 °C k míchané suspenzi tvořené 1,7 g (26 mmol) zinkového prášku v 10 ml THF, který byl aktivován podle způsobu který popsal Knochel (J.O.C., 53, 2392, 1988). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 3 hodiny. Potom se přidá při teplotě místnosti a pod argonem k míchanému roztoku obsahující 1,0 g (3,85 mmol) sloučeniny 34a a 27 mg (0,0385 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ v 10 ml THF alikvotní část (6,5 mmol) supernatantu obsahující benzylzinek. Po 1 hodině se přidá druhý alikvotní podíl (6,5 mmol) benzylzinku. Vzniklá tmavá reakční směs se ochladí 250 ml 2N HCl a extrahuje se EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické podíly se promyjí 50 ml vody a 50 ml solanky, filtrují se a odpaří na oranžovou gumu. Tato guma se chromatografuje na SiO_2 (Merck 9385) za použití elučního činidla tvořeného 10% EtOAc/i-hexan a získá se 590 mg (56,6 %) sloučeniny 34b jako žlutý olej.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3 , 300 MHz):



d 3,9 (3H, s, CO_2CH_3), 4,48 (2H, s, CH_2Ph), 7,0 - 7,5 (6H, m), 8,23 (1H, m), 8,75 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 270 (M-H^- , 210).

Sloučenina 34c

2,0 ml (4 mmol) 2N NaOH se přidá při teplotě místnosti k roztoku 560 mg (2,06 mmol) sloučeniny 34b v 10 ml MeOH. Po 2 hodinách se reakční směs odpaří k odstranění MeOH a potom se rozdělí mezi 20 ml Et_2O a 20 ml 2N NaOH. Vodná vrstva se okyselí na pH 2/3 pomocí 2N HCl a extrahuje se EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 20 ml vody a 20 ml solanky, filtrují se přes filtrační papír a po odpaření se získá 453 mg (85,3 %) sloučeniny 34c jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6 , 300 MHz): d 4,45 (2H, s, CH_2Ph), 7,0 - 7,4 (5H, m), 7,55 (1H, m), 8,3 (1H, m), 8,53 (1H, m).

Hmotové spektrum (ESP^-) m/z 256 (M-H^- , 212).

Sloučenina 34d

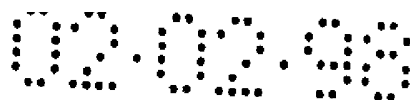
350 mg (2,45 mmol) sloučeniny 34c se kopuluje s 540 mg (2,7 mmol) hydrochloridem methylesteru L-methioninu (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 32) a získá se 900 mg (91,3 %) sloučeniny 34d jako světle žlutá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6 , 250 MHz): d 1,9 - 2,25 (5H, m), 2,5 - 2,75 (2H+DMSO, m), 3,74 (3H, s, CO_2CH_3), 4,28 (2H, q, CH_2Ph), 4,55 - 4,75 (1H, m), 7,15 - 7,5 (5H, m), 7,6 (1H, m), 8,2 - 8,35 (2H, m), 9,13 (1H, d, NHCO).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 403 (M+H^+).

Sloučenina 34e

2,5 g (11,08 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se přidá k míchanému roztoku 900 mg (2,24 mmol) sloučeniny 34d v 50 ml EtOAc a vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem 18 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zpracuje se po kapkách vodným NH_3 specifické hmotnosti 0,88 na pH 8. Vzniklá sraženina se odstraní filtrací přes celit (545). Filtráty se



odpaří a čistí se sloupcovou chromatografií (Mega Bond Elut, SiO₂) za použití elučního činidla tvořeného nejprve CH₂Cl₂ a potom 50% EtOAc/i-hexan a získá se 595 mg (71,4 %) odpovídajícího anilinu (sloučenina 34e).

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 300 MHz):
δ 1,75 - 2,2 (5H, m), 2,25 - 2,45 (2H, m), 3,6 - 3,8 (5H, m, CO₂CH₃+NH₂), 4,08 (2H, q, CH₂Ph), 4,65 - 4,85 (1H, m), 6,24 (1H, d, NHCO), 6,7 (1H, m), 6,78 (1H, m), 7,0 (1H, m), 7,05 - 7,3 (5H+CHCl₃, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 373 (M+H)⁺, 210.

Sloučenina 34f

570 mg (1,53 mmol) sloučeniny 34e se kopuluje s 580 mg (1,84 mmol) aldehydu 22b (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 30) a získá se 1,54 g sloučeniny 34f jako surová, světle zelená pěna.

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 672 (M+H)⁺.

Sloučenina 34g

1,5 g (2,24 mmol) sloučeniny 34f se zbaví chránicí skupiny (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 15) a získá se 550 mg (41,9 %) žádané výchozí látky 34g jako světle hnědá sklovitá látka.

¹H nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃, 300 MHz):
δ 1,3 - 1,65 (10H, m), 1,7 - 2,2 (5H+H₂O, m), 2,25 - 2,6 (3H, m), 2,8 - 3,9 (9H, m), 3,9 - 4,25 (2H, m), 4,6 - 4,9 (1H, m), 6,3 (1H, d, NHCO), 6,55 - 6,8 (2H, m), 6,9 - 7,4 (5H+CHCl₃, m).

Hmotové spektrum (ESP⁺) m/z 588 (M+H)⁺, 488.

b) Příprava sloučeniny 34h

Sloučenina 34g používaná jako výchozí látka se hydrolyzuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni v příkladu 16) a potom se čistí HPLC v reverzní fázi (Dynamax^R 60A, C18, 8m kolona) eluováním směsí 50% MeOH/H₂O (0,1 % TFA) a získá se 38,2 mg (56,6 %) sloučeniny 34h jako bezbarvá sklovitá



látku.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 1,7 (1H, m), 1,8 - 2,1 (5H+ CH_3COOH , m), 2,3 - 2,6 (3H+DMSO, m), 2,9 - 3,1 (1H, m), 3,2 - 4,1 (7H, m), 4,3 - 4,5 (1H, m), 6,5 - 6,7 (2H, m), 6,9 - 7,0 (1H, m), 7,05 - 7,25 (5H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 1,4\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 50,8; H, 5,16; N, 6,14 %

Nalezeno: C, 51,0; H, 5,3; N, 6,7 %.

Výchozí látka se připraví jak je popsáno v a) shora.

Příklad 33 (viz schéma 40)

Příprava

a) methylesteru (2S)-2-{2-benzyl-4-[[[2S,4S]4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 35) a

b) (2S)-2-{benzyl-4-[[[4[2S,4S]-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)-amino]benzoylamino]amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 35g)

a) Příprava sloučeniny 35

Sloučenina 35 uvedená v názvu se připraví z methyl-2-brom-4-nitrobenzoátu za použití stejného postupu jak je popsáno v příkladu 32, ale použije se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ jako zdroj katalytického palladia při benzylační reakci.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 1,7 (1H, m), 1,8 - 2,1 (5H, m), 2,3 - 2,6 (3H+DMSO, m), 2,9 - 3,1 (1H, m), 3,2 - 3,8 (8H, m), 4,05 (2H, m), 4,4 - 4,6 (1H, m), 6,4 - 6,6 (2H, m), 7,0 - 7,35 (6H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 325.

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$:

Vypočteno: C, 53,6; H, 6,29; N, 7,5 %

nalezeno. C, 53,5; H, 6,5; N, 7,3 %.



b) Příprava sloučeniny 35g

100 mg (0,18 mmol) sloučeniny 35 se hydrolyzuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 32) a získá se 85,8 mg (67,3 %) sloučeniny 35g jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 1,7 (1H, m), 1,8 - 2,1 (5H, m), 2,3 - 2,6 (3H+DMSO, m), 2,9 - 3,9 (6H, m), 3,95 - 4,2 (2H, m), 4,3 - 4,6 (1H, m), 6,4 - 6,5 (2H, m), 7,0 - 7,3 (6H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}^+$), 325.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 1,3\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 51,4; H, 5,24; N, 6,76 %

Nalezeno: C, 51,2; H, 5,4; N, 6,7 %.

Příklad 34 (viz schéma 41)

Isopropylester (2S)-2-{2-benzyl-5-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 36)

Nitrosloučenina 36b se redukuje na odpovídající anilin, kopuluje se s thioprolinaldehydem 22b za použití IPA jako rozpouštědlo a zbaví se chránicí skupiny přesně stejně jako v příkladu 32 a získá se sloučenina 36.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,0 - 1,3 (6H, m), 1,5 - 1,7 (1H, m), 1,8 - 2,1 (5H, m), 2,3 - 2,6 (3H+DMSO, m), 2,9 - 4,1 (8H, m), 4,3 - 4,6 (1H, m), 4,8 - 5,0 (1H, m), 6,5 - 6,7 (2H, m), 6,8 - 7,3 (6H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}^+$), 325

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$:

Vypočteno: C, 55,1; H, 6,68; N, 7,14 %

Nalezeno: C, 54,9; H, 7,0; N, 7,1 %.

Sloučenina 36a

Roztok 25,24 g (62,78 mmol) sloučeniny 34d v 500 ml MeOH se zpracuje 35 ml (70 mmol) 2N NaOH. Vzniklý roztok se



odpaří do sucha a pevné látky se rozdělí mezi 200 ml Et_2O a 500 ml vody. Vodná vrstva se okyselí na pH 2 pomocí 2N HCl a extrahuje se EtOAc (2 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (2 x 100 ml), solankou (100 ml), filtrují se přes filtrační papír a po odpaření se získá 23,57 (96,8 %) sloučeniny 36a jako bílá pevná látka.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1,8 - 2,2 (5H, m), 2,3 - 2,6 (2H+DMSO, m), 4,1 - 4,3 (2H, m), 4,4 - 4,6 (1H, m), 7,1 - 7,3 (5H, m), 7,4 - 7,6 (1H, m), 8,1 - 8,3 (2H, m), 8,9 - 9,0 (1H, m, NHCO).

Hmotové spektrum (ESP^-) m/z 387 (M-H) $^-$.

Sloučenina 36b

5,0 ml (62 mmol) sulfurylchloridu se přidá k míchané suspenzi 19,2 g (50 mmol) sloučeniny 36a v 500 ml IPA. Vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem 18 hodin. Reakční směs se odpaří na 1/5 objemu a rozdělí se mezi 1 l EtOAc a 500 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje 200 ml vody, 200 ml solanky, filtruje se přes filtrační papír a po odpaření se získá 21,25 g (100 %) sloučeniny 36b jako bílá pevná látka.

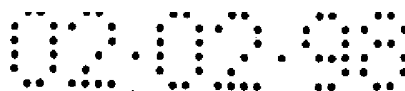
^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,0 - 1,3 (6H, m), 1,8 - 2,2 (5H, m), 2,3 - 2,6 (2H+DMSO, m), 4,1 - 4,3 (2H, m), 4,4 - 4,6 (1H, m), 4,8 - 5,0 (1H, m), 7,1 - 7,3 (5H, m), 7,4 - 7,6 (1H, m), 8,1 - 8,3 (2H, m), 9,0 (1H, m, NHCO).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 431 (M+H) $^+$.

Příklad 35

Isopropylester (2S)-2-{2-benzyl-5-[N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-N-(3-methoxypropionyl)amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 37)

Sloučenina 37b používaná jako výchozí látka se zbaví chránicí skupiny stejným způsobem jako v ekvivalentním stupni



popsaném v příkladu 32 a získá se sloučenina 37 uvedená v názvu.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,0 - 1,3 (6H, m), 1,5 - 1,7 (1H, m), 1,8 - 2,1 (5H, m), 2,2 - 2,6 (5H+DMSO, m), 2,9 - 3,95 (10H, m), 4,0 - 4,2 (3H, m), 4,4 - 4,6 (1H, m), 4,8 - 5,0 (1H, m), 7,0 - 7,5 (8H, m).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 602 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_5 \cdot 1,5\text{HCl}$:

Vypočteno: C, 56,7; H, 6,83; N, 6,4 %

Nalezeno: C, 56,7; H, 7,0; N, 6,0 %.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

530 mg EEDQ (2,15 mmol) se přidá k míchanému roztoku 1,5 g (2,15 mmol) sloučeniny 36d (viz příklad 34) a 220 ml (2,36 mmol) 3-methoxypropionové kyseliny v 15 ml CH_2Cl_2 . Směs se nechá míchat 18 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi 200 ml 1N kyseliny citronové a 100 ml EtOAc. Organická vrstva se promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 50 ml vody a 50 ml solanky, filtruje se přes filtrační papír a po odpaření se získá světle žlutá guma. Tato guma se čistí mžikovou chromatografií na SiO_2 (Merck 9385) a eluuje se s gradientem 0-50% EtOAc/i-hexan. Příslušné frakce se filtrují a po odpaření se získá 1,14 g (67,7 %) sloučeniny 37b jako bezbarvá guma.

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 786 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 36 (viz schéma 43)

Příprava

- a) N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramidu (sloučenina 56) a
- b) N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-N-(2-naftalen-1-ylethyl)-2-pyridin-3-ylacetamidu (sloučenina 57)

a) Příprava sloučeniny 56

Pro přípravu sloučeniny 56 se použije způsob popsany



v příkladu 23 pro přípravu sloučeniny 6 jak je uvedeno ve schématu 43.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,91 (s, 9H), 1,5 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,82 (d, 1H), 1,91 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,72 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (2d, 2H), 9,08 (šs, 1H).

Mikroanalýza ($1,00 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 64,2; H, 7,97; N, 6,5 %

Nalezeno: C, 64,4; H, 7,90; N, 6,3 %.

Sloučenina 54 používaná jako výchozí látka se připraví analogicky s příkladem 23 za použití příslušných meziproduktů:

Sloučenina 52

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,00 (2s, 9H), 1,46 (d, 9H), 1,95 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 3,7 (m, 3H), 4,00 (m, 3H), 4,57 (d, 2H), 5,22 (2d, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,24 - 8,4 (m, 7H).

Sloučenina 54

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,00 (2s, 9H), 1,35 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,89 (šs, 1H), 1,95 (d, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,88 (2q, 1H), 3,1 - 3,9 (m, 9H), 7,25 - 8,31 (m, 7H).

b) Příprava sloučeniny 57

Použije se podobný způsob popsany v příkladu 24 pro přípravu sloučeniny 27 a připraví se sloučenina 57.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,2 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 3,15 - 4,40 (m, 10H), 7,28 - 8,70 (m, 11H), 9,4 (šs, 1H).

Mikroanalýza ($2 \text{ HCl} \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 56,0; H, 6,20; N, 8,17 %

Nalezeno: C, 56,4; H, 6,46; N, 7,70 %.

Sloučenina 55 použitá jako výchozí látka se připraví



analogicky s příkladem 24 za použití příslušných meziproductů:

Sloučenina 53

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,87 - 3,45 (m, 5H), 3,63 - 4,26 (m, 7H), 4,55 (d, 2H), 5,22 (2d, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,1 - 8,7 (m, 11H).

Sloučenina 55

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,34 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,95 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,72 - 4,00 (m, 10H), 7,1 - 8,6 (m, 11H).

Příklad 37 (viz schéma 44)

Příprava

- a) N-(2,2-difenylethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)-3-methylbutyramidu (sloučenina 67),
- b) N-(2,2-difenylethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)-3,3-dimethylbutyramidu (sloučenina 68),
- c) N-(2,2-difenylethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-yl-methyl)-2-pyridin-3-ylacetamidu (sloučenina 69) a
- c) N-(2,2-difenylethyl)-1-oxy-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-6-methoxynikotinamidu (sloučenina 70).

a) Příprava sloučeniny 67

K přípravě sloučeniny 67 se použije způsob popsáný v příkladu 23 pro přípravu sloučeniny 6 a za použití příslušných meziproductů-viz schéma 44.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6): δ 0,75 (m, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,05 - 2,45 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,25 - 3,70 (m, 6H), 4,05 (m, 2H), 4,20 - 4,55 (m, 1H), 7,30 (m, 10H), 8,80 - 9,80 (2šs, 2H).

Mikroanalýza (1,00HCl, 1,00 H_2O):

Vypočteno: C, 63,9; H, 7,82; N, 6,21 %

Nalezeno: C, 64,1; H, 7,70; N, 6,00 %.

Sloučenina 58

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,50 (s, 9H), 1,77 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,14 (q, 1H), 3,24 (d, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,25 (m, 10H).

Sloučenina 59

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,85 (m, 6H), 1,48 (m, 9H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,80 - 4,35 (m, 9H), 4,55 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,25 (m, 10H).

Sloučenina 63

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,85 (2d, 6H), 1,24 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,68 (m, 1H), 1,81 (d, 1H), 1,95 - 2,35 (m, 3H), 2,75 - 3,65 (m, 6H), 3,90 - 4,55 (m, 3H), 7,25 (m, 10H).

b) Příprava sloučeniny 68

Podobně se sloučenina 68 připraví ze sloučeniny 60 jak je uvedeno ve schématu 44.

Sloučenina 68

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,85 (m, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,74 - 2,27 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 4,05 (m, 2H), 4,18 - 4,55 (m, 1H), 7,28 (m, 10H), 8,90 - 9,90 (m, 2H).

Mikroanalýza ($1,0\text{HCl} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 64,6; H, 8,02; N, 6,02 %

Nalezeno: C, 64,8; H, 8,30; N, 5,70 %.

Sloučenina 60

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,93 (m, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,90 - 4,35

(m, 8H), 4,55 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,25 (m, 10H).

Sloučenina 64

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,93 (s, 9H), 1,24 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,80 (q, 1H), 2,23 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,75 - 3,70 (m, 6H), 3,90 - 4,60 (m, 3H), 7,25 (m, 10H).

c) Příprava sloučeniny 69

Sloučenina 69 se připraví ze sloučeniny 61 (viz schéma 44) analogicky s postupem popsaným v příkladu 24 pro přípravu sloučeniny 27.

Sloučenina 69

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,95 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,15 - 4,50 (m, 1H), 7,28 (m, 10H), 7,67 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,10 - 10,20 (šd, 2H).

Mikroanalýza ($2,0\text{HCl} \cdot 0,75\text{TFA} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 55,1; H, 5,51; N, 7,01 %

Nalezeno: C, 55,0; H, 5,60; N, 6,90 %.

Sloučenina 61

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,30 - 4,65 (m, 14H), 5,23 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,25 (m, 12H), 8,10 - 8,55 (m, 2H).

Sloučenina 65

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,25 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 2,70 - 4,55 (m, 12H), 7,30 (m, 12H), 8,28 (2d, 1H), 8,45 (m, 1H).

d) Příprava sloučeniny 70

Podobně se připraví sloučenina 70 ze sloučeniny 62 za použití příslušných meziproduktů.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,67 (m, 1H), 2,15 (d, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,16 (šs, 1H), 3,50 (m, 2H),



3,85 - 4,40 (m, 8H), 5,22 (šs, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,00 - 7,35 (m, 11H), 7,90 (s, 1H), 8,85 - 10,75 (2šs, 2H).

Mikroanalýza (2HCl.0,5H₂O):

Vypočteno: C, 57,2; H, 5,91; N, 7,70 %

Nalezeno: C, 57,5; H, 5,60; N, 7,30 %.

Sloučenina 62

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃): δ 1,50 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,00 - 4,50 (m, 12H), 4,58 (d, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,25 (m, 11H).

Sloučenina 66

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl₃): δ 1,20 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 2,30 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,00 - 3,45 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,95 - 4,25 (m, 5H), 4,47 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,25 (m, 11H), 7,65 (m, 1H).

Příklad 38 (viz schéma 45)

Příprava

- N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methyl-N-(2-naftalen-2-ylethyl)butyramidu (sloučenina 80),
- N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-N-(2-naftalen-2-ylethyl)butyramidu (sloučenina 81),
- N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-N-(2-naftalen-2-ylethyl)-2-pyridin-3-ylacetamidu (sloučenina 82) a
- N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-N-(2-naftalen-2-ylethyl)acetamidu (sloučenina 83).

a) Příprava sloučeniny 80

Pro přípravu sloučeniny 80 se použije způsob popsáný v příkladu 23 pro přípravu sloučeniny 6.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d₆): δ 0,75 (m, 6H), 0,87 (d, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,02 (d, 1H), 3,03 (m, 3H), 3,20 - 3,80 (m, 9H), 7,48 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,90 - 9,90 (šd, 2H).

Mikroanalýza (1,0 HCl):



Vypočteno: C, 64,9; H, 7,68; N, 6,88 %

Nalezeno: C, 64,9; H, 7,50; N, 6,80 %.

Sloučenina 76 používaná jako výchozí látka se připraví analogicky s příkladem 23 za použití příslušných meziproductů - viz schéma 45.

Sloučenina 71

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,50 (s, 9H), 1,85 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 3,20 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (m, 3H).

Sloučenina 72

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,90 (m, 7H), 1,00 - 2,60 (m, 14H), 3,00 (m, 2H), 3,10 - 4,20 (m, 7H), 4,60 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 3H).

Sloučenina 76

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 0,90 (m, 6H), 1,10 - 2,50 (m, 15H), 2,80 - 3,80 (m, 9H), 7,26 - 7,50 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 3H).

b) Příprava sloučeniny 81

Sloučenina 81 se připraví ze sloučeniny 73 stejným způsobem jak je uvedeno ve schématu 45 při přípravě sloučeniny 80 (viz shora).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,08 (d, 9H), 1,80 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,00 - 4,00 (m, 10H), 7,63 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 9,50 (šd, 2H).

Mikroanalýza ($1,0\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 64,9; H, 7,93; N, 6,58 %

Nalezeno: C, 64,8; H, 8,10; N, 6,50 %.



Sloučenina 73

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl_3): δ 1,00 (m, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,80 - 2,55 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,10 - 4,20 (m, 8H), 4,60 (d, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,30 - 7,85 (m, 7H).

Sloučenina 77

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6 , 100 °C): δ 0,95 (m, 9H), 1,35 - 1,75 (m, 9H), 2,15 (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,60 - 3,90 (m, 12H), 7,40 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 3H).

c) Příprava sloučeniny 82

Sloučenina 82 se připraví ze sloučeniny 74 jak je popsáno ve schématu 45 stejným postupem jak je popsán v příkladu 24 pro přípravu sloučeniny 27

Sloučenina 82

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6): δ 1,65 (m, 1H), 2,90 - 4,15 (m, 14H), 7,35 - 8,90 (m, 11H), 9,50 (šd, 2H).

Mikroanalýza ($2,0\text{HCl} \cdot 1,0\text{TFA} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$):

Vypočteno: C, 51,9; H, 5,19; N, 6,99 %

Nalezeno: C, 52,2; H, 5,40; N, 7,00 %.

Sloučenina 74

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6 , 100 °C): δ 1,45 - 1,75 (m, 10H), 2,85 - 3,85 (m, 11H), 4,03 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 8,35 (m, 2H).

Sloučenina 78

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO-d_6 , 100 °C): δ 1,30 - 1,75 (m, 9H), 2,40 (m, 1H), 2,55 - 3,90 (m, 14H), 7,10 - 8,45 (m, 11H).



Příprava sloučeniny 73

Podobně, sloučenina 83 se připraví ze sloučeniny 75 za použití příslušných meziproductů, jak je uvedeno ve schématu 45.

Sloučenina 85

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6): δ 1,65 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,25 - 4,00 (m, 13H), 6,80 (m, 2H), 7,06 (2d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 9,35 (šd, 2H).

Mikroanalýza (1,5HCl.0,5H₂O):

Vypočteno: C, 62,7; H, 6,57; N, 5,62 %

Nalezeno: C, 62,4; H, 6,50; N, 5,40 %.

Sloučenina 75

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 100 °C): δ 1,45 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 2,75 - 3,85 (m, 14H), 4,00 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,80 (m, 3H).

Sloučenina 79

Nukleární magnetickorezonanční spektrum (DMSO- d_6 , 100 °C): δ 1,30 - 1,75 (m, 9H), 2,35 (m, 1H), 2,60 - 3,90 (m, 17H), 6,78 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 3H).

Příklad 39 (viz schéma 46)

Příprava

a) methylesteru (2S)-2-({2-fenyl-4-(((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 38) a

b) (2S)-2-({2-fenyl-4-(((2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]fenylkarbonyl}amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny (sloučenina 38f).



a) Příprava sloučeniny 38

Methyl-2-brom-4-nitrobenzoát se kopuluje s fenylboronovou kyselinou (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 30) a potom se kopuluje a zbaví chránicí skupiny stejným způsobem jak je popsáno v příkladu 32 a získá se sloučenina 38 uvedená v názvu.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 1,35 - 1,75 (3H, m), 1,8 (3H, s), 1,9 - 2,2 (2H, m), 2,25 - 2,5 (2H+DMSO, m), 2,75 - 3,9 (10H, m), 4,0 - 4,25 (1H, m), 5,0 - 5,9 (5H, šs, H_2O), 6,3 - 6,6 (2H, m), 7,0 - 7,3 (7H, m), 7,95 (1H, m), 9,2 - 9,8 (2H, šd).

Hmotové spektrum (ESP^+) m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 311, 196.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Vypočteno: C, 50,3; H, 6,3; N, 7,3 %

Nalezeno: C, 50,4; H, 6,1; N, 7,3 %.

Příprava sloučeniny 38f

Sloučenina 38 se hydrolyzuje na odpovídající kyselinu (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 33) a získá se sloučenina 38f.

^1H nukleární magnetickorezonanční spektrum ($\text{DMSO}-d_6 + \text{CD}_3\text{COOD}$, 300 MHz): δ 1,5 - 1,9 (3H+ CD_3COOD , m), 1,95 (3H, s), 2,05 - 2,35 (2H, m), 2,4 - 2,6 (2H+DMSO, m), 3,0 - 3,1 (1H, m), 3,2 - 3,9 (4H, m), 4,2 - 4,3 (1H, m), 6,5 - 6,7 (2H, m), 7,2 - 7,4 (6H, m).

MS (ESP^+) m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 311.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1,35\text{TFA}$:

Vypočteno: C, 50,3; H, 4,99; N, 6,85 %

Nalezeno: C, 50,2; H, 5,1; N, 6,8 %.

Příklad 40

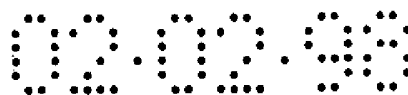
Farmaceutické prostředky

Pro terapeutické nebo profylaktické účely u lidí mohou být použity následující reprezentativní farmaceutické dávkovací formy podle vynálezu jak je zde definován, přičemž ak-

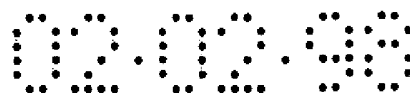


tivní složka bude označena jako "sloučenina X".

a)	Tableta I	mg/tableta
	Sloučenina X	100
	Laktóza PH.Eur.	182,75
	Natrium-kroskarmelóza	12,0
	Pasta kukuřičného škrobu (5% hmot./obj.)	2,25
	Stearát hořečnatý	3,0
b)	Tableta II	mg/tableta
	Sloučenina X	50
	Laktóza PH.Eur.	223,75
	Natrium-kroskarmelóza	6,0
	Kukuřičný škrob	15,0
	Polyvinylpyrolidon (pasta 5% hmot./obj.)	2,25
	Stearát hořečnatý	3,0
c)	Tableta III	mg/tableta
	Sloučenina X	1,0
	Laktóza PH.Eur.	93,25
	Natrium-kroskarmelóza	4,0
	Pasta kukuřičného škrobu (5% hmot./obj.)	0,75
	Stearát hořečnatý	1,0
d)	Kapsle	mg/kapsli
	Sloučenina X	10
	Laktóza	488,5
	Hořčík	1,5
e)	Injekce I	(50 mg/ml)
	Sloučenina X	5 % hmot./obj.



	1M roztok hydroxidu sodného	15 % obj./obj.
	0,1M kyselina chlorovodíková	
	k úpravě pH na 7,6	
	Polyethylenglykol 400	4,5 % hmot./obj.
	Voda pro injekce do 100 %	
f)	Injekce II	(10 mg/ml)
	Sloučenina X	1,0 % hmot./obj.
	Fosforečnan sodný BP	3,6 % hmot./obj.
	0,1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % obj./obj.
	Voda pro injekce do 100 %	
g)	Injekce III	(1mg/ml, pufrováno na pH 6)
	Sloučenina X	0,1 % hmot./obj.
	Fosforečnan sodný BP	2,26 % hmot./obj.
	Kyselina citronová	0,38 % hmot./obj.
	Polyethylenglykol 400	3,5 % hmot./obj.
	Voda pro injekce do 100 %	
h)	Aerosol I	mg/ml
	Sloučenina X	10,0
	Sorbitan trioleát	13,5
	Trichlofluormethan	910,0
	Dichlordifluormethan	490,0
i)	Aerosol II	mg/ml
	Sloučenina X	0,2
	Sorbitan trioleát	0,27
	Trichlofluormethan	70,0
	Dichlordifluormethan	280,0
	Dichlortetrafluorethan	1094,0



j)	Aerosol III	mg/ml
	Sloučenina X	2,5
	Sorbitan trioleát	3,38
	Trichlofluormethan	67,5
	Dichlordifluormethan	1086,0
	Dichlortetrafluorethan	191,6
k)	Aerosol IV	mg/ml
	Sloučenina X	2,5
	Sója lecitin	2,7
	Trichlofluormethan	67,5
	Dichlordifluormethan	1086,0
	Dichlortetrafluorethan	191,6
l)	Mast	ml
	Sloučenina X	40 mg
	Ethanol	300 μ l
	Voda	300 μ l
	1-Dodecylazacykloheptan-2-on	50 μ l
	Propylenglykol	do 1 ml

Výše uvedené formulace mohou být získány konvenčními postupy, které jsou velmi dobře známé ve farmaceutickém průmyslu. Tablety a až c mohou být opatřeny enterickým povlakem konvenčními způsoby, například z acetátftalátu celulózy. Aerosolové formulace h až k mohou být použity ve spojení se standartními aerosolovými dávkovači, a suspenzační činidla, sorbitan trioleát a sója lecitin mohou být nahrazeny alternativními suspenzačními činidly, jako je sorbitan monooleát, sorbitan seskvioleát, polysorbát 80, polyglycerololeát nebo olejová kyselina.

02.02.98

Příklad 41 (viz schéma 47)

Příprava

- a) (2S)-4-karbamoyl-2-({2-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino}fenylkarbonyl)amino)butanové kyseliny (sloučenina 39e) a
- b) methylesteru (2S)-4-karbamoyl-2-({2-fenyl-5-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino}fenylkarbonyl)amino)butanové kyseliny (sloučenina 39).

a) Příprava sloučeniny 39

Sloučenina 39a

1,5 g (6,2 mmol) sloučeniny 32a se kopuluje s methylesterem L-glutaminu (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 30) a získá se 1,2 g (50,5 %) sloučeniny 39a jako bílá pevná látka.

MS (ESP⁺) m/z 386 (M+H)⁺.

Sloučenina 39

Sloučenina 39a se redukuje, kopuluje se s aldehydem 22b a selektivně se odstraní chránicí skupina za použití stejného postupu jak je popsáno v příkladu 32 a získá se sloučenina 39 uvedená v názvu.

MS (ESP⁺) m/z 471 (M+H)⁺.

Analýza pro C₂₄H₃₀N₄O₄S.3HCl.0,25H₂O:

Vypočteno. C, 49,3; H, 5,8; N, 9,6 %

Nalezeno: C, 49,2; H, 5,9; N, 9,2 %.

b) Příprava sloučeniny 39e

Sloučenina 39 se hydrolyzuje (analogicky jako v ekvivalentním stupni příkladu 32) a získá se sloučenina 39e uvedená v názvu.

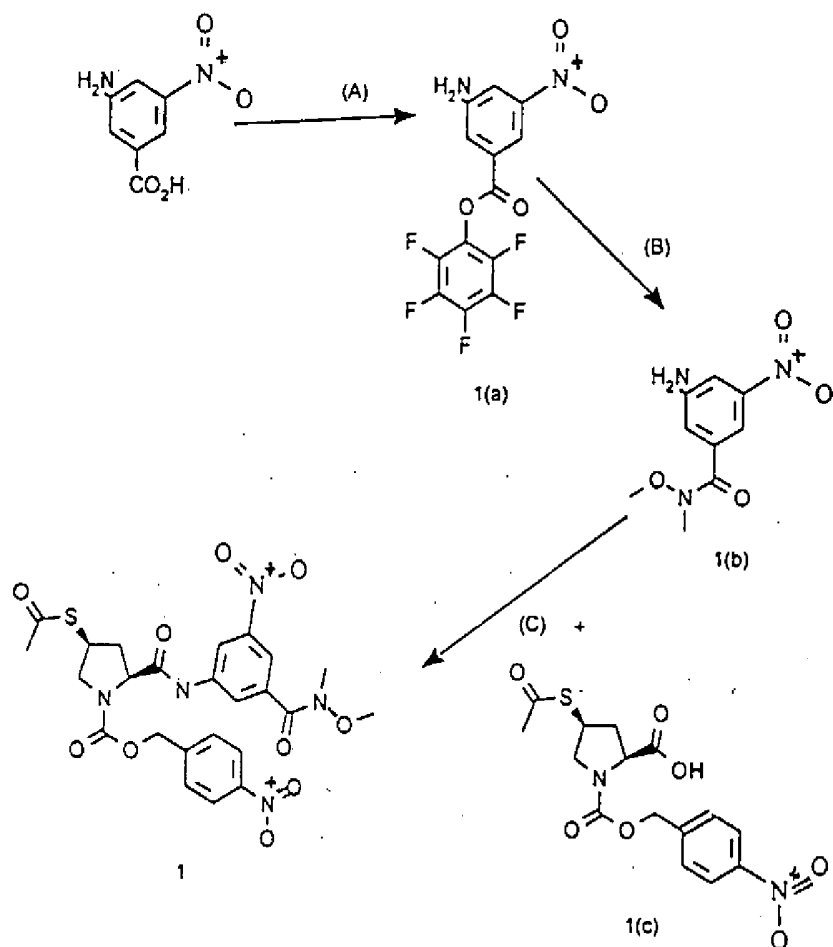
MS (ESP⁻) m/z 455 (M-H)⁻.

Analýza pro C₂₃H₂₈N₄O₄S.2TFA:

Vypočteno: C, 47,4; H, 4,4; N, 8,2 %

Nalezeno: C, 47,0; H, 4,5; N, 7,9 %.

Schéma 1

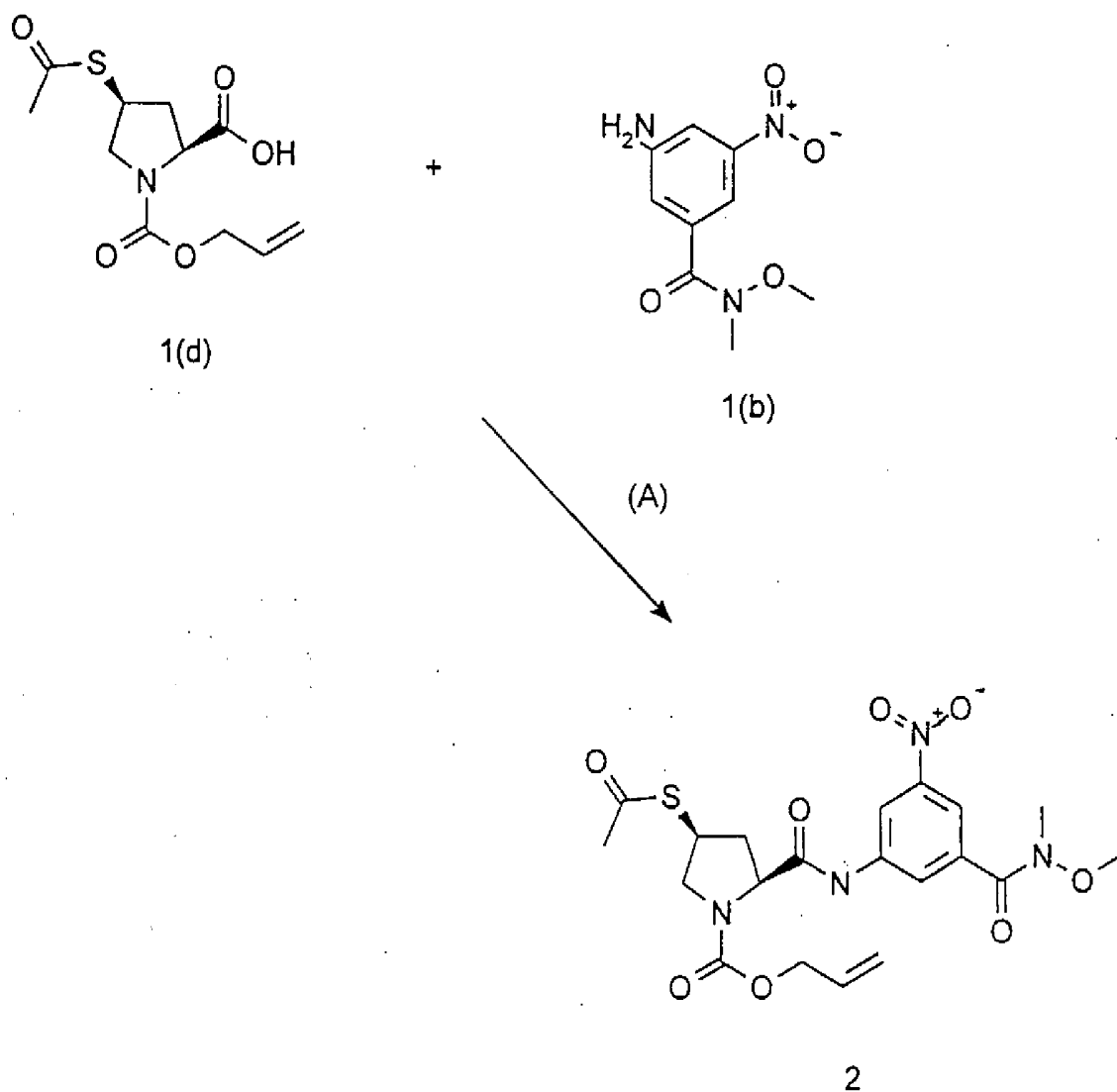


(A) pentafluorophenol/DCCl/CH₂Cl₂

(B) N,O-dimethylhydroxylamine/triethylamine/CH₂Cl₂

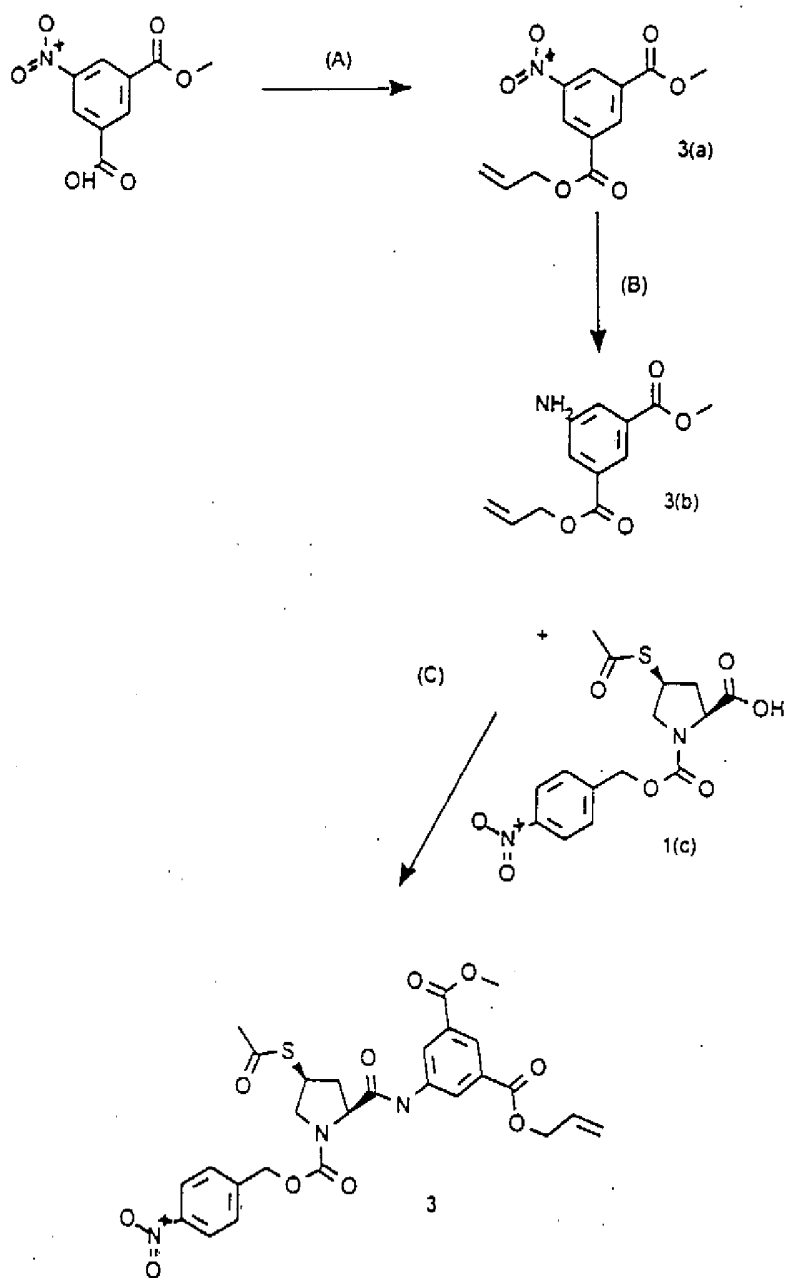
(C) EEDQ/CH₂Cl₂

Schéma 2



(A) EEDQ/CH₂Cl₂

Schéma 3



(A) allylbromid/ K_2CO_3 /DMF

(B) dihydrát chloridu cínatého/MeOH/var pod zpětným chladičem

(C) EEDQ/ CH_2Cl_2

Schéma 4

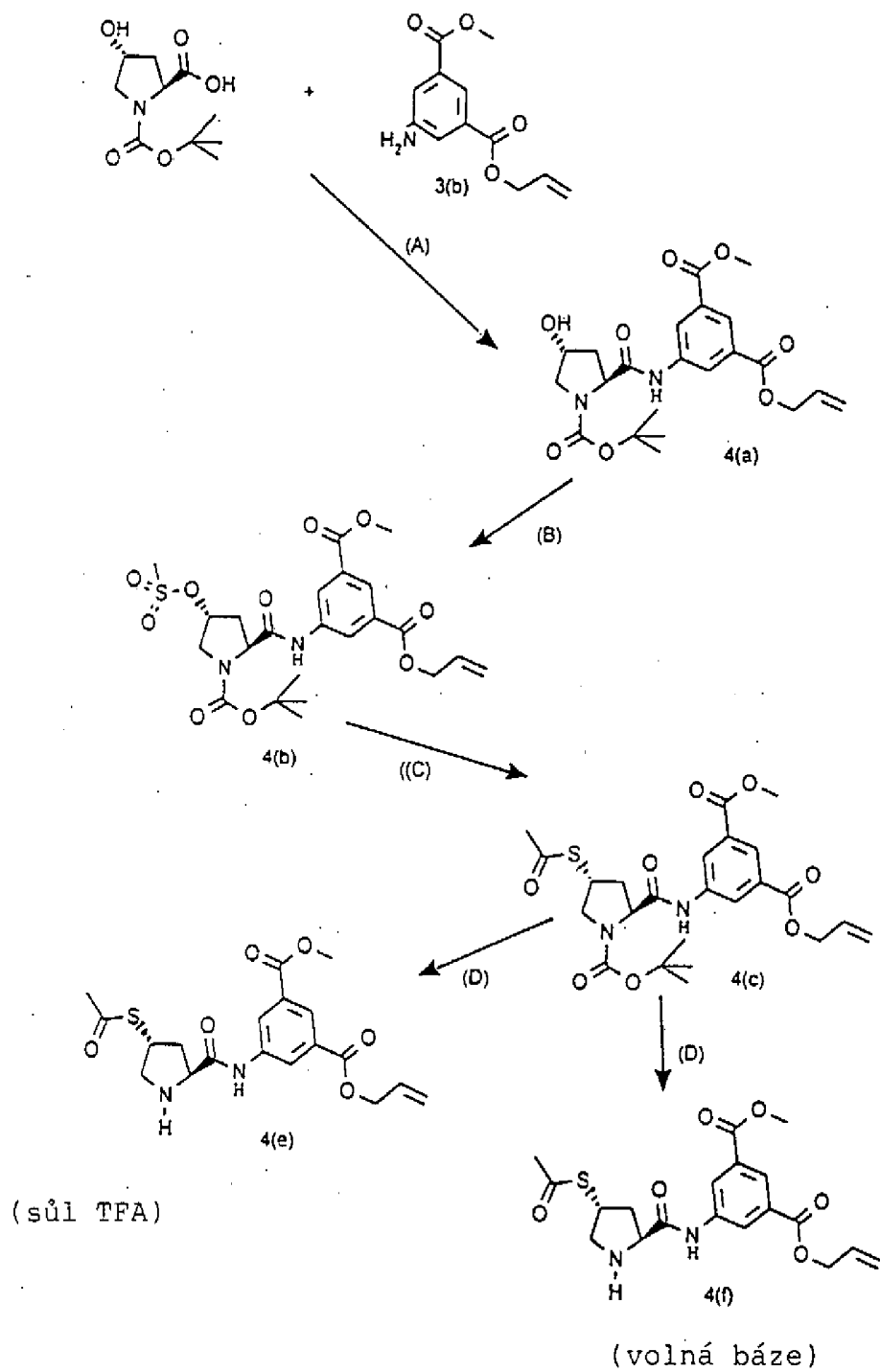
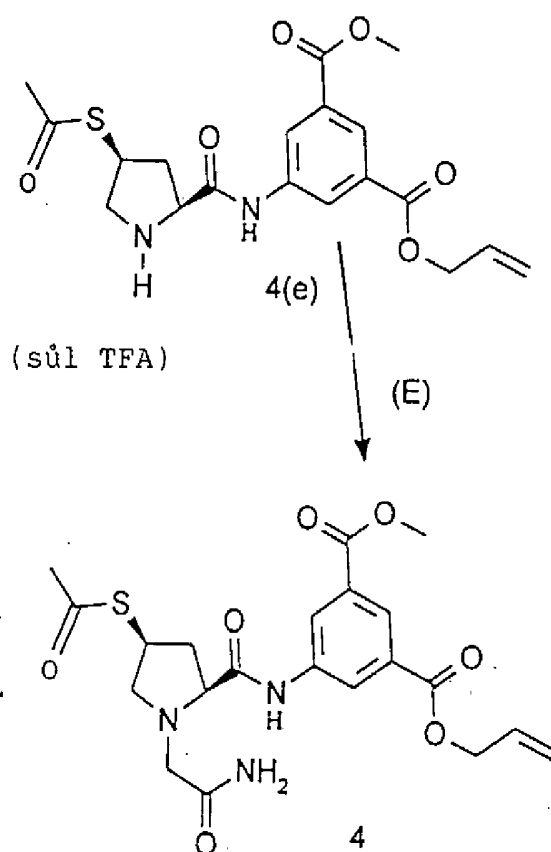
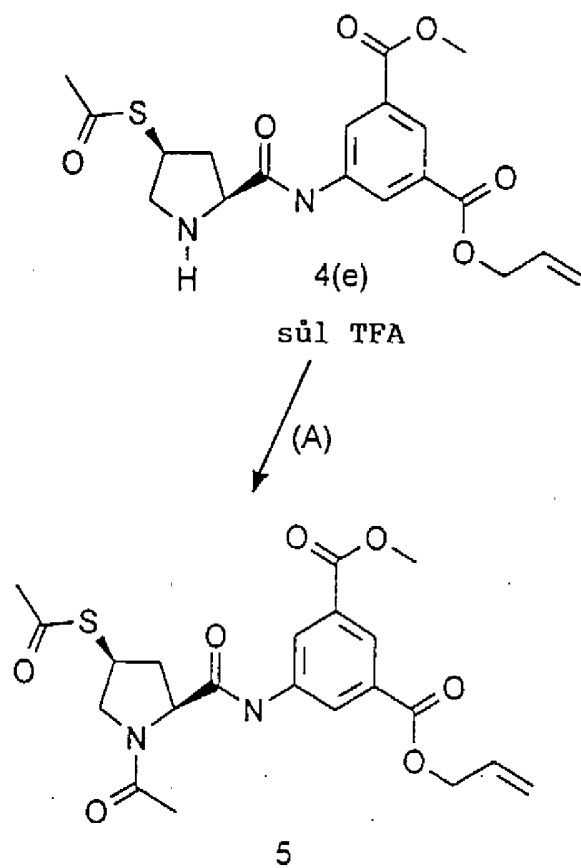


Schéma 4 (pokračování)



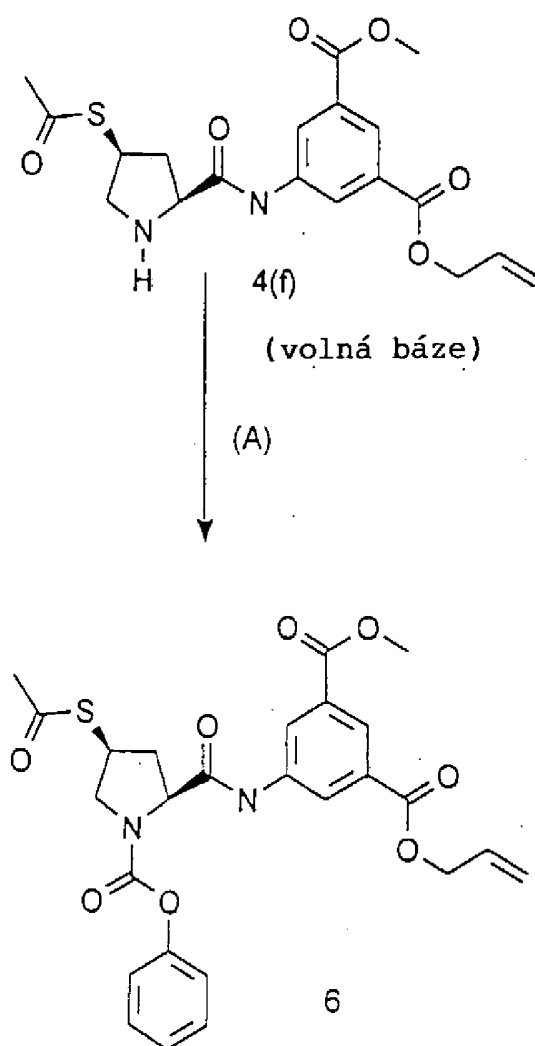
- (A) EEDQ/ CH_2Cl_2
- (B) methansulfonylchlorid/triethylamin/ CH_2Cl_2
- (C) kaliumthioacetát/aceton
- (D) TFA (trifluoroctová kyselina)
- (E) jodacetamid/hydrogenuhlíčitan sodný/DMF

Schéma 5



(A) acetanhydrid/triethylamin/ CH_2Cl_2

Schéma 6



(A) fenylchlorformiát/triethylamin/ CH_2Cl_2

Schéma 7

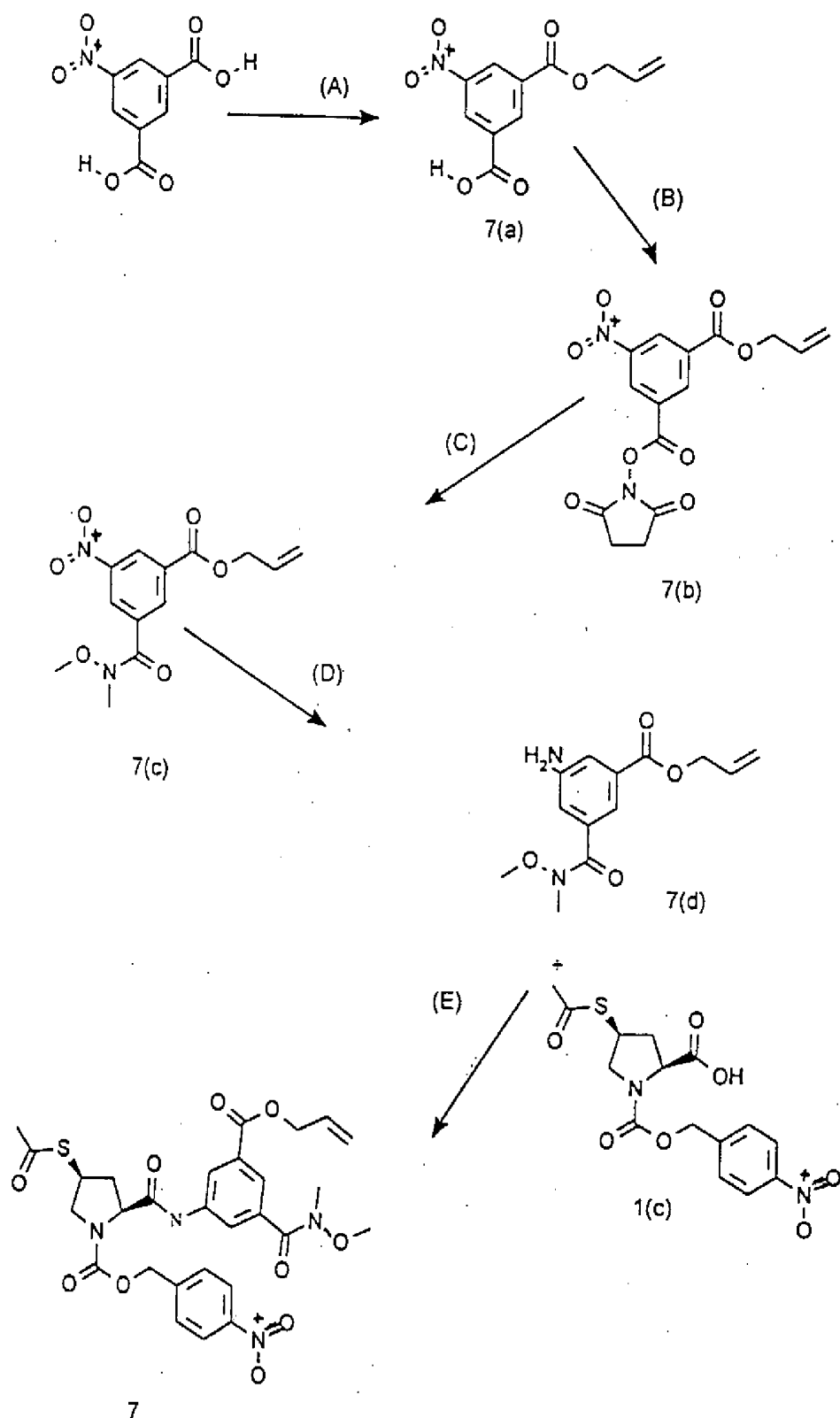
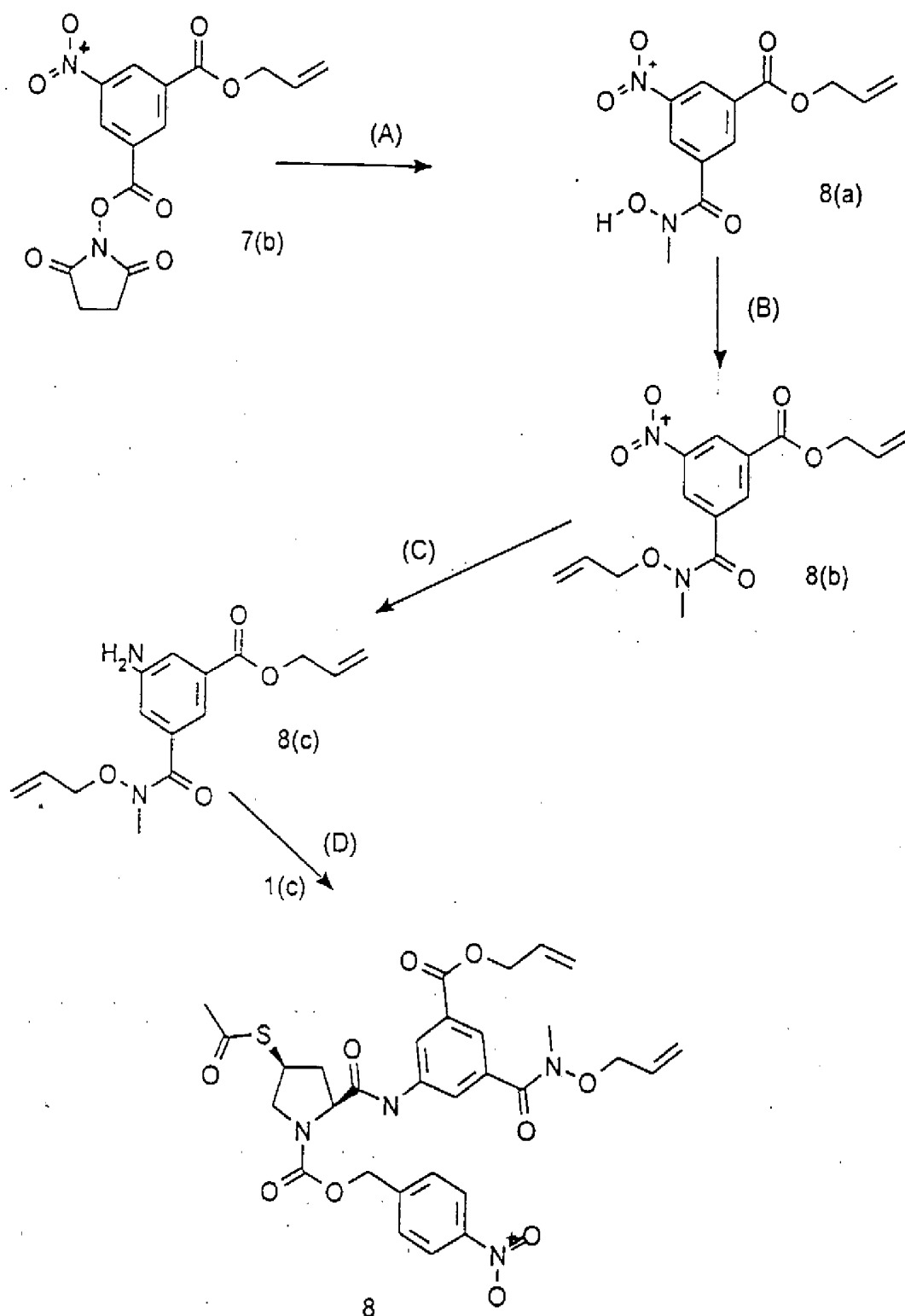


Schéma 7 (pokračování)

- (A) allylbromid/uhličitan draselný/DMA/90 °C/4 hodiny
- (B) DCCl/N-hydroxysukcinimid/CH₂Cl₂/teplota místnosti/3,5 hodiny
- (C) hydrochlorid N,O-dimethylhydroxylaminu/triethylamin/
5 °C/16 hodin
- (D) chlorid cínatý/methanol/var pod zpětným chladičem/1 hodina
- (E) EEDQ/CH₂Cl₂/teplota místnosti/16 hodin

Schéma 8

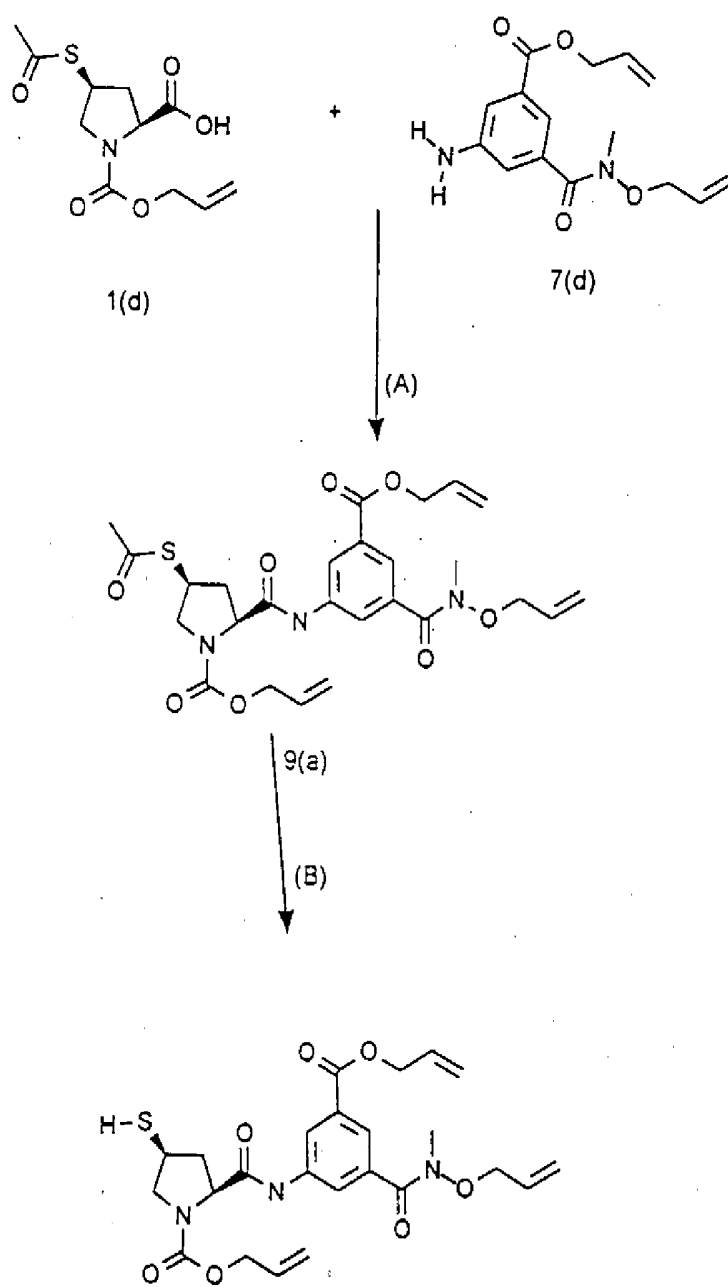


(A) hydrochlorid N-methylhydroxylaminu/triethylamin/ CH_2Cl_2 /
/5 °C/16 hodin

(B) allylbromid/uhličitan draselný/teplota místnosti/DMF/3 hodiny

(C) chlorid cínatý/ethylacetát/70 °C

Schéma 9



9

(A) EEDQ/CH₂Cl₂

(B) 0,1M hydroxid sodný/allylalkohol/teplota místnosti

Schéma 10

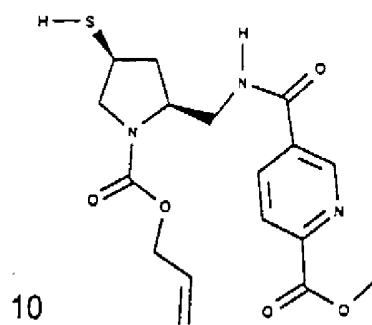
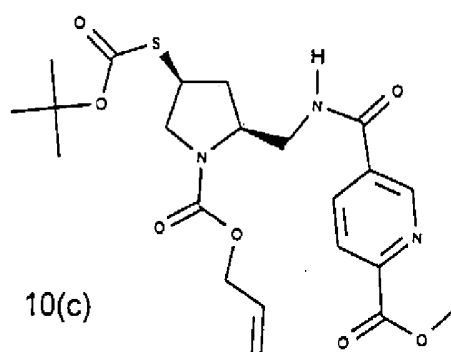
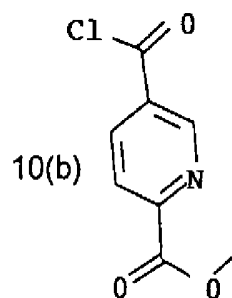
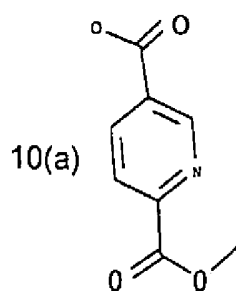
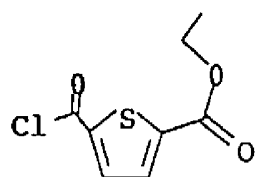
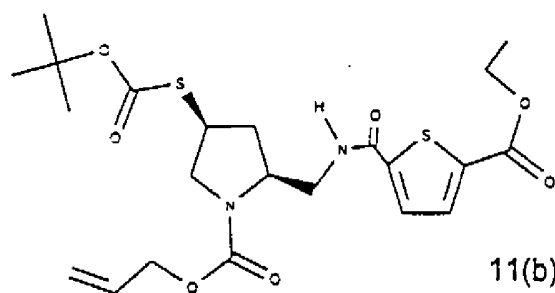


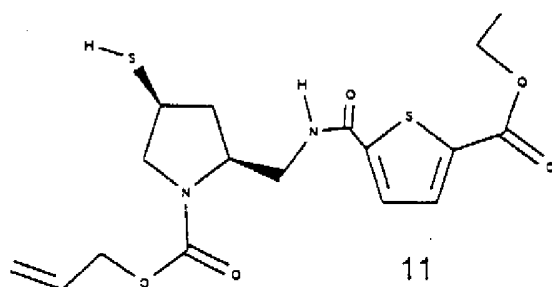
Schéma 11



11(a)



11(b)



11

Schéma 12

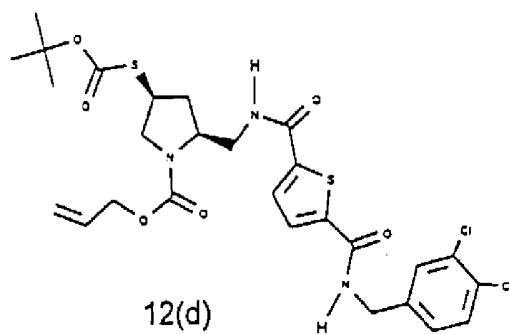
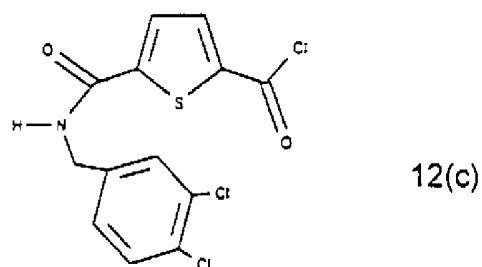
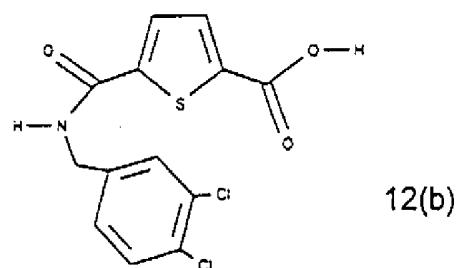
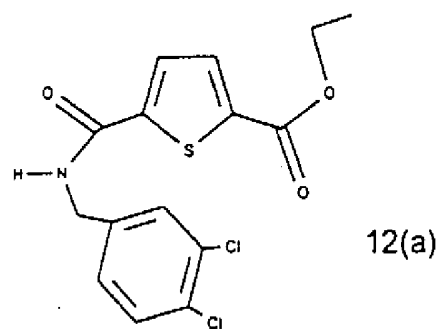


Schéma 12 (pokračování)

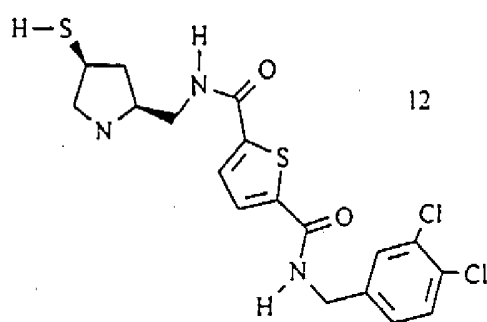
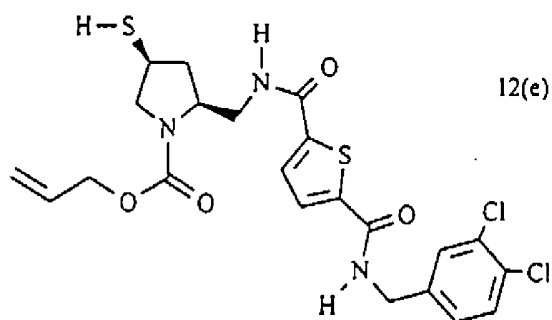
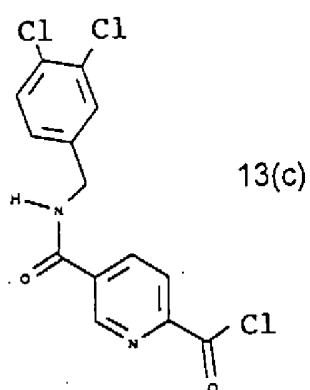
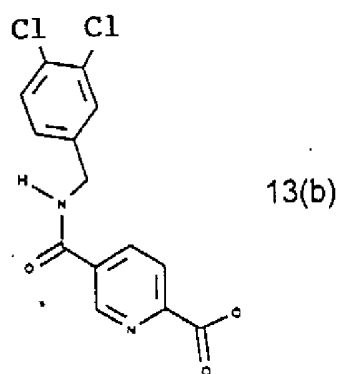
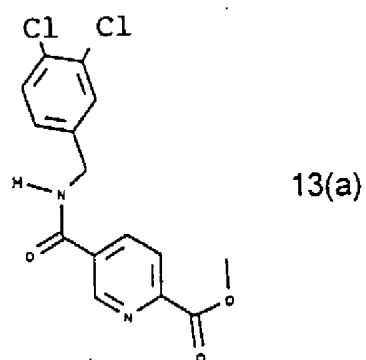


Schéma 13



02.02.98

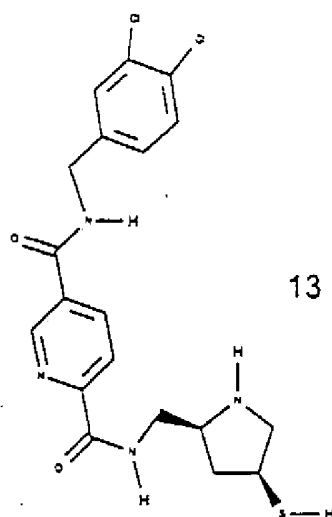
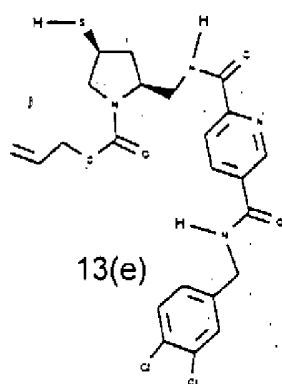
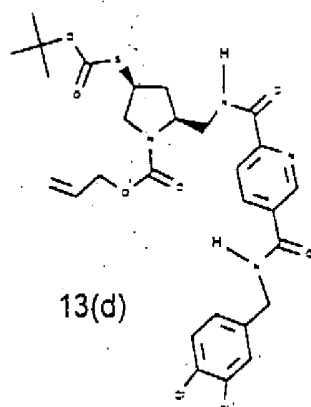


Schéma 14

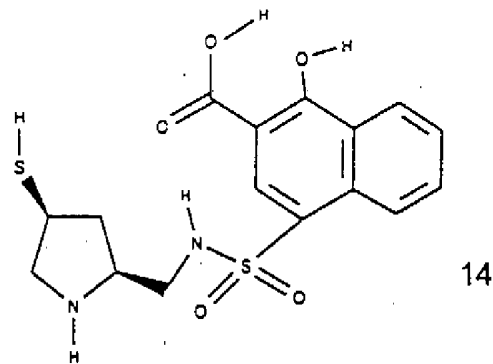
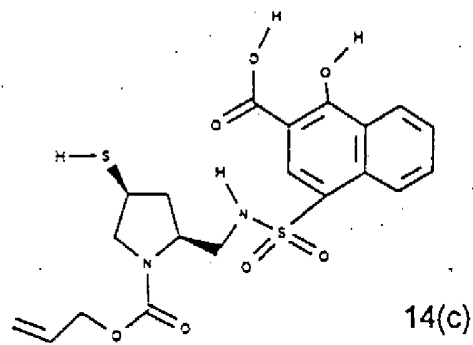
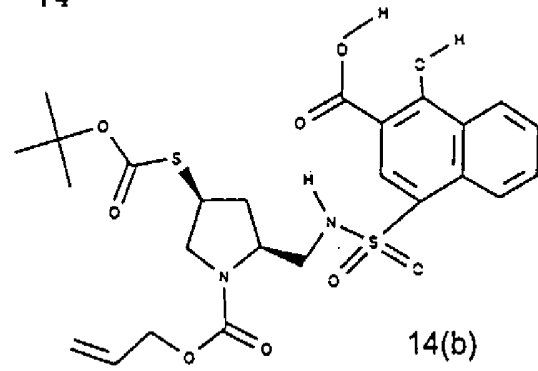
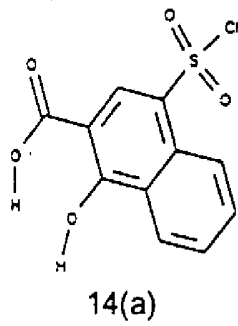
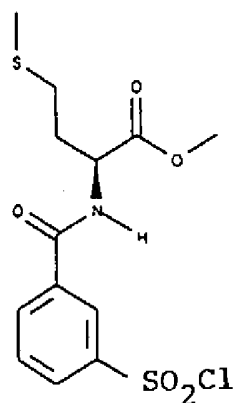
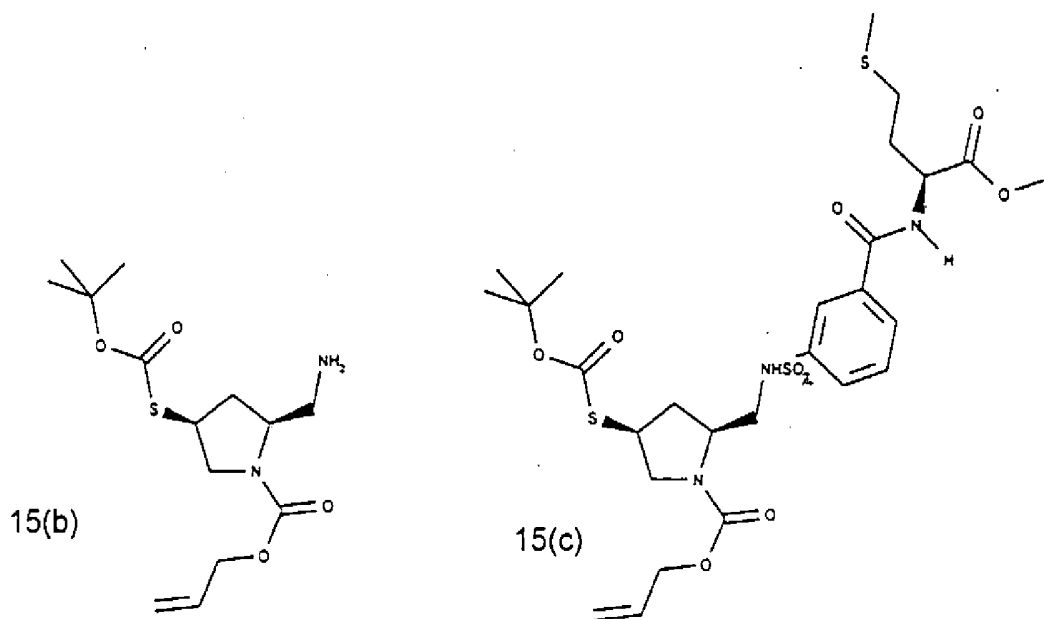


Schéma 15

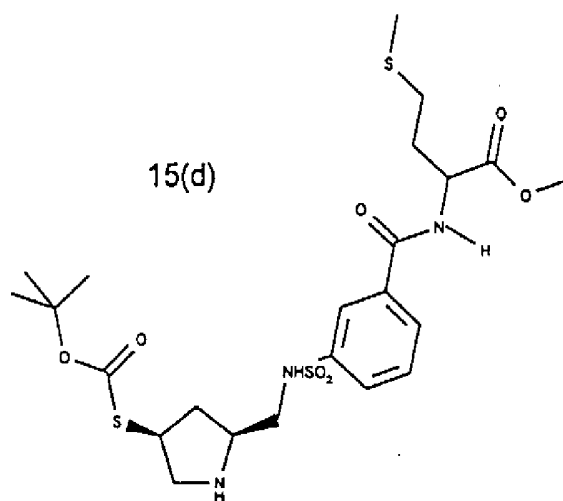


15(a)



15(b)

15(c)



15(d)

02.02.98

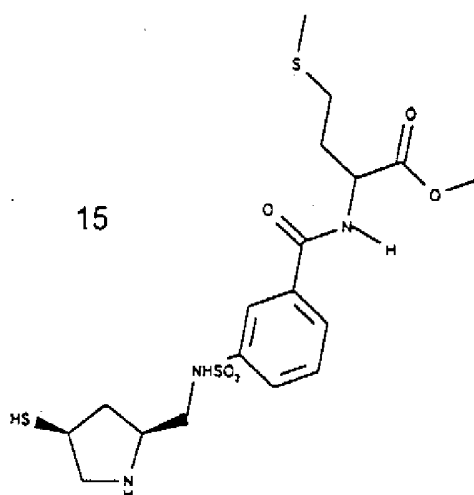


Schéma 16

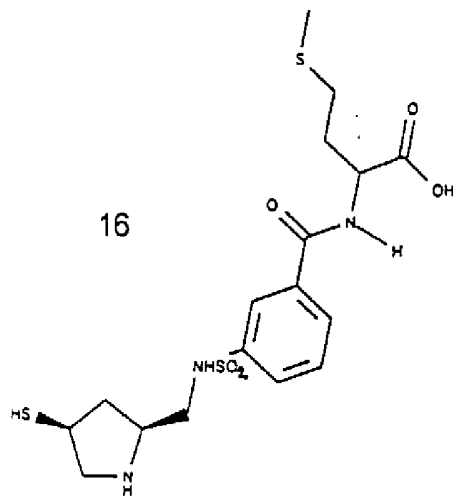
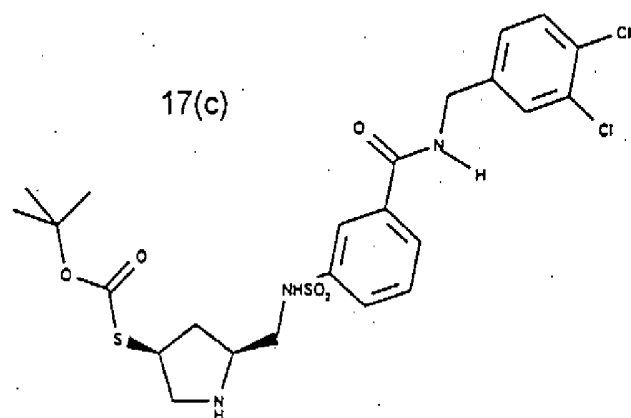
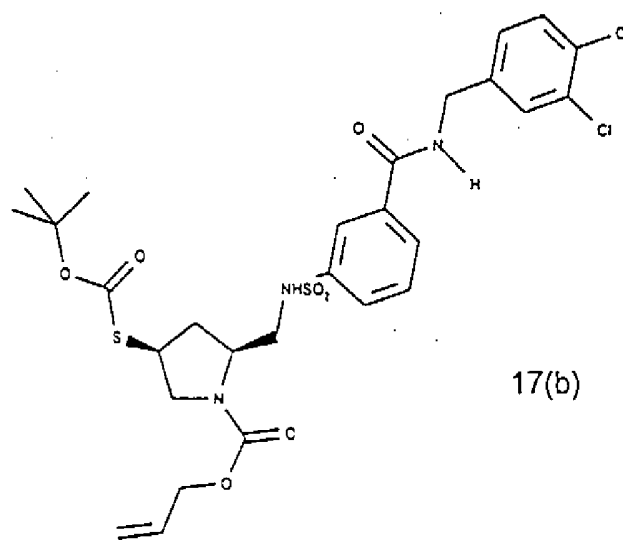
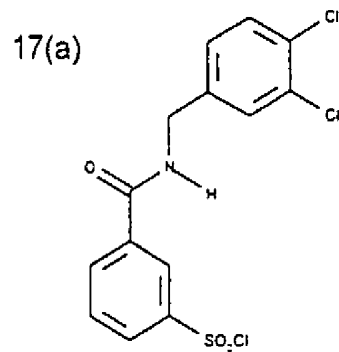


Schéma 17



02.02.98

17

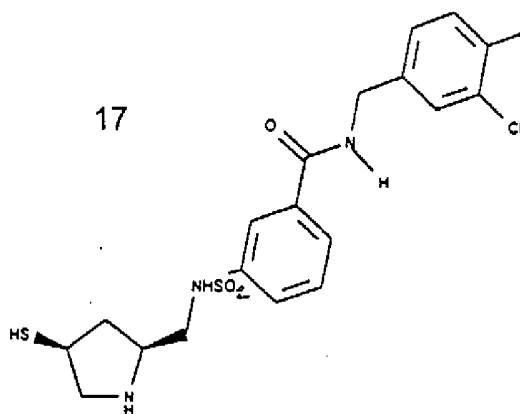
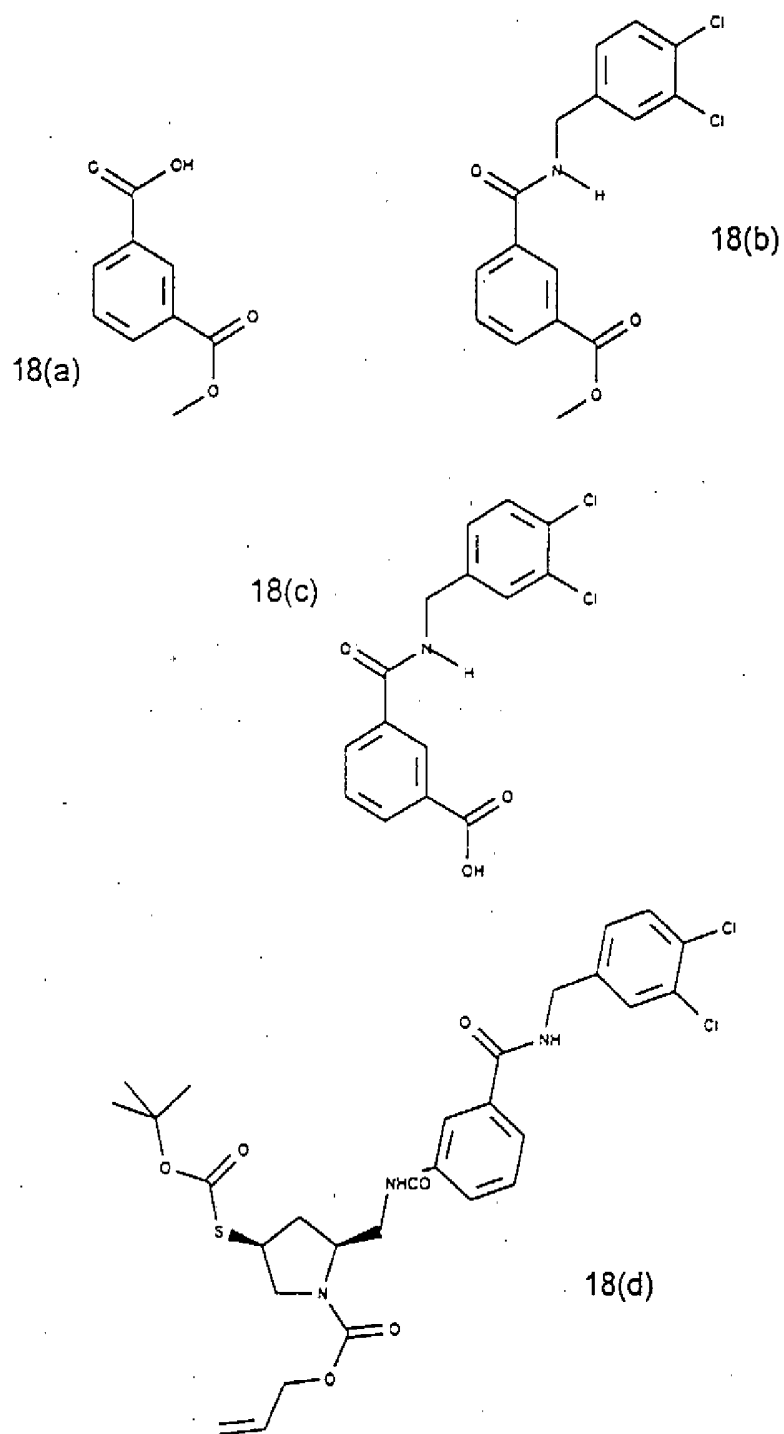
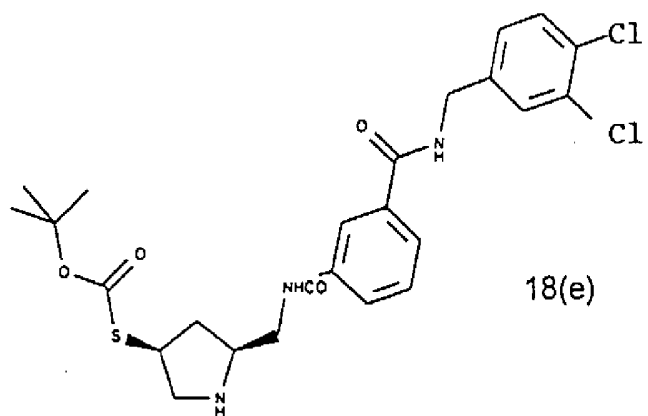


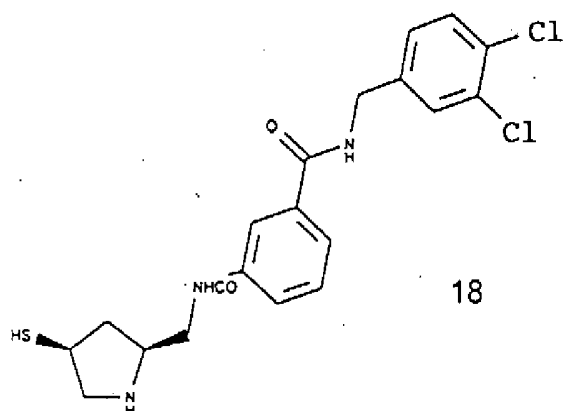
Schéma 18



02.02.98

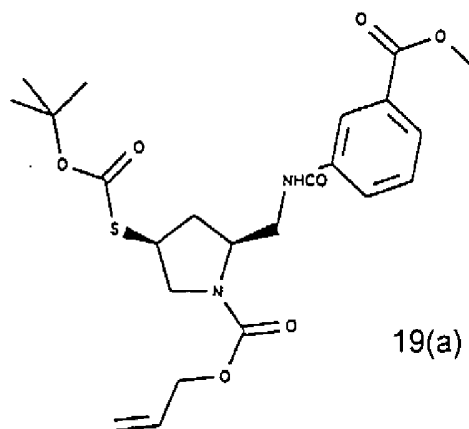


18(e)

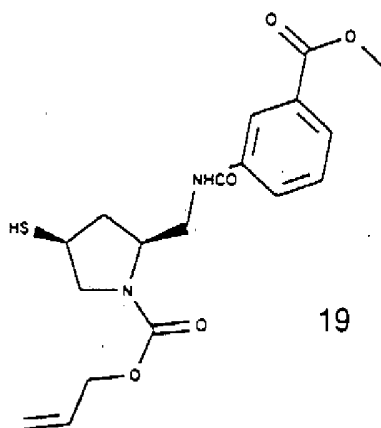


18

Schéma 19



19(a)



19

Schéma 20

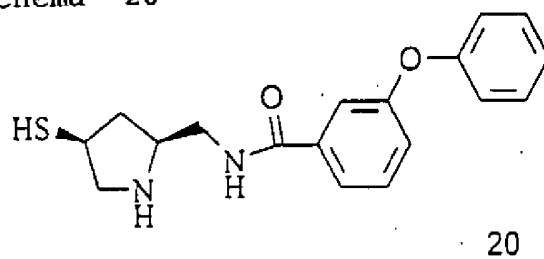


Schéma 21

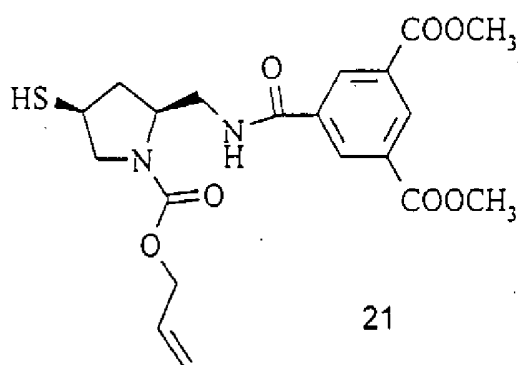


Schéma 22

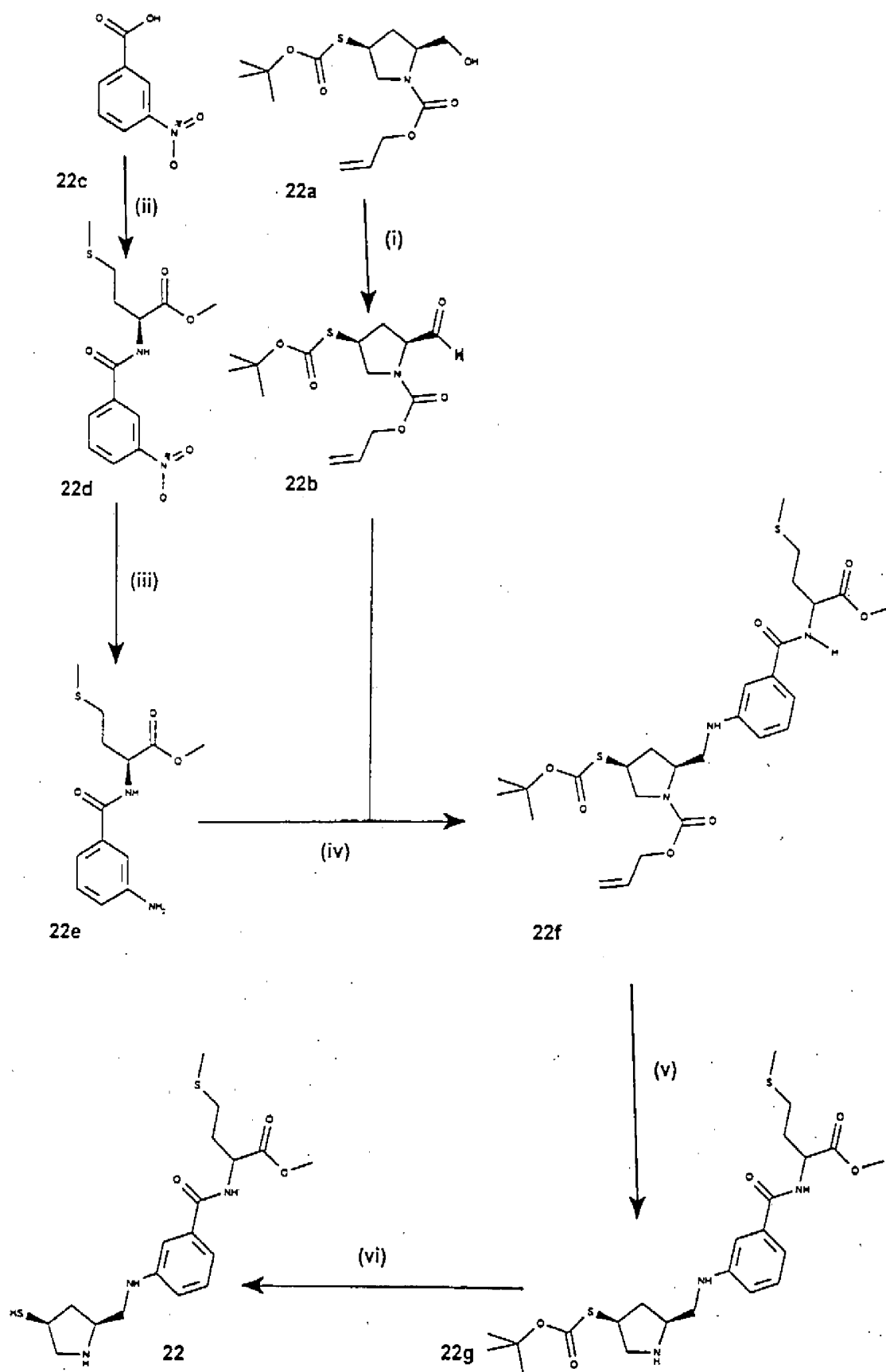


Schéma 22 (pokračování)

- (i) TPAP, NMM-O/CH₃CN, CH₂Cl₂, teplota místnosti, Ar
- (ii) Me₂N(CH₂)₃N=C=NEth.HCl, HOBT/DMF, 0 °C
hydrochlorid methylesteru L-methioninu, NMM/DMF, 0 °C až
teplota místnosti, 2 hodiny
- (iii) Me₂NNH₂, FeCl₃.6H₂O/MeOH, var pod zpětným chladičem,
18 hodin
- (iv) NaCNBH₃, AcOH/EtOH, teplota místnosti, 18 hodin
- (v) PdCl₂(PPh₃)₂, n-Bu₃SnH/CH₂Cl₂, H₂O, teplota místnosti
- (vi) TFA/CH₂Cl₂, teplota místnosti

Schéma 23

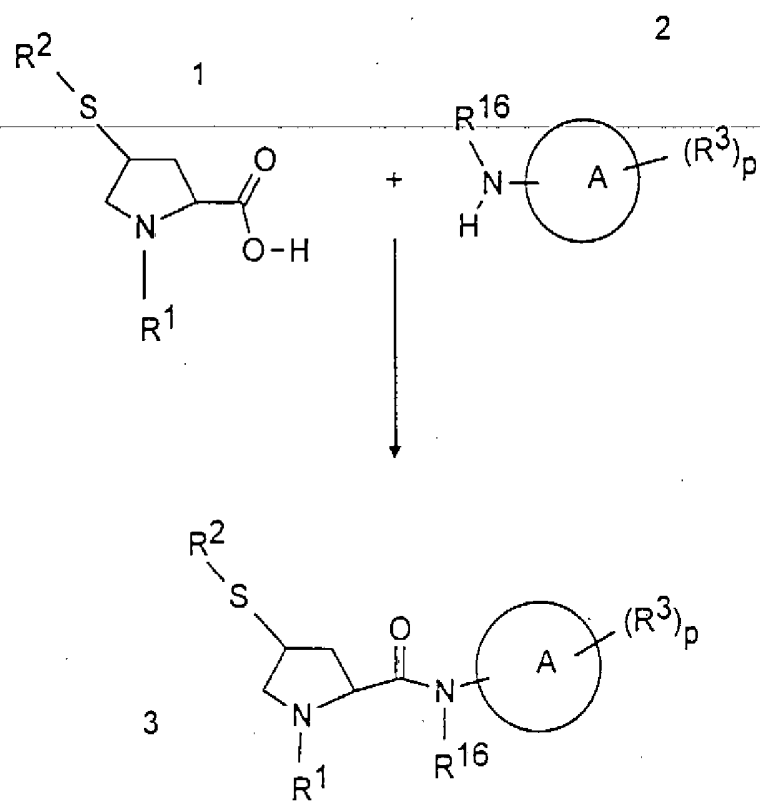


Schéma 24

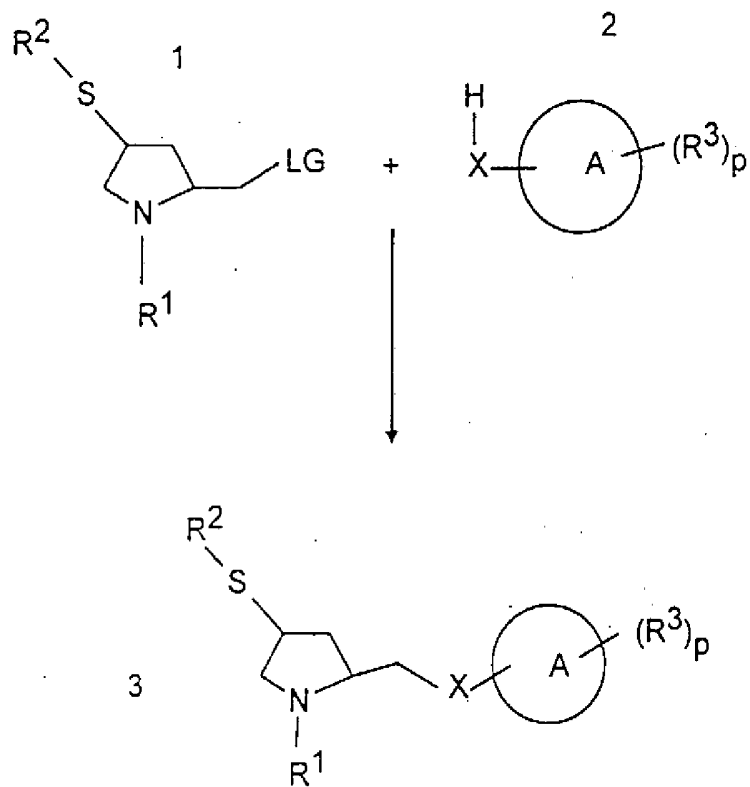


Schéma 25

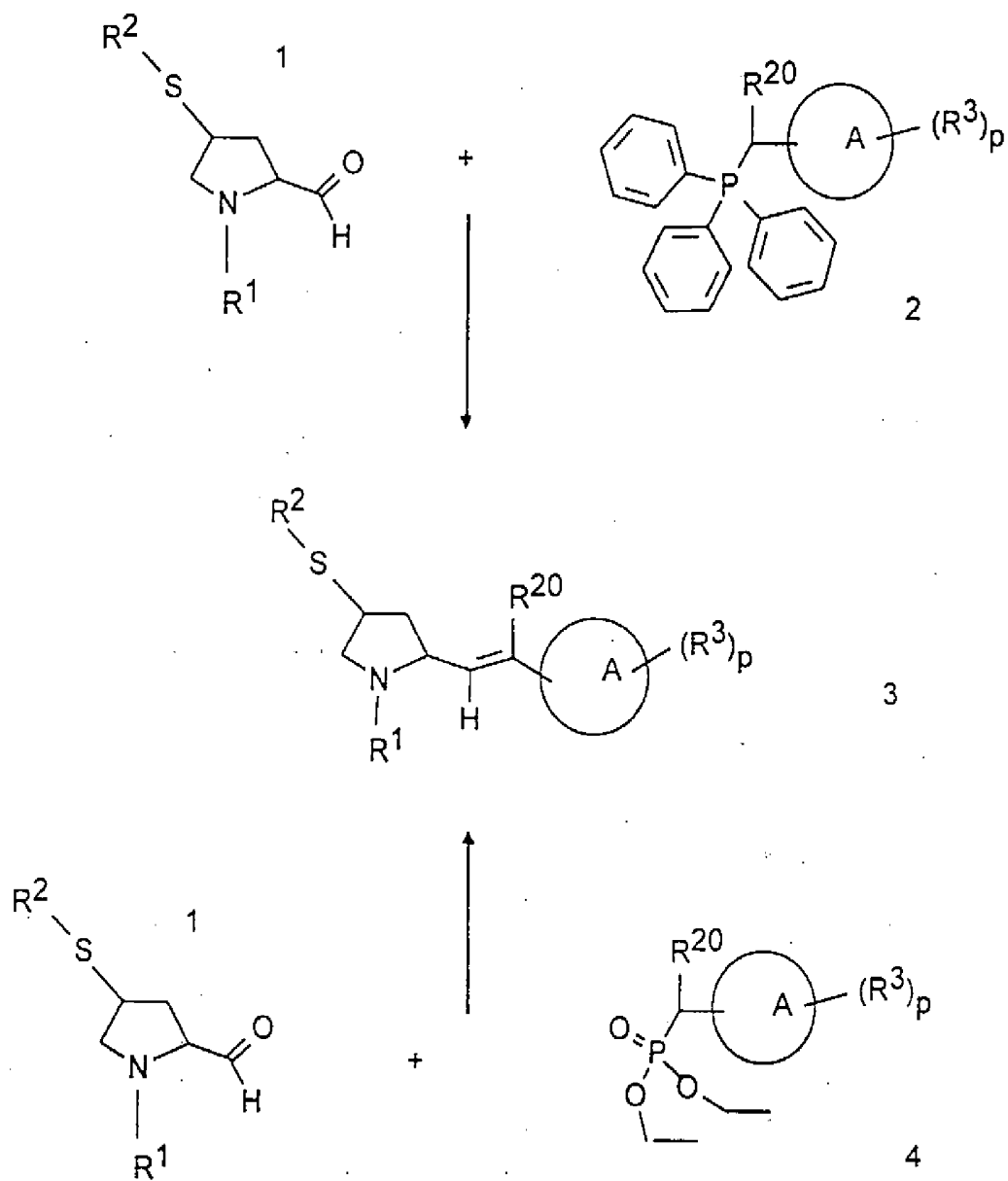


Schéma 26

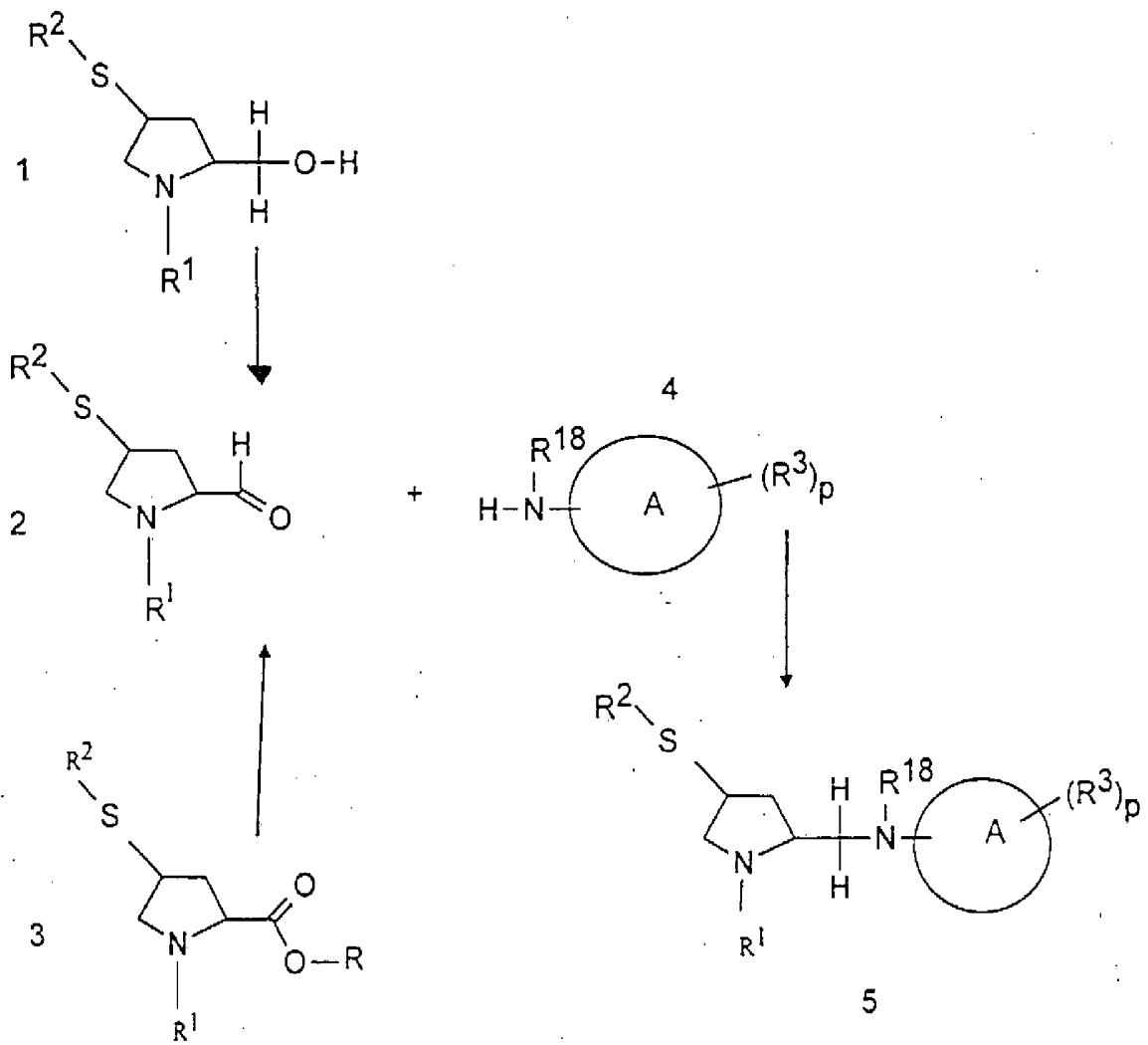


Schéma 27

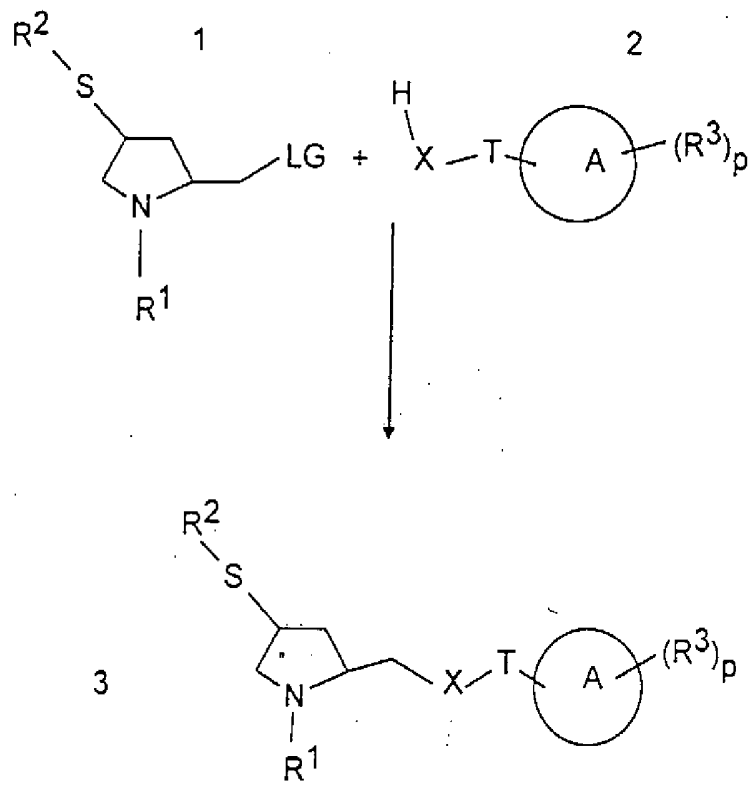


Schéma 28

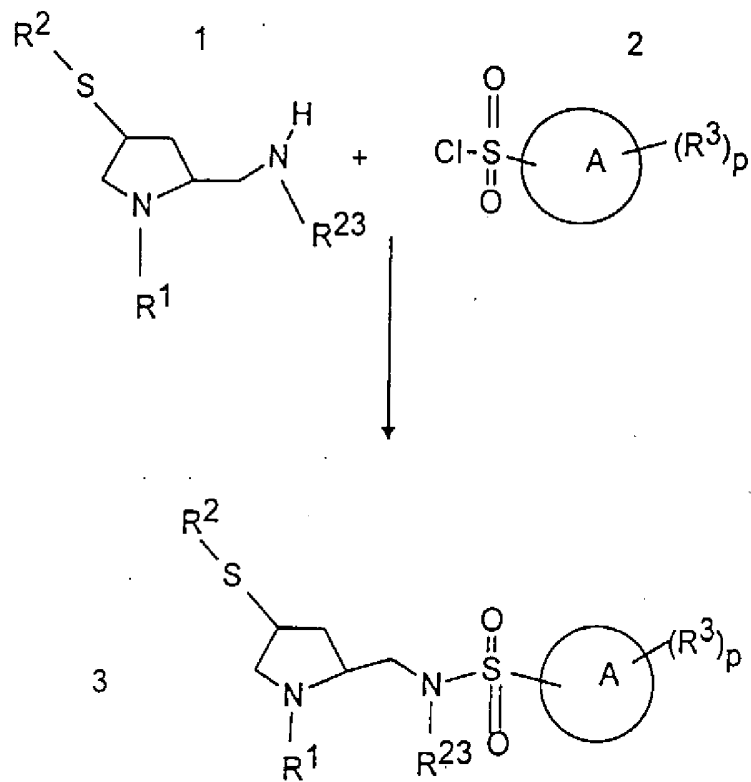


Schéma 29

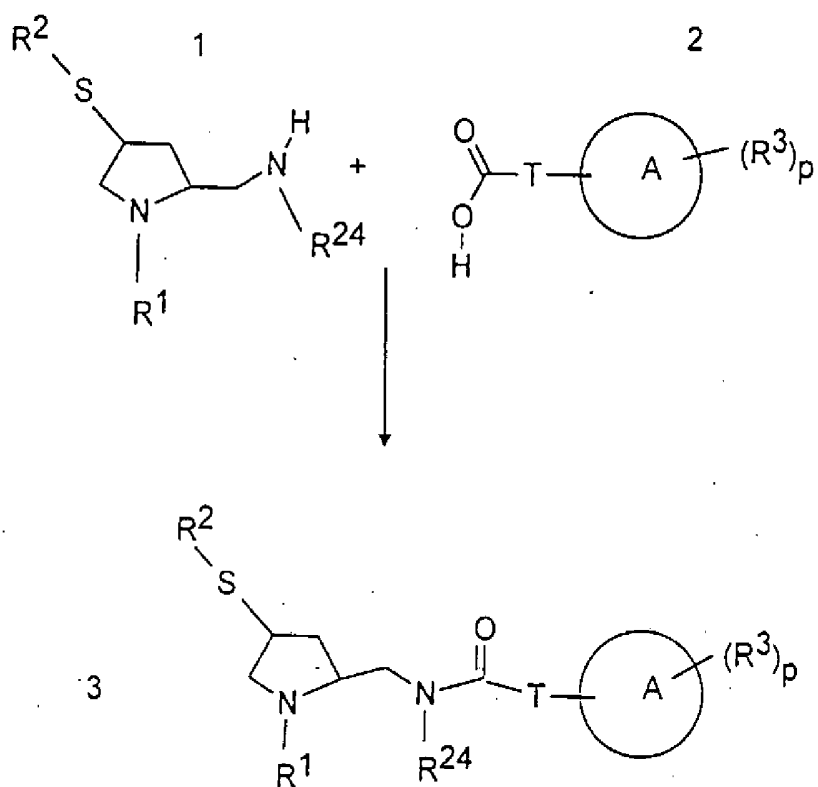


Schéma 30

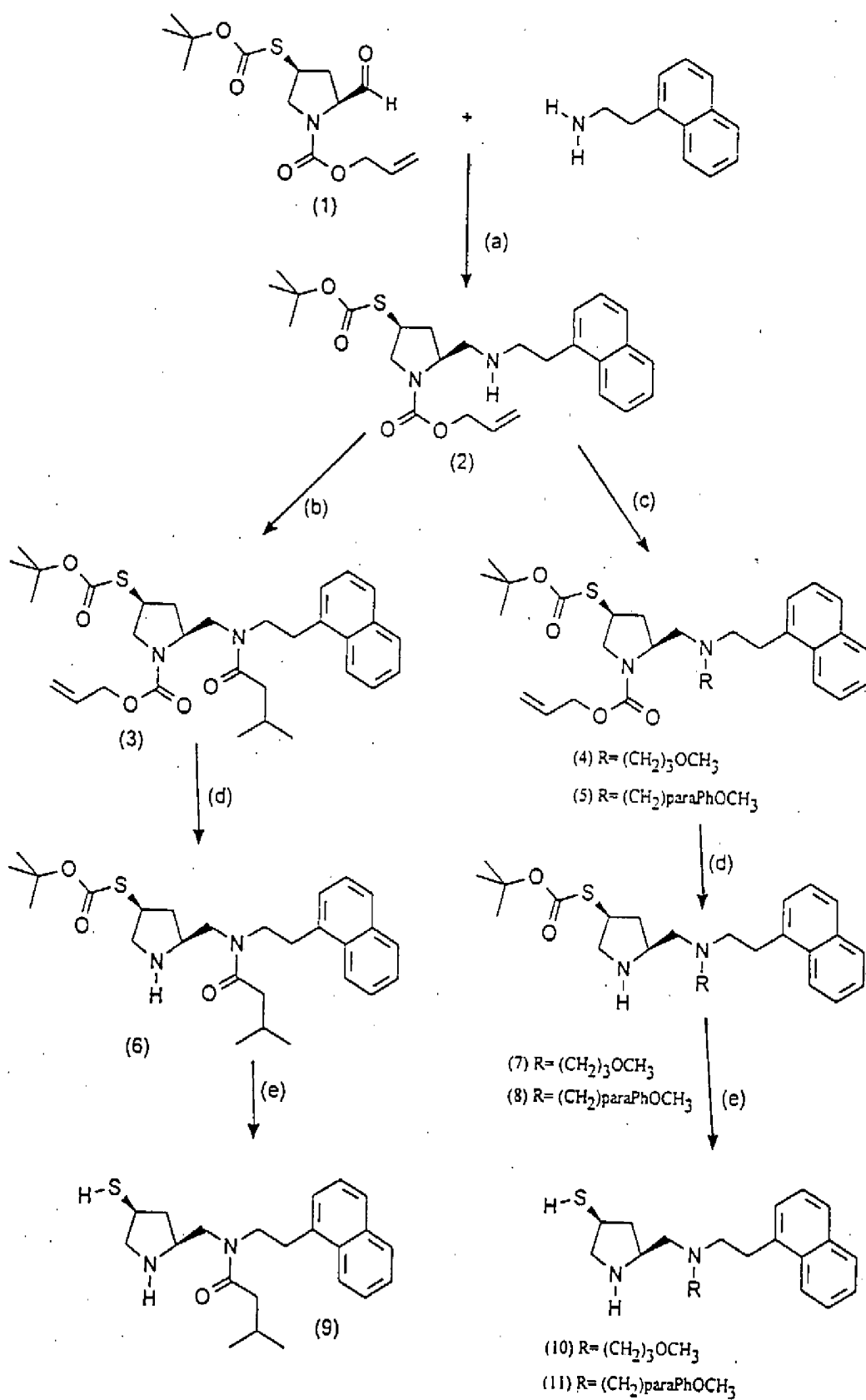
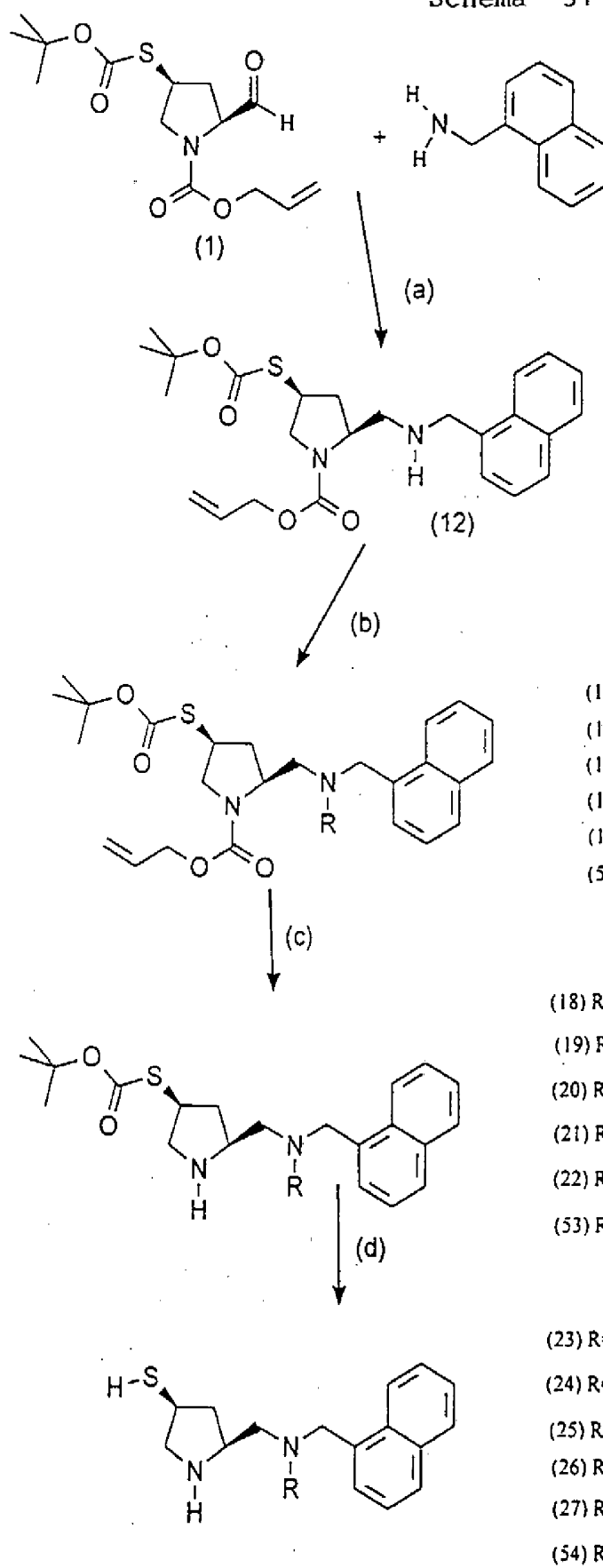


Schéma 30 (pokračování)

- (a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxymorhydrid/dichlormethan/ -20°C
- (b) isovalerylchlorid/triethylamin/dichlormethan/teplota místnosti
- (c) $\text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxymorhydrid/dichlormethan
- (c) $\text{R} = \text{CH}_2\text{paraPhOCH}_3$, paramethoxybenzylchlorid/hydrogen uhličitý sodný/ H_2O /dichlormethan
- (d) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)palladium(0)chlorid/dichlormethan
- (e) trifluoroctová kyselina/teplota místnosti

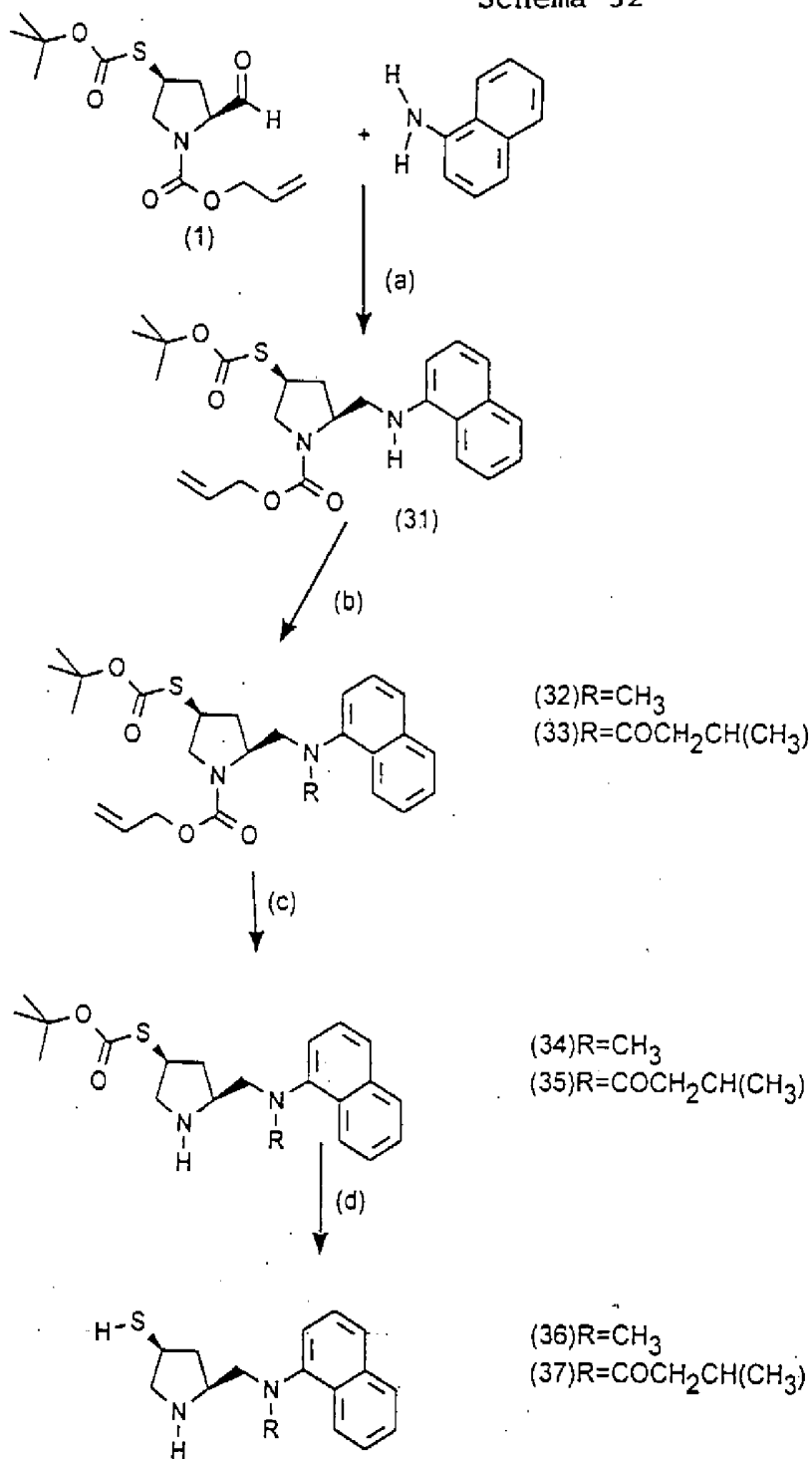
Schéma 31



00.00.98

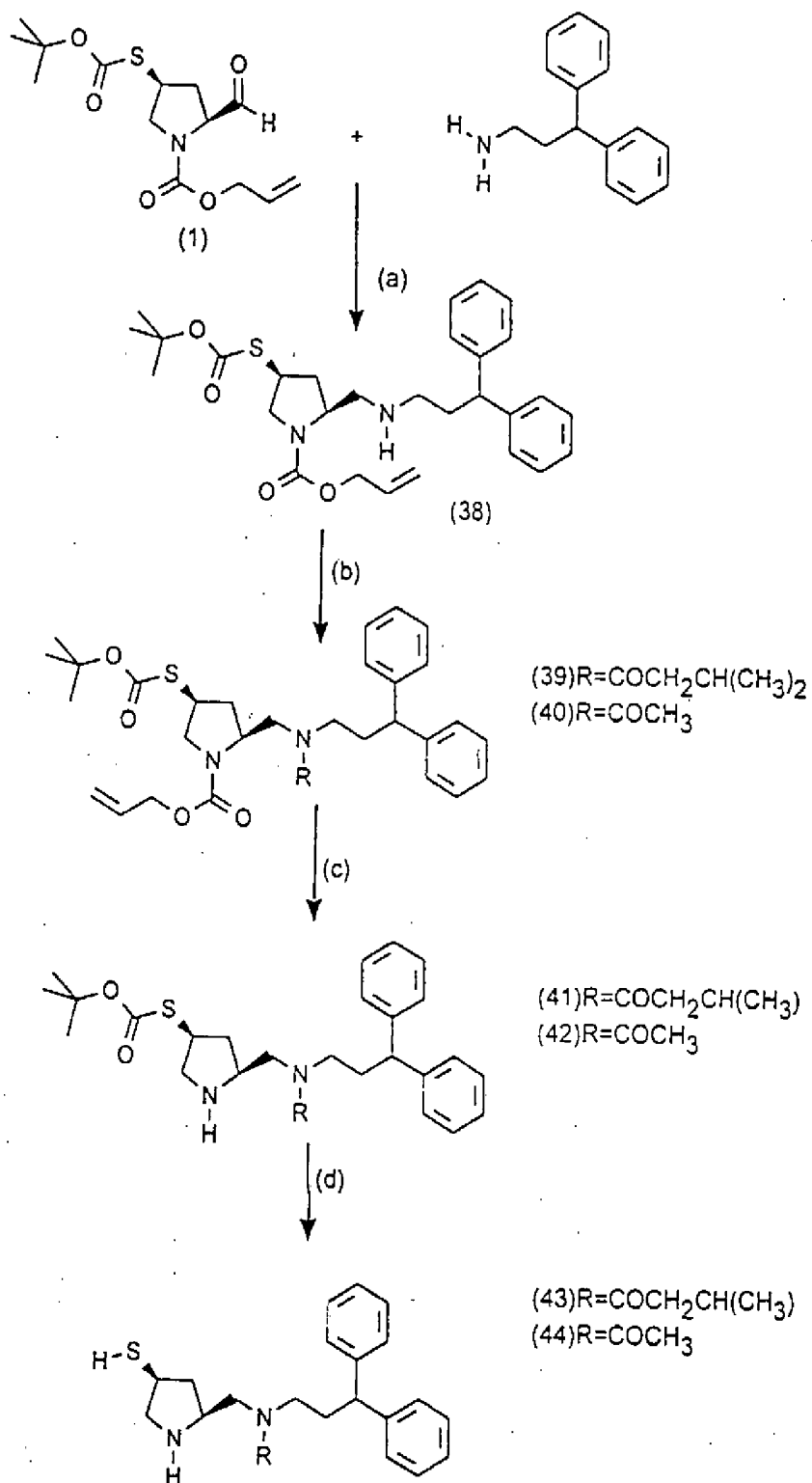
- a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxymorhydrid/
/dichlormethan/ -20°C
- b) R = 13, isovalerylchlorid/triethylamin/dichlormethan/
teplota místnosti
- R = 14, valerylchlorid/triethylamin/dichlormethan/teplota
místnosti
- R = 15, 3-methylvalerová kyselina/EDC/4-dimethylaminopy-
ridin/dichlormethan
- R = 16, 3-methoxypropionová kyselina/EDC/4-dimethylamino-
pyridin/dichlormethan
- R = 52, p-methoxybenzylchlorid/uhličitan draselný/DMF/ 70°C
- c) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)paládium(o)chlorid/
/dichlormethan
- d) trifluoroctová kyselina/teplota místnosti

Schéma 32



- a) molekulové síto $3 \cdot 10^{-10}$ m/octová kyselina/ethanol/natrium-
kyanborhydrid/teplota místnosti
- b) $R = CH_3$, methyljodid/dimethylformamid/uhličitan drasel-
ný, $80^\circ C$
 $R = COCH_2CH(CH_3)_2$, isovalerylc hlorid/triethylamin/dichlor-
methan/teplota místnosti
- c) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)paladium(o)chlorid/
/dichlormethan
- d) trifluorooctová kyselina/teplota místnosti

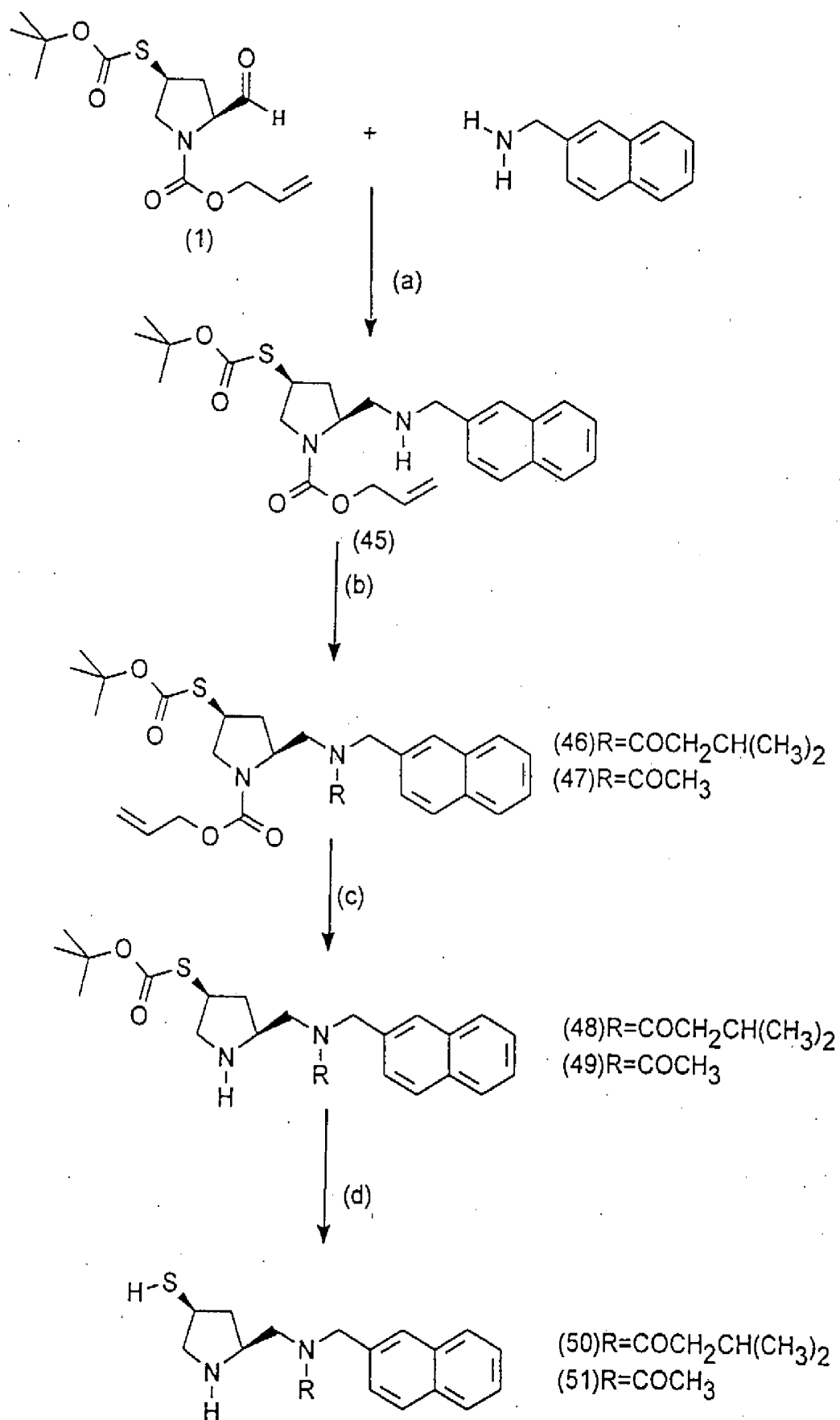
Schéma 33



02.02.98

- a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxyborhydrid/
/dichlormethan/teplota -20°C
- b) $\text{R} = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, isovalerylchlorid/triethylamin/dichlor-
methan/teplota místnosti
- $\text{R} = \text{COCH}_3$, acetylchlorid/dichlormethan/triethylamin/teplo-
ta místnosti
- c) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)paladium(o)chlorid/
dichlormethan

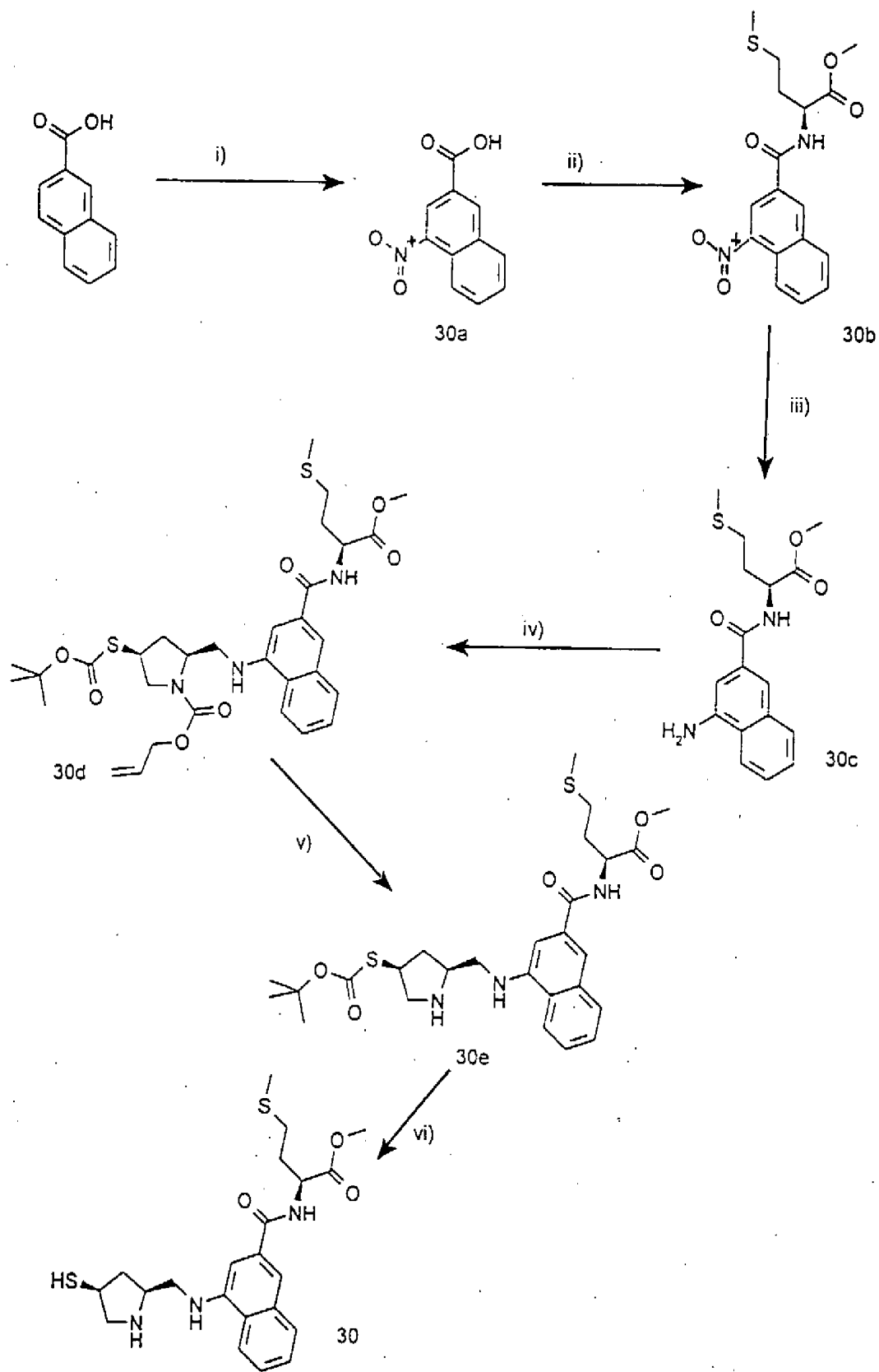
Schéma 34



02.02.98

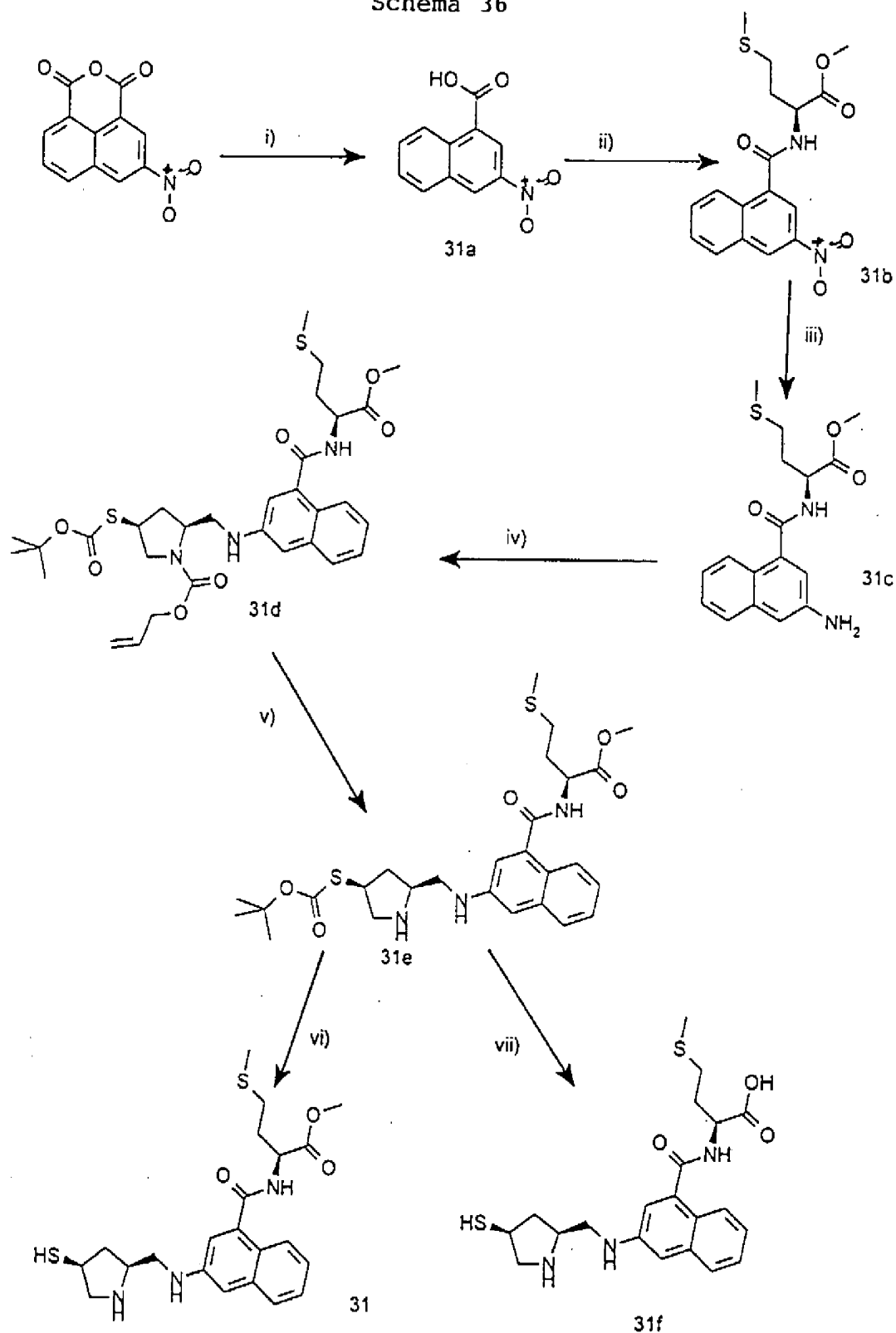
- a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxyborhydrid/dichlormethan/teplota -20°C
- b) $\text{R} = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, isovalerylchlorid/triethylamin/dichlormethan/teplota místnosti
- $\text{R} = \text{COCH}_3$, acetylchlorid/dichlormethan/triethylamin/teplota místnosti
- c) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)paladium(0)chlorid/dichlormethan
- d) trifluorooctová kyselina/teplota místnosti

Schéma 35



- i) kyselina dusičná, 50° C
- ii) (COCl)₂, dimethylformamid/dichlormethan
triethylamin, hydrochlorid methylesteru L-methioninu
- iii) Me₂NNH₂, FeCl₃.6H₂O/methanol, var pod zpětným chladičem
- iv) 22b/methanol, molekulové síto 3.10⁻¹⁰ m
kyselina octová, NaCNBH₃
- v) PdCl₂(PPh₃)₂, n-Bu₃SnH/dichlormethan, voda
- vi) kyselina trifluorooctová

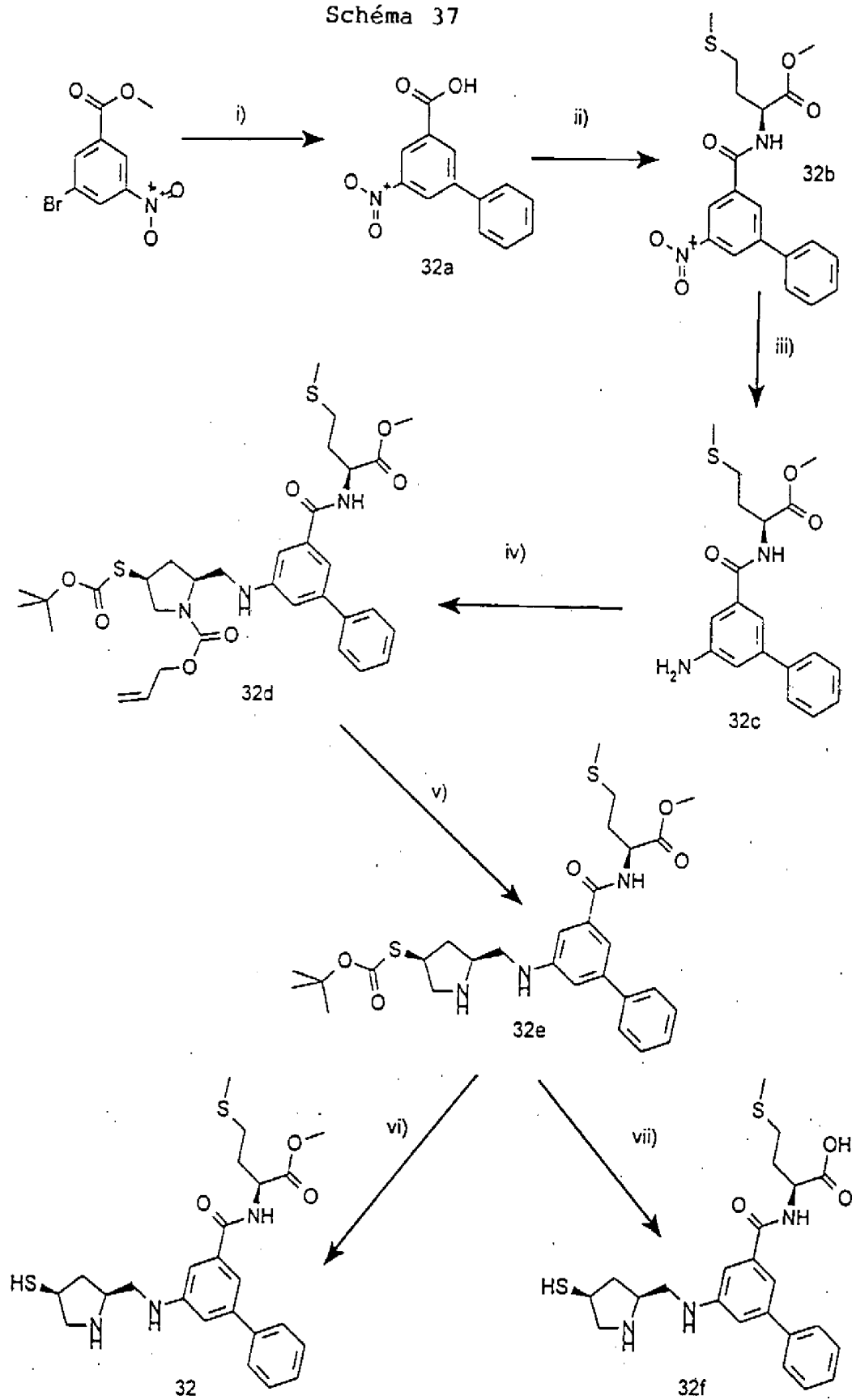
Schéma 36



00.02.98

- i) G. J. Leuck a kol. JACS 51, 1831, 1929
- ii) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0° C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
0° C - teplota místnosti
- iii) Me₂NNH₂, FeCl₃.6H₂O/methanol, var pod zpětným chladičem
- iv) 22b/methanol, molekulové síto 3.10⁻¹⁰ m
kyselina octová, NaCNBH₃
- v) PdCl₂(PPh₃)₂, n-Bu₃SnH/dichlormethan, voda
- vi) kyselina trifluorooctová
- vii) 2N hydroxid sodný/methanol

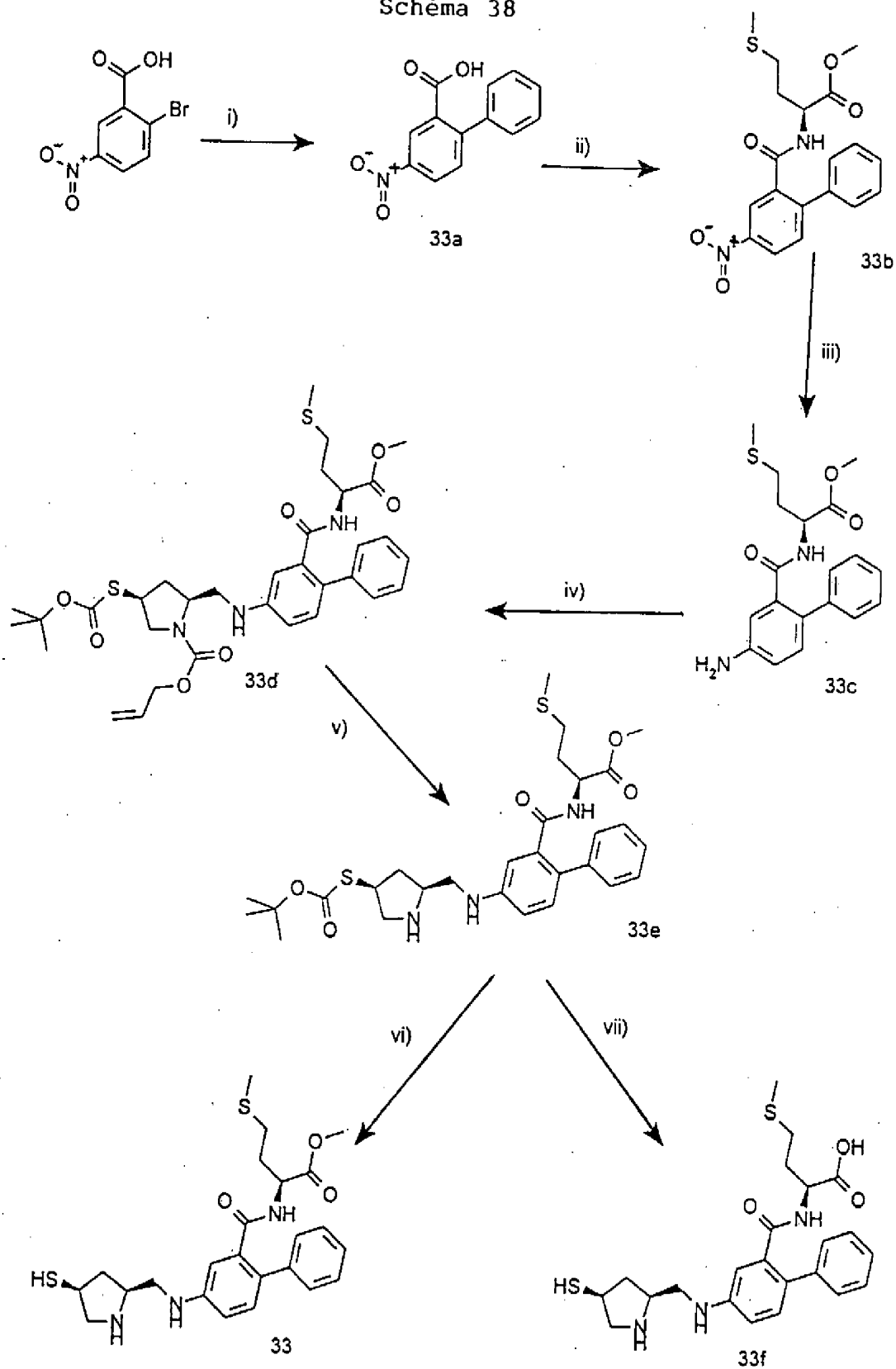
Schéma 37



02.02.98

- i) PhB(OH)_2 , $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}^0/\text{DME}$, vodný hydrogenuhličitan sodný, var pod zpětným chladičem
- ii) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0°C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
 0°C - teplota místnosti
- iii) Me_2NNH_2 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ /methanol, var pod zpětným chladičem
- iv) 22b/methanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10}\text{ m}$
kyselina octová, NaCNBH_3
- v) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /dichlormethan, voda
- vi) kyselina trifluorooctová
- vii) 2N hydroxid sodný/methanol

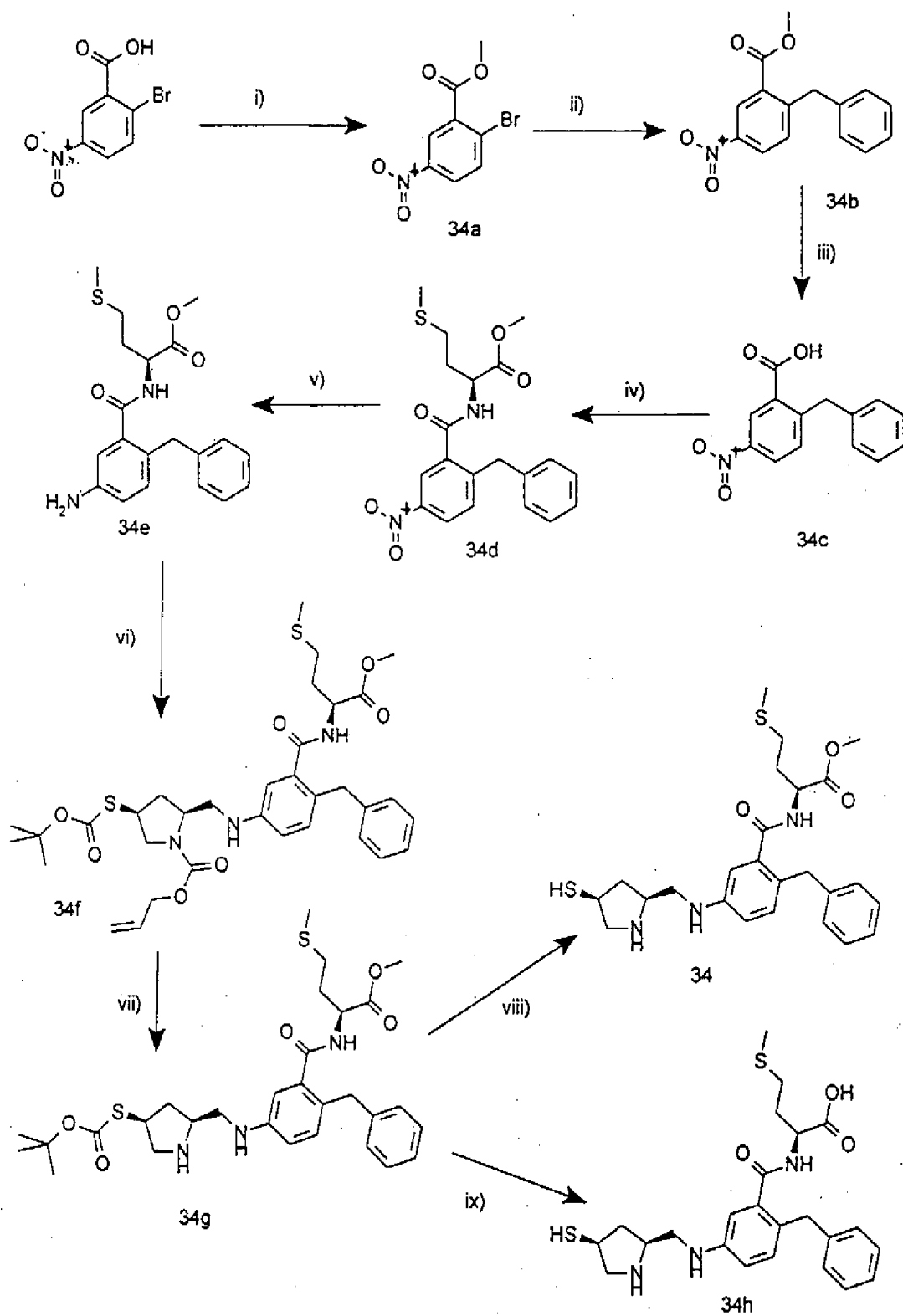
Schéma 38



00.00.98

- i) PhB(OH)_2 , $(\text{PPh}_3)_4 \text{Pd}^0/\text{DME}$, vodný hydrogenuhličitan sodný, var pod zpětným chladičem
- ii) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0°C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
 0°C - teplota místnosti
- iii) Me_2NNH_2 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{methanol}$, var pod zpětným chladičem
- iv) **22b**/methanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10} \text{ m}$
kyselina octová, NaCNBH_3
- v) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}/\text{dichlormethan}$, voda
- vi) kyselina trifluorooctová
- vii) 2N hydroxid sodný/methanol

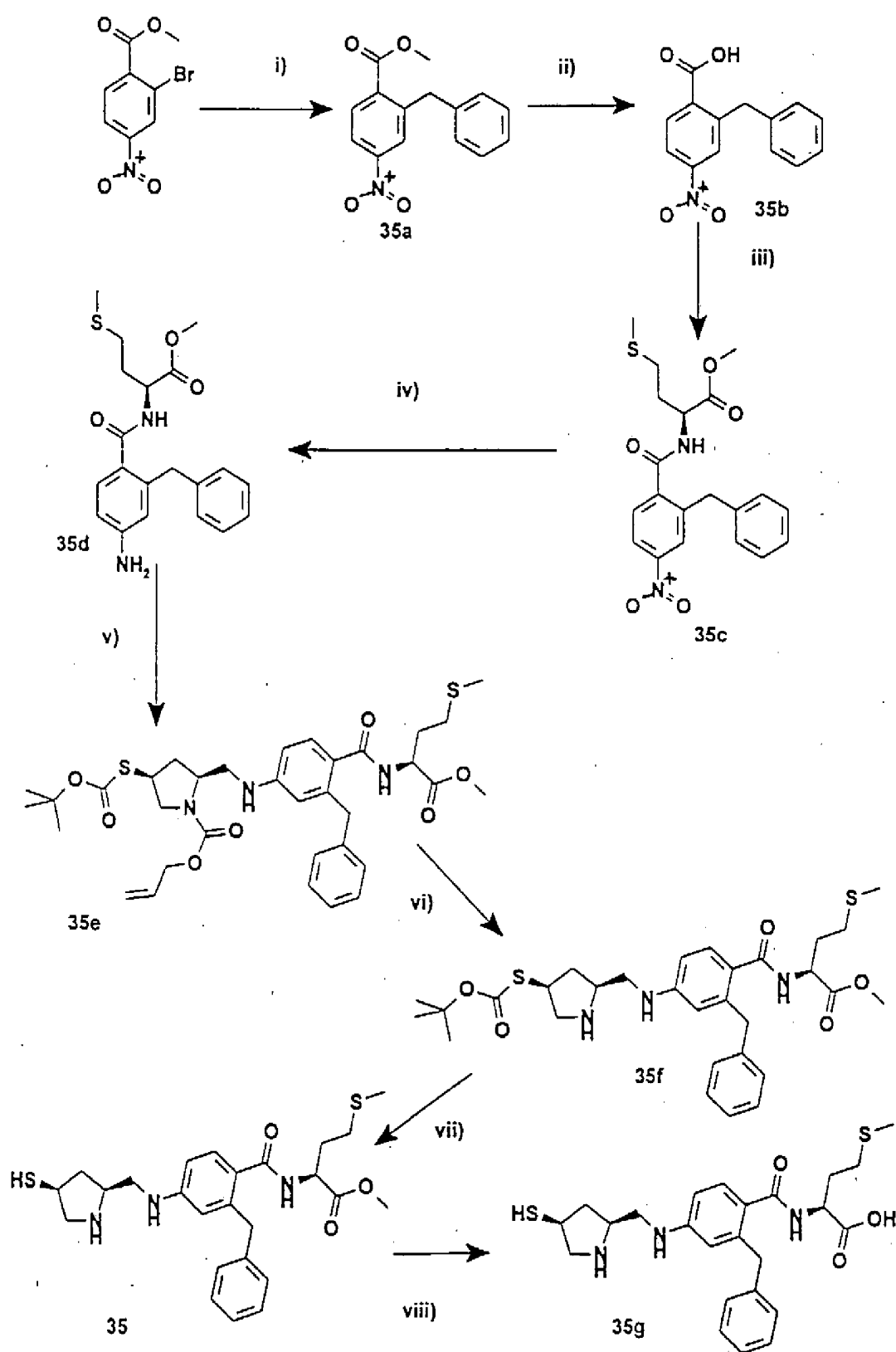
Schéma 39



02.02.98

- i) SO_2Cl_2 /methanol, var pod zpětným chladičem
- ii) BzZnBr , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ /tetrahydrofuran
- iii) 2N hydroxid sodný/methanol
- iv) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0°C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
 0°C - teplota místnosti
- v) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /ethylacetát, var pod zpětným chladičem
- vi) **22b**/methanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10} \text{ m}$
kyselina octová, NaCNBH_3
- vii) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /dichlormethan, voda
- viii) kyselina trifluorooctová
- ix) 2N hydroxid sodný/methanol

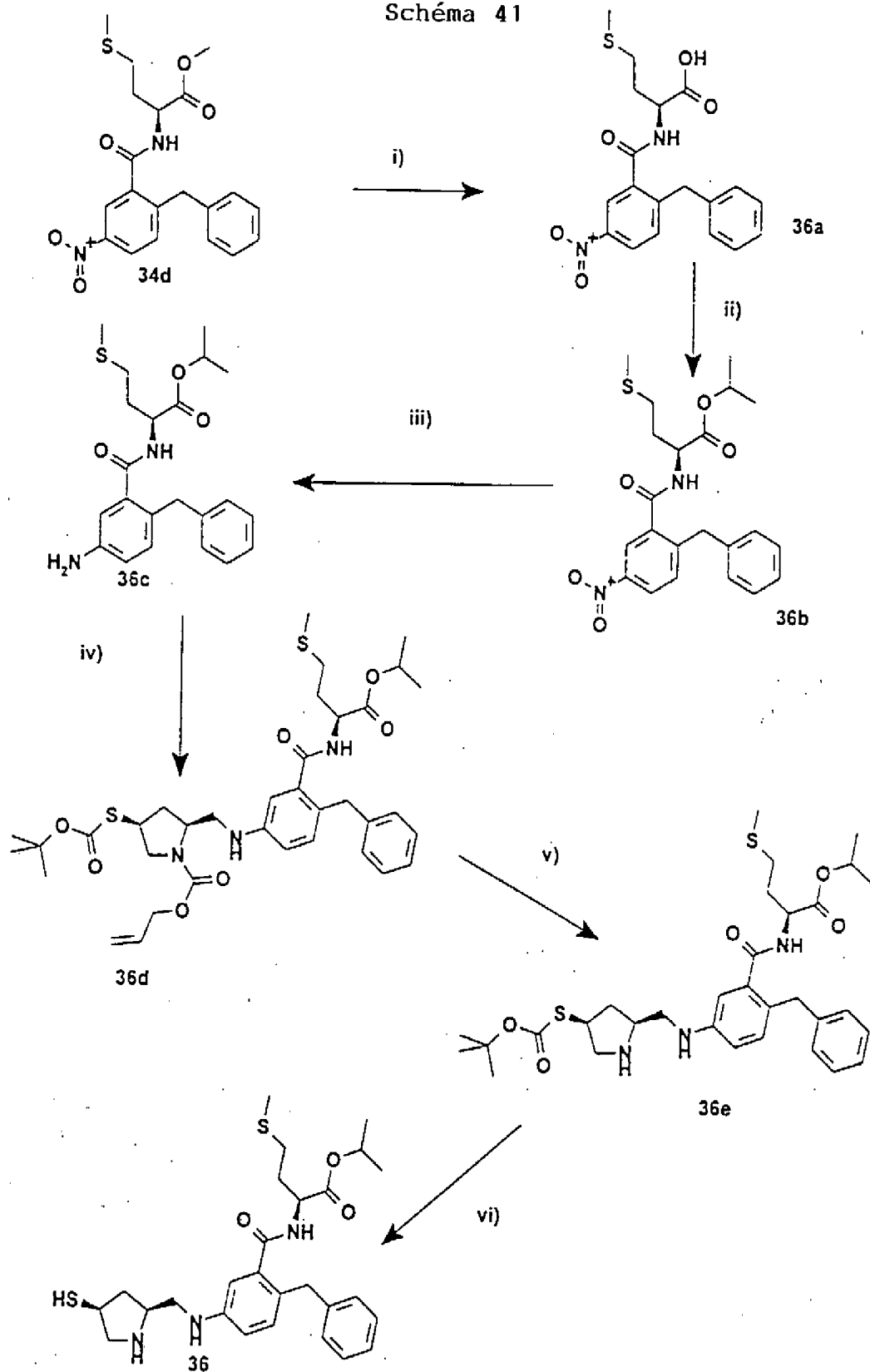
Schéma 40



02.02.98

- i) BzZnBr , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /tetrahydrofuran
- ii) 2N hydroxid sodný/methanol
- iii) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0°C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
 0°C - teplota místnosti
- iv) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /ethylacetát, var pod zpětným chladičem
- v) 22b/methanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10} \text{ m}$
kyselina octová, NaCNBH_3
- vi) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /dichlormethan, voda
- vii) kyselina trifluorooctová
- viii) 2N hydroxid sodný/methanol

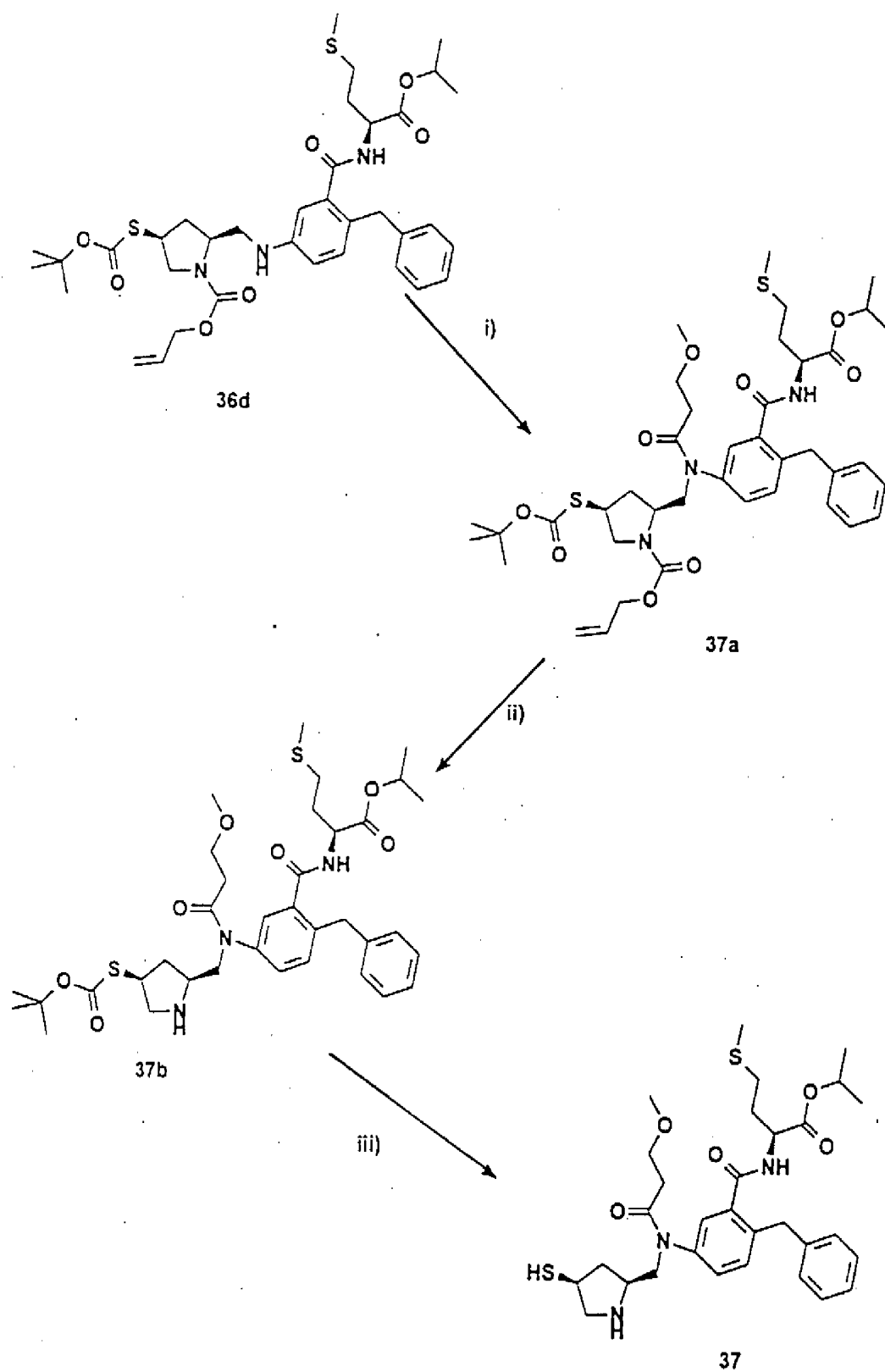
Schéma 41



00.02.98

- i) 2N hydroxid sodný/methanol
- ii) SO_2Cl_2 /isopropanol, var pod zpětným chladičem
- iii) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /ethylacetát, var pod zpětným chladičem
- iv) 22b/isopropanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10}$ m
kyselina octová, NaCNBH_3
- v) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, n-Bu₃SnH/dichlormethan, voda
- vi) kyselina trifluorooctová

Schéma 42

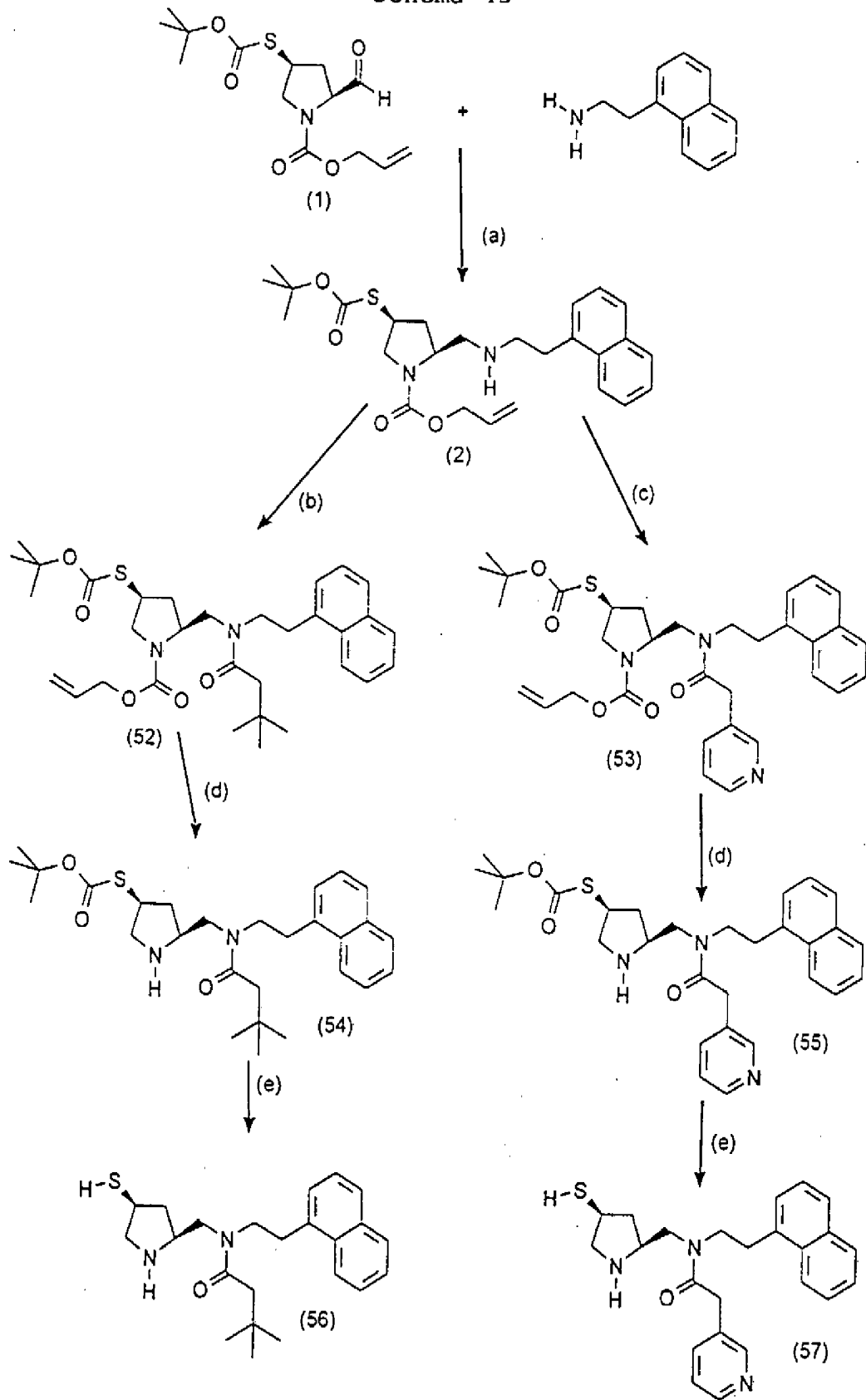


i) $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, EEDQ/dichlormethan

ii) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /dichlormethan, voda

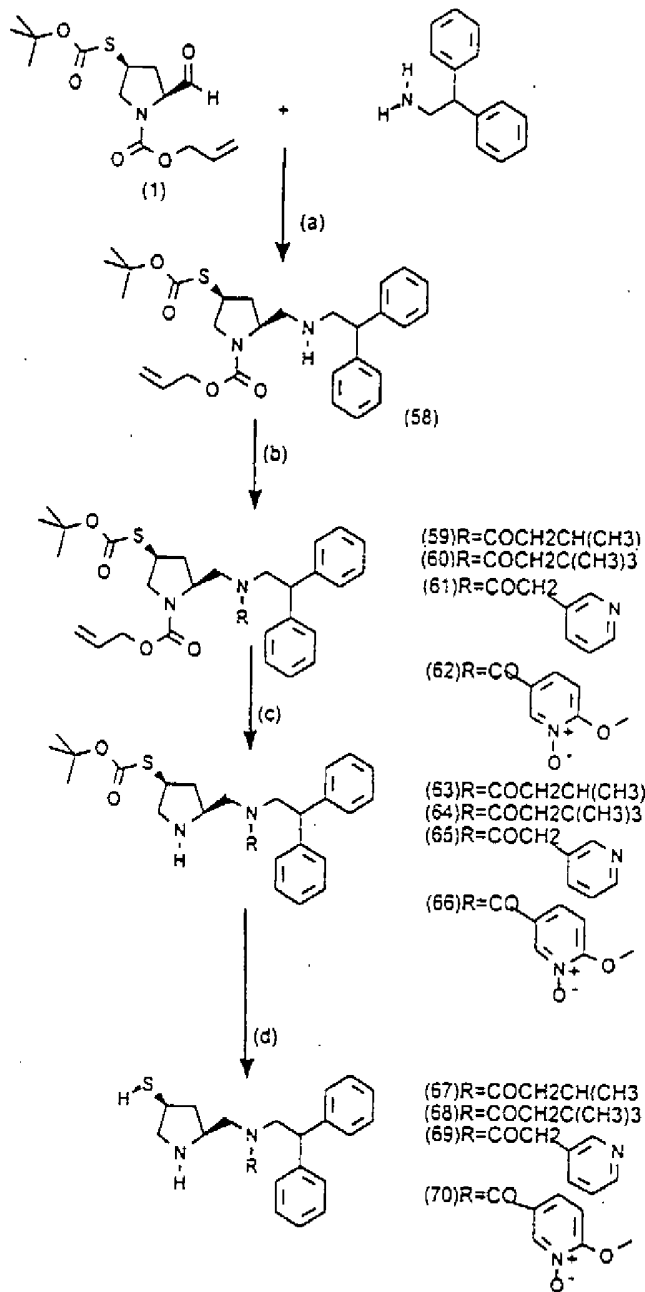
iii) kyselina trifluorooctová

Schéma 43



Pokračování schématu 43

- (a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxymorfolin/
/dichlormethan/-20° C
- (b) terc.butylacetylchlorid/triethylamin/dichlormethan/
/teplota místnosti
- (c) 3-pyridyloctová kyselina/EDC/HOBT/N-methylmorpholin/
/dichlormethan/0° C - teplota místnosti
- (d) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)palladium(0)chlorid/
dichlormethan
- (e) kyselina trifluoroctová/teplota místnosti



Pokračování schématu 43

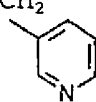
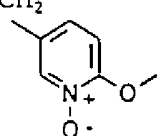
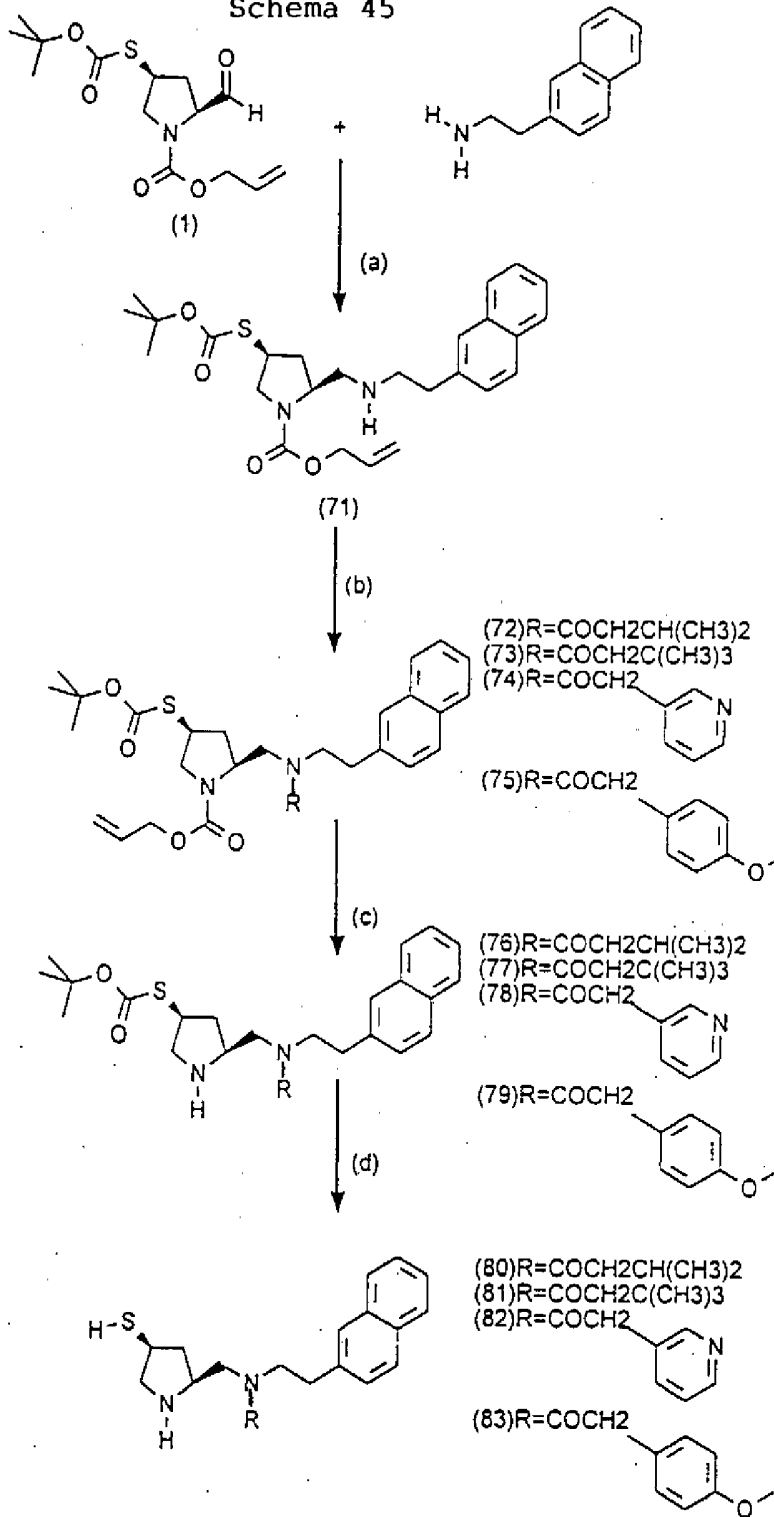
- (a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxymorohydrid/
/dichlormethan/-20° C
- (b) R = $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, isovalerylchlorid/triethyl-
amin/dichlormethan/teplota místnosti
- R = $\text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, terc.butylacetylchlorid/dichlormet-
han/triethylamin/teplota místnosti
- R = COCH_2  3-pyridylacetová kyselina/EDC/HOBT/
/N-methylmorpholin/dichlormethan
- R = COCH_2  6-methoxy-1-oxonikotinová kyselina/
/EDC/HOBT/N-methylmorpholin/dichlor-
methan
- (c) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)palladium(0) chlo-
rid/dichlormethan
- (e) kyselina trifluoroctová/teplota místnosti

Schéma 45



Pokračování schématu 45

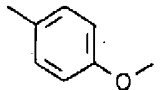
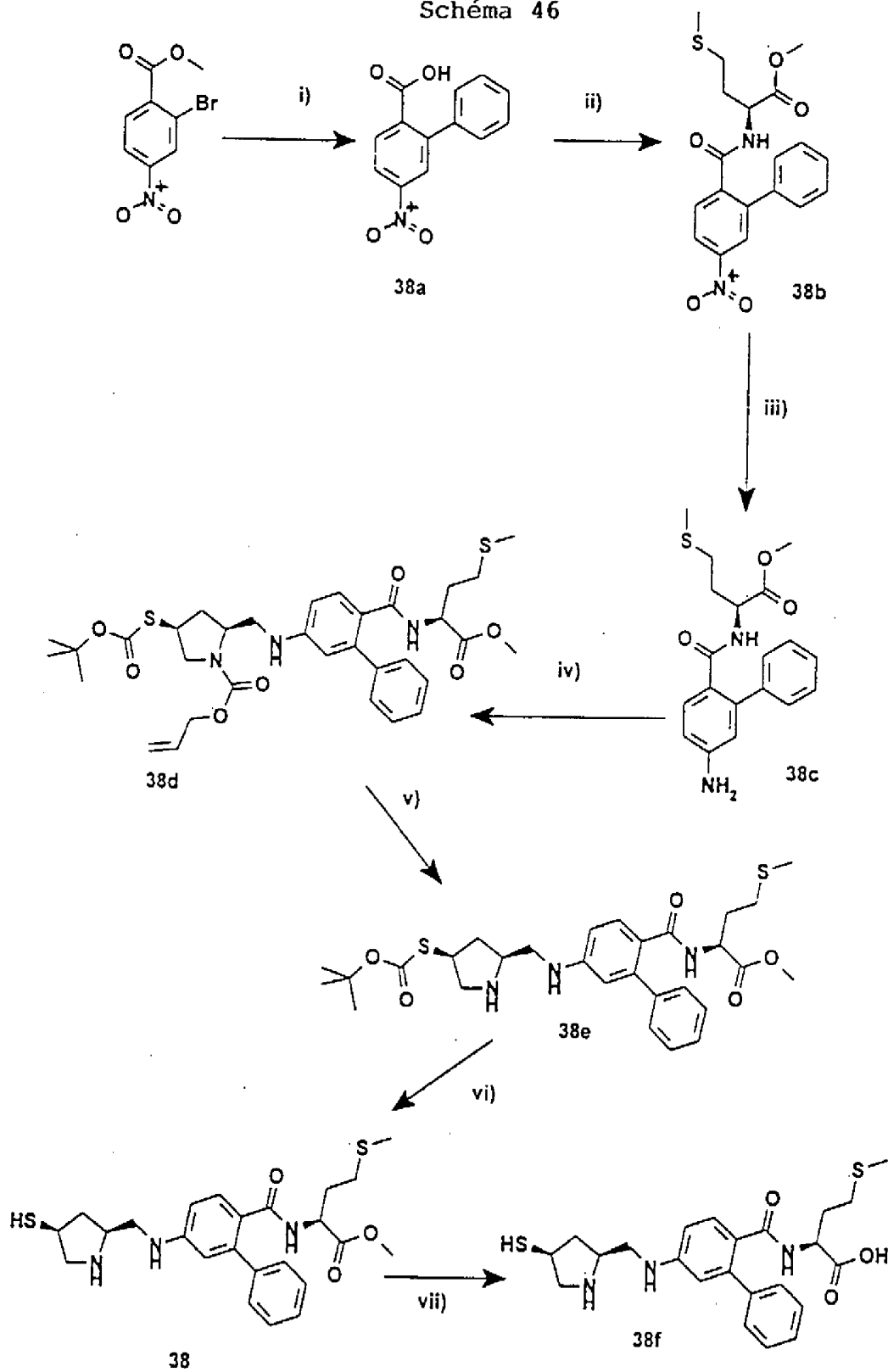
- (a) molekulové síto $4 \cdot 10^{-10}$ m/natriumtriacetoxýborohydrid/
/dichlormethan/-20° C
- (b) R = $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, isovalerylchlorid/triethyl-
amin/dichlormethan/teplota místnosti
- R = $\text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, terc.butylacetylchlorid/dichlormet-
han/triethylamin/teplota místnosti
- R = COCH_2  3-pyridyloctová kyselina/EDC/HOBT/
/N-methylmorfolin/dichlormethan
- R = COCH_2  4-methoxyfenyloctová kyselina/
/EDC/HOBT/N-methylmorfolin/dichlor-
methan
- (c) tributylcínhydrid/bis(trifenylfosfin)palladium(0) chlo-
rid/dichlormethan
- (e) kyselina trifluorooctová/teplota místnosti

Schéma 46

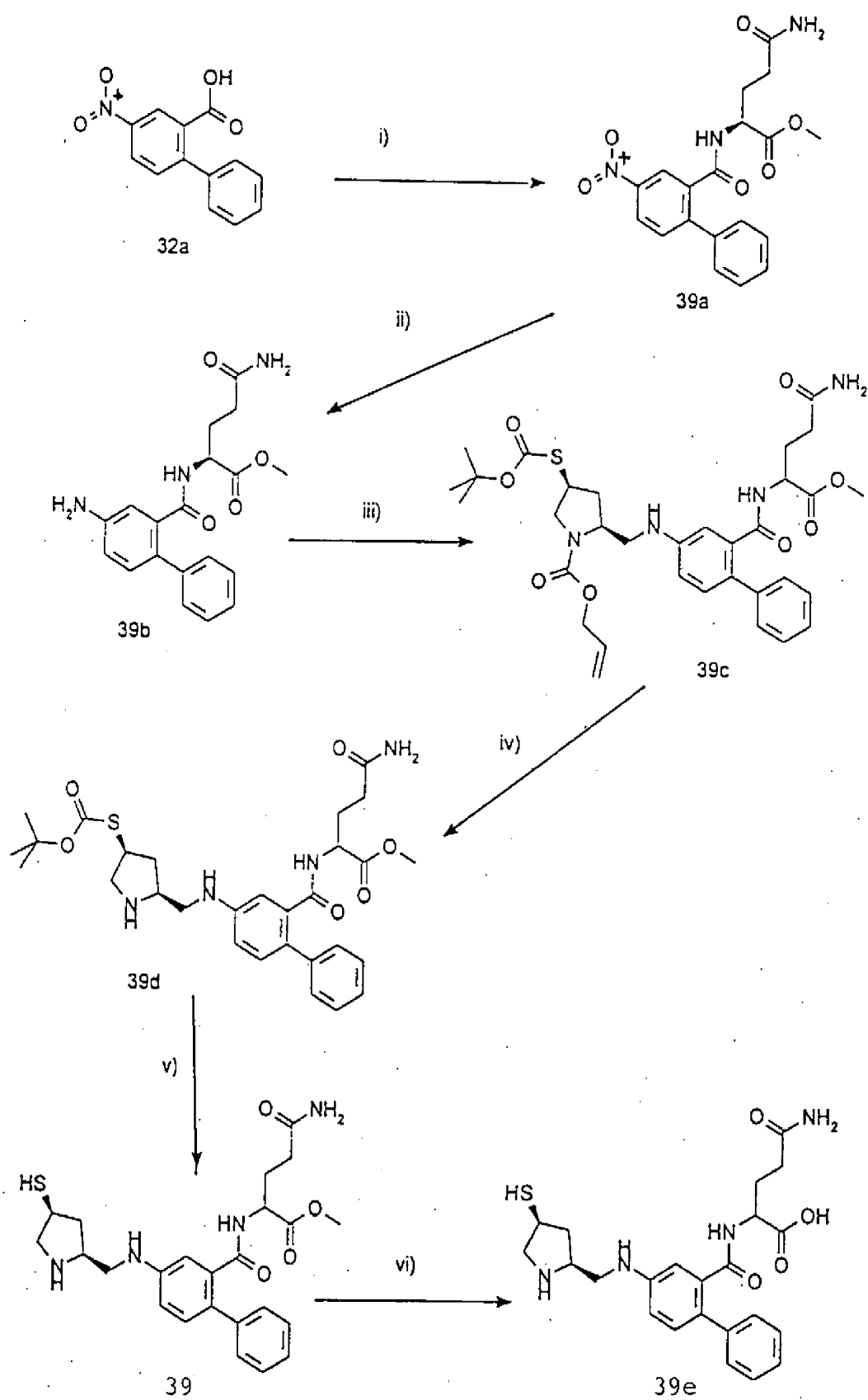


02.02.98

Pokračování schématu 46

- i) PhB(OH)_2 , $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}^0/\text{DME}$, vodný hydrogenuhlíčitan sodný, var pod zpětným chladičem
- ii) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0°C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
 0°C - teplota místnosti
- iii) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /ethylacetát, var pod zpětným chladičem
- iv) **22b**/methanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10}\text{ m}$
kyselina octová, NaCNBH_3
- v) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ /dichlormethan, voda
- vi) kyselina trifluoroctová
- vii) 2N hydroxid sodný/methanol

Schéma 47



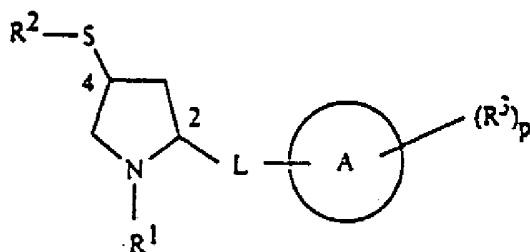
02.02.98

- i) EDC, HOBT/dimethylformamid, 0° C
NMM, hydrochlorid methylesteru L-methioninu,
0° C - teplota místnosti
- ii) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /ethylacetát, var pod zpětným chladičem
- iii) 22b/methanol, molekulové síto $3 \cdot 10^{-10}$ m
kyselina octová, NaCNBH_3
- iv) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, n-Bu₃SnH/dichlormethan, voda
- v) kyselina trifluorooctová
- vi) 2N hydroxid sodný/methanol

UDr. Jarmila Truplová

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje jako inhibitor farnesylování Ras sloučeninu
obecného vzorce I



Vzorec I

kde

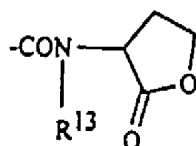
R^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylfenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu, případně mono nebo disubstituovanou na fenylové skupině substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, OH, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylo, thiolovou skupinu, alkylsulfanylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a sulfonamidovou skupinu; -CO-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -CO-O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -CO-O-alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu; -CO-O-(CH₂)_n-fenylovou skupinu, případně substituovanou na

fenylu jak je definováno pro substituci na fenylu v R^1 = alkylenfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu shora a $n = 4$; skupinu -alkylen- CONR^4R^5 se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu, kde R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a skupinu -alkylen- COOR^6 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^6 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylen-fenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu, případně substituovanou na fenylové skupině jak je definováno pro substituci na fenylu v R^1 = alkylenfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu v tomto nároku 1; -COalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu a -COOalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu;

R^3 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; OH; CN; CF_3 ; NO_2 ; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu -alkylen- R^7 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^7 je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až desetičlenný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující až do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S a kterýkoliv arylový kruh v R^7 je případně substituován jak je definováno pro substituci na fenylové skupině v R^1 = -alkylen-fenyl shora s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu v nároku 1; R_7 ; alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; halogen; skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^8$, kde $n = 0$ až 3 a R^8 znamená H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu - $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu, případně substituovanou jak je definováno pro tuto skupinu pro R^1 v tomto nároku 1; skupinu - $\text{CON}(\text{R}^{11})\text{OR}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} nezávisle znamenají H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy

uhlíku a alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu obecného vzorce II, $-\text{CONR}^{13}-\text{CHR}^{14}-\text{COOR}^{17}$, kde R^{13} znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{17} znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^{14} je vybrán ze souboru, který zahrnuje postranní řetězec lipofilní aminokyseliny, karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, N-(monoalkyl)karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech a N-(di-alkyl)karbamoylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, přičemž skupina obecného vzorce II má L nebo D konfiguraci na chirálním alfa uhlíku v odpovídající aminokyselině; lakton obecného vzorce



alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou na atomu uhlíku skupinou $=\text{N}-\text{OH}$; skupinu obecného vzorce $-\text{X}-\text{R}^{15}$, kde X je vybrán ze souboru, který zahrnuje O, CO, CH_2 , S, SO, SO_2 a R^{15} je vybrán ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující do pěti heteroatomů, vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S a kterýkoliv arylový kruh v R^{15} je případně substituován jak je definováno pro fenylovou skupinu v R^1 = skupina alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu v tomto nároku 1;

p znamená 0 až 3, přičemž hodnoty R^3 mohou být stejné nebo různé;

L znamená vazebnou část vybranou z následujících skupin psaných ve vzorci obecného vzorce I zleva do prava:

skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{16}$, kde R^{16} je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu alkylen-Z s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, skupinu

-CO-alkylen-Z s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyleny, skupinu -CO-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, skupinu -COZ, kde Z je vybrán ze souboru, který zahrnuje -O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahující do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S a kterýkoliv arylový kruh v R^{16} je případně substituován jak je definováno pro fenylovou skupinu v R^1 = -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkyleny v tomto nároku 1; skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{18}-$, kde R^{18} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2\text{S}-$; skupinu $-\text{CH}_2\text{O}-$; skupinu $-\text{CH}_2-\text{CHR}^{19}-$, kde R^{19} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}=\text{CR}^{20}-$, kde R^{20} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{21}-\text{T}-$, kde R^{21} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{22} , kde R^{22} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{NR}^{23}-\text{SO}_2-$, kde R^{23} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-\text{CH}_2-\text{NR}^{24}-\text{CO}-\text{T}-$, kde R^{24} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 0 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{29} , kde R^{29} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} jinou než H; skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{25}-\text{T}-$, kde R^{25} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{26} , kde R^{26} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{S}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{27} , kde R^{27} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{O}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{28} , kde R^{28} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu,

02.02.98

naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahující do 5 heteroatomů vybraných nezávisle ze souboru, který zahrnuje O, N a S, nebo jejich -S-S-dimer, když $R^2 = H$, nebo jejich N-oxid nebo enantiomer, diastereoisomer, farmaceuticky přijatelná sůl, prekurzor léčiv nebo solvát, společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, kde R^1 vybrán ze souboru, který zahrnuje H; skupinu $-CO-O-(CH_2)_n$ fenylen, případně substituovanou na fenylu jak je definováno pro $R^1 =$ -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu v nároku 1 a $n = 0$ až 4; skupinu $-CO-O$ -alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu; skupinu $-CO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; skupinu -alkylen- $CONR^4R^5$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 2, kde R^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H a skupinu $-CO$ -alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu.

4. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde L je vybrán ze souboru, který zahrnuje skupinu $-CH_2-NR^{18}$ - a skupinu $-CH_2NR^{21}-T$.

5. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridylovou skupinu a thienylovou skupinu.

6. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde jsou kombinace R^3 a p vybrány ze souboru, který zahrnuje:

i) R^3 je vybrán ze skupiny obecného vzorce II; skupiny -alkyl R^7 s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; skupiny $-O-R^7$ a sku-

piny R^7 a p znamená 1 až 3 s tím, že jedna z hodnot skupin R^3 je skupina obecného vzorce II;

ii) $p = 0$ s tím, že A je naftyl a L je skupina $-CH_2NR_{21}-T$;

iii) $p = 1$ s tím, že R^3 je skupina obecného vzorce II a A je naftyl.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, kde R^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylen-fenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu, případně mono nebo disubstituovanou na fenylové skupině substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, OH, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiolovou skupinu, alkylthiovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a sulfonamidovou skupinu; $-CO-$ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; $-CO-O-$ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; $-CO-O-$ alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu; $-CO-O-CH_2-$ fenylovou skupinu, případně mono nebo disubstituovanou na fenylu substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, OH, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, di-alkylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, thiolovou skupinu, alkylthiolovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu

02.02.98

nu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylo, alkylthionovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, sulfonamidovou skupinu; skupinu -alkylen-CONR⁴R⁵ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a skupinu -alkylen-COOR⁶ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R⁶ je vybrán ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R² je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkylen-fenylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu; -COalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylo a -COOalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylo;

R³ je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; OH; CN; CF₃; NO₂; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu -alkylen-R⁷ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde R⁷ je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující až do 3 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S; alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; halogen; skupinu -(CH₂)_nCOOR⁸, kde n = 0 až 3 a R⁸ znamená H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu -CONR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ jsou nezávisle vybrány ze souboru, který zahrnuje H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu -O-alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupinu -CON(R¹¹)OR¹², kde R¹¹ a R¹² nezávisle znamenají H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku; skupinu obecného vzorece II, -CONR¹³-CHR¹⁴-COOR¹⁷, kde R¹³ znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R¹⁷ znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R¹⁴ je vybrán ze souboru, který zahrnuje postranní řetězec lipofilní aminokyseliny s L nebo D konfigurací na chirálním alfa uhlíku v odpovídající volné



aminokyselině; alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku monosubstituovanou na atomu uhlíku skupinou $=N-OH$; skupinu $-SO-$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu $-SO_2$ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; skupinu obecného vzorce $-X-R^{15}$, kde X je vybrán ze souboru, který zahrnuje CO , CH_2 , S , SO , SO_2 a R^{15} je vybrán ze souboru, který zahrnuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh obsahující do 3 heteroatomů, vybraných ze souboru, který zahrnuje O , N a S ;

p znamená 0 až 3, přičemž hodnoty R^3 mohou být stejné nebo různé;

L znamená vazebnou část vybranou z následujících skupin psaných ve vzorci obecného vzorce I zleva do prava:

skupinu $-CO-NR^{16}$, kde R^{16} je vybrán ze souboru, který zahrnuje H , alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu alkylen- Z s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylenu, kde Z je vybrán ze souboru, který zahrnuje $-O-$ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahující do 3 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O , N a S ; skupinu $-CH_2-NR^{18}-$, kde R^{18} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH_2S-$; skupinu $-CH_2O-$; skupinu $-CH_2-CHR^{19}-$, kde R^{19} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH=CR^{20}-$, kde R^{20} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH_2NR^{21}-T-$, kde R^{21} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{22} , kde R^{22} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H , s tím, že alespoň jeden z R^{21} a R^{22} je H ; skupinu $-CH_2NR^{23}-SO_2-$, kde R^{23} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} ; skupinu $-CH_2-NR^{24}-CO-T-$, kde R^{24} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená 0 až 4 a T je případně monosubstituován s R^{29} , kde R^{29} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H a s tím,



že alespoň jeden z R^{24} a R^{29} je H; skupinu $-\text{CO}-\text{NR}^{25}-\text{T}-$, kde R^{25} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituovaný s R^{26} , kde R^{26} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H s tím, že alespoň jeden z R^{24} a R^{25} je H; skupinu $-\text{CH}_2\text{S}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituovaný s R^{27} , kde R^{27} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H; skupinu $-\text{CH}_2\text{O}-\text{T}-$, kde T znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 4 a T je případně monosubstituovaný s R^{28} , kde R^{28} znamená kteroukoliv hodnotu definovanou pro R^{16} , jinou než H;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný monocyklický nebo bicyklický heteroarylový kruh, obsahujících 3 nebo 5 heteroatomů v případě monocyklických respektive bicyklických kruhů, vybraných nezávisle ze souboru, který zahrnuje O, N a S, nebo jejich -S-S-dimer, když $R^2 = \text{H}$.

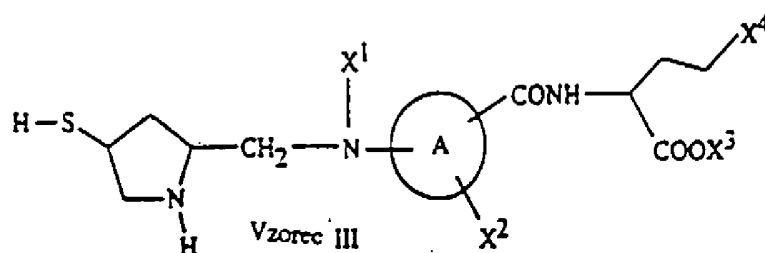
8. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 nebo nároku 14, který je ve formě tablety.

9. Sloučenina jak je nárokována v kterékoliv sloučenině nároků 11 až 13 nebo sloučenina definovaná v kterémkoliv farmaceutickém prostředku nároku 1 až 7 pro použití jako léčivo.

10. Sloučenina jak je nárokována v kterékoliv sloučenině nároků 11 až 13 nebo sloučenina definovaná v kterémkoliv farmaceutickém prostředku nároku 1 až 7 pro použití pro přípravu léčiva pro léčení nemoci způsobené farnesylováním Ras.

11. Sloučenina z kterékoliv následující třídy i), ii) nebo iii):

třída i)



kde X^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; hydroxyalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; alkoxyalkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, pěti až deseti-členný heterocyklický kruh mající do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

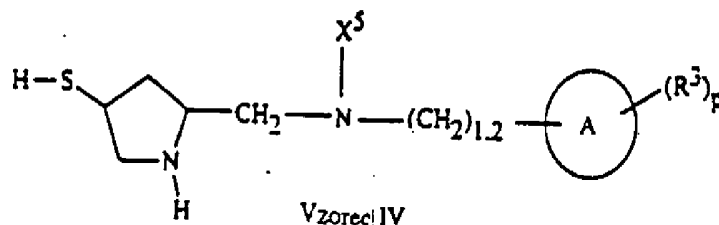
X^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; fenylovou skupinu; fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; pěti až šesti-členný heteroarylový kruh obsahující do 3 heteroatomů, vybraný ze souboru, který zahrnuje O, N a S, případně vázaný k A alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku; a X^2 je případně substituován na kterémkoliv kruhu jak je definováno pro fenylovou skupinu v $R^1 =$ -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu v nároku 1;

X^3 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

X^4 je vybrán ze souboru, který zahrnuje alkylsulfanylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; karbamoylovou skupinu; N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu; N-(di-alkyl)karbamo-

ylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu a hydroxylovou skupinu nebo její alkylether s 1 až 4 atomy uhlíku;

třída ii)

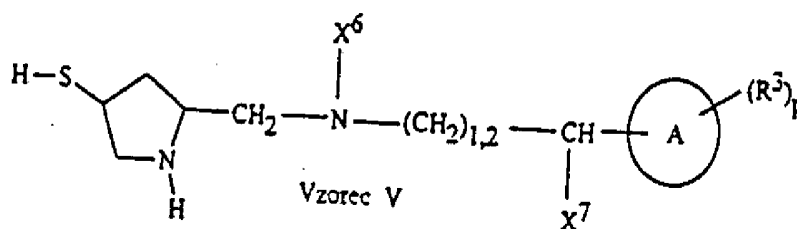


kde

X^5 je vybrán ze souboru, který zahrnuje -CO-alkyl-fenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu; -CO-alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; -CO-alkyl-heteroarylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, kde heteroaryl je pěti až deset-členný heteroarylový kruh obsahující do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S a fenyl nebo heteroaryl je případně substituován jak je definováno pro fenyl v R^1 = -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu; alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje naftylovou skupinu nebo deseti-členný heterocyklický kruh obsahující do 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

třída iii)





kde

X^6 má jakoukoliv hodnotu definovanou pro X^4 ve třídě ii) shora;

X^7 je fenylová skupina případně substituovaná jak je definováno pro fenyl v $R^1 =$ -alkylen-fenyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylenu;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo pěti až deseti-členný heterocyklický kruh, obsahující až 5 heteroatomů vybraných ze souboru, který zahrnuje O, N a S;

R^3 a p mají význam uvedený v nároku 1;

nebo jejich N-oxid, farmaceuticky přijatelná sůl, prekurzor léčiv nebo solvát.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde

ve sloučeninách třídy i)

X^1 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H a alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu;

X^2 je vybrán ze souboru, který zahrnuje H; fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu;

X^4 znamená alkylsulfanylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

A je vybrán ze souboru, který zahrnuje fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu;

ve sloučeninách třídy ii)

p je 0

ve sloučeninách třídy iii)

X^7 je fenyl;

A je fenyl;

p je 0.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl, kterou je:

methylester (2S)-2-{2-benzyl-5-[[[2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]amino]benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-{2-benzyl-5-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]-amino}benzoylamino}-4-methylsulfanylbutanová kyselina;
methylester (2S)-2-({2-fenyl-5-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]amino}fenylkarbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-({2-fenyl-5-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]-amino}fenylkarbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanová kyselina;
methylester (2S)-2-({3-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]amino}naftalen-1-karbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-({3-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]amino}naftalen-1-karbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanová kyselina;
methylester (2S)-2-({3-fenyl-5-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]amino}fenylkarbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanové kyseliny;

(2S)-2-({3-fenyl-5-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]-amino}fenylkarbonyl)amino)-4-methylsulfanylbutanová kyselina;
(2S,4S)-2-[(N-(4-methoxybenzyl)-N-(naftalen-1-ylmethyl)amino)-methyl]pyrrolidin-4-thiol;

N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]pentanamid;

N-(naftalen-1-ylmethyl)-N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]-2-(pyridin-3-yl)acetamid;

N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl]-3-methyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramid;

N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-N-(2-naftalen-1-ylethyl)-2-pyridin-3-ylacetamid;

(2S,4S)-2-[(3-methoxypropyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)amino]-methyl}pyrrolidin-4-thiol;

N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-N-(2-naftalen-2-ylethyl)acetamid;

(2S,4S)-2-[(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-(2-naftalen-1-ylethyl)-amino]methyl}pyrrolidin-4-thiol;

N-(2,2-difenylethyl)-N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3-methylbutyramid;

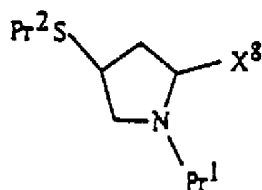
N-[(2S,4S)-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-N-

00.00.98

(2-naftalen-2-ylethyl)butyramid;
 N-(2,2-difenylethyl)-N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethylbutyramid;
 (2S)-2-{3-[[([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-(3-methoxypropyl)amino]benzoylamino]-4-methylsulfanylbutanová kyselina;
 N-([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-N-(2-naftalen-1-ylethyl)butyramid;
 (2S)-4-karbamoyl-2-({2-fenyl-5-[[([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)butanová kyselina a methylester (2S)-4-karbamoyl-2-({2-fenyl-5-[[([2S,4S]-4-sulfanylpyrrolidin-2-ylmethyl)amino]fenylkarbonyl}amino)butanové kyseliny.

14. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu jak je definována v kterémkoliv z nároků 11 až 13 společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

15. Způsob přípravy sloučenin tříd i), ii) nebo iii) jak je definováno v nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se odstraní chránicí skupina sloučeniny obecného vzorce VI



Vzorec: VI

kde X^8 znamená pravostranou část sloučenin třídy i), ii) nebo iii) jak je definováno v nároku 11, Pr^1 znamená H nebo chránicí skupinu aminoskupiny, Pr^2 znamená H nebo chránicí skupinu thioskupiny a kterákoliv z funkčních skupin v X^8 je případně chráněna s tím, že je přítomna alespoň jedna chránicí skupina a případně, je-li to žádoucí, získaný produkt se převede ve farmaceuticky přijatelnou sůl.

JUDr. Jarmila Topolová