

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1717

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.2000 24.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0004811 2001/0112592**

(33) Země priority: **SE GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/05554**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/050051**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 281/10

C 07 D 417/12

A 61 K 31/554

A 61 K 31/675

A 61 K 38/05

A 61 K 38/06

A 61 P 3/06

//(C 07 K 5/065, C 07 K 5/087, C 07 F 9/6536)

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Starke Ingemar, Molndal, SE;
Dahlstrom Mikael, Molndal, SE;
Blomberg David, Molndal, SE;

(74) Zástupce:

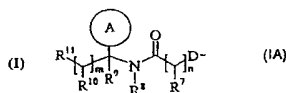
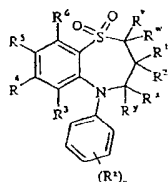
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**1,5-Benzothiazepiny a jejich použití jako
antihyperlipidemika**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, solvátů takových solí a jejich proléčiv, a jejich použití jako inhibitory transportního systému žlučových kyselin (IBAT) pro léčbu hyperlipidemie. Rovněž jsou popsány způsoby jejich přípravy a farmaceutické prostředky, které je obsahují.



1,5-Benzothiazepiny a jejich použití jako antihyperlipidemika

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká benzothiazepinových derivátů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, solvátů takových solí a jejich proléčiv. Tyto benzothiazepiny vykazují inhibiční účinek na transportní systém žlučových kyselin v ileu (IBAT) a proto jsou cenné při léčbě chorob spojených s hyperlipidemickými stavy a jsou užitečné při léčbě teplokrevných živočichů, jako je člověk. Vynález se dále týká postupu přípravy uvedených benzothiazepinových derivátů, farmaceutických prostředků které je obsahují a výroby léčiv určených k inhibici IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Dosavadní stav techniky

Je dobře známo, že hyperlipidemické stavy spojené se zvýšenými koncentracemi celkového cholesterolu a cholesterolu lipoproteinu s nízkou hustotou (LDL cholesterolu) jsou hlavními rizikovými faktory pro kardiovaskulární aterosklerotické onemocnění (například „Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View“ Assman G., Carmena R., Cullen P a kol.; Circulation 1999, 100, 1930-1938 a „Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association“ Grundy S., Benjamin I., Burke G. a kol.; Circulation, 1999, 100, 1134-46). Interference s cirkulací žlučových kyselin v lumenu střevního traktu se ukázala jako faktor, redukující hladinu cholesterolu. K dřívějším terapiím pro snížení koncentrace cholesterolu patřilo například léčení podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy, výhodně statinů, jako je simvastatin a fluvastatin nebo látek vázajících žlučové kyseliny, jako jsou

pryskyřice. Často užívanými látkami vázajícími žlučové kyseliny jsou například cholestyramin a cholestipol. Jedna z terapií navrhaných v nedávné době („Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era“ Angelin B., Eriksson M., Rudling M; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) se týká podávání látek které mají inhibiční účinek na transportní systém žlučových kyselin v ileu (IBAT).

Reabsorpce žlučových kyselin z gastrointestinálního traktu je normální fyziologický proces, který probíhá zejména v ileu, a sice aktivním transportním mechanismem, který se nazývá transportní systém žlučových kyselin v ileu (IBAT). Inhibitory IBAT mohou být použity k léčení hypercholesterolemie (viz například „Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties“, Biochemica et Biophysica Acta 1210, 1994, 255-287). Takže vhodné sloučeniny mající IBAT inhibující aktivitu jsou také užitečné pro léčení hyperlipidemie. Sloučeniny vykazující takovou IBAT inhibiční aktivitu byly popsány, viz například sloučeniny popsané ve WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 97/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906 a EP 0 864 582.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu se týká použití sloučenin podle vynálezu při léčbě dyslipidemických stavů a chorob jako je hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperbetalipoproteinemie (vysoký LDL), hyperprebetalipoproteinemie (vysoký VLDL), hyperchylomicronemie, hypolipoproteinemie, hypercholesterolemie, hyperlipoproteinemie a hypoalfalipoproteinemie (nízký HDL). Dále se očekává, že tyto sloučeniny budou užitečné pro prevenci a léčbu různých klinických stavů, jako je ateroskleróza, arterioskleróza, arytmie, hypertrombo-

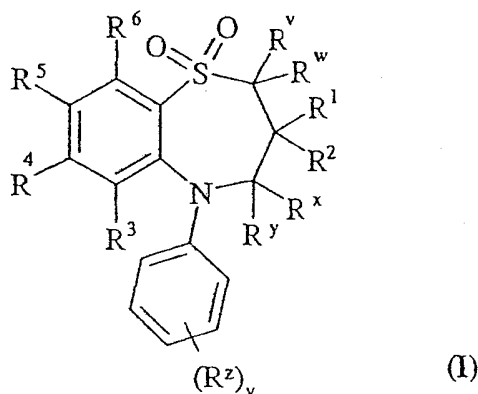
tické stavy, vaskulární dysfunkce, endotheliální dysfunkce, srdeční selhání, koronární srdeční nemoci, kardiovaskulární nemoci, infarkt myokardu, srdeční angína, periferní vaskulární nemoci, zánět kardiovaskulární tkáně, jako srdce, chlopně, vaskulatury, artérií a vén, aneurismus, stenózy, restenózy, vaskulární pláty, vaskulární tukové proužky, leukocyty, monocyty a/nebo makrofágové infiltráty, tloušťnutí, hubnutí, infekce a chirurgická traumata a vaskulární trombózy, mrtvice a dočasné ischemické napadení.

Předkládaný vynález je založen na zjištění, že určité benzothiazepinové sloučeniny překvapivě inhibují IBAT. Očekává se, že takové vlastnosti budou cenné při léčbě chorobných stavů spojených s hyperlipidemickými stavy.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce

I:



kde:

R^v a R^w jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

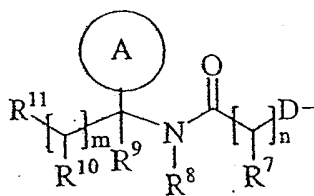
R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^x a R^y jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo jedna ze skupin R^x a R^y je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a druhá je hydroxyskupina nebo alkoxy-skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^z je vybrané z atomu halogenu, nitroskupiny, kyano- skupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karb- amoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N- alkylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkyl- ová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂carb- amoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahují- cí 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině, alkoxykarbo- nylaminové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině, ureidové skupiny, N'-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, N-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, N',N'-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂ureidové skupiny, N'-alkyl-N-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině, N',N'-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂-N-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině, N- alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny;

v je 0 až 5;

jedna ze skupin R^4 a R^5 je skupina obecného vzorce Ia:



(IA)

R^3 a R^6 a další z R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde skupiny R^3 a R^6 a ostatní ze skupin R^4 a R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ;

D je skupina -O-, -N(R^3)-, -S(O)_b- nebo -CH(R^3)-; kde R^3 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a b je 0 až 2;

Kruh A je arylová nebo heteroarylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ;

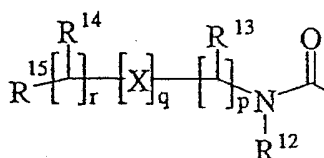
R^7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde R^7 je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{18} ;

R^8 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^9 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R^{10} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{19} ;

R^{11} je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, tetrazolylová skupina, skupina $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ nebo $-P(O)(OR^c)(R^d)$, kde R^c a R^d jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R^{11} je skupina obecného vzorce IB:



(IB)

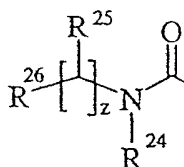
kde

X je skupina $-N(R^q)-$, $-N(R^q)C(O)-$, $-O-$ a $-S(O)-$; kde a je 0 až 2 a R^q je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{12} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové skupiny nebo R^{23} ; kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina může být nezávisle případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, tetrazolylová skupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC:



(IC)

kde:

R^{24} se vybere z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{25} se vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové skupiny nebo skupiny R^{27} ; kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina může být nezávisle případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{28} ;

R^{26} se vybere z karboxyskupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, fosfonoskupiny, tetrazolylové skupiny, skupiny $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ nebo $-P(O)(OR^g)(R^h)$, kde R^g a R^h jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

p je 0 až 3; kde hodnoty R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1;

r je 0 až 3; kde hodnoty R^{14} mohou být stejné nebo různé;

m je 0 až 2; kde hodnoty R^{10} mohou být stejné nebo různé;

n je 1 až 3; kde hodnoty R^7 mohou být stejné nebo různé;

z je 0 až 3; kde hodnoty R^{15} mohou být stejné nebo různé;

R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy

uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylamino- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbo- nylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde R¹⁶, R¹⁷ a R¹⁸ mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R²¹;

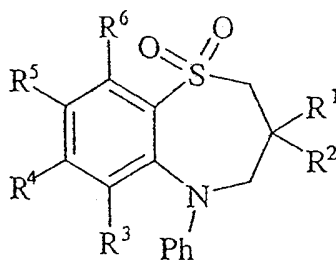
R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ a R²⁸ jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, amino- skupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptosku- piny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoyl- aminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarb- amoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2,

alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové skupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, amidinoskupiny, fosfonoskupiny, skupiny -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) nebo -P(O)(OR^a)(R^b), kde R^a a R^b jsou nezávisle vybrané z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ a R²⁸ mohou být nezávisle substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R²²;

R²¹ a R²² jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, trifluormethylové skupiny, trifluormethoxyskupiny, methylové skupiny, ethylové skupiny, methoxyskupiny, ethoxyskupiny, vinylové skupiny, allylové skupiny, ethynylové skupiny, methoxykarbonylové skupiny, formylové skupiny, acetylové skupiny, formamidové skupiny, acetylaminové skupiny, acetoxyskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny, N-methylkarbamoylové skupiny, N,N-dimethylkarbamoylové skupiny, methylthioskupiny, methylsulfinylové skupiny, mesylové skupiny, N-methylsulfamoylové skupiny a N,N-dimethylsulfamoylové skupiny;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I' :

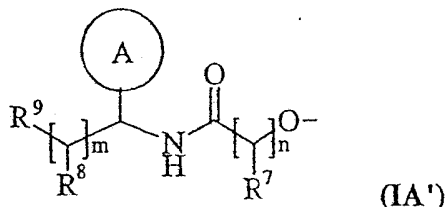


(I')

kde:

R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

jedna ze skupin R^4 a R^5 je skupina obecného vzorce IA':



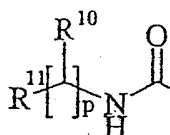
R^3 a R^6 a další z R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a s 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde R^3 a R^6 a ostatní z R^4 a R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{12} ;

Kruh A je arylová nebo heteroarylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{13} ;

R^7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R^7 je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{14} ;

R^8 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R^8 může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybrané z R^{15} ;

R^9 je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ nebo $-P(O)(OR^c)(R^d)$, kde R^c a R^d jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R^9 je skupina obecného vzorce IB' :



(IB')

kde

R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R^{10} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{16} ;

R^{11} je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^f)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

p je 1 až 3; kde hodnoty R^{10} mohou být stejné nebo různé;

m je 0 až 2; kde hodnoty R^9 mohou být stejné nebo různé;

n je 1 až 3; kde hodnoty R^7 mohou být stejné nebo různé;

R^{12} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,

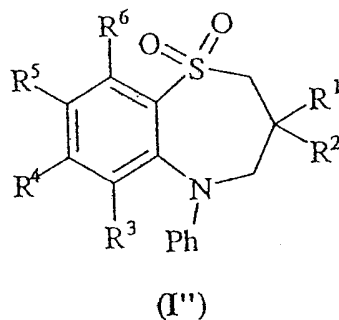
alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-
skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny
obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahu-
jící 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až
4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy
uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylamino-
skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové
skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině,
N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé
alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a
obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxy-
karbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy-
lové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4
atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy
uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde
skupiny R¹², R¹³ a R¹⁴ mohou být případně substituované na atomu
uhlíku jednou nebo více skupinami R¹⁷;

R¹⁵ a R¹⁶ jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu,
nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny,
karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny,
sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy
uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku,
alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-
skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny
obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahu-
jící 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až
4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy
uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylamino-
skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové
skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině,
N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé
alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a s 1
až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny
obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkyl-

sulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině), sulfamoylové skupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, amidinoskupiny, fosfonoskupiny, skupiny $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ nebo $-P(O)(OR^a)(R^b)$, kde R^a a R^b jsou nezávisle vybrané z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^{15} a R^{16} mohou být nezávisle substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{18} ;

R^{17} a R^{18} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, trifluormethylové skupiny, trifluormethoxyskupiny, methylové skupiny, ethylové skupiny, methoxyskupiny, ethoxyskupiny, vinylové skupiny, allylové skupiny, ethynylové skupiny, methoxykarbonylové skupiny, formylové skupiny, acetylové skupiny, formamidové skupiny, acetylaminové skupiny, acetoxyskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny, N-methylkarbamoylové skupiny, N,N-dimethylkarbamoylové skupiny, methylthioskupiny, methylsulfinylové skupiny, mesylové skupiny, N-methylsulfamoylové skupiny a N,N-dimethylsulfamoylové skupiny; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

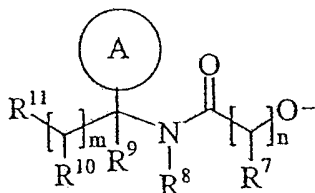
Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I'':



kde

R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

jedna ze skupin R^4 a R^5 je skupina obecného vzorce IA'':



(IA'')

R^3 a R^6 a další ze skupin R^4 a R^5 jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkyl-aminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině) aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině) karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině) sulfamoylové skupiny; kde R^3 a R^6 a ostatní z R^4 a R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ;

Kruh A je arylová nebo heteroarylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ;

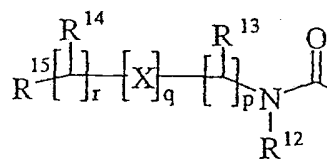
R^7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R^7 je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{18} ;

R^8 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^9 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R^{10} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{19} ;

R^{11} je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ nebo $-P(O)(OR^c)(R^d)$, kde R^c a R^d jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R^{11} je skupina obecného vzorce IB'':



(IB'')

kde

X je skupina $-N(R^q)-$, $-N(R^q)C(O)-$, $-O-$ a $-S(O)_2-$; kde a je 0 až 2 a R^q je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{12} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylové skupiny nebo heterocyklylové skupiny; kde R^{13} a R^{14} mohou být nezávisle

případně substituované jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

p je 1 až 3; kde hodnoty R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1

r je 0 až 3; kde hodnoty R^{14} mohou být stejné nebo různé;

m je 0 až 2; kde hodnoty R^{10} mohou být stejné nebo různé;

n je 1 až 3; kde hodnoty R^7 mohou být stejné nebo různé;

R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylamino- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny $alkylS(O)_a$ obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbo- nylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde skupiny R^{16} , R^{17} a R^{18} mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{21} ;

R^{19} a R^{20} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylamino- skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a s 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkyl- sulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(al- kylvová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové skupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, amidinoskupiny, fosfonoskupiny, skupiny $-\text{P(O)}(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)$, $-\text{P(O)}(\text{OH})(\text{OR}^a)$, $-\text{P(O)}(\text{OH})(\text{R}^a)$ nebo $-\text{P(O)}(\text{OR}^a)(\text{R}^b)$, kde R^a a R^b jsou nezávisle vybrané z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R^{19} a R^{20} mohou být nezávisle substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{18} ;

R^{21} a R^{22} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, trifluormethylové skupiny, trifluormethoxyskupiny, methylové skupiny, ethylové skupiny, methoxyskupiny, ethoxyskupiny, vinylové skupiny, allylové skupiny, ethynylové skupiny, methoxykarbonylové skupiny, formylové skupiny, acetylové

skupiny, formamidové skupiny, acetylaminové skupiny, acetoxyskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny, N-methylkarbamoylové skupiny, N,N-dimethylkarbamoylové skupiny, methylthioskupiny, methylsulfinylové skupiny, mesylové skupiny, N-methylsulfamoylové skupiny a N,N-dimethylsulfamoylové skupiny;
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

V následujících odstavcích popisu a v nárocích, pokud se uvádí sloučenina obecného vzorce I, pak je třeba tuto frázi chápat, že se týká také sloučenin obecného vzorce I' a I''.

Dále odborník pozná, že systém číslování sloučenin obecného vzorce I a I' se liší. Systém číslování, jak se zde používá, se týká sloučenin obecného vzorce I, ale je třeba uvést, že toto ujednání se také aplikuje u odpovídajících sloučenin obecného vzorce I'.

V tomto popise, výraz „alkylová skupina“ zahrnuje alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, ale odkazy na jednotlivé alkylové skupiny, jako je „propylová skupina“ jsou specifické pouze pro verzi s rovným řetězcem. Například „alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ zahrnuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, propylovou skupinu, izopropylovou skupinu a terc-butylovou skupinu. Nicméně, odkazy na jednotlivé alkylové skupiny, jako je „propylová skupina“ jsou specifické pouze pro verzi s přímým řetězcem a odkazy na individuální alkylové skupiny s rozvětveným řetězcem, jako je „izopropylová skupina“, jsou specifické pouze pro verzi s rozvětveným řetězcem. Podobné ujednání platí i pro jiné skupiny, například „fenylalkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině“ budou zahrnovat fenylalkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, benzylovou skupinu, 1-fenylethylovou

skupinu a 2-fenylethylovou skupinu. Výraz „atom halogenu“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Kde jsou případné substituenty vybrány z „jedné nebo více“ skupin, je tuto definici třeba chápat tak, že zahrnuje všechny substituenty, které jsou vybrány z jedné specifikované skupiny nebo že jsou substituenty vybrány ze dvou nebo více specifikovaných skupin.

Výraz „heteroarylová skupina“ znamená zcela nenasycený, monocyklický nebo bicyklický kruh, obsahující 3 až 12 atomů, z nichž je alespoň jeden vybrán z atomu dusíku, atomu síry nebo atomu kyslíku, který může být, pokud není uvedeno jinak, vázán k atomu uhlíku nebo dusíku. Výhodně se výraz „heteroaryl“ týká zcela nenasyceného monocyklického kruhu, obsahujícího 5 nebo 6 atomů nebo bicyklického kruhu, obsahujícího 9 nebo 10 atomů, z nichž alespoň jeden je vybrán z dusíku, síry nebo kyslíku, který může být, pokud není uvedeno jinak, vázaný k atomu uhlíku nebo dusíku. V dalším aspektu se výraz „heteroaryl“ týká zcela nenasyceného, monocyklickému kruhu obsahujícímu 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo bicyklického kruhu obsahujícího 8, 9 nebo 10 atomů, z nichž alespoň jeden je vybrán z dusíku, síry nebo kyslíku, který může být, pokud není uvedeno jinak, vázaný k atomu uhlíku nebo dusíku. Příklady vhodných heteroarylových skupin zahrnují thienyl, izoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, izothiazolyl, triazolyl, pyranyl, indolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl a chinolilyl. Výhodné heteroarylové skupiny jsou thienyl nebo indolyl.

Výraz „arylová skupina“ znamená zcela nenasycený monocyklický nebo bicyklický kruh, obsahující 3 až 12 atomů. Výhodně arylová skupina je monocyklický kruh, obsahující 5 nebo 6 atomů nebo bicyklický kruh, obsahující 9 nebo 10 atomů. Výhodné arylové skupiny jsou fenyl nebo naftyl, zvláště výhodnou arylovou skupinou je fenyl.

Výraz „heterocyklylová skupina“, znamená nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený monocyklický nebo bicyklický kruh obsahující 3 až 12 atomů, z nichž alespoň jeden je vybrán z dusíku, síry nebo kyslíku, který může být, pokud není uvedeno jinak, vázán k uhlíku nebo dusíku, kde $-CH_2-$ skupina může být případně nahrazena skupinou $-C(O)-$ nebo kruhový atom síry může být případně oxidován do formy S-oxidů. Výhodně je „heterocyklylová skupina“ nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený bicyklický kruh obsahující 5 nebo 6 atomů, z nichž alespoň jeden je vybrán z dusíku, síry nebo kyslíku, který může být, pokud není uvedeno jinak, vázán k uhlíku nebo dusíku, kde $-CH_2-$ skupina může být případně nahrazena skupinou $-C(O)-$ nebo kruhový atom síry může být případně oxidován do formy S-oxidů. Příklady vhodných heterocyklylových skupin jsou thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2-benzoxazolinonyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 2-oxazolidinonyl, 5,6-dihydrouracilyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2-azabicyklo[2.2.1]heptyl, 4-thiazolidonyl, morfolino, 2-oxotetrahydrofuranlyl, tetrahydrofuranlyl, 2,3-dihydrobenzofuranlyl, benzothienyl, tetrahydropyranlyl, piperidyl, 1-oxo-1,3-dihydroizoindolyl, piperazinyl, thiomorfolino, 1,1-dioxothiomorfolino, tetrahydropyranlyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thienyl, izoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, izothiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, pyranlyl, indolyl, pyrimidinyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, 4-pyridonyl, chinolyl a 1-izochinolonyl.

„Karbocyklylová skupina“ je nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený monocyklický nebo bicyklický kruh obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, kde skupina $-CH_2-$ může být případně nahrazena skupinou $-C(O)-$. Výhodně je karbocyklylová skupina monocyklický kruh obsahující 5 nebo 6 atomů nebo bicyklický kruh obsahující 9 nebo 10 atomů. Vhodné karbocyklylové skupiny zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, 1-oxocyklopentyl, cyklo-

pentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, fenyl, naftyl, tetralinyl, indanyl nebo 1-oxoindanyl. Zvláštní karbocyklylovou skupinou je cyklopropyl, cyklobutyl, 1-oxo-cyklopentyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, fenyl nebo 1-oxoindanyl.

Příkladem „alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ a „alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ je acetoxyskupina. Příkladem „alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině“ a „alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině“ je methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, n- a terc-butoxykarbonylová skupina. Příkladem „alkoxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ a „alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ je methoxyskupina, ethoxyskupina a propoxyskupina. Příkladem „alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ a „alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ je formamidoskupina, acetamidoskupina a propionylaminoskupina. Příkladem „alkylS(O)_a skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku kde a je 0 až 2“ a „alkylS(O)_a skupiny obsahující 1 až 4 atomů uhlíku kde a je 0 až 2“ je methylthioskupina, ethylthioskupina, methylsulfinylová skupina, ethylsulfinylová skupina, mesylová skupina a ethylsulfonylová skupina. Příkladem „alkanoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ a „alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ je alkanoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, propionylová skupina a acetylová skupina. Příkladem „N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ a „N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ je methylaminoskupina a ethylaminoskupina. Příkladem „N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny“ a „N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny“ je N-methylaminoskupina, di-(N-ethyl)aminoskupina a N-ethyl-N-

methylaminoskupina. Příkladem „alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 atomy uhlíku“ a „alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku“ je vinylová skupina, allylová skupina a 1-propenylová skupina. Příkladem „alkynylové skupiny obsahující 2 až 6 atomy uhlíku“ a „alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku“ je ethynylová skupina, 1-propynylová skupina a 2-propynylová skupina. Příkladem „N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku“ a „N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku“ je N-alkylsulfamoylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, N-(methyl)sulfamoylová skupina a N-(ethyl)sulfamoylová skupina. Příkladem „N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny“ a „N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny“ je N,N-(dimethyl)sulfamoylová skupina a N-(methyl)-N-(ethyl)sulfamoylová skupina. Příkladem „N-(alkyl)karbamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině“ a „N-(alkyl)karbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině“ je methylaminokarbonylová skupina a ethylaminokarbonylová skupina. Příkladem „N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny“ a „N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny“ je dimethylaminokarbonylová skupina a methylethylaminokarbonylová skupina. Příkladem „alkoxykarbonylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině“ je ethoxykarbonylaminová skupina a terc-butoxykarbonylaminová skupina. Příkladem „N'-(alkyl)ureidoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině“ je N'-methylureidoskupina a N'-ethylureidoskupina. Příkladem „N-(alkyl)ureidoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině“ je N-methylureidoskupina a N-ethylureidoskupina. Příkladem „N',N'-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂ureidoskupiny“ je N',N'-

dimethylureidoskupina a N'-methyl-N'-ethylureidoskupina. Příkladem „N'-alkyl-N-alkylureidoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové skupině“ je N'-methyl-N-methylureidoskupina a N'-propyl-N-methylureidoskupina. Příkladem „N',N'-(alkyl)₂-N-(alkyl)ureidoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině“ je N',N'-dimethyl-N-methylureidoskupina a N'-methyl-N'-ethyl-N-propylureidoskupina.

Vhodná farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny podle vynálezu je například kyselá adiční sůl sloučeniny podle vynálezu, která je dostatečně bázická, například kyselá adiční sůl s, například anorganickou kyselinou nebo organickou kyselinou jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina trifluoroctová, kyselina citronová nebo kyselina maleinová. Dále vhodná farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny podle vynálezu, která je dostatečně kyselá je sůl s alkalickým kovem, například sodná sůl nebo draselná sůl, sůl s kovem alkalické zeminy, například vápenatá sůl nebo hořečnatá sůl, amoniová sůl nebo sůl s organickou bází, která poskytuje fyziologicky aktivní kation, například sůl s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl) aminem.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány ve formě proléčiva, které se rozloží v lidském nebo zvířecím těle za získání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady proléčiv zahrnují in vivo hydrolyzovatelné estery a in vivo hydrolyzovatelné amidy sloučeniny obecného vzorce I.

In vivo hydrolyzovatelný ester sloučeniny obecného vzorce I, obsahující karboxyskupinu nebo hydroxyskupinu je například farmaceuticky přijatelný ester, který se hydrolyzuje v lidském nebo zvířecím těle za vzniku mateřské kyseliny nebo alkoholu. Vhodné farmaceuticky přijatelné estery karboxylové kyseliny zahrnují alkokymethylestery obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alokoxyllové skupině, například methoxymethyl, alkanoyloxy-

methylové estery obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, například pivaloyloxymethyl, ftalidylové estery, cykloalkoxykarbonyloxyalkylové estery obsahující 3 až 8 atomů uhlíku v cykloalkylové skupině a 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, například 1-cyklohexylkarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethylestery, například 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; a alkoxykarbonyloxyethylestery obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině, například 1-methoxykarbonyloxyethyl a mohou se nacházet v kterékoli karboxyskupině sloučenin podle vynálezu.

In vivo hydrolyzovatelný ester sloučeniny obecného vzorce I, obsahující hydroxyskupinu zahrnuje anorganické estery, jako jsou fosforečnanové estery a α -acyloxyalkylethery a příbuzné sloučeniny, které jako výsledek in vivo hydrolýzy štěpení esteru poskytují mateřskou sloučeninu. Příklady α -acyloxyalkyletherů zahrnují acetoxymethoxyskupinu a 2,2-dimethylpropionyloxymethoxyskupinu. Výběr in vivo hydrolyzovatelného esteru tvořícího skupiny pro hydroxyskupiny zahrnuje alkanoylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenylacetylovou skupinu a substituovanou benzoylovou skupinu a fenylacetylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu (k získání alkylkarbonátových esterů), dialkylkarbamoylovou skupinu a N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylkarbamoylovou skupinu (k získání karbamátů), dialkylaminoacetylovou skupinu a karboxyacetylovou skupinu. Příklady substituentů na benzoylové skupině zahrnují morfolinovou skupinu a piperazinovou skupinu vázanou z kruhového atomu dusíku přes methylenovou skupinu k 3- nebo 4- poloze benzoylového kruhu.

Vhodné skupiny pro in vivo hydrolyzovatelný amid sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxyskupinu jsou například N-alkylamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo N,N-dialkylamidová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině, jako je N-methyl, N-ethyl, N-

propyl, N,N-dimethyl, N-ethyl-N-methyl nebo N,N-diethylamidová skupina.

Některé sloučeniny obecného vzorce I mohou mít chirální centra a/nebo geometrická izomerní centra (E- a Z- izomery) a je třeba vzít v úvahu, že vynález zahrnuje všechny takové optické, diastereoizomerní a geometrické izomery, které vykazují inhibiční aktivitu IBAT.

Vynález se týká kterékoli a všech tautomerních forem sloučeniny obecného vzorce I, které vykazují inhibiční aktivitu IBAT.

Je také třeba vzít v úvahu, že určité sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v solvatované a rovněž nesolvatované formě, jako jsou například hydratované formy. Je třeba vzít v úvahu, že vynález zahrnuje všechny takové solvatované formy, které vykazují inhibiční aktivitu IBAT.

Výhodné hodnoty pro R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 jsou následující. Takové hodnoty se mohou použít kde to je vhodné, s kterýmikoliv definicemi, nároky nebo provedením uvedeném shora nebo dále.

Výhodně jsou R^v a R^w v obou případech vodík.

Výhodně jsou R^1 a R^2 nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodněji jsou R^1 a R^2 nezávisle vybrány z ethylové skupiny nebo butylové skupiny.

Výhodněji jsou R^1 a R^2 nezávisle vybrány z ethylové skupiny, propylové skupiny nebo butylové skupiny.

V jednom aspektu vynálezu jsou zejména R^1 a R^2 v obou případech butylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu jsou zejména R^1 a R^2 v obou případech propylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je zejména jedna ze skupin R^1 a R^2 ethylová skupina a druhá je butylová skupina.

Výhodně jsou R^x a R^y nezávisle vybrány z atomu vodíku a alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodněji jsou R^x a R^y v obou případech atom vodíku.

Výhodně se R^z vybere z atomu halogenu, aminoskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině nebo N' -(alkyl)ureidoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině.

Výhodněji se R^z vybere z atomu chloru, aminoskupiny, terc-butylové skupiny, terc-butoxykarbonylaminoskupiny nebo N' -(terc-butyl)ureidoskupiny.

Výhodně v je 0 nebo 1.

V jednom aspektu vynálezu výhodněji v je 0.

V jednom aspektu vynálezu výhodněji v je 1.

V jednom aspektu vynálezu výhodně R^4 je skupina obecného vzorce IA (jak je zobrazeno shora).

V dalším aspektu vynálezu výhodně R^5 je skupina obecného vzorce IA (jak je zobrazeno shora).

Výhodně jsou R^3 a R^6 vodík.

Výhodně jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu halogenu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylS(O)_a skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2; kde tyto R^4 nebo R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny a N,N -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny.

Výhodněji jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu bromu, methoxyskupiny, izopropoxyskupiny, methylthioskupiny, ethylthioskupiny, izopropylthioskupiny nebo mesylové skupiny; kde tyto R^4 nebo R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny a N,N -dimethylaminoskupiny.

Zejména jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu bromu, methoxyskupiny, izopropoxy-

skupiny, methylthioskupiny, ethylthioskupiny, izopropylthioskupiny, 2-hydroxyethylthioskupiny, 2-(N,N-dimethylamino)-ethylthioskupiny nebo mesylové skupiny.

Obzvláště jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA methylthioskupina.

Výhodně jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu vodíku, atomu halogenu, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylS(O)_a skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku kde a je 0 až 2; kde tyto R^4 nebo R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny, karboxyskupiny a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny.

Výhodněji jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu vodíku, atomu bromu, methoxyskupiny, izopropoxyskupiny, methylthioskupiny, ethylthioskupiny, izopropylthioskupiny nebo mesylové skupiny; kde tyto R^4 nebo R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny, karboxyskupiny a N,N-dimethylamino-skupiny.

Zejména jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu vodíku, atomu bromu, methoxyskupiny, izopropoxyskupiny, methylthioskupiny, karboxymethylthioskupiny, ethylthioskupiny, izopropylthioskupiny, 2-hydroxyethylthioskupiny, 2-(N,N-dimethylamino)ethylthioskupiny nebo mesylové skupiny.

V dalším aspektu vynálezu výhodněji jsou další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu vodíku, atomu bromu, methoxyskupiny, izopropoxyskupiny, methylthioskupiny, ethylthioskupiny nebo izopropylthioskupiny; kde tyto R^4 nebo R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle

vybere z hydroxyskupiny, karboxyskupiny a N,N-dimethylamino-skupiny.

V dalším aspektu vynálezu jsou zejména další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA vybrány z atomu vodíku, atomu bromu, methoxyskupiny, izopropoxyskupiny, methylthioskupiny, karboxymethylthioskupiny, ethylthioskupiny, izopropylthioskupiny, 2-hydroxyethylthioskupiny, 2-(N,N-dimethylamino)ethylthioskupiny.

V dalším aspektu vynálezu jsou zejména další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA atom bromu nebo atom chloru.

V dalším aspektu vynálezu jsou zejména další R^4 a R^5 , které nejsou skupinou obecného vzorce IA methoxyskupina.

V jednom aspektu vynálezu je výhodně kruh A arylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je výhodně kruh A heteroarylová skupina.

Když je kruh A arylová skupina, výhodně je kruh A fenylová skupina.

Když je kruh A heteroarylová skupina, výhodně je kruh thienylová skupina nebo indolylová skupina.

Výhodně kruh A je arylová nebo heteroarylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ; kde

R^{17} se vybere z atomu halogenu, hydroxyskupiny nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; kde skupina R^{17} může být substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{21} ; kde

R^{21} se vybere z atomu halogenu.

Výhodně D je skupina -O- nebo skupina -S-.

V jednom aspektu vynálezu výhodněji D je skupina -O-.

V jednom aspektu vynálezu výhodněji D je skupina -S-.

Výhodněji je kruh A fenylová skupina, thienylová skupina nebo indolylová skupina; kde kruh A je případně substituován

jedním nebo více skupinami vybranými z atomu halogenu, hydroxyskupiny nebo trifluormethylové skupiny.

Zejména se kruh A vybere z fenylové skupiny, 4-hydroxy-fenylové skupiny, thien-2-ylové skupiny, 4-trifluormethyl-fenylové skupiny, 3-hydroxyfenylové skupiny, 2-fluorfenylové skupiny, 2,3-dihydroxyfenylové skupiny nebo indol-3-ylové skupiny.

Výhodněji je kruh A fenylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je kruh A arylová skupina nebo heteroarylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ; kde

R^{17} se vybere z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; kde skupina R^{17} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{21} ; kde

R^{21} se vybere z atomu halogenu.

V dalším aspektu vynálezu výhodněji je kruh A fenylová skupina, thienylová skupina nebo indolylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více skupinami vybranými z atomu halogenu, hydroxyskupiny, methoxyskupiny nebo trifluormethylové skupiny.

V dalším aspektu vynálezu se zejména kruh A vybere z fenylové skupiny, 4-hydroxyfenylové skupiny, 4-methoxy-fenylové skupiny, thien-2-ylové skupiny, 4-trifluormethyl-fenylové skupiny, 3-hydroxyfenylové skupiny, 2-fluorfenylové skupiny, 2,3-dihydroxyfenylové skupiny nebo indol-3-ylové skupiny.

V dalším aspektu vynálezu se zejména kruh A vybere z fenylové skupiny, 4-hydroxyfenylové skupiny, 4-methoxy-fenylové skupiny, thien-2-ylové skupiny, 4-trifluormethyl-fenylové skupiny, 3-hydroxyfenylové skupiny, 2-fluorfenylové skupiny, 4-fluorfenylové skupiny, 2,3-dihydroxyfenylové skupiny nebo indol-3-ylové skupiny.

Výhodně R^7 je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina.

Výhodněji R^7 je atom vodíku, methylová skupina nebo fenylová skupina.

Zejména R^7 je atom vodíku.

V jednom aspektu vynálezu je výhodně skupina R^8 atom vodíku.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^8 alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^8 atom vodíku nebo methylová skupina.

V jednom aspektu vynálezu je výhodně skupina R^9 atom vodíku.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^9 alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^9 atom vodíku nebo methylová skupina.

Výhodně je skupina R^{10} atom vodíku.

V jednom aspektu vynálezu je skupina R^{11} výhodně karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, skupina $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ nebo $-P(O)(OR^c)(R^d)$, kde R^c a R^d jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

V dalším aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{11} skupinou obecného vzorce IB (jak je zobrazena shora).

Zejména skupina R^{11} je karboxyskupina, skupina $-P(O)(OH)(OR^c)$ nebo skupina obecného vzorce IB (jak je zobrazena shora).

Výhodněji je skupina R^{11} karboxyskupina, skupina $-P(O)(OH)(OEt)$ nebo skupina obecného vzorce IB (jak je definována shora).

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{11} výhodně karboxyskupina, sulfoskupina, skupina $-P(O)(OH)(OR^c)$, kde R^c se

vybere z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupiny obecného vzorce IB (jak je zobrazena shora).

Výhodně skupina X je skupina -NH- nebo skupina -NH(CO)-.

Výhodněji skupina X je skupina -NHC(O)-.

V jednom aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{12} atom vodíku.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{12} alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

V jiném aspektu vynálezu je skupina R^{12} výhodněji atom vodíku nebo methylová skupina.

Výhodně je skupina R^{13} atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina; kde skupina R^{13} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina.

Výhodněji je skupina R^{13} atom vodíku, methylová skupina nebo fenylová skupina; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina.

Zejména je R^{13} atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo fenylová skupina.

Obzvláště je R^{13} atom vodíku nebo hydroxymethylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} výhodně atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina; kde skupina R^{13} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina, karboxyskupina, karbocyklylová skupina nebo aminoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{22} je hydroxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} výhodněji atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, butylová skupiny nebo fenylová skupina; kde R^{13} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina, karboxyskupina, fenylová skupina nebo aminoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{22} je hydroxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} zejména atom vodíku, hydroxymethylová skupina, 4-aminobutylová skupina, 2-karboxyethylová skupina, 4-hydroxybenzylová skupina nebo fenylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} výhodně atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina; kde skupina R^{13} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina, karboxyskupina, kabocyklylová skupina, heterocyklylová skupina nebo aminoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{22} je hydroxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} výhodněji atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, butylová skupina nebo fenylová skupina; kde R^{13} je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina, karboxyskupina, fenylová skupina, imidazolylová skupina nebo aminoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{22} je hydroxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} zejména atom vodíku, hydroxymethylová skupina, 4-aminobutylová skupina, 2-karboxyethylová skupina, 4-hydroxybenzylová skupina, imidazol-5-ylmethylová skupina nebo fenylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} výhodně atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo skupina R^{23} ; kde skupina R^{13} je případně substituována jednou nebo více skupinami vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina, alkylS(O)_a skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, karbocyklylová skupina, heterocyklylová skupina nebo merkaptoskupina; kde skupina R^{20} může být nezávisle případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{22} se vybere z hydroxyskupiny; a

R^{23} je karboxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} výhodně atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, butylová skupina nebo fenylová skupina nebo skupina R^{23} ; kde skupina R^{13} je případně substituována jednou nebo více skupinami vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina, methylthioskupina, methoxy- skupina, aminoskupina, imidazolylová skupina nebo merkaptoskupina; kde skupina R^{20} může být nezávisle případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{22} se vybere z hydroxyskupiny; a

R^{23} je karboxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{13} zejména atom vodíku, karboxyskupina, hydroxymethylová skupina, merkaptomethylová skupina, methoxymethylová skupina, methylthiomethylová skupina, 2-methylthioethylová skupina, 4-aminobutylová skupina, 4-hydroxybenzylová skupina, imidazol-5-ylmethylová skupina nebo fenylová skupina.

V dalším aspektu vynálezu je R^{13} obzvláště methylthiomethylová skupina, methylsulfinylmethylová skupina nebo methylsulfonylmethylová skupina.

Výhodně je R^{14} atom vodíku.

V dalším aspektu vynálezu se skupina R^{14} výhodně vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylové skupiny, kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; a

R^{20} je hydroxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu se skupina R^{14} výhodněji vybere z atomu vodíku, methylové skupiny nebo fenylové skupiny; kde uvedená methylová nebo fenylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; a

R^{20} je hydroxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je skupina R^{14} atom vodíku, fenylová skupina nebo hydroxymethylová skupina.

Zejména R^{15} je karboxyskupina nebo sulfoskupina.

V jednom aspektu vynálezu je R^{15} výhodněji karboxyskupina.

V dalším aspektu vynálezu je R^{15} výhodně sulfoskupina.

Výhodně skupina R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodněji skupina R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z methylové nebo ethylové skupiny.

Výhodně skupina R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, skupina $-P(O)(OEt)(OEt)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(Me)$ nebo $-P(O)(OEt)(Me)$.

Výhodně skupina R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena shora).

Výhodněji skupina R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z methylové skupiny nebo ethylové skupiny nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena shora).

Výhodněji skupina R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OEt)(OEt)$, $P(O)(Ot-Bu)(Ot-Bu)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(Me)$ nebo $-P(O)(OEt)(Me)$ nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena shora).

V jednom aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{15} skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena shora).

V jiném aspektu vynálezu není výhodně skupina R^{15} skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena shora).

V jednom aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{15} karboxyskupina.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{15} sulfoskupina.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{15} skupina $-P(O)(OH)(OEt)$.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{15} skupina $-P(O)(OH)(Me)$.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{15} skupina $-P(O)(OEt)(Me)$.

V jednom aspektu vynálezu je výhodně R^{24} atom vodíku.

V jiném aspektu vynálezu je výhodně skupina R^{24} alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodně je R^{25} atom vodíku.

Výhodně je skupina R^{26} karboxyskupina.

Výhodně p je 1 nebo 2; kde hodnoty R^{13} mohou být stejné nebo různé.

V jednom aspektu vynálezu p je výhodněji 1.

V jiném aspektu vynálezu p je výhodněji 2; kde hodnoty R^{13} mohou být stejné nebo různé.

V dalším aspektu vynálezu p je výhodněji 3; kde hodnoty R^{13} mohou být stejné nebo různé.

V jednom aspektu vynálezu q je 0.

V dalším aspektu vynálezu q je výhodně 1.

V jednom aspektu vynálezu r je výhodně 0.

V jednom aspektu vynálezu r je výhodněji 0.

V jiném aspektu vynálezu r je výhodněji 2; kde hodnoty R^{14} mohou být stejné nebo různé.

V dalším aspektu vynálezu r je výhodněji 3; kde hodnoty R^{14} mohou být stejné nebo různé.

Výhodně m je 0.

V dalším aspektu vynálezu je m výhodně 0 nebo 1.

Výhodně n je 1.

V dalším aspektu vynález je n výhodněji 1 nebo 2.

Výhodně z je 1.

Skupina obecného vzorce IA' , kde R^7 je atom vodku, methylová skupina nebo fenylová skupina, n je 1, kruh A je fenyl, thienyl nebo indolyl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny, m je 0 a R^9 je karboxyskupina, skupina $-P(O)(OH)(OR^c)$ nebo skupina obecného vzorce IB.

Skupina obecného vzorce IA, kde:

D je skupina $-O-$ nebo skupina $-S-$;

Kruh A je fenyl, thienyl nebo indolyl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, trifluormethylové skupiny;

R^7 je atom vodíku, methylová skupina nebo fenylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^9 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{10} je atom vodíku;

m je 0 až 2; kde hodnoty pro R^{10} mohou být stejné nebo různé; a

R^{11} je karboxyskupina, skupina $-P(O)(OH)(OEt)$ nebo skupina obecného vzorce IB (jak je popsána v nároku 1);

Skupina obecného vzorce IB', kde R^{10} je atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo fenylová skupina, p je 1 nebo 2; kde hodnoty pro R^{10} mohou být stejné nebo různé a R^{11} je karboxyskupina nebo sulfoskupina.

Skupina obecného vzorce IB, kde:

R^{12} je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{13} je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, butylová skupina nebo fenylová skupina nebo skupina R^{23} ; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde R^{20} je hydroxyskupina, methylthioskupina, methoxyskupina, aminoskupina, imidazolylová skupina nebo merkaptoskupina; kde skupina R^{20} může být nezávisle případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více karboxyskupinami; R^{23} je karboxyskupina;

X je skupina $-NH-$ nebo skupina $-NHC(O)-$;

R^{14} se vybere z atomu vodíku, methylové skupiny nebo fenylové skupiny; kde uvedená methylová skupina nebo fenylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z methylové nebo ethylové skupiny nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazeno v nároku 1);

p je 1 až 3; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1; a

r je 0 až 3; kde hodnoty pro R^{14} mohou být stejné nebo různé;

Skupina obecného vzorce IC, kde

R^{24} je atom vodíku;
 R^{25} je atom vodíku;
 R^{26} je karboxyskupina; a
 z je 1;

nebo farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

V dalším aspektu vynálezu je poskytnuta sloučenina obecného vzorce I', jak je zobrazena shora, kde:

R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z ethylové skupiny nebo butylové skupiny;

R^3 a R^6 jsou vodík;

R^4 se vybere z atomu halogenu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylS(O)_a skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2; kde skupina R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny;

R^5 je skupina obecného vzorce IA';

Kruh A je aryl nebo heteroaryl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ; kde

R^{17} se vybere z atomu halogenu, hydroxyalkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; kde skupina R^{17} může být případně substituována jednou nebo více skupinami R^{21} ; kde

R^{21} se vybere z atomu halogenu;

R^7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina;

R^{11} je karboxyskupina, skupina -P(O)(OH)(OR^c) nebo skupina obecného vzorce IB' (jak je zobrazena shora);

R^{13} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde

R^{20} je hydroxyskupina;

R^{15} je karboxyskupina nebo sulfoskupina;

p je 1 nebo 2; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

m je 0; a

n je 1;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I', jak je zobrazena shora, kde:

R^1 a R^2 jsou v obou případech butylová skupina nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 je ethylová skupina a druhá je butylová skupina;

R^4 je methylthioskupina;

R^5 je skupina obecného vzorce IA' (jak je zobrazena shora);

R^3 a R^6 jsou atom vodíku;

Kruh A je fenyl;

R^7 je atom vodíku;

R^{11} je skupina obecného vzorce IB' (jak je zobrazena shora);

R^{13} je atom vodíku nebo hydroxymethylová skupina;

R^{15} je karboxyskupina nebo sulfoskupina;

p je 1 nebo 2; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

m je 0;

n je 1;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I'', jak je zobrazena shora, kde:

R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z ethylové skupiny a butylové skupiny;

R^3 a R^6 jsou atom vodíku;

R^4 se vybere z atomu halogenu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylS(O)_a skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2; kde skupina R^4 může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxy skupiny a $\text{N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)}_2$ aminoskupiny;

R^5 je skupina obecného vzorce IA'' ;

Kruh A je aryl nebo heteroaryl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ;

R^7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^9 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{11} je karboxy skupina, skupina $-\text{P(O)(OH)(OR}^c)$ nebo skupina obecného vzorce IB'' (jak je zobrazena shora);

X je skupina $-\text{NH}-$ nebo $-\text{NHC(O)}-$;

R^{12} je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{13} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ;

R^{14} je atom vodíku;

R^{15} je karboxy skupina nebo sulfoskupina;

R^{17} se vybere z atomu halogenu, hydroxy skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; kde skupina R^{17} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{21} ;

R^{20} je hydroxy skupina, karboxy skupina, karbocyklylová skupina nebo aminoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{22} ;

R^{21} se vybere z atomu halogenu;

R^{22} je hydroxy skupina;

p je 1 až 3; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1;

r je 0 až 3; kde hodnoty pro R^{14} mohou být stejné nebo různé, a kde jestliže q je 1, r není 0;

m je 0 až 2;

n je 1 až 3;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

V dalším aspektu vynálezu je poskytnuta sloučenina obecného vzorce I, jak je zobrazena shora, kde:

R^v a R^w jsou v obou případech atom vodíku;

R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^x a R^y jsou v obou případech atom vodíku;

R^z se vybere z atomu halogenu, aminoskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině nebo N' -(alkyl)ureidoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině;

v je 0 nebo 1;

R^3 a R^6 jsou atom vodíku;

jedna ze skupin R^4 a R^5 je skupina obecného vzorce IA (jak je zobrazena shora) a druhá se vybere z atomu vodíku, atomu halogenu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, kde tyto skupiny R^4 a R^5 mohou být případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde skupina R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny, karboxyskupiny a N,N -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny;

D je skupina -O- nebo -S-;

R^7 je atom vodíku, methylová skupina nebo fenylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo methylová skupina;

Kruh A je aryl nebo heteroaryl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ; kde R^{17} se vybere z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; kde skupina R^{17} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{21} ; kde R^{21} se vybere z atomu halogenu;

R^9 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{10} je atom vodíku;

R^{11} je karboxyskupina, skupina $-P(O)(OH)OR^c$, kde R^c se vybere z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupiny obecného vzorce IB (jak je zobrazena shora);

R^{12} je atom vodíku nebo methylová skupina;

X je skupina $-NH-$ nebo $-NHC(O)-$;

R^{13} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo skupina R^{23} ; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde R^{20} je hydroxyskupina, skupina $alkylS(O)_a$ obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, karbocyklylová skupina, heterocyklylová skupina nebo merkaptoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{22} ; kde R^{22} se vybere z hydroxyskupiny a R^{23} je karboxyskupina;

R^{14} se vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylové skupiny; kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} a R^{20} je hydroxyskupina;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové

skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena shora);

R^{24} je atom vodíku;

R^{25} je atom vodíku;

R^{26} je karboxyskupina;

p je 1 až 3; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1;

r je 0 až 3; kde hodnoty pro R^{14} mohou být stejné nebo různé;

m je 0 až 2; kde hodnoty pro R^{10} mohou být stejné nebo různé;

n je 1 až 2; kde hodnoty pro R^7 mohou být stejné nebo různé;

z je 0 až 1; kde hodnoty pro R^{25} mohou být stejné nebo různé;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

V dalším aspektu vynálezu je výhodná sloučenina podle vynálezu kterákoliv sloučenina z příkladů nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

V jednom aspektu vynálezu je poskytovaná sloučenina obecného vzorce I, vybraná z příkladů 8, 9, 46, 56, 59, 60, 61, 62, 66 a 69 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

V dalším aspektu předkládaného vynálezu je poskytovaná sloučenina obecného vzorce I, vybraná z příkladů 73, 74, 95, 96, 97, 98, 99 a 100 a její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

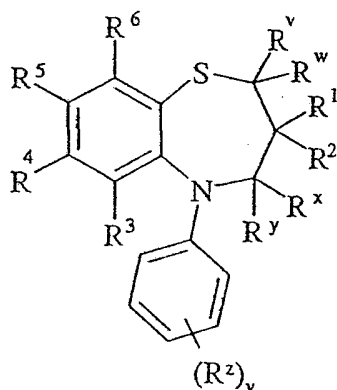
Podle dalšího aspektu jsou výhodné sloučeniny kterékoliv sloučeniny z příkladů 43, 50, 51 a 52 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

Podle dalšího aspektu jsou výhodné sloučeniny kterékoliv sloučeniny z příkladů 43, 46, 50, 50, 51, 56, 58, 59, 61, 62, 63, 69, 81, 83, 85, 94, 97, 98, 108, 109, 110, 111 nebo 117.

Výhodné aspekty podle vynálezu jsou ty, které se týkají sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

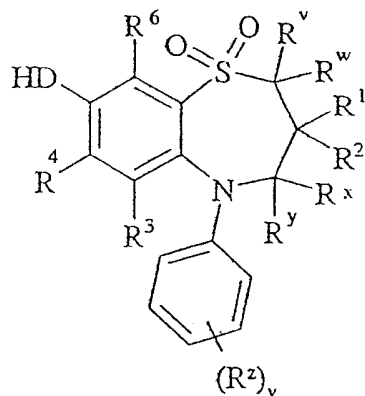
Další aspekt předkládaného vynálezu poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, kde postup (kde proměnné skupiny jsou, pokud není uvedeno jinak, jak je uvedeno v obecném vzorci I), zahrnuje:

Postup 1): oxidaci benzothiazepinu obecného vzorce II

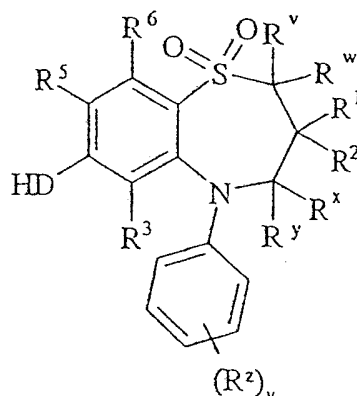


(II);

Postup 2): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde D je -O-, -NR² nebo -S-, reakci sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb:

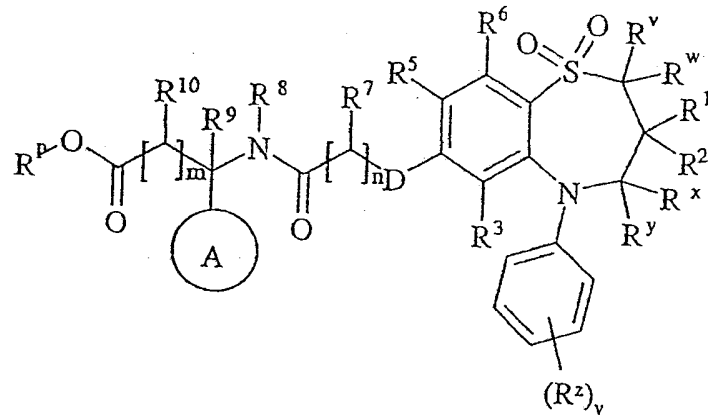


(IIIa)



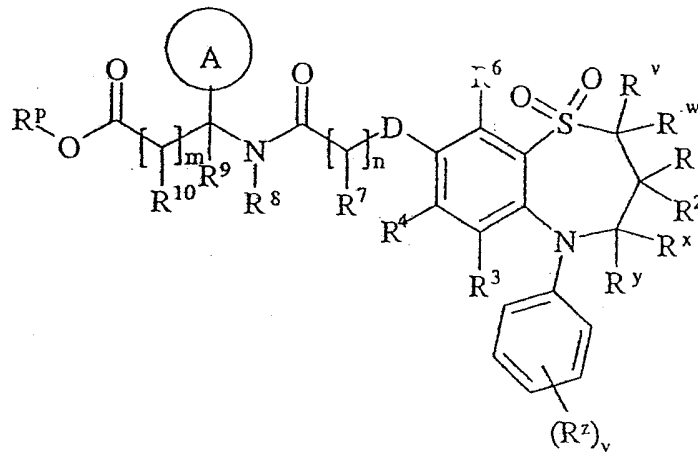
(IIIb)

Postup 5): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{11} je karboxyskupina, odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce VIIIa:



(VIIIa)

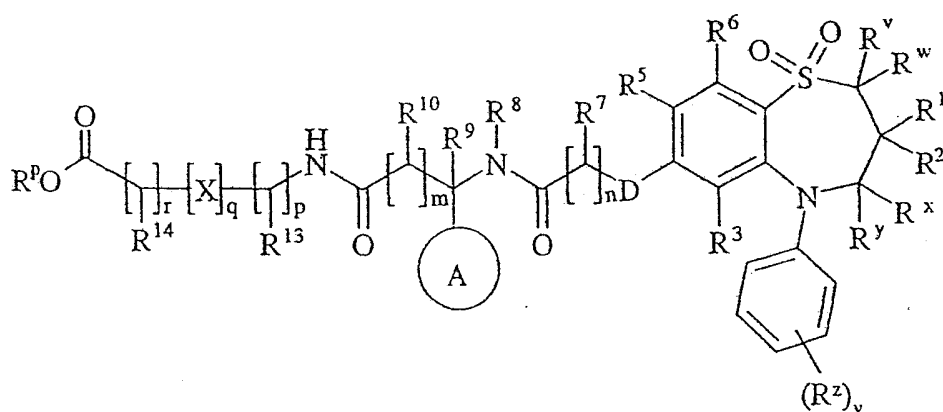
nebo VIIIb:



(VIIIb)

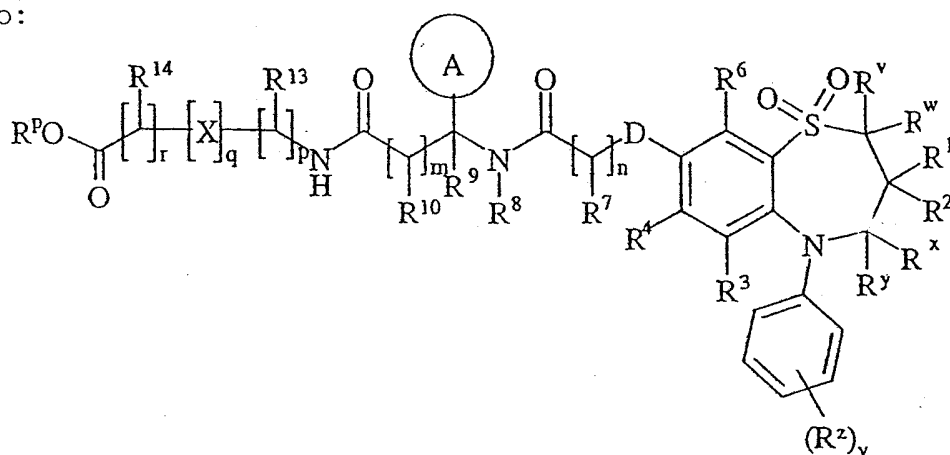
kde R^F je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Postup 6): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{11} je skupina obecného vzorce IB a R^{15} je karboxyskupina, odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce IXa:



(IXa)

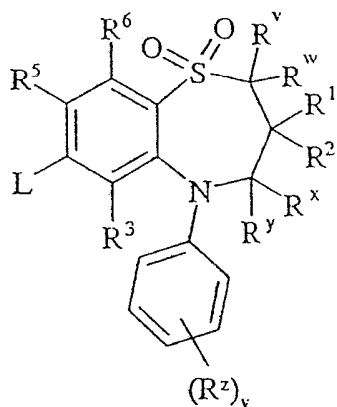
nebo IXb:



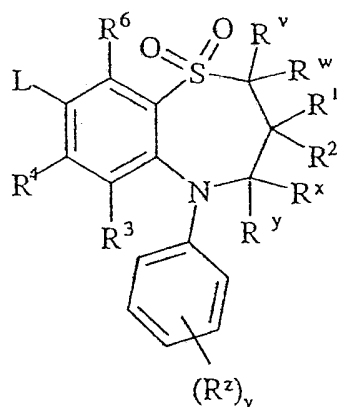
(IXb)

kde R^P je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Postup 7): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde jedno z R^4 a R^5 ze nezávisle vybere z alkylothioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituované na atomu uhlíku jedním nebo více R^{16} , reakci sloučeniny obecného vzorce Xa nebo Xb:



(Xa)



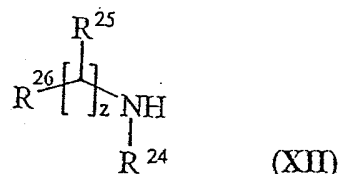
(Xb)

kde L je odštěpitelná skupina, s thiolem obecného vzorce XI:

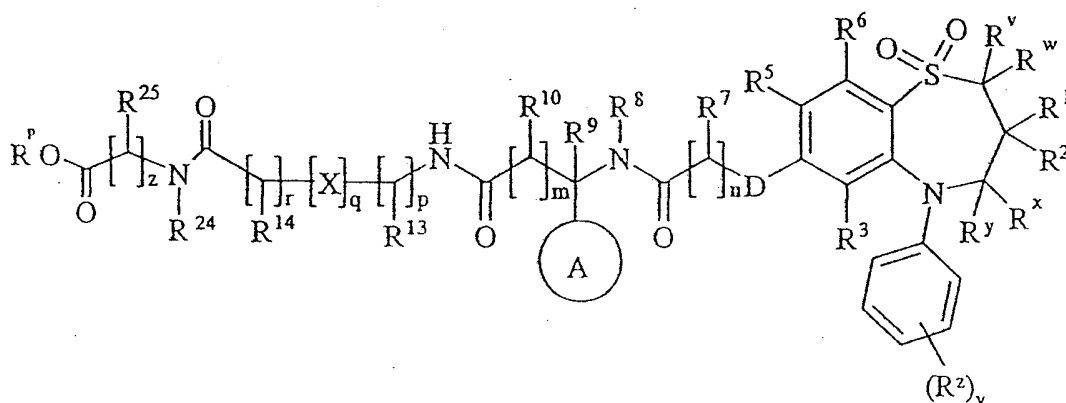


kde R^y je alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ;

Postup 8): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{15} je skupina obecného vzorce IC, reakci sloučeniny obecného vzorce IXa nebo IXb, kde R^p je atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce XII:

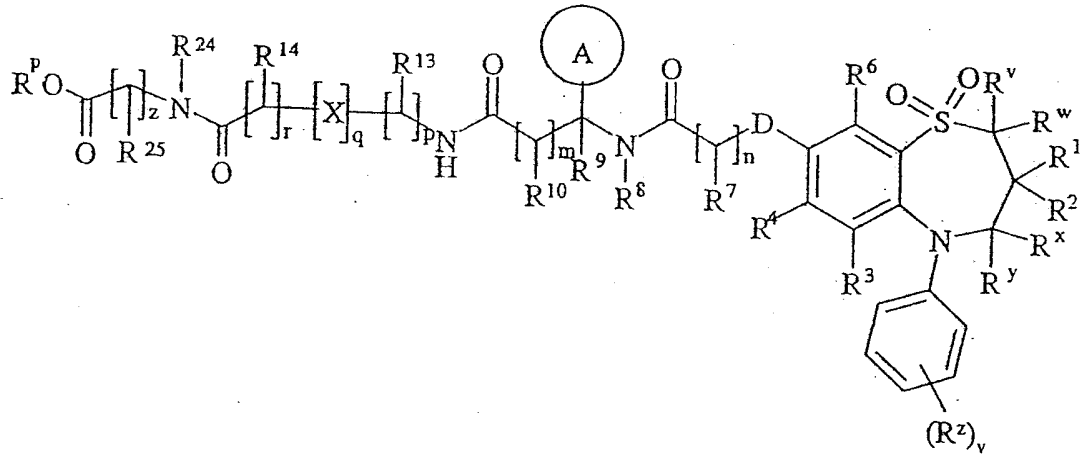


Postup 9): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{11} je skupina obecného vzorce IB, kde R^{15} je skupina obecného vzorce IC a R^{26} je karboxyskupina, odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce XIIIa:



(XIIIa)

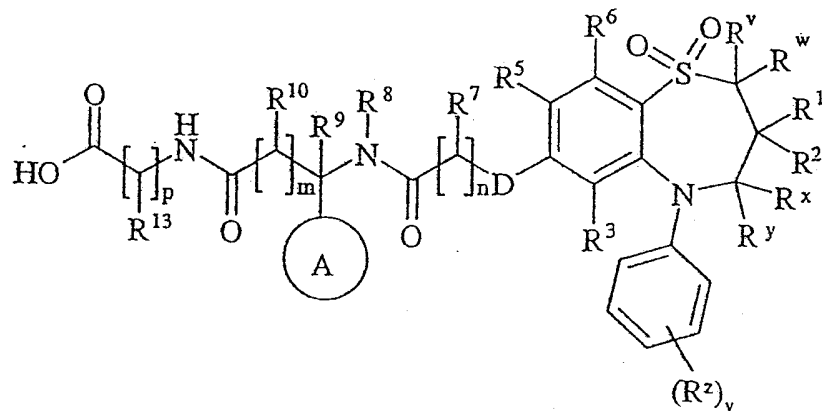
nebo XIIIb:



(XIIIb)

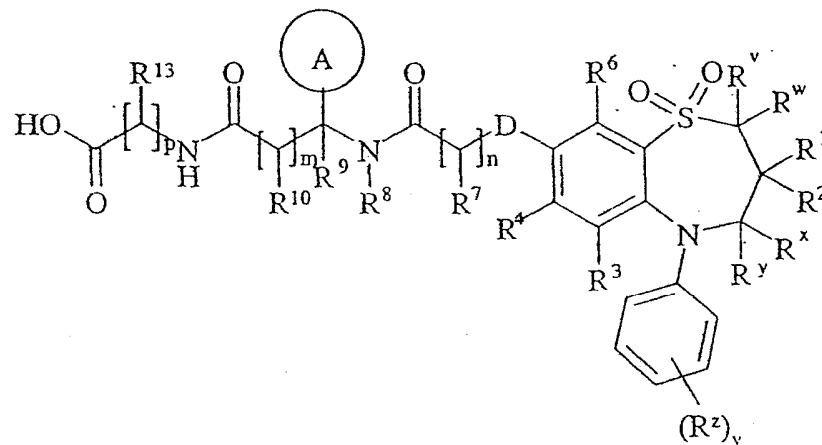
kde R^p je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Postup 10): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde X je skupina $-N(R^q)C(O)-$, reakci sloučeniny obecného vzorce XIVa:



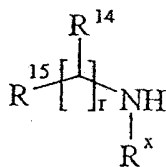
(XIVa)

nebo XIVb:



(XIVb)

se sloučeninou obecného vzorce XV:



(XV)

a poté, je-li to nezbytné:

- i) konverzi sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I;
- ii) odstranění kterékoliv chránicí skupiny;
- iii) tvorbu farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo proléčiva.

Pro odborníka je zřejmé, že k přípravě sloučenin obecného vzorce I' a I'', kde se definice proměnných skupin mohou lišit, se mohou použít postupy odpovídající postupům uvedeným shora.

L je odštěpitelná skupina, přičemž vhodné hodnoty pro L jsou například atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina, například atom chloru, atom bromu, methansulfonyloxyskupina nebo toluen-4-sulfonyloxyskupina.

R^P je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodně je R^P methylová skupina nebo ethylová skupina, výhodněji je R^P methylová skupina.

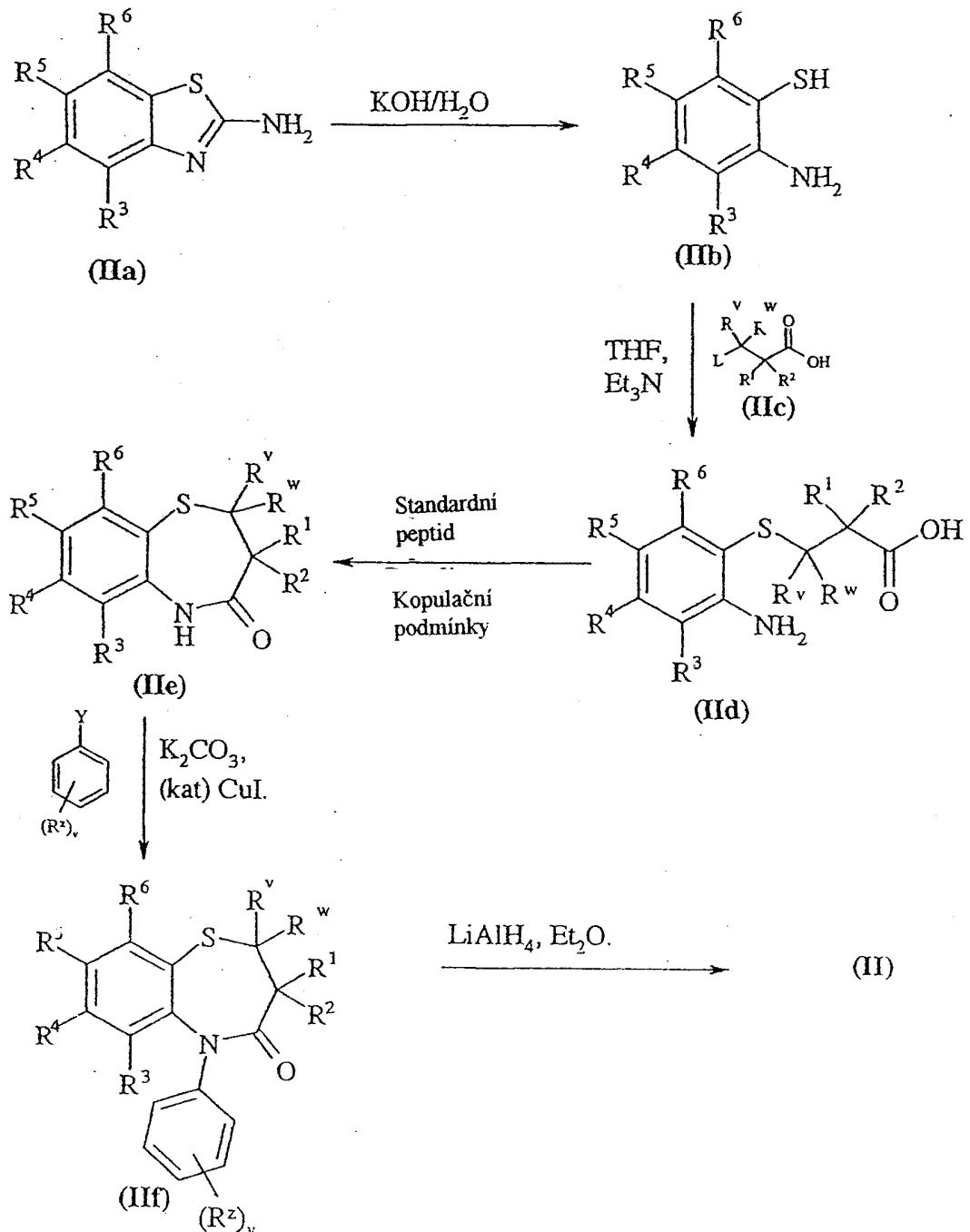
Specifické reakční podmínky pro shora uvedené reakce jsou následující.

Postup 1): Benzothiazepiny obecného vzorce II se mohou oxidovat za standardních podmínek pro oxidaci síry, například za použití peroxidu vodíku a kyseliny trifluoroctové při teplotě v rozsahu od teploty 0 °C do teploty zpětného toku, výhodně při teplotě blízko teploty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit podle schématu I pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^x a R^y jsou vodík. Pro odborníka je zřejmé, že když R^x a R^y nejsou v obou

případech vodík, následující syntetická cesta vyžaduje použití postupů, které jsou pro odborníka známé.

Schéma I



kde L je odštěpitelná skupina, jak je definována shora a Y je odštěpitelná skupina, například atom halogenu.

Sloučeniny obecného vzorce IIa a IIc jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo jsou známe v literatuře nebo se mohou připravit za použití standardních podmínek známých ve stavu techniky.

Postup 2): Alkoholy obecného vzorce IIIa nebo IIIb mohou reagovat se sloučeninami obecného vzorce IV v přítomnosti báze, například anorganické báze, jako je uhličitan sodný nebo organické báze, jako je Hunigsova báze, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je acetonitril, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě od 0 °C do teploty zpětného toku, výhodně při teplotě blízké teplotě zpětného toku.

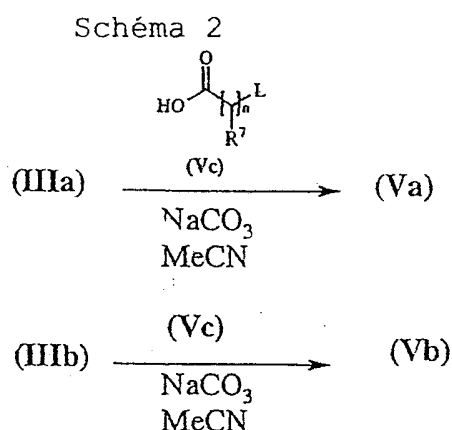
Sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb se mohou připravit podobným způsobem jak sloučeniny obecného vzorce II (ale kde R⁴ nebo R⁵ je hydroxyskupina), a následnou oxidací podle postupu 1.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo jsou známe v literatuře nebo se mohou připravit za použití standardních podmínek známých ve stavu techniky.

Postup 3), postup 4), postup 8) a postup 10): Kyseliny a aminy mohou spolu kondenzovat v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla. Jako vhodná kondenzační činidla mohou být použita standardní peptidová kondenzační činidla známá ve stavu techniky, nebo například karbonyldiimidazol a dicyklohexylkarbodiimid, případně v přítomnosti katalyzátoru, jako je dimethylaminopyridin nebo 4-pyrrolidinopyridin, případně v přítomnosti báze, jako je například triethylamin, pyridin nebo 2,6-dialkylpyridiny, jako je 2,6-lutidin nebo 2,6-di-terc-butylpyridin. Vhodná rozpouštědla jsou dimethylacetamid, dichlormethan, benzen, tetrahydrofuran a dimethylformamid. Kondenzační reakce se může obvykle provádět při teplotě v rozsahu -40 až 40 °C.

Vhodné aktivované deriváty zahrnují halogenidy kyselin, například chloridy kyselin a aktivní estery, například pentafluorfenylestery. Reakce těchto typů sloučenin s aminy je velmi dobře známá ve stavu techniky, například může se provádět v přítomnosti báze, jako jsou báze popsané shora a ve vhodném rozpouštědle, jak je popsáno shora. Reakce se obvykle může provádět při teplotě od -40 do 40 °C.

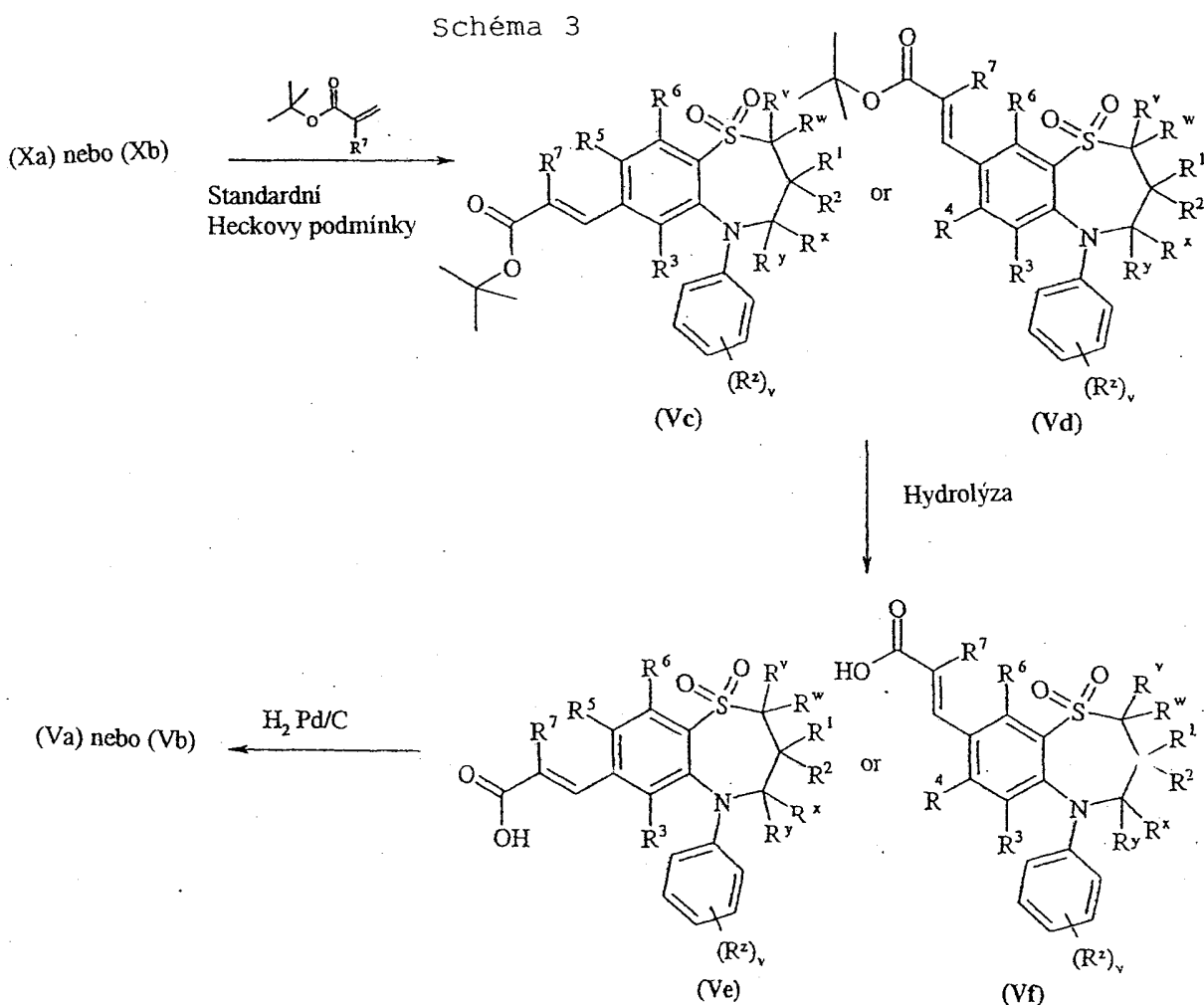
Sloučeniny obecného vzorce Va nebo Vb, kde D je $-O-$, $-NR^a-$ nebo $-S-$ se mohou připravit podle reakčního schématu 2:



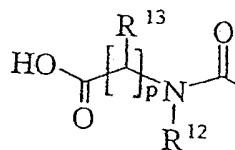
kde L je odštěpitelná skupina, jak je definována shora.

Sloučeniny obecného vzorce Va a Vb, kde D je $-SO-$ nebo $-SO_2-$ se mohou připravit oxidací vzniklých sloučenin obecného vzorce Va nebo Vb ze schématu 2, kde D je skupina $-S-$.

Sloučeniny obecného vzorce Va nebo Vb, kde D je skupina $-CH_2-$ se mohou připravit podle schématu 3.



Sloučeniny obecného vzorce XIVA nebo XIVA se mohou připravit jakýmkoli postupem popsáním v tomto dokumentu, ke R¹³ je skupina obecného vzorce IB a kde IB je skupina obecného vzorce XVI:



Sloučeniny obecného vzorce Vc, VI, VII, XII, XV a XVI jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo jsou známé v literatuře nebo se mohou připravit za použití standardních podmínek známých ve stavu techniky.

Postup 5), postup 6) a postup 9): U esterů obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb může být odstraněna

chránící skupina za podmínek, jako jsou ty, které jsou popsány dále, například může být odstraněna hydroxidem sodným v methanolu při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb se mohou připravit jakýmkoliv postupem popsáním shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ale kde R^{11} , R^{15} nebo R^{26} je alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině.

Postup 7): Sloučeniny obecného vzorce Xa a Xb mohou reagovat s thioly obecného vzorce XI v přítomnosti báze, například anorganické báze, jako je uhličitan sodný nebo organické báze, jako je Hunigsova báze, v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je DMF nebo THF, při teplotě v rozsahu od 0 °C do teploty zpětného toku.

Sloučeniny obecného vzorce Xa a Xb se mohou připravit jakýmkoliv postupem popsáním shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, ale kde jedna ze skupin R^4 a R^5 je L.

Sloučeniny obecného vzorce XI jsou komerčně dostupné sloučeniny nebo jsou známé v literatuře nebo se mohou připravit za použití standardních podmínek známých ve stavu techniky.

Je zřejmé, že určité z různých substituentů kruhu ve sloučeninách podle vynálezu mohou být zavedeny standardními aromatickými substitučními reakcemi nebo mohou být generovány konvenčními modifikacemi funkčních skupin buď před nebo bezprostředně po postupech uvedených shora a jako takové jsou zahrnuty do postupového aspektu vynálezu. Takové reakce a modifikace zahrnují například zavedení substituentů prostředky aromatické substituční reakce, redukci substituentů, alkylaci substituentů a oxidaci substituentů. Reakční složky a reakční podmínky pro takové postupy jsou dobře známé v oboru chemie. Zvláštní příklady aromatických substitučních reakcí zahrnují zavedení nitroskupiny za použití koncentrované kyseliny

dusičné, zavedení acylové skupiny, za použití například acylhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jako je chlorid hlinitý) při Friedel Craftsových podmínkách; zavedení alkylové skupiny, za použití alkyhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jako je chlorid hlinitý) při Friedel Craftsových podmínkách; a zavedení halogenové skupiny. Zvláštní příklady modifikací zahrnují redukci nitroskupiny na aminoskupinu, například katalytickou hydrogenací s niklovým katalyzátorem nebo zpracováním s železem v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové za zahřívání; oxidaci alkylthioskupiny na alkylsulfonylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu.

Je také zřejmé, že v některých z reakcí uvedených v tomto dokumentu může být nezbytné nebo žádoucí chránit citlivé skupiny ve sloučeninách. Případy, kde je ochrana nezbytná nebo žádoucí a vhodné způsoby ochrany jsou odborníkovi známé. Mohou se použít obvyklé standardní skupiny v souladu se standardní praxí (pro ilustraci viz. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Tak, pokud reakční složky obsahují skupiny, jako je aminoskupina, karboxyskupina nebo hydroxylová skupina, může být žádoucí chránit tyto skupiny v některých reakcích uvedených v tomto dokumentu.

Vhodná chránící skupina pro aminoskupinu nebo alkylamino-skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, jako je například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo terc-butoxykarbonylová skupina, arylmethoxykarbonylová skupina, například benzyloxykarbonylová skupina, aroylová skupina, například benzoylová skupina. Podmínky pro odstranění shora uvedených chránících skupin se liší v závislosti na výběru chránící skupiny. Tak například acylová skupina, jako je alkanoylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina se mohou odstranit například hydrolýzou vhodnou bází, jako je například

hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo hydroxid sodný. Alternativně, acylová skupina, jako je terc-butoxykarbonylová skupina se může odstranit například zpracováním s vhodnou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná neb kyselina trifluoroctová a arylmethoxykarboxylová skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina může být odstraněna například hydrogenací přes katalyzátor, jako je palladium na uhlí nebo zpracováním s Lewisovou kyselinou, jako je například tris(trifluoracetát) boritý. Vhodná alternativní chránící skupina pro primární aminoskupinu je například ftaloylová skupina, která může být odstraněna zpracováním s alkylaminem, například dimethylaminopropylaminem nebo s hydrazinem.

Vhodná chránící skupina pro hydroxylovou skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina, aroylová skupina, například benzoylová skupina nebo arylmethylová skupina, například benzylová skupina. Podmínky pro odstranění shora uvedených chránících skupin se liší v závislosti na výběru chránící skupiny. Tak například acylová skupina, jako je alkanoylová nebo aroylová skupina se může odstranit například hydrolýzou vhodnou bází, jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo hydroxid sodný. Alternativně, arylmethylová skupina, jako je benzylová skupina se může odstranit například hydrogenací na katalyzátoru, jako je palladium na uhlí.

Vhodná chránící skupina pro karboxylovou skupinu je například esterifikační skupina, jako je například methylová nebo ethylová skupina, která se může odstranit například hydrolýzou bází, jako je hydroxid sodný nebo například terc-butylová skupina, která se může odstranit například zpracováním s kyselinou, například s organickou kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová nebo například benzylová skupina, která se může odstranit například hydrogenací na katalyzátoru, jako je palladium na uhlí.

Chránící skupiny se mohou odstranit v kterémkoli obvyklém stupni syntézy, za použití obvyklých technik, které jsou v chemickém oboru dobře známé.

Jak bylo uvedeno dříve, sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují inhibiční aktivitu na IBAT. Tyto vlastnosti mohou být zkoumány například za použití in vitro testovací zkoušky pro studium účinku na absorpci žlučové kyseliny v buňkách transfektovaných IBAT (Smith L., Price-Jones M. J., Hugnes K. T. a Jones N. R. A.; J Bimolecular Screening, 3, 227-230) nebo in vivo, studiem účinku absorpce radioznačené kyseliny žlučové u myši nebo krys (Lewis M. C., Brieaddy L. E. a Root C., J Lip Res 19895, 36, 1098-1105).

Podle dalšího aspektu vynález poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo proléčivo, jak je definováno shora, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

Prostředek může být ve formě vhodné pro orální podání, například jako je tableta nebo kapsle, pro parenterální injekce (zahrnující intravenózní, subkutánní, intramuskulární, nebo infuze), jako sterilní roztok, suspenze nebo emulze, pro topické podání jako mast nebo krém nebo pro rektální podání, jako čípek.

Obecně se shora uvedené prostředky mohou připravit konvenčním způsobem za použití konvenčních pomocných látek.

Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo proléčivo se bude normálně podávat teplokrevným živočichům v jednotkové dávce v rozsahu 5 až 5000 mg na čtvereční metr povrchu těla živočicha, tj. přibližně 0,1 až 100 mg/kg nebo 0,01 až 50 mg/kg a tak je poskytnuta obvyklá terapeuticky účinná dávka. Jednotková dávková forma, jako je tableta, kapsle bude obvykle obsahovat například 1 až 250 mg aktivní složky. Výhodná denní dávka je v rozsahu 1 až 50 mg/kg. V dalším aspektu se použije

denní dávka v rozsahu 0,02 až 20 mg/kg. Nicméně, denní dávka se bude lišit v závislosti na léčeném hostiteli, konkrétní cestě podání a vážnosti choroby, která se má léčit. Optimální dávku určí ošetřující lékař, který léčí konkrétního pacienta.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je tak poskytnutí sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiv, jak je definováno shora, pro použití ve způsobu profylaktického nebo terapeutického ošetření teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Zjistili jsme, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo jsou účinné jako inhibitory IBAT a proto jsou cenné při léčbě chorob spojených s hyperlipidemickými stavy.

Tak podle tohoto aspektu vynálezu je poskytována sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je definováno shora pro použití jako léčivo.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, jak je definováno shora, pro výrobu léčiva pro použití v produkci inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, jak je definováno shora, pro výrobu léčiva pro použití při léčbě hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich

proléčiva, jak je definováno shora, pro výrobu léčiva pro použití při léčbě dislipidemických stavů a chorob, jako je hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperbetalipoproteinemie (vysoký LDL), hyperprebetalipoproteinemie (vysoký VLDL), hyperchylomicronemie, hypolipoproteinemie, hypercholesterolemie, hyperlipoproteinemie a hypoalfalipoproteinemie (nízký HDL) u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytnuto použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva jak definováno shora, pro při přípravě léčiva pro použití při léčbě různých klinických stavů, jako je ateroskleróza, arterioskleróza, arytmie, hypertrombotické stavy, vaskulární dysfunkce, endotheliální dysfunkce, srdeční selhání, koronární srdeční nemoci, kardiovaskulární nemoci, infarkt myokardu, srdeční angína, periferní vaskulární nemoci, zánět kardiovaskulární tkáně, jako srdce, chlopně, vaskulatury, artérie a vén, aneurismus, stenózy, restenózy, vaskulární pláty, vaskulární tukové proužky, leukocyty, monocyty a/nebo makrofágové infiltráty, tloušťnutí, hubnutí, infekce a chirurgická traumata a vaskulární trombózy, mrtvice a dočasné ischemické napadení u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, jak definováno shora, pro výrobu léčiva pro použití při léčbě aterosklerózy, koronárních srdečních chorob, srdeční angíny, periferních vaskulárních nemocí, mrtvice a dočasných ischemických napadení u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob produkce inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje

podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení dislipidemických stavů a chorob, jako je hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperbetalipoproteinemie (vysoký LDL), hyperprebetalipoproteinemie (vysoký VLDL), hyperchylomicronemie, hypolipoproteinemie, hypercholesterolemie, hyperlipoproteinemie a hypoalfalipoproteinemie (nízký HLDL) u teplokrevných živočichů, jako je člověk, kdy se v případě potřeby takové léčby podá uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčivo.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení různých klinických stavů, jako je ateroskleróza, arterioskleróza, arytmie, hypertrombotické stavy, vaskulární dysfunkce, endotheliální dysfunkce, srdeční selhání, koronární srdeční nemoci, kardiovaskulární nemoci, infarkt myokardu, srdeční angína, periferní vaskulární nemoci, zánět kardiovaskulární tkáně, jako srdce, chlopně, vaskulatury, artérie a vén, aneurismus, stenózy, restenózy, vaskulární pláty, vaskulární tukové proužky, leukocyty, monocyty a/nebo makrofágové infiltráty, tloušťnutí, hubnutí, infekce a chirurgická traumata a vaskulární trombózy, mrtvice a dočasné ischemické napadení, který zahrnuje v případě potřeby takové léčby, podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny

obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčby aterosklerózy, koronárních srdečních chorob, srdeční angíny, periferních vaskulárních nemocí, mrtvice a dočasných ischemických napadení u teplokrevných živočichů, jako je člověk, který zahrnuje v případě potřeby takové léčby podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Existuje důkaz, že inhibitor IBAT může být potenciálně užitečný při léčbě a/nebo prevenci žlučových kamenů. Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení a/nebo prevence žlučových kamenů u teplokrevných živočichů jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Velikost dávky požadované pro terapeutickou nebo profylaktickou léčbu bude závislá na léčeném hostiteli, cestě podání a vážnosti léčené choroby. Jako jednotková dávka se předpokládá například dávka 1 až 100 mg/kg, výhodně 1 až 50 mg/kg.

Inhibiční aktivita IBAT definovaná shora může být aplikována jako jediná terapie nebo může zahrnovat, vedle sloučeniny podle vynálezu, jednu nebo více dalších látek a/nebo léčeb. Taková spojená léčba může být dosažena současným, postupným nebo odděleným podáním jednotlivých složek léčby. Podle toho, další aspekt vynálezu poskytuje farmaceutický produkt, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je definováno shora a další inhibiční substanci IBAT jak je definováno shora

a další hypolipidemické činidlo pro spojenou léčbu hyperlipidemie.

V dalším aspektu předkládaného vynálezu se může sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo podávat ve spojení s inhibítorem HMG Co-A reductázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnými solemi, solváty, solváty takových solí nebo jejich proléčiv. Vhodné inhibitory HMG Co-A reductázy, jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, solváty takových solí nebo jejich proléčiva jsou statiny, které jsou dobře známé v oboru. Specifické statiny jsou fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, dalvastatin, mevastatin a (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina (rosuvastatin) nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo. Specifický statin je atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo. Výhodnějším statinem je vápenatá sůl atorvastatinu. Dalším specifickým statinem je (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina (rosuvastatin) nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo. Výhodným statinem je vápenatá sůl rosuvastatinu.

V dalším aspektu předkládaného vynálezu se může sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo podávat ve spojení s inhibítorem HMG Co-A reductázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivem a/nebo pojivem žlučové kyseliny, čímž se zamezí možnému nebezpečí přebytku žlučových kyselin ve střevě způsobené inhibicí transportního systému žlučové

kyseliny v ileu. Přebytek žlučových kyselin ve viscerálních obsazích může způsobit průjem. Tak předkládaný vynález také poskytuje léčbu možného vedlejšího účinku, jako je průjem u pacientů během terapie, zahrnující podání sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Inhibitor HMG CoA reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo bude svým působením snižovat endogenní cholesterol vhodný pro syntézu žlučové kyseliny a má další účinek v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I, její farmaceuticky přijatelnou solí, solvátem, solvátem takové soli nebo jejich proléčivem na snížení lipidů.

Vhodná pojiva žlučové kyseliny pro takovou kombinační terapii jsou pryskyřice, jako je cholestyramin a cholestipol. Jedna výhoda spočívá v tom, že dávka pojiva žlučové kyseliny může být udržována nižší než terapeutická dávka pro léčbu cholesterolemie při jednotlivé léčbě, kdy se použije pouze pojivo žlučové kyseliny. Při nižší dávce pojiva žlučové kyseliny se vyhneme jakýmkoliv možným vedlejším účinkům, způsobených špatnou snášenlivostí pacienta vůči terapeutické dávce.

Tak v dalším aspektu podle vynálezu je poskytován způsob vyvolání inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, kde podání je současné, postupné nebo oddělené, s účinným množstvím inhibitoru HMG CoA reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Tak v dalším aspektu vynálezu je poskytován způsob vyvolání inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů,

jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, kde podání je současné, postupné nebo oddělené, s pojivem žlučové kyseliny.

Tak v dalším aspektu vynálezu je poskytován způsob vyvolání inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, kde podání je současné, postupné nebo oddělené, s účinným množstvím inhibitoru HMG CoA reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva současným, postupným nebo odděleným podáním s pojivem žlučové kyseliny.

Tak v dalším aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, současným, postupným nebo odděleným podáním, s účinným množstvím inhibitoru HMG CoA reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Tak v dalším aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, současným,

postupným nebo odděleným podáním, s účinným množstvím pojiva žlučové kyseliny.

Tak v dalším aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, současným, postupným nebo odděleným podáním, s účinným množstvím inhibitoru HMG CoA reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, současným, postupným nebo odděleným podáním s pojivem žlučové kyseliny.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčiva a pojivo žlučové kyseliny ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo a pojivo žlučové kyseliny ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytována souprava, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její

farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytována souprava, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčiva a pojivo žlučové kyseliny.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytována souprava, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo a pojivo žlučové kyseliny.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava, obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v první jednotkové dávkové formě;
- b) inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v druhé jednotkové dávkové formě; a
- c) zásobní prostředky pro uložení první a druhé dávkové formy.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava, obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v první jednotkové dávkové formě;
- b) pojivo kyseliny žlučové v druhé jednotkové dávkové formě; a
- c) zásobní prostředky pro uložení první a druhé dávkové formy.

Podle dalšího aspektu vynálezu předkládaného vynálezu je poskytována souprava, obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v první jednotkové dávkové formě;
- b) inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v druhé jednotkové dávkové formě;
- c) pojivo kyseliny žlučové ve třetí dávkové formě; a
- d) zásobní prostředky pro uložení první, druhé a třetí dávkové formy.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava, obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem v první jednotkové dávkové formě;
- b) inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v druhé jednotkové dávkové formě; a
- c) zásobní prostředky pro uložení první a druhé dávkové formy.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava, obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem v první jednotkové dávkové formě;
- b) pojivo kyseliny žlučové v druhé jednotkové dávkové formě; a
- c) zásobní prostředky pro uložení první a druhé dávkové formy.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava, obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem v první jednotkové dávkové formě;

- b) inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v druhé jednotkové dávkové formě;
- c) pojivo kyseliny žlučové ve třetí dávkové formě; a
- d) zásobní prostředky pro uložení první, druhé a třetí dávkové formy.

Podle dalšího aspektu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitoru HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, k přípravě léčiva pro použití ke vzniku inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a pojiva kyseliny žlučové k přípravě léčiva pro použití ke vzniku inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitoru HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, a pojiva kyseliny žlučové k přípravě léčiva pro použití ke vzniku inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitoru HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, k přípravě léčiva pro použití k léčbě

hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a pojiva kyseliny žlučové k přípravě léčiva pro použití k léčbě hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a inhibitoru HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, a pojiva kyseliny žlučové k přípravě léčiva pro použití k léčbě hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kombinační léčbu zahrnující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, se současným, postupným nebo odděleným podáním účinného množství inhibitoru HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou soli, solvátém, solvátém takové soli nebo jejich proléčivem, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, teplokrevnému živočichovi jako je člověk, v případě potřeby takové léčby.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kombinační léčbu zahrnující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, se současným, postupným nebo odděleným podáním účinného množství pojiva kyseliny žlučové případně

společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, teplokrevnému živočichovi jako je člověk, v případě potřeby takové léčby.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kombinační léčbu zahrnující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, se současným, postupným nebo odděleným podáním účinného množství inhibitoru HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, solvátém, solvátém takové soli nebo jejich proléčivem, případně společně s farmaceuticky přijatelným excipientem, se současným, postupným nebo odděleným podáním účinného množství pojiva kyseliny žlučové případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, teplokrevnému živočichovi jako je člověk, v případě potřeby takové léčby.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kombinační léčbu zahrnující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, se současným, postupným nebo odděleným podáním jednoho nebo více činidel vybraných z:

- inhibitorů CETP (cholesterylestertransferprotein) například jak jsou uvedeny a popsány ve WO 00/38725, str. 7, řádek 22 až str. 10, řádek 17, které jsou zde uváděné jako odkaz;

- antagonistů absorpce cholesterolu, například azetidionů, jak je SCH 58235 a ty, které jsou popsány v US patentu č. 5 767 115, které jsou zde uváděné jako odkaz;

- inhibitorů MTP (mikrosomální transferní protein) například těch, které jsou popsány v Science, 282, 751-54, 1998, které jsou zde uváděné jako odkaz;

derivátů kyseliny fibrové, jako je například clofibrát, gemfibrozil, fenofibrát, ciprofibrát a bezafibrát;

- derivátů kyseliny nikotinové, jako je například kyselina nikotinová (niacin), acipimox a nicetriol;

- fytesterolových sloučenin, například stanolů;

- probucolu;

- sloučenin proti obezitě, jako je například orlistat (EP 129 748) a sibutramin (GB patent 2 184 122 a US patent 4 929 629);

- antihypertenzivních sloučenin, jako je například inhibitor enzymu konvertující angiotensin (ACE), antagonistu receptoru angiotensinu II, adrenergní blokátor, alfa adrenergní blokátor, beta adrenergní blokátor a směsný alfa/beta adrenergní blokátor, a adrenergní stimulátor, blokátor draslíkové kanálku, diuretikum nebo vasodilatátor;

- insulinu;

- sulfonylmočoviny, včetně glibenclamidu a tolbutamidu;

- metforminu; a/nebo

- acarbózy;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiv, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, teplokrevnému živočichovi, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby.

Zvláštní inhibitory ACE nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, solváty takových solí nebo jejich proléčiva, včetně aktivních metabolitů, které se mohou použít v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I zahrnují, nikoli však s omezením, následující sloučeniny: alacepril, alatriopril, altiopril vápenatý, ancovenin, benazepril, hydrochlorid benazeprilu, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cystein, captopril-glutathion, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-dikyselina, enalapril, enalaprilat,

enapril, epicaptopril, foroxymithin, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodný, fosinopril, fosinopril sodný, fosinoprilat, kyselina fosinoprilová, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, hydrochlorid quinaprilu, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, hydrochlorid spiraprilu, spiraprilat, spiropril, hydrochlorid spiroprilu, temocapril, hydrochlorid temocaprilu, teprotid, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril a zofenoprilat. Výhodné inhibitory ACE pro použití v předkládaném vynálezu jsou ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril a enalaprilat. Výhodnější inhibitory ACE pro použití podle předkládaného vynálezu jsou ramipril a ramiprilat.

Výhodné antagonisty angiotensinu II, jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty takových solí nebo jejich proléčiva pro použití v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I zahrnují, nikoli však s omezením, sloučeniny: candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan a eprosartan. Zvláště výhodné antagonisty angiotensinu II nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty pro použití v předkládaném vynálezu jsou candesartan a candesartan cilexetil.

V dalším aspektu předkládaného vynálezu může být sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo podávána ve spojení s PPAR alfa a/nebo gama agonistem nebo jeho farmaceuticky přijatelnými solemi, solváty, solváty takových solí nebo jejich proléčivy. Vhodné PPAR alfa a/nebo gama agonisty, farmaceuticky přijatelné soli, solváty, solváty takových solí nebo jejich proléčiva jsou dobře známé ve stavu techniky. Tyto zahrnují sloučeniny

popsané ve WO 01/12187, WO 01/12612, WO 96/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10(5), 623-634 (zejména sloučeniny popsané v patentové přihlášce na str. 634) a J. Med Chem, 2000, 43, 527, uváděné zde jako odkaz. Zejména PPAR alfa a/nebo gama agonisty uváděné jako WY-14643, clofibrat, fenofibrat, benza-fibrat, GW 9578, troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon, eglitazon, proglitazon, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 a GW 2433. Zejména PPAR alfa a/nebo gama agonist (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methansulfonyloxyfenyl}ethoxy)-fenyl]propanová kyselina a její farmaceuticky přijatelné soli.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí způsobu inhibičního účinku IBAT u teplokrevného živočicha jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva současným, postupným nebo odděleným podáním s účinným množstvím PPAR alfa a/nebo gama agonistou nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí způsobu léčby hyperlipidemických stavů u teplokrevného živočicha jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva současným, postupným nebo odděleným podáním s účinným množstvím PPAR alfa a/nebo gama agonistou nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát,

solvát takové soli nebo proléčivo a PPAR alfa a/nebo gama agonistu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je poskytnutí soupravy, která obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo proléčivo a PPAR alfa a/nebo gama agonistu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v první jednotkové dávkové formě;
- b) PPAR alfa a/nebo gama agonistu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v druhé jednotkové dávkové formě; a
- c) zásobní prostředky pro uložení první a druhé dávkové formy.

Podle dalšího aspektu předkládaného vynálezu je poskytována souprava obsahující:

- a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem v první jednotkové dávkové formě;
- b) PPAR alfa a/nebo gama agonistu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo v druhé jednotkové dávkové formě; a
- c) zásobní prostředky pro uložení první a druhé dávkové formy.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a PPAR alfa a/nebo gama agonisty nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli

nebo jejich proléčiva pro přípravu léčiva pro použití k získání inhibičního účinku IBAT u teplokrevného živočicha, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva a PPAR alfa a/nebo gama agonisty nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva pro přípravu léčiva pro použití při léčbě hyperlipidemických stavů, u teplokrevného živočicha, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje kombinační léčbu zahrnující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, se současným, postupným nebo odděleným podáním účinného množství PPAR alfa a/nebo gama agonisty nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, teplokrevnému živočichovi, jako je člověk, v případě potřeby takové léčby.

Vedle svého použití v terapeutickém lékařství se sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo používají jako farmakologický nástroj ve vývoji a standardizaci in vitro a in vivo testovacích systémů pro hodnocení účinku inhibitorů IBAT u laboratorních zvířat, jako jsou kočky, psi, králíci, opice, krysy a myši, jako součást výzkumu nových terapeutických činidel.

Řada z meziproduktů popsaných v tomto dokumentu je nových a jsou tak poskytovány jako nové rysy vynálezu. Například sloučeniny obecných vzorců VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb vykazuje inhibiční aktivitu IBAT když jsou testovány ve

shora uvedených in vitro testech a jsou tak nárokovány jako další rys předkládaného vynálezu.

Tak v dalším rysu vynálezu je poskytována sloučenina obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

Tak podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo jak je definováno shora ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Tak podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo jak je definováno shora pro použití k profylaxi nebo terapeutickému léčení teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Tak podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo jak je definováno shora pro použití jako léčivo.

Tak podle dalšího aspektu vynálezu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva jak je definováno shora pro přípravu léčiva pro použití k získání inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Tak podle dalšího aspektu vynálezu je poskytováno použití sloučeniny obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu,

solvátu takové soli nebo jejich proléčiva jak je definováno shora pro přípravu léčiva pro použití k léčbě hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob získání inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů jako je člověk v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Podle dalšího aspektu vynálezu je poskytován způsob léčení hyperlipidemických stavů u teplokrevných živočichů jako je člověk v případě potřeby takové léčby, který zahrnuje podání uvedenému živočichovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa a XIIIb nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva.

Ve shora uvedených farmaceutických prostředcích, postupech, metodách, použití a přípravě léčiva se také uplatňují alternativní a výhodná provedení sloučenin podle vynálezu popsaná v tomto dokumentu.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní ilustrován následujícími neomezujícími příklady, ve kterých se mohou používat, kde to je vhodné, standardní techniky, které jsou odborníkovi známé a techniky analogické k těm, které jsou popsány v těchto příkladech a kde, pokud není uvedeno jinak:

(i) odpaření se provádí rotačním odpařením ve vakuu a postupy zpracování se provedou po odstranění zbytků pevných látek, jako jsou sušidla, filtrací;

- (ii) všechny reakce se provádějí v inertní atmosféře při teplotě okolí, typicky při teplotě v rozsahu 18 až 25 °C, s rozpouštědly stupně HPLC při bezvodých podmínkách, pokud není uvedeno jinak;
- (iii) sloupcová chromatografie (mžikový postup) se provádí na silikagelu 40-63 μm (Merck);
- (iv) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nejsou nezbytně maximálně dosažitelné;
- (v) struktury konečných produktů obecného vzorce I byly obecně potvrzeny nukleární (obecně protonovou) magnetickou rezonancí (NMR) a hmotnostními spektrálními technikami; hodnoty chemického posunu se měřily v deuterovaném CDCl_3 (pokud není uvedeno jinak) na delta škále (ppm ve směru klesajícího pole vůči tetramethylsilanu); data se, pokud není uvedeno jinak, týkají protonů; spektra se zaznamenávala spektrometrem Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz nebo Varian Inova-500 MHz, pokud není uvedeno jinak při 400MHz; a násobnost vrcholů se uvádí následovně: s, singlet; d, dublet; dd, dvojitý dublet; t, triplet, tt, trojitý triplet; q, kvartet; tq, trojitý kvartet; m, multiplet; br, s; Abq, AB kvartet; ABD, AB dublet, Abdd, AB dublet dubletů; dABq, dublet AB kvartetů; zápis LCMS se prováděl na Waters ZMD, LC kolona xTerra MS C_8 (Waters), detekce s HP 1100 MS-detektorem, opatřen diodovou mřížkou; hmotnostní spektra (MS) (smyčka) se zaznamenávala na VG Platform II (Fisons Instruments) s HP-1100 MS-detektorem, opatřeným diodovou mřížkou; pokud není uvedeno jinak hmotnostní ion se uvádí v $(\text{MH})^+$; pokud není uvedeno jinak, podrobnosti jsou uvedeny v textu, vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) se prováděla na Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C_8 , 7 μm , (Akzo Nobel); mobilní fáze MeCN a 10 mM octan amonný v deionizované vodě o vhodném složení;
- (vii) meziprodukty nebyly obecně zcela charakterizovány a čistota se zjišťovala pomocí analýzy TLC, IR, MS nebo NMR;

(viii) pokud se roztoky sušily, jako sušidlo se použil síran sodný;

(ix) pokud se odkazuje na kolonu „ISOLUTE“, pak to znamená kolonu obsahující 2 g oxidu křemičitého, kde oxid křemičitý se nachází v 6 ml injekční stříkačce a je nesen pórovitým kotoučem s velikostí pórů 54 Å, získaný od International Sorbent Technology pod jménem „ISOLUTE“; „ISOLUTE“ je registrovaná ochranná známka;

(x) shora nebo dále se používají následující zkratky:

DCM	dichlormethan;
DMF	N,N-dimethylformamid;
TBTU	o-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborát;
EtOAc	ethylacetát;
MeCN	acetonitril;
TFA	kyselina trifluoroctová;
IPA	izopropanol;
DIPEA	di-izopropylethylamin; a
THF	tetrahydrofuran.

Příklad 1

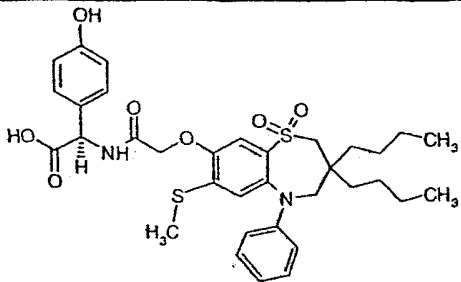
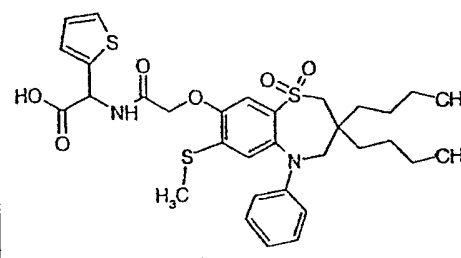
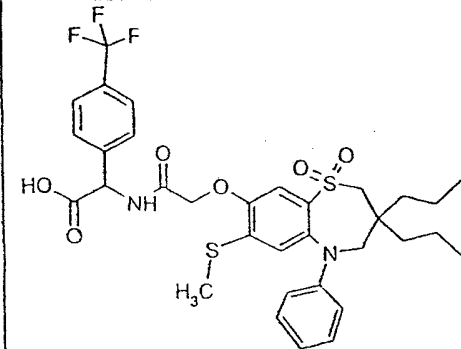
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(R)-1'-fenyl-1'-methoxykarbonylmethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 29; 300 mg, 0,46 mmol) se rozpustí v methanolu (5 ml). K roztoku se přidá NaOH (100 mg v 0,2 ml vody) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Přidá se kyselina octová (0,3 ml). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje směsí DCM/voda. Vrstva DCM se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku a získá se 270 mg

sloučeniny uvedené v názvu (92 %). NMR (500 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 12H), 2,1 (s, 3H), 3,2 (brs, 2H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 11H), 7,8 (d, 1H).

Příklady 2 - 9

Následující sloučeniny se připraví za použití postupu příkladu 1 a za použití příslušného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR	SM
2		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,9-0,95 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 8H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,65 (dd, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,7-7,3 (m, 10H), 7,4 (s, 1H)	Met. 30
3		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,25 (s, 2H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,7 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9-7,3 (m, 8H), 7,4 (s, 1H)	Met. 31
4		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,9 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95-7,3 (m, 5H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 4H)	Met. 32

5		(500 MHz) 0,7-0,8 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 12H), 3,2 (brs, 2H), 3,6 (brs, 2H), 4,48 (m, 2H), 5,0 (s, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,7-7,4 (m, 10H), 7,9 (s, 1H)	Met. 39
6		(DMSO-d ₆) 0,7-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 12H), 3,2 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,6-4,8 (m, 3H), 6,6 (d, 2H), 6,9-7,3 (m, 8H), 7,4 (s, 1H), 8,3 (d, 1H)	Met. 40
7		M/z = 768.9	Met. 67
8 ¹		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,9 (m, 6H), 1,0-1,25 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 4H), 3,5-3,8 (m, 5H), 4,75 (ABq, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,95-7,5 (11H); m/z 711.3	Met. 42
9		(500 MHz, DMSO-d ₆) 0,7-0,8 (m, 6H), 0,9-1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H) 3,2-3,8 (m, 8H), 4,8 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8-7,5 (m, 11H), 7,8 (brs, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (t, 1H)	Met. 69

¹Ethanol místo methanolu, čistí se preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného (55:45) jako eluentu

Příklad 10

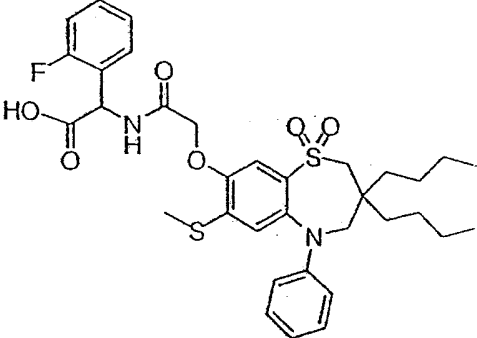
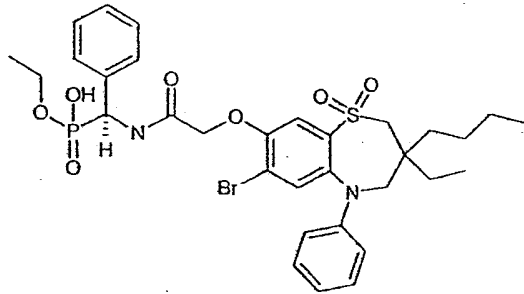
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-{1-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoyl]ethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-{1-[N-((R)-1'-fenyl-1'-methoxykarbonylmethyl)karbamoyl]ethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 33; 103 mg, 1,05 mmol) se rozpustí ve směsi THF a H₂O (2:1, 3 ml). Přidá se LiOH (7 mg, 0,3 mmol) a směs se míchá 7 hodin při teplotě okolí. Většina rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku a surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného (45:55) jako eluentu a získá se 97 mg sloučeniny uvedené v názvu (96 %). NMR (DMSO-d₆) 0,60 - 0,80 (m, 6H), 0,90 - 1,60 (m, 11H), 3,15 - 3,45 (m, 2H), 3,50 - 3,90 (m, 2H), 4,95 - 5,25 (m, 2H), 6,85 - 7,55 (m, 12H), 8,55 - 8,95 (m, 1H).

Příklady 11-16

Následující sloučeniny se připraví za použití postupu příkladu 10 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR	SM
11		$((\text{CD}_3)_2\text{CO})$ 0,70-0,90 (m, 6H), 0,95-1,35 (m, 4H), 1,40-1,75 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 2H), 3,80 (brs, 2H), 5,40 (d, 1H), 5,90-6,15 (2s, 1H), 6,95-7,75 (m, 18H)	Met. 34
12		(CD_3OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,00- 1,30 (m, 8H), 1,35-1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 4,60 (ABq, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95-7,45 (m, 10H), 7,55 (s, 1H)	Met. 35
13		(CD_3OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,00- 1,30 (m, 8H), 1,35-1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,90 (ABq, 2H), 4,60 (ABq, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95-7,45 (m, 10H), 7,55 (s, 1H)	Met. 36
14		(CD_3OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,00- 1,30 (m, 8H), 1,35-1,60 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 4,55 (ABq, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95-7,45 (m, 9H), 7,50 (s, 1H)	Met. 37

15		(CD ₃ OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,00-1,30 (m, 8H), 1,35-1,60 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,65 (ABq, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90-7,45 (m, 10H)	Met. 38
16		(CD ₃ OD) 7,55-7,41 (3H, m), 7,35-7,20 (5H, m), 7,15-7,08 (3H, m), 7,04-6,98 (1H, m), 5,48-5,32 (1H, m), 4,80-4,60 (2H, m), 4,00-3,56 (4H, m), 3,27-3,22 (2H, m), 1,61-1,00 (11H, m), 0,83-0,74 (6H, m)	Met. 70

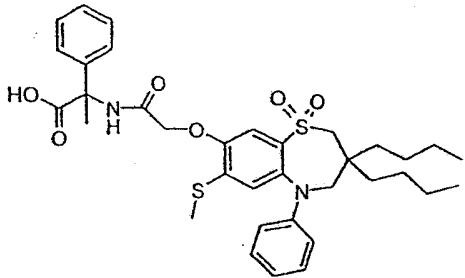
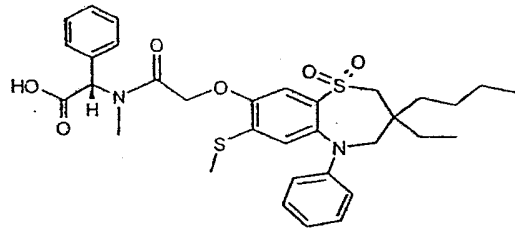
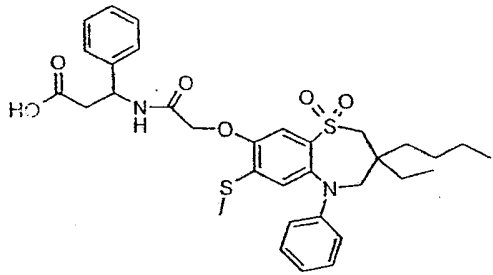
Příklad 17

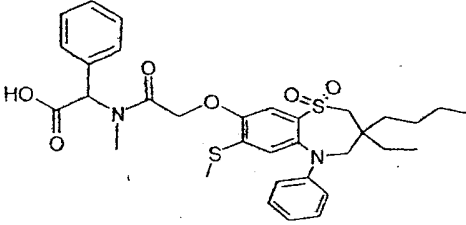
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((S)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((S)-1'-fenyl-1'-methoxykarboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 46; 60 mg, 0,091 mmol) se rozpustí v THF (1 ml) a přidá k roztoku monohydrátu hydroxidu lithného (12,6 mg, 0,29 mmol) ve vodě (1 ml). Směs se příležitostně míchá 30 minut. Přidá se roztok 2M HCl (0,3 ml) a vrstva vody se extrahuje DCM. Organická vrstva se jednou promyje solankou, suší se, filtruje a odpaří za sníženého tlaku a získá se 48 mg sloučeniny uvedené v názvu (82 %). NMR (CD₃OD) 0,73 - 0,84 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 8H), 3,27 (brs, 2H), 3,60 - 3,90 (m, 2H), 4,71 (Abq, 2H), 5,47 - 5,55 (m, 1H), 7,02 (brt, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 7,25 - 7,46 (m, 7H), 7,52 (s, 1H), 8,43 (d, NH); m/z 643,5.

Příklady 18-21

Následující sloučeniny se připraví podle postupu příkladu 17 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR nebo m/z	SM
18 1		M/z 670 (M+NH ₄ ⁺)	Met. 43
19 2		(CD ₃ OD) 0,70-0,90 (m, 6H), 1,0-1,32 (m, 4H), 1,32-1,70 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,85 (brs, 3H), 3,23 (brs, 2H), 3,53-3,93 (m, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,3-7,47 (m, 6H); m/z 625,3	Met. 62
20		(CD ₃ OD) 0,75-0,84 (m, 6H), 1,0-1,29 (m, 4H), 1,36-1,65 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,82-2,97 (m, 2H), 3,22 (brs, 2H), 3,6-3,85 (m, 2H), 4,66 (ABq, 2H), 5,43 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,2-7,38 (m, 7H), 7,40 (s, 1H); m/z 625,4	Met. 112

21		(600 MHz, CD ₃ OD) 0,77-0,88 (m, 6H), 1,0-1,32 (m, 4H), 1,39-1,70 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,88 (brs, 3H), 3,25 (brs, 2H), 3,52-3,93 (m, 2H), 5,03 (ABq, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,09 (brd, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,32-7,46 (m, 6H)	Met. 79
----	---	--	------------

¹ 2,2 ekvivalentů LiOH v THF/voda (4/1)

² Čištěno preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 až 100/0) jako eluentu

Příklad 22

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje z 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-methoxykarbonylmethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 61) podle postupu popsaného v příkladě 17 s výjimkou toho, že vrstva vody se extrahuje EtOAc. Produkt se čistí preparativní HPLC za použití gradientu MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 až 100/0) jako eluentu. NMR 0,75 - 0,83 (m, 6H), 1,0 - 1,25 (m, 4H), 1,32 - 1,52 (m, 3H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 3,20 (Abq, 2H), 3,65 - 3,83 (m, 2H), 4,62 (Abq, 2H), 5,68 (d, 1H), 7,04 - 7,15 (m, 4H), 7,3 - 7,5 (m, 8H), 7,87 (brd, 1H); m/z 643,1.

Příklad 23

Amonná sůl 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-(N-((S)-1'-fenyl-1'-[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]methyl)karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((S)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 17; 48 mg, 0,075 mmol) a kyselina 2-aminoethansulfonová (17 mg, 0,14 mmol) se rozpustí v DMF (2 ml) a DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol). Směs se míchá 15 minut při teplotě 60 °C. Přidá se TBTU (31 mg, 0,097 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlupivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 na 100/0) jako eluentu. Lyofilizací se získají 4 mg sloučeniny uvedené v názvu (7 %). NMR (CD₃OD) 0,75 - 0,83 (m, 6H), 0,95 - 1,65 (m, 8H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,27 (brs, 2H), 3,5 - 3,9 (m, 4H), 4,72 (ABq, 2H), 5,48 (s, 1H), 7,02 (brt, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 3H), 7,25 - 7,52 (m, 8H); m/z 750,3.

Příklady 24-37

Následující sloučeniny se připraví podle stejného postupu. Kyselina (1 ekv.) se rozpustí v THF (1 ml) a přidá se k roztoku monohydrátu hydroxidu lithného (12,6 mg, 2,9 - 6,6 ekv.) ve vodě (1 ml). Směs se příležitostně míchá a po 1,5 až 6 hodinách se dokončí odštěpení chránící skupiny (podle LC-MS). Přidá se roztok 2M HCl (0,3 ml).

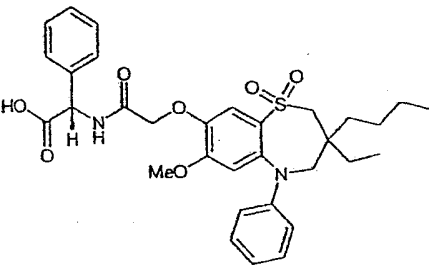
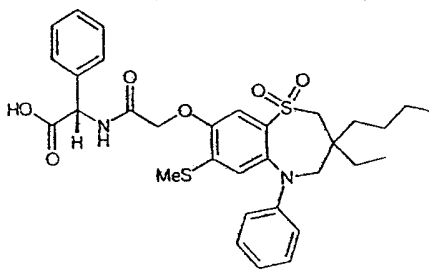
Příklady 24 - 33

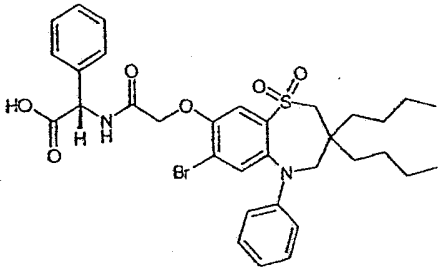
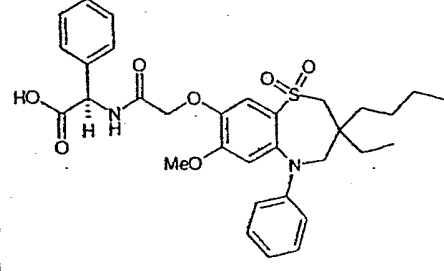
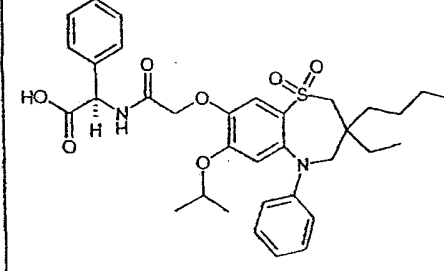
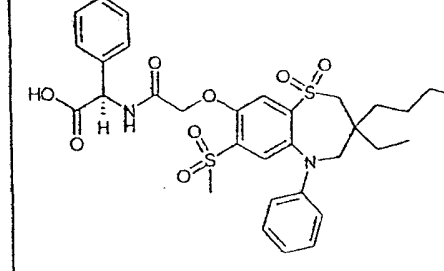
Reakční směs se umístí do injekční stříkačky naplněné hydramatrixem®. Produkt se eluuje DCM. DCM se suší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Produkt se čistí preparativní HPLC

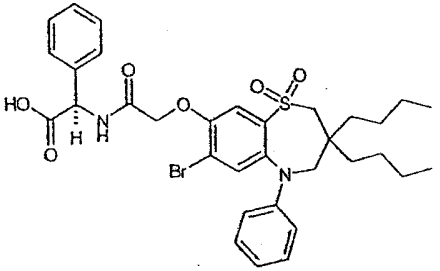
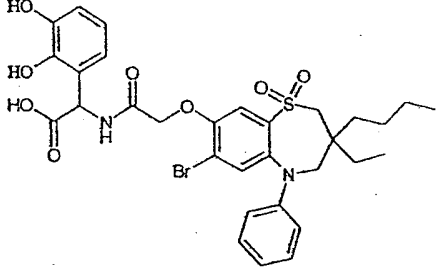
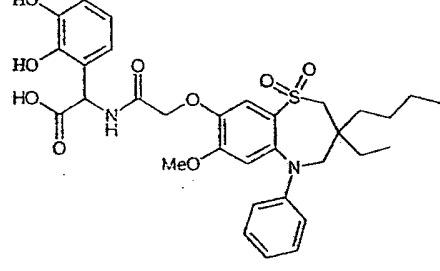
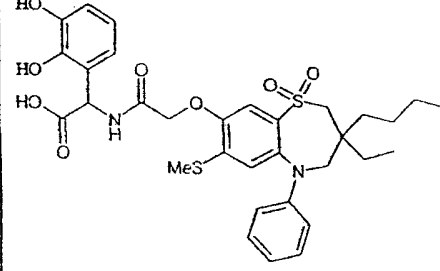
za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 až 100/0) jako eluentu.

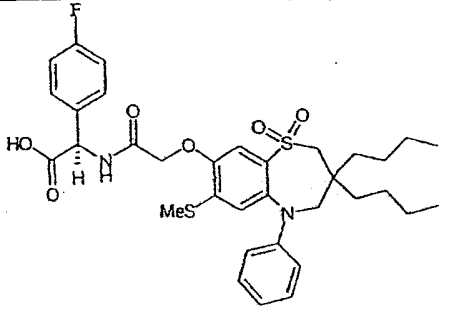
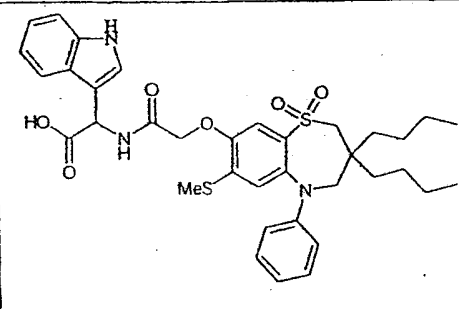
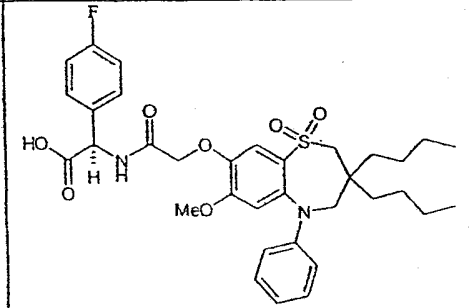
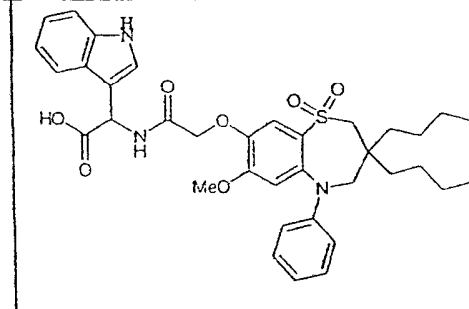
Příklady 34 - 37

Vodná vrstva se dvakrát extrahuje DCM. Organická vrstva se suší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku.

Př.	Sloučenina	NMR (CD ₃ OD)	m/z	SM
24		0,75-0,84 (m, 6H), 1,0-1,25 (m, 4H), 1,37-1,65 (m, 4H), 3,20 (brs, 2H), 3,55-3,90 (m, 5H), 4,58 (ABq, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,97 (brt, 1H), 7,12 (brd, 2H), 7,2-7,33 (m, 5H), 7,41 (brd, 2H), 7,54 (s, 1H)	595,4	Met. 47
25		0,73-0,85 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 4H), 1,35-1,65 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,23 (brs, 2H), 3,55-3,90 (m, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 5,49-5,52 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (brt, 1H), 7,10 (brd, 2H), 7,23-7,45 (m, 8H), 8,36 (brd, NH)	611,2	Met. 48

26		0,74-0,84 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 8H), 1,37-1,54 (m, 4H), 3,28 (brs, 2H), 3,65-3,85 (m, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 5,49-5,52 (m, 1H), 7,04 (brt, 1H), 7,09-7,18 (m, 3H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,52 (s, 1H), 8,45 (brd, NH)	671,2	Met. 49
27		0,74-0,84 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 4H), 1,35-1,65 (m, 4H), 3,21 (brs, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,62-3,90 (m, 2H), 4,62 (ABq, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,50 (s, 1H) 6,98 (brt, 1H), 7,12 (brd, 2H), 7,24-7,43 (m, 7H), 7,54 (s, 1H)	595,3	Met. 50
28		0,74-0,85 (m, 6H), 0,85-1,65 (m, 14H), 3,21 (brs, 2H), 3,6-3,9 (m, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,53-4,66 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H) 6,91-7,0 (m, 1H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,22-7,46 (m, 7H), 7,51 (s, 1H)	623,3	Met. 51
29		0,73-0,85 (m, 6H), 0,85-1,65 (m, 8H), 3,24 (brs, 3H), 3,34 (brs, 2H), 3,6-3,95 (m, 2H), 4,8-4,95 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 7,06 (brt, 1H), 7,17 (brd, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,69 (s, 1H)	643,3	Met. 52

30		0,74-0,84 (m, 6H), 0,85-1,55 (m, 12H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,65-3,85 (m, 2H), 4,65-4,78 (m, 2H), 5,50 (brs, 1H), 6,99-7,2 (m, 4H), 7,25-7,48 (m, 7H), 7,51 (s, 1H)	671,2	Met. 53
31		0,72-0,84 (m, 6H), 0,85-1,65 (m, 8H), 3,27 (brs, 2H), 3,54-3,9 (m, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,63-6,69 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 2H), 7,02 (brt, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,30 (brt, 2H), 7,52 (s, 1H)	675,4	Met. 54
32		0,72-0,84 (m, 6H), 0,98-1,67 (m, 8H), 3,21 (brs, 2H), 3,54-3,9 (m, 5H), 4,62 (ABq, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,59-6,73 (m, 3H), 6,97 (brt, 1H), 7,12 (brd, 2H), 7,28 (brt, 2H), 7,56 (s, 1H)	627,5	Met. 55
33		0,73-0,86 (m, 6H), 1,0-1,68 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 3,24 (brs, 2H), 3,55-3,9 (m, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,60-6,73 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,96 (brt, 1H), 7,10 (brd, 2H), 7,27 (brt, 2H), 7,44 (s, 1H)	643,4	Met. 56

34		0,74-0,86 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 8H), 1,35-1,57 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 3,23 (brs, 2H), 3,62-3,85 (m, 2H), 4,65 (ABq, 2H), 5,28 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,94-7,05 (m, 3H), 7,12 (brd, 2H), 7,28 (brt, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H)	657,3	Met. 57
35		0,75-0,86 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 8H), 1,35-1,55 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 3,11-3,26 (ABq, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,91-7,0 (m, 2H), 7,01-7,12 (m, 3H), 7,23-7,33 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,69 (brd, 1H)	678,4	Met. 58
36		0,76-0,84 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 8H), 1,36-1,53 (m, 4H), 3,21 (brs, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,67-3,87 (m, 2H), 4,57 (ABq, 2H), 5,31 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95-7,06 (m, 3H), 7,14 (brd, 2H), 7,28 (brt, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,51 (s, 1H)	641,4	Met. 59
37		0,75-0,87 (m, 6H), 1,0-1,3 (m, 8H), 1,34-1,53 (m, 4H), 3,18 (ABq, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,90-7,02 (m, 2H), 7,03-7,16 (m, 3H), 7,23-7,34 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,59 (brd, 1H)	662,4	Met. 60

Příklad 38

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 22; 50 mg, 0,078 mmol) se rozpustí v DMF (1,5 ml). Přidá se methanthiolát sodný (20 mg, 0,29 mmol) a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě 50 °C. Přidá se kyselina octová (40 mg) a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (45:55) jako eluentu a získá se 29 mg sloučeniny uvedené v názvu (61 %). NMR (DMSO-d₆): 0,7 - 0,8 (m, 6H), 0,9 - 1,6 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 3,1 - 3,7 (m, 4H), 4,6 - 4,8 (m, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,8 - 7,4 (m, 11H), 8,3 (d, 1H).

Příklad 39

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-ethylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 22; 50 mg, 0,078 mmol), ethanthiol (99 mg, 1,59 mmol) a uhličitan cesný (253 mg, 0,78 mmol) se přidají k DMF (5 ml) a směs se míchá 30 hodin při teplotě 44 °C. Rozpouštědlo se filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (45:55) jako eluentu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM : methanol (100:15) a

získá se 15 mg sloučeniny uvedené v názvu (31 %). NMR (300 MHz, CD₃OD) 0,7 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 11H), 2,65 (q, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,6 (q, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 11H).

Příklad 40

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-(2-hydroxyethylthio)-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 22; 50 mg, 0,078 mmol), 2-merkptoethanol (281 mg, 3,59 mmol) a uhličitan cesný (228 mg, 0,7 mmol) se přidají k DMF (5 ml) a směs se míchá 9 hodin při teplotě 70 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (45:55) jako eluentu. Sebrané frakce se lyofilizují a získá se 20 mg sloučeniny uvedené v názvu (40 %). NMR (300 MHz, CD₃OD) 0,75 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 8H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,65 (q, 2H), 5,3 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 - 7,5 (m, 11H).

Příklad 41

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-(2-N',N'-dimethylaminoethylthio)-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 22; 50 mg, 0,078 mmol), hydrochlorid

dimethylaminoethanthiolu (99 mg, 0,94 mmol), uhličitan draselný (129 mg, 0,94 mmol), DIPEA (100 mg, 0,77 mmol) a tetrahydroboritan sodný (35 mg, 0,93 mmol) se přidají k DMF (10 ml) a směs se míchá 24 hodin při teplotě 85 °C. Rozpouštědlo se filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se dvakrát čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (40:60) jako eluentu. Sebrané frakce se lyofilizují a získá se 15 mg sloučeniny uvedené v názvu (30 %). NMR (300 MHz, CD₃OD) 0,75 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,65 (m, 8H), 2,65 (s, 6H), 3,05 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,3 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,75 (s, 2H), 5,2 (s, 1H), 6,95 - 7,4 (m, 11H), 7,5 (s, 1H).

Příklad 42

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-izopropylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 22; 50 mg, 0,078 mmol), 2-propanthiol (126 mg, 1,65 mmol), uhličitan cesný (152 mg, 0,47 mmol) a tetrahydroboritan sodný (25 mg, 0,66 mmol) se přidají k DMF (5 ml) a směs se míchá 5 minut při teplotě 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (45:55) jako eluentu. Sebrané frakční složky se lyofilizují a získá se 15 mg sloučeniny uvedené v názvu (30 %). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0,7 - 0,85 (m, 6H), 0,95 - 1,65 (m, 14H), 3,3 (s, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,75 (dd, 2H), 5,05 (brs, 1H), 6,75 - 7,4 (m, 12H), 8,5 (brs, 1H).

Příklad 43

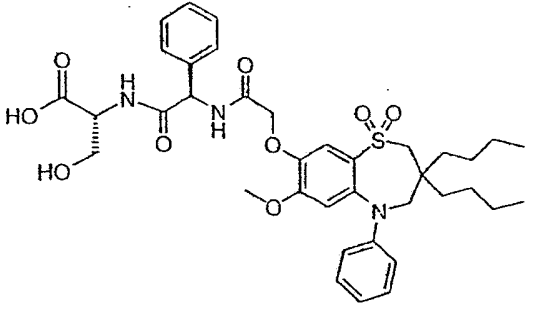
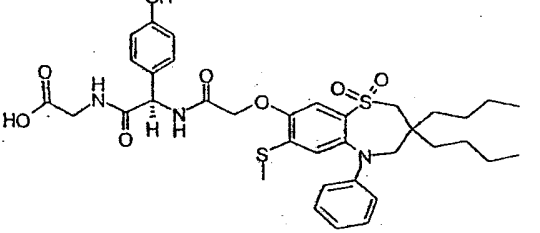
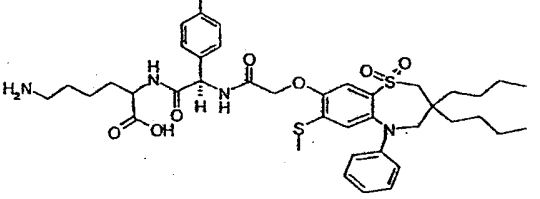
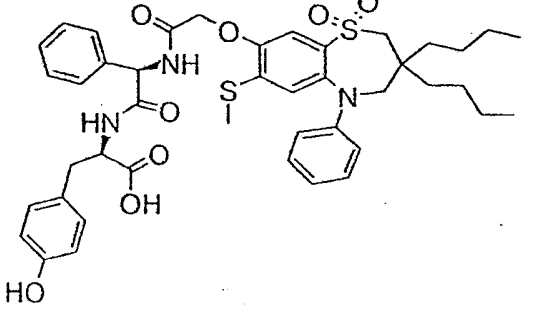
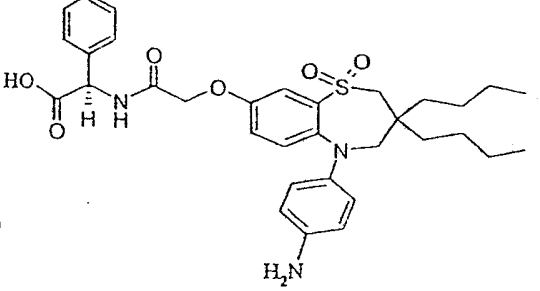
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]methyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(terc-butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]methyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 63; 120 mg, 0,17 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Přidá se TFA (0,7 ml) a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50:50) jako eluentu a získá se 95 mg sloučeniny uvedené v názvu (85 %). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 0,9 - 1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 3,5 - 3,8 (m, 4H), 4,8 (Abq, 2H), 5,5 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 - 7,5 (m, 11H), 8,5 - 8,7 (m, 2H).

Příklady 44 - 49

Následující sloučeniny se připraví podle postupu příkladu 43 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR nebo m/z	SM
44		(300 MHz) 0,7-0,9 (m, 6H), 1,0-1,7 (m, 8H), 3,2 (m, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,5-4,7 (m, 2H), 5,75-5,9 (m, 1H), 7,05-7,2 (m, 4H), 7,25-7,4 (m, 5H), 7,45-7,55 (m, 3H), 8,2 (d, 1H)	Met. 64

45		(CD ₃ OD) 0,70-0,90 (m, 6H), 1,00-1,30 (m, 8H), 1,35-1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,80-4,00 (m, 2H), 4,40-4,70 (m, 3H), 5,65 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95-7,50 (m, 10H), 7,55 (s, 1H)	Met. 41
46		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 8H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 3,25 (2H), 3,7-3,95 (m, 4H), 4,7 (ABq, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,75-7,35 (m, 9H), 7,4 (s, 1H)	Met. 65
47		783,5	Met. 66
48		802,7	Met. 68
49		(500 MHz, CD ₃ OD) 0,82 (brt, 6H), 1,05-1,26 (m, 8H), 1,42-1,56 (m, 4H), 3,27 (brs, 2H), 3,6-3,75 (m, 2H), 4,58 (ABq, 2H), 5,41 (s, 1H), 6,73-6,82 (m, 3H), 7,0 (d, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,41 (brd, 2H), 7,48 (d, 1H); m/z 608,3	Pr. 119

Příklad 50

Amonná sůl 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-
{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]methyl}karbamoyl-
methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-
2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 22; 150 mg, 0,30
mmol) a 2-((2'R)-2'-amino-2'-fenylethanoylamino)ethansulfonová
kyselina (metoda 28; obsahující hydrochlorid DIPEA, 150 mg,
0,36 mmol) se rozpustí v DMF (6 ml). Přidají se DIPEA (0,2 ml,
1,15 mmol) a TBTU (114 mg, 0,36 mmol) a směs se míchá 2 hodiny
při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého
tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití
MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 až
100/0) jako eluentu a získá se 73 mg sloučeniny uvedené
v názvu (32 %). NMR (CD₃OD) 0,75 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,3 (m,
8H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,24
(brs, 2H), 3,5 - 3,85 (m, 4H), 4,70 (Abq, 2H), 5,47 (s, 1H),
6,71 (s, 1H), 6,97 (brt, 1H), 7,11 (brd, 2H), 7,23 - 7,45 (m,
8H); m/z 746,2.

Příklad 51

Amonná sůl 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-
(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]methyl}kارب-
amoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxy-
methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 17; 49
mg, 0,10 mmol) a 2-((2'R)-2'-amino-2'-fenylethanoylamino)-
ethansulfonová kyselina (metoda 28; obsahující hydrochlorid
DIPEA; 52 mg, 0,12 mmol) se rozpustí v DMF (2 ml). Přidá se
DIPEA (0,071 ml, 0,41 mmol) a TBTU (39 mg, 0,12 mmol) a směs

se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 na 100/0) jako eluentu a získá se 59 mg sloučeniny uvedené v názvu (78 %). NMR (CD₃OD) 0,74 - 0,90 (m, 6H), 0,98 - 1,3 (m, 4H), 1,35 - 1,67 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,85 - 3,02 (m, 2H), 3,23 (brs, 2H), 3,52 - 3,90 (m, 4H), 4,70 (Abq, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (brt, 1H), 7,09 (brd, 2H), 7,21 - 7,48 (m, 8H); m/z 718,4.

Příklad 52

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N-(karboxymethyl)karbamoyl]methyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N-(ethoxykarbonylmethyl)karbamoyl]methyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 72; 44 mg, 0,063 mmol) se rozpustí v THF : H₂O (1:1, 2 ml) a přidá se NaOH (1M, 0,126 mmol). Směs se míchá při teplotě okolí 1 hodinu. Reakční směs se okyselí HCl (1M), zředí na 10 ml a extrahuje DCM (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se suší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odpaří a získá se 33 mg sloučeniny uvedené v názvu (78 %). NMR (300 MHz) 0,78 - 0,85 (m, 6H), 1,02 - 1,70 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 3,15 - 3,21 (Abq, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,94 - 4,20 (dABq, 2H), 4,64 (q, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,98 - 7,52 (m, 11H), 8,17 (d, 1H).

Příklad 53

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N-(1''-karboxy-1''-fenylmethyl)karbamoyl]methyl}-karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje z 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N-(1''-methoxykarbonyl-1''-fenylmethyl)karbamoyl]methyl}karbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 73) podle postupu popsaného v příkladě 52. NMR (500 MHz) 0,76 - 0,84 (m, 6H), 1,05 - 1,73 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 5,53 (d, 2H), 5,96 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,97 - 7,48 (m, 13H), 7,86 (m, 1H), 8,17 (m, 1H).

Příklad 54

1,1-Dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{1-[N-(R)- α -karboxybenzyl)karbamoyl]ethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-{1-[N-(R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoyl]ethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 10, 0,050 g, $7,6 \times 10^{-5}$ mol) v DMF (4 ml) se přidá thiomethylát sodný (0,021 g, $3,0 \times 10^{-4}$ mol) a roztok se míchá 4 hodiny při teplotě okolí. Směs se koncentruje a zbytek se rozdělí mezi ether a vodu. Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje etherem a spojené organické extrakty se suší (MgSO_4), koncentrují a čistí HPLC. Sloučenina uvedená v názvu se obdrží v množství 0,030 g (63 %) jako bílá pevná látka. NMR (CD_3OD) 0,75 - 0,90 (m, 6H), 1,00 - 1,30 (m, 4H), 1,40 - 1,70 (m, 7H), 2,15 (d, 3H), 3,10 - 3,30 (m, 2H), 3,55 - 3,95 (m, 2H), 4,80 - 4,95 (m, 2H), 5,30 (d, 1H), 6,70 - 7,50 (m, 12H); m/z 625,3.

Příklad 55

1,1-Dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-methylthio-8- $\{\alpha$ -[N-(R)- α -karboxybenzyl) karbamoyl]benzyloxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-fenyl-7-methylthio-8- $\{\alpha$ -[N-(R)- α -karboxybenzyl) karbamoyl]benzyloxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinu (příklad 11; 0,018 g, $2,5 \times 10^{-5}$) v DMF (3 ml) se přidá thiomethylát sodný (0,007 g, $1,0 \times 10^{-4}$ mol) a roztok se míchá 4 hodiny při teplotě okolí. Směs se koncentruje a zbytek se rozdělí mezi vodu a ether. Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje etherem a spojené organické extrakty se suší ($MgSO_4$), koncentrují a čistí HPLC. Získá se 0,015 g sloučeniny uvedené v názvu (89 %) jako bílá pevná látka. NMR (CD_3OD) 0,70 - 0,85 (m, 6H), 1,00 - 1,25 (m, 4H), 1,35 - 1,65 (m, 4H), 2,20 (d, 3H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,50 - 3,85 (m, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90 - 7,65 (m, 16H).

Příklad 56

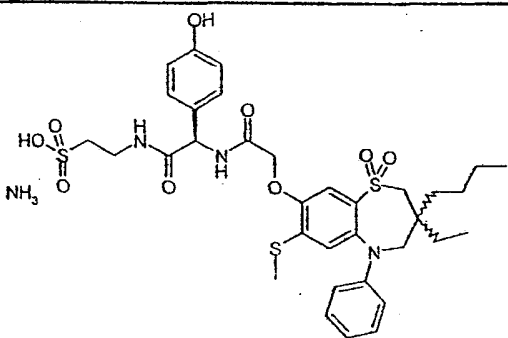
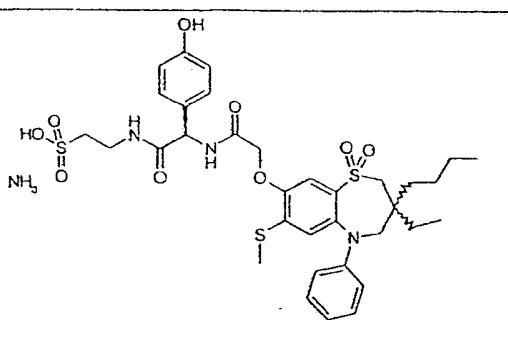
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]-4-hydroxybenzyl} karbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

2- $\{[(2R)$ -2-Amino-2-(4-hydroxyfenyl)ethanoyl]amino $\}$ ethansulfonová kyselina (metoda 80; 32,5 mg, 0,119 mmol) se smíchá s DMF (4 ml) a N-methylmorfolinem (30 μ l, 0,272 mmol). Získá se čirý roztok a postupně se přidá 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 22; 50 mg, 0,099 mmol) a TBTU (38 mg, 0,119 mmol). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě okolí a DMF se odstraní. Surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (1:1). Lyofilizací

se získá 55 mg sloučeniny uvedené v názvu (71 %). NMR (500 MHz, MeOD) 0,78 - 0,86 (m, 6H), 1,0 - 1,3 (m, 8H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,85 - 3,00 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,55 - 3,68 (m, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,65 (Abq, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,4 (s, 1H); m/z 762.

Příklady 57 - 58

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v příkladě 56 za použití vhodného výchozího materiálu s výjimkou toho, že reakce se nechá probíhat 64 hodin (příklad 57) nebo 2 hodiny (příklad 58) a produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (45/55 až 60/40) jako eluentu.

Př.	Sloučenina	NMR (CD ₃ OD) a m/z	SM
57	 <p>Enantiomer 1</p>	0,75-0,84 (m, 6H) 1,00-1,27 (m, 4H), 1,37-1,64 (m, 4H) 2,14 (s, 3H), 2,86-3,00 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,53-3,68 (m, 2H), 3,85 brd, 2H), 4,68 (ABq, 2H), 5,35 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,37 (s, 1H); m/z 751 (M+NH ₄ ⁺)	Met. 23
58	 <p>Enantiomer 2</p>	0,77-0,85 (m, 6H) 1,06-1,27 (m, 4H), 1,40-1,62 (m, 4H) 2,17 (s, 3H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,75 (brd, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,40 (s, 1H); m/z 751 (M+NH ₄ ⁺)	Met. 24

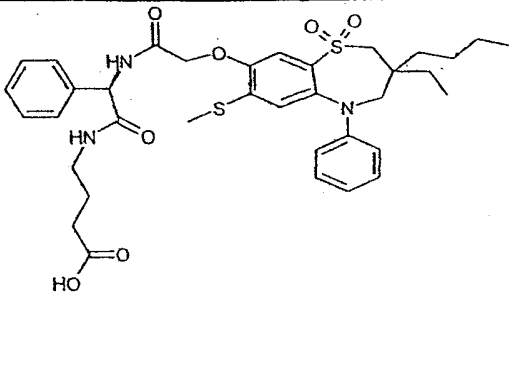
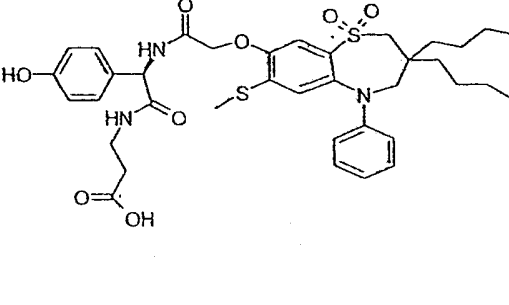
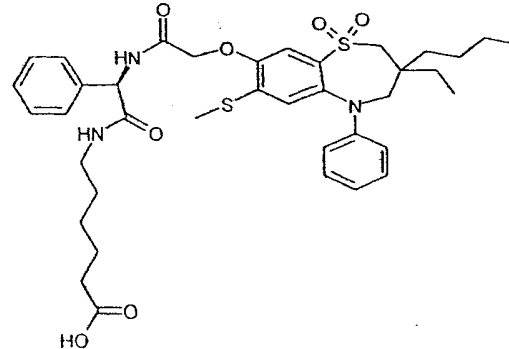
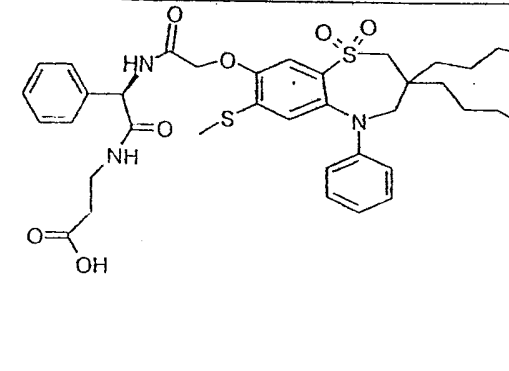
Příklad 59

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N'-(2-karboxyethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -karboxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 38; 66,8 mg, 0,109 mmol) a hydrochlorid β -alaninethylesteru (23,0 mg, 0,15 mmol) se rozpustí v DCM (2,5 ml) a přidá se N-methylmorfolin (0,07 ml, 0,64 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě okolí se přidá TBTU (45,6 mg, 0,142 mmol) a následuje 2 hodinové míchání. Reakční směs se filtruje přes krátkou kolonu a koncentruje. Surový ester se rozpustí v THF (1,5 ml) a vodě (1,5 ml) a přidá se NaOH (1M, 0,20 mmol). Po hodinovém míchání při teplotě okolí se reakční směs zalije 1M HCl. Reakční směs se zředí vodou (10 ml) a extrahuje DCM (3 x 5 ml). Organické vrstvy se koncentrují a čistí preparativní HPLC a získá se sloučenina uvedená v názvu (60 mg, 81 %). NMR (300 MHz) 0,80 (m, 6H), 1,00 - 1,70 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,17 (Abq, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,62 (Abq, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

Příklady 60 - 63

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu příkladu 59 za použití vhodných výchozích materiálů.

Př.	Sloučenina	NMR	SM
60		0,81 (m, 6H), 1,00-1,95 (m, 10H), 2,22 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,18 (ABq, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,66 (q, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 8,25 (m, 1H)	Př. 38
61		(300 MHz, DMSO-d ₆) 0,74 (m, 6H), 0,95-1,50 (m, 12H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 4,74 (q, 2H), 5,33 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 8,33-8,45 (m, 2H)	Př. 2
62		(300 MHz) 0,81 (m, 6H), 1,00-1,74 (m, 14H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,10-3,35 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 4,62 (ABq, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,39 (brs, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,96-7,10 (m, 3H), 7,25-7,48 (m, 7H), 8,21 (d, 1H)	Př. 38
63		0,81 (m, 6H), 1,03-1,55 (m, 12H), 2,19 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 4,64 (ABq, 2H), 5,80 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,44 (m, 3H), 8,11 (m, 1H)	Př. 1

Příklad 64

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(R)- α -karboxy-4-methoxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(terc-butoxykarbonyl)-4-hydroxybenzyl]karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 78; 48 mg, 0,070 mmol), bromethyl(trimethylamoniumbromid) (57 mg, 0,230 mmol), tetrabutylamoniumbromid (3 mg, 0,009 mmol) a Cs₂CO₃ (71 mg, 0,22 mmol) se přidají k CH₃CN (1,0 ml) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přidá k vodě (10 ml), extrahuje DCM (3 x 5 ml) a suší (MgSO₄). Surový ester se rozpustí v DCM (2,5 ml), přidá se TFA (0,3 ml) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří a surový produkt se čistí preparativní HPLC a získá se sloučenina uvedená v názvu (23 mg, 51 %). NMR (DMSO-d₆) 0,74 (m, 6H), 0,94 - 1,60 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,70 (Abq, 2H), 4,95 (brs, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 8,37 (brs, 1H).

Příklad 65

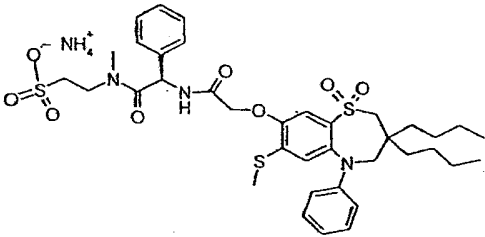
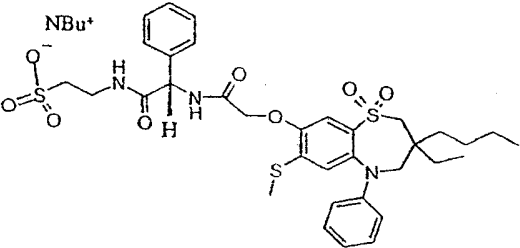
Amonná sůl 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]- α -methylbenzyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(α -karboxy- α -methylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 18; 27 mg, 0,041 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Postupně se přidá tetrabutylamoniová sůl taurinu (45 mg,

0,123 mmol) a TBTU (16 mg, 0,050 mmol) a směs se míchá 5 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50/50) jako eluentu. Lyofilizací se získá sloučenina uvedená v názvu v 62% výtěžku (20 mg). NMR vykazuje, že 16 % produktu zůstalo tetrabutylamonivá sůl. NMR (500 MHz) 0,75 - 0,9 (m, 6H), 1,0 - 1,3 (m, 8H), 1,3 - 1,6 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (brs, 2H), 3,05 (brs, 2H), 3,55 (Abd, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,55 (ABq, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,9 - 7,6 (m, 12H), 8,2 - 8,3 (brs, 1H); m/z 777 (M+NH₄⁺).

Příklady 66 - 67

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu příkladu 65 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR (CD ₃ OD) a m/z	SM
66		777 (M+NH ₄ ⁺)	Př. 1
67		0,75-0,85 (m, 6H), 1,02 (t, 12H), 1,05-1,3 (m, 4H), 1,3-1,7 (m, 20H), 2,17 (s, 3H), 2,85-2,99 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 10H), 3,52-3,92 (m, 4H), 4,71 (ABq, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,09 (brd, 2H), 7,23-7,44 (m, 8H); m/z 735,2 (M+NH ₄ ⁺)	Př. 25

Příklad 68

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]- α -methylbenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(methoxykarbonylmethyl) karbamoyl]- α -methylbenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 44; 20 mg, 0,028 mmol) se rozpustí v 2,5 ml směsi THF/voda (4/1). Přidá se LiOH (2 mg, 0,084 mmol) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí. Sloučenina uvedená v názvu se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50/50 jako eluentu. MeCN se odpaří a zbývající tlumivý roztok se okyselí kyselinou octovou. Lyofilizací se získá 10 mg produktu (51 %). NMR 0,7 - 0,9 (m, 6H), 1,0 - 1,35 (m, 8H), 1,35 - 1,6 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (brs, 2H), 3,65 - 3,85 (brs, 2H), 3,9 - 4,1 (d, 2H), 4,5 - 4,7 (Abq, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,8 (brs, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 11H), 8,1 (s, 1H); m/z 727 (M+NH₄⁺).

Příklad 69

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]-2-fluorbenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[α -karboxy-2-fluorbenzyl] karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 15; 20 mg, 0,030 mmol), tetrabutylamoniová sůl taurinu (20 mg, 0,054 mmol) a DIPEA (25 mg, 0,19 mmol) se rozpustí v DMF (0,4 ml). Přidá se TBTU (15 mg, 0,047 mmol) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Produkt se oddělí z reakční směsi preparativní HPLC za použití

MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50:50) jako eluentu.
Získá se 7 mg sloučeniny uvedené v názvu (29 %). M/z = 764,5.

Příklad 70

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-(R)-{ α -[(N'-(R)-{ α -[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoyl) methyl-karbamoyl]benzyl} karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]methyl} karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 43; 35 mg, 0,050 mmol) a (R)- α -[N-(terc-butoxykarbonylmethyl) karbamoyl]benzylamin (metoda 86; 20 mg, 0,076 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml) a přidá se 2,6-lutidin (0,03 ml, 0,26 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě okolí se přidá TBTU (20 mg, 0,062 mmol) a míchání pokračuje 3 hodiny. Reakční směs se filtruje přes kolonu za použití DCM: EtOAc (3:1) jako eluentu. terc-Butylester se poté rozpustí v DCM (6 ml) a přidá se TFA (1 ml). Po míchání přes noc při teplotě okolí se rozpouštědla odpaří. Přidá se toluen a dvakrát se odpaří. Další čištění není nutné, a získá se sloučenina uvedená v názvu (40 mg, 93 %). NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0,75 (m, 6H), 0,95 - 1,50 (m, 12H), 2,16 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,73 - 4,84 (Abq, 2H), 5,54 (m, 2H), 5,58 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,18 - 7,46 (m, 13H), 8,51 - 8,73 (m, 4H).

Příklad 71

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α-karboxy-4-hydroxybenzyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 22; 61 mg, 0,12 mmol) a hydrochlorid methyl-(2S)-amino-(4-hydroxyfenyl)acetátu (31 mg, 0,14 mmol) se rozpustí v DCM (4 ml) a přidá se 2,6-lutidin (0,04 ml, 0,34 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě místnosti se přidá TBTU (53 mg, 0,17 mmol) a míchání pokračuje 2 hodiny. Reakční směs se filtruje přes krátkou kolonu. Surový methylester se rozpustí v THF (1,5 ml) a vodě (1,0 ml) a přidá se NaOH (aq., 1M, 0,39 mmol). Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě místnosti, zalije se HCl (1M) a extrahuje DCM (3 x 5 ml). Sebrané organické vrstvy se koncentrují a čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50:50) a získá se sloučenina uvedená v názvu (57 mg, 72 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,81 (m, 6H), 1,05 - 1,26 (m, 8H), 1,40 - 1,55 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,24 (brs, 2H), 4,66 (ABq, 2H), 6,70 - 6,75 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 4H), 7,40 (s, 1H).

Příklad 72

Amonná sůl 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-(S)-{α-[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]-4-hydroxybenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α-karboxy-4-hydroxybenzyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 71; 31 mg, 0,047 mmol) a tetrabutylamoniumtaurin (57 mg, 0,155 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Po 5 minutovém míchání při teplotě místnosti se přidá TBTU (24 mg, 0,075 mmol) a míchání pokračuje 6 hodin. Rozpouštědlo se

odpaří a zbytek se čistí preparativní HPLC (dvakrát, aby došlo k úplnému odstranění tetrabutylamoniové soli) za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného a získá se 6 mg sloučeniny uvedené v názvu (16 %). M/z 762,2.

Příklad 73 a 74

1,1-Dioxo-3-(R/S)-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-(R)-{ α -[N'-(R)-(2-imidazol-5-yl-1-karboxyethyl)karbamoyl]-benzyl}karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 38; 56,4 mg, 0,092 mmol) a dihydrochlorid methyl D-histidinátu (25,2 mg, 0,104 mmol) se přidají k DCM (3 ml). Přidá se nejprve N-methylmorfolin (0,05 ml, 0,41 mmol) a poté TBTU (40 mg, 0,12 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a 30 minut při teplotě 4 °C a 3 hodiny při teplotě místnosti. Přidá se další TBTU (15 mg, 0,047 mmol) a DIPEA (0,025 ml, 0,14 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti dalších 30 minut. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se filtruje přes krátkou kolonu s MeOH jako eluentem. Surový methylester se rozpustí v THF (1,0 ml) a vodě (1,0 ml) a přidá se NaOH (vodný, 1M, 0,15 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a zalije se HCl (1M). Rozpouštědla se odpaří a zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného. Sloučenina eluuje jako dva vrcholy a vykazuje dva diastereomery. První vrchol (10 mg, 14 %). Druhý vrchol (16,8 mg, 24 %). První vrchol: NMR (DMSO-d₆) 0,74 (m, 6H), 0,95 - 1,60 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,80 (ABq, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,55 (brs, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,14 - 7,28 (m, 6H), 7,33 (s, 1H), 7,44 (brs, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,60 (brs, 1H); m/z 748,4. Druhý vrchol: NMR (DMSO-d₆)

0,74 (m, 6H), 0,95 - 1,60 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 2,92 (dABq, 2H), 3,23 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,79 (ABq, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,16 - 7,34 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,71 (d, 1H); m/z 748,4.

Příklad 75

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butylfenyl)-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se izoluje jako vedlejší v syntéze 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]methyl}karbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 43). Přibližně 1 g této sloučeniny se čistí preparativní HPLC (MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50:50)) a získá se sloučenina uvedená v názvu (32 mg). NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0,73 (m, 6H), 0,90 - 1,40 (m, 12H), 1,24 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,65 - 3,75 (dABq, 2H), 4,72 - 4,82 (ABq, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,23 - 7,35 (m, 6H), 7,45 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,62 (t, 1H).

Příklad 76

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-(N-((R)- α -karboxybenzyl)-karbamoylmethylthio)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-karboxymethylthio-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 81; 38 mg, 0,080 mmol) a hydrochlorid methylesteru D-fenylglycinu (24 mg, 0,12 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml) a přidá se N-methylmorfo-

lin (0,05 ml, 0,42 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě místnosti se přidá TBTU (44 mg, 0,14 mmol) a míchání pokračuje 2 hodiny. Reakční směs se filtruje přes krátkou kolonu.

Výsledný produkt se rozpustí v THF (1 ml) a vodě (1 ml) a přidá se NaOH (vodný, 0,2 ml, 1M) a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zalije HCl (1M), zředí vodou (10 ml) a extrahuje DCM (3 x 3 ml). Čištěním preparativní HPLC se získá sloučenina uvedená v názvu (40 mg, 82 %). NMR (DMSO- d_6) 0,75 (m, 6H), 0,96 - 1,60 (m, 8H), 3,22 (m, 2H), 3,56 (ABq, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 7H), 7,31 (s, 1H), 8,37 (m, 1H).

Příklad 77

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-karboxymethylthio-8-[N-(α -karboxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-ethoxykarbonylmethylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 82; 21 mg, 0,038 mmol) a hydrochlorid methylesteru fenylglycinu (12 mg, 0,061 mmol) se rozpustí v DCM (1,5 ml) a přidá se N-methylmorfolin (0,02 ml, 0,19 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě okolí se přidá TBTU (18 mg, 0,056 mmol) a míchání pokračuje 2 hodiny. Reakční směs se filtruje přes krátkou kolonu. Surový diester se rozpustí v THF (1 ml) a vodě (1 ml) a přidá se NaOH (vodný, 0,1 ml, 1M). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě okolí, zalije se HCl (1M), zředí vodou (10 ml) a extrahuje DCM (3 x 3 ml). Spojené organické vrstvy se koncentrují a čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (30:70 \rightarrow 40:60) a získá se sloučenina uvedená v názvu (20 mg, 80 %). NMR (CD_3OD) 0,80 (m, 6H), 1,03 - 1,26 (m, 4H), 1,38 - 1,65 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 3,20 (s, 2H),



3,44 (s, 2H), 3,67 (brs, 1H), 3,76 (brs, 1H), 4,67 (ABq, 2H), 5,29 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (d, 2H).

Příklad 78

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(R)-(α-{N'-[(R)-N''-(2-hydroxy-1-karboxyethyl) karbamoylmethyl] karbamoyl}-benzyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]methyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 43; 50 mg, 0,072 mmol), hydrochlorid terc-butyl o-(terc-butyl)-D-serinátu (22 mg, 0,087 mmol) a N-methylmorfolin (40 mg, 0,40 mmol) se rozpustí v DCM (1 ml). Přidá se TBTU (29 mg, 0,090 mmol) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se filtruje přes krátkou kolonu (DCM : EtOAc, 1:4). Získaná substance (cca 60 mg) se rozpustí v DCM (1 ml). Přidá se TFA (0,59 g, 5,2 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50:50) jako eluentu. Získá se 38 mg (72 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 0,9 - 1,5 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,2 - 3,9 (m, 10H), 4,2 (brs, 1H), 4,8 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 - 7,5 (m, 11H), 8,0 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (t, 1H).

Příklad 79

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(R)-(α-{N'-[(S)-N''-(2-hydroxy-1-karboxyethyl) karbamoylmethyl] karbamoyl}-benzyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]methyl}karbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 43; 50 mg, 0,072 mmol), hydrochlorid terc-butyl O-(terc-butyl)-L-serinátu (22 mg, 0,087 mmol) a N-methylmorfolin (40 mg, 0,40 mmol) se rozpustí v DCM (1 ml). Přidá se TBTU (29 mg, 0,090 mmol) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se filtruje přes krátkou kolonu (DCM : EtOAc, 1:4). Získaná substance (cca 60 mg) se rozpustí v DCM (1 ml). Přidá se TFA (0,44 g, 3,9 mmol) a směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50:50) jako eluentu. Získá se 33 mg sloučeniny uvedené v názvu (63 %). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 0,9 - 1,5 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,2 - 3,9 (m, 10H), 4,2 (m, 1H), 4,8 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 - 7,5 (m, 11H), 7,9 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (t, 1H).

Příklad 80

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(1,1-dikarboxymethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

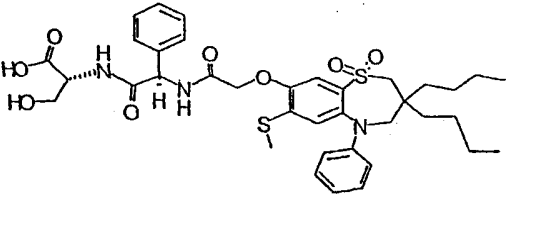
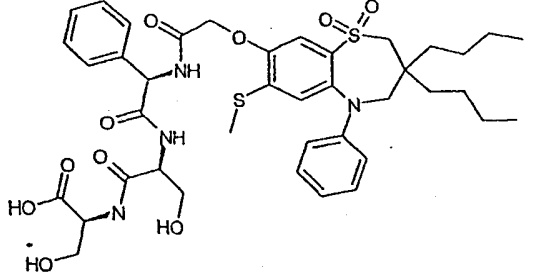
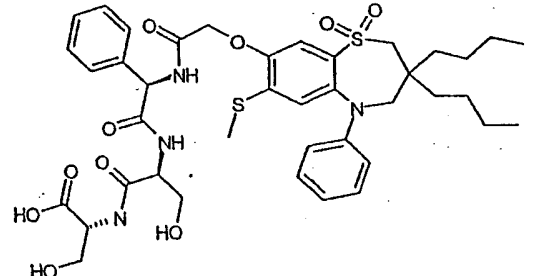
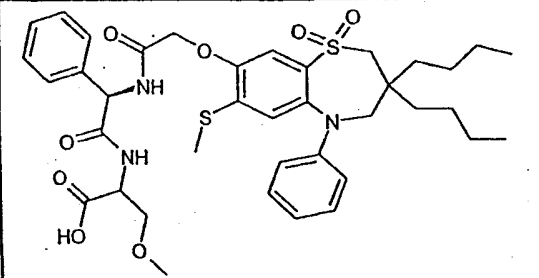
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -karboxybenzyl)karbamoylmetoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 38; 50 mg, 0,082 mmol), dimethylaminomalonát (60 mg, 0,13 mmol) a N-methylmorfolin (55 μ l, 0,5 mmol) se rozpustí v DCM (3 ml), přidá se TBTU (42 mg, 0,13 mmol) a směs se míchá 15 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethanolu (95%) (2 ml) a přidá se roztok NaOH (80 mg, 2 mmol) ve vodě (80 μ l). Reakční směs se míchá 4 hodiny. Směs se neutralizuje kyselinou octovou. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí preparativní

HPLC za použití tlumivého MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (40:60) jako eluentu. Spojené frakce se lyofilizují a získají se 4 mg (7 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR (300 MHz, CD₃OD) 0,75 - 0,9 (m, 6H), 1,0 - 1,3 (m, 4H), 1,4 - 1,65 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,7 (brs, 2H), 4,65 - 4,8 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,9 - 7,55 (m, 11H).

Příklady 81 - 87

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu příkladu 80 za použití vhodného výchozího materiálu s výjimkou toho, že 2,6-lutidin se použije namísto N-methylmorfolinu a poměr eluentu MeCN/tlumivý roztok octanu amonného činí 45:55. Reakční doba v každém stupni se mírně mění.

Př.	Sloučenina	NMR (300 MHz, CD ₃ OD)	SM
81		(500 MHz) 0.8-0.95 (m, 6H), 1.05-1.35 (m, 4H), 1.4-1.7 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 4H), 4.4-4.45 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95-7.6 (m, 11H)	Př. 38
82		0.75-0.9 (m, 6H), 1.05-1.3 (m, 4H), 1.4-1.6 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.7-3.95 (m, 4H), 4.25-4.3 (m, 1H), 4.75 (ABq, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.95-7.55 (m, 11H)	Př. 38
83		0.75-0.9 (m, 6H), 1.05-1.35 (m, 8H), 1.4-1.6 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 4H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.7 (ABq, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95-7.55 (m, 11H)	Př. 1

84 1		0,75-0,9 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 8H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,7-3,9 (m, 4H), 3,3-3,4 (m, 1H), 4,7 (ABq, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95-7,55 (m, 11H)	Př. 1
85 2		0,75-0,9 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 8H), 1,4-1,6 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,6-3,9 (m, 6H), 4,3-4,5 (m, 2H), 4,7 (ABq, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95- 7,5 (m, 11H)	Př. 83
86 3		0,75-0,9 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 8H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,6-3,9 (m, 6H), 4,35-4,5 (m, 2H), 4,7 (ABq, 2H), 5,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95-7,55 (m, 11H)	Př. 83
87 4		0,75-0,9 (m, 6H), 1,05-1,3 (m, 8H), 1,4-1,6 (m, 4H), 2,2 (d, 3H), 3,15- 3,35 (m, 5H), 3,5-3,85 (4H), 4,4-4,5 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 2H), 5,6 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95-7,55 (m, 11H)	Př. 1

¹ Eluční poměr (55:45); ² Eluční poměr - variabilní gradient; ³ Eluční poměr (50:50); ⁴ Eluční poměr (60:40)

Příklad 88

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α-karboxybenzyl) karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 88; 55,2 mg, 0,064 mmol) se rozpustí v THF (2 ml) a vodě (0,5 ml). Přidá se LiOH (3,1 mg, 0,127 mmol) a směs se míchá 1 hodinu. Přidá se voda (1 ml) a směs se okyselí 0,1M HCl a extrahuje DCM (3 x 2 ml). Fáze DCM se suší a koncentruje. Pevný produkt se znovu odpaří diethyletherem a rozpustí ve vodě stupně HPLC. Lyofilizací se získá sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka v 68% výtěžku (28 mg). NMR 0,77 - 0,85 (m, 6H), 1,03 - 1,25 (m, 8H), 1,34 - 1,57 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 3,18 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,65 (ABq, 2H), 5,7 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,26 - 7,48 (m, 8H), 7,85 (d, 1H); m/z 639.

Příklad 89

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-{(S)-α-[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-{(S)-α-[N'-(methoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 88; 19 mg, 0,027 mmol) se hydrolyzuje LiOH (1,3 mg, 0,054 mmol) v THF (1 ml) a vodě (0,3 ml). Po 1 hodině se přidá voda (3 ml) a směs se okyselí za použití 0,1M HCl a extrahuje se DCM (3 x 3 ml). Organická vrstva se suší a odpaří a získá se 16 mg (82% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu. NMR 0,77 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,3 (m, 8H), 1,34 - 1,57 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,90 - 4,20 (m, 2H), 4,65 (ABq, 2H), 5,87 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,98 - 7,50 (m, 12H), 8,12 - 8,20 (m, 1H); m/z 696.

Příklad 90

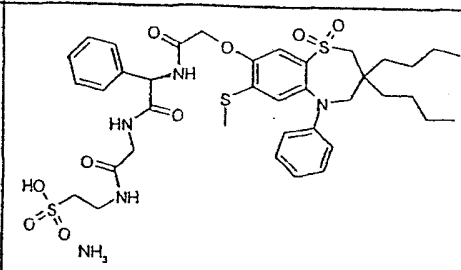
Sodná sůl 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((S)- α -[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]benzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α -karboxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 88; 41 mg, 0,064 mmol) se rozpustí ve 3 ml DCM. Postupně se přidá tetrabutylamoniová sůl taurinu (70 mg, 0,191 mmol) a TBTU (25 mg, 0,078 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (45/55 až 55/45) jako eluentu.

Lyofilizací sebraných frakcí a následnou iontoměničovou chromatografií přes 4 mg Amberlite CG 120, forma Na⁺, se získá sloučenina uvedená v názvu v 85% výtěžku (42 mg). NMR 0,7 - 0,8 (m, 6H), 0,9 - 1,2 (m, 8H), 1,3 - 1,5 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 2,9 - 3,2 (m, 2H + 2H), 3,3 - 3,8 (m, 2H + 2H), 4,4 - 4,7 (m, 2H), 5,6 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 11H), 7,8 - 8,1 (m, 2H); m/z 746.

Příklad 91

Následující sloučenina se syntetizuje podle postupu příkladu 90 za použití vhodného výchozího materiálu s výjimkou toho, že produkt se čistí za použití tlumivého roztoku s gradientem 40/60 na 70/30 a poté se lyofilizuje a získá se amoniová sůl.

Př.	Sloučenina	NMR (CD ₃ OD) a m/z	SM
91		0,76-0,84 (m, 6H), 1,03-1,27 (m, 8H), 1,38-1,55 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,58 (dt, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,85 (ABdd, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 5,51 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,46 (d, 2H); m/z 803	Př. 43

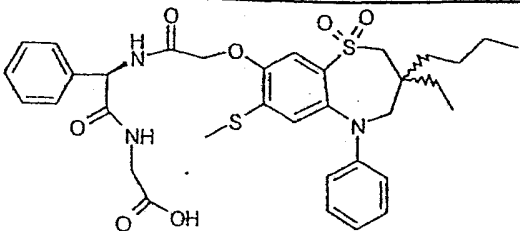
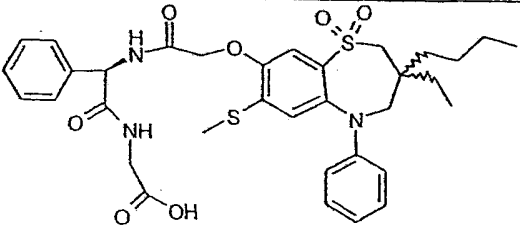
Příklad 92

Sodná sůl 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-[N-((R)- α -[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]benzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu

Sodná sůl 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO 01/66533; 120 mg, 0,278 mmol), rozpuštěná v DCM (4 ml), se přidá k roztoku α -[N-(terc-butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzylaminu (metoda 86; 90%, 150 mg, 0,511 mmol) v DCM (3 ml). Přidá se 2,6-dimethylpyridin (65 μ l, 0,559 mmol) a TBTU (137 mg, 0,427 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě okolí. Roztok se filtruje za použití DCM/EtOAc (8/2) jako eluentu. Rozpouštědlo se odpaří. Přidá se DCM (4 ml) a TFA (0,6 ml) a směs se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se čistí preparativní HPLC na koloně Chromasil C₁₈. MeCN/tlumivý roztok octanu amonného (50/50 až 100/0) se použije jako mobilní fáze. MeCN se odpaří a lyofilizací se získá sloučenina uvedená v názvu v 36% výtěžku (62 mg). NMR (0,73 - 0,82 (m, 6H), 1,00 - 1,23 (m, 4H), 1,30 - 1,65 (m, 4H), 3,05 - 3,18 (m, 2H), 3,65 (brs, 2H), 3,75 (ABdd, 2H), 4,46 (ABq, 2H), 5,70 (d, 1H), 6,79 - 7,24 (m, 10H), 7,36 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,00 (brs, 1H); m/z 622.

Příklady 93 - 94

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu příkladu 92 za použití vhodného výchozího materiálu s výjimkou toho, že HPLC chromatografie se provede na koloně Chromasil C₈ a eluční gradient je 45/55 až 60/40.

Př.	Sloučenina	NMR (CD ₃ OD) a m/z	SM
93	 <p>Enantiomer 1</p>	0,75-0,84 (m, 6H) 1,00-1,27 (m, 4H), 1,38-1,66 (m, 4H) 2,15 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,83 (ABdd, 2H), 4,69 (ABq, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (d, 2H); m/z 668	Met. 23; Met. 86
94	 <p>Enantiomer 2</p>	0,78-0,85 (m, 6H) 1,04-1,27 (m, 4H), 1,41-1,65 (m, 4H) 2,17 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,68 (brs, 2H), 3,89 (ABdd, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 5,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 7,48 (d, 2H); m/z 668	Met. 24; Met. 86

Příklad 95

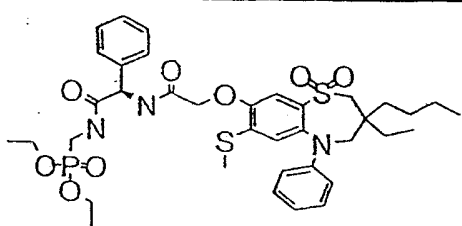
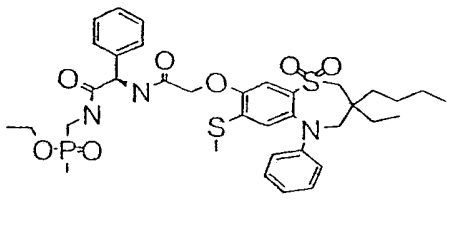
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -(N'-{2-[(ethoxy)(methyl)fosforyl]ethyl}karbamoyl)benzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 2-[(methyl)(ethyl)fosforyl]ethylaminu (Helv. Chim. Acta; GE; 75; 8; 1992; 2545 - 2552; 16 mg, 0,106 mmol) v DCM (2 ml) se při teplotě 0 °C přidá pod argonem 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 38; 50 mg, 0,082 mmol), DIPEA (42 mg, 0,328 mmol) a TBTU (34 mg, 0,106 mmol). Reakční směs se míchá 110 minut při teplotě místnosti a poté se přidá DCM a roztok se promyje NaHCO₃ (vodný, nasycený) a solankou. Organická vrstva se suší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se

čistí chromatografií a produkt se eluuje DCM/methanol (100:5). Výtěžek činí 43 mg (71 %). NMR (500 MHz) 0,78 - 0,85 (m, 6H), 1,02 - 1,54 (m, 12H), 1,6 - 1,75 (br, 1H), 1,8 - 2,10 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,51 - 3,84 (m, 4H), 3,9 - 3,99 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,54 - 4,69 (dd, 2H), 5,51 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 1H), 7,03 - 7,18 (m, 3H), 7,25 - 7,42 (m, 6H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 8,05 - 8,15 (m, 1H).

Příklady 96 - 97

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu příkladu 95 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR a m/z	SM
96		0,76-0,85 (m, 6H), 1,00-1,52 (m, 12H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,95-2,12 (br, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,55-3,85 (m, 4H), 3,85-4,00 (m, 2H), 4,03-4,13 (m, 2H), 4,6 (q, 2H), 5,64 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,78 (br, 1H), 6,95-7,10 (m, 3H), 7,23-7,40 (m, 6H), 7,43-7,49 (m, 2H), 8,07 (d, 1H); m/z 760,3	Př. 38
97 1		(600 MHz) 0,75-0,82 (m, 6H), 1,0-1,42 (m, 13H), 1,64 (brs, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,08-3,24 (m, 2H), 3,50-3,84 (m, 4H), 3,87-4,13 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 2H), 5,56-5,62 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,87-7,10 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 7H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,98-8,05 (m, 1H); m/z 730,5	Př. 38

Příklad 98

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -
(N'-{2-[(hydroxy) (methyl) fosforyl]ethyl}karbamoyl)benzyl]-
karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-
[(R)- α -(N'-{2-[(ethoxy) (methyl) fosforyl]ethyl}karbamoyl)ben-
zyl]karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu
(příklad 95; 27 mg, 0,036 mmol) v ethanolu (1,5 ml) se při
teplotě 0 °C přidá 2M vodný NaOH (0,22 ml, 0,44 mmol). Reakční
směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Přidá se
kyselina octová (0,2 ml). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého
tlaku a zbytek se extrahuje DCM/voda. Vrstva DCM se oddělí,
promyje solankou, suší a odpaří za sníženého tlaku. Rekrysta-
lizací zbytku z DCM/ether/petrolether se získá 23 mg slouče-
niny uvedené v názvu (89 %). NMR (600 MHz) 0,74 - 0,82 (m,
6H), 1,0 - 1,70 (m, 11H), 1,90 - 2,09 (m, 2H), 2,16 (s, 3H),
3,05 - 3,24 (m, 2H), 3,40 - 3,85 (m, 4H), 4,50 - 4,65 (dd,
2H), 5,55 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,93 - 7,07 (m, 3H), 7,20 -
7,50 (m, 9H), 8,10 (d, 1H); m/z 716,3.

Příklad 99

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -
{N'-[(hydroxy) (ethoxy) fosforylmethyl]karbamoyl}benzyl)carb-
amoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-
((R)- α -{N'-[(diethoxy) fosforylmethyl]karbamoyl}benzyl)carb-
amoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad
96; 13 mg, 0,017 mmol) v MeCN (0,5 ml) se po kapkách přidá 1M
vodný LiOH (0,171 ml, 0,171 mmol). Reakční směs se míchá při

teplotě místnosti 3 dny. Přidá se kyselina octová a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného (45:55) jako eluentu. Získá se 11 mg sloučeniny uvedené v názvu (88 %). NMR (600 MHz, CD₃OD) 0,77 - 0,84 (m, 6H), 1,00 - 1,30 (m, 7H), 1,40 - 1,65 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,23 (brs, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,6 - 3,85 (m, 4H), 4,70 (dd, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 3H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, 2H); m/z 732,4.

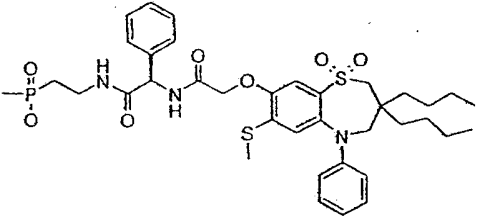
Příklad 100

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -{N'-[(hydroxy) (methyl) fosforylmethyl]karbamoyl}benzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -{N'-[(ethoxy) (methyl) fosforylmethyl]karbamoyl}benzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 97; 85 mg, 0,12 mmol) v MeCN (2,4 ml) se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 1M vodný LiOH (1,17 ml, 1,17 mmol). Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Přidá se kyselina octová a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM/MeOH/Et₃N (100:15:0,2 a 100:30:0,2) jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (62 mg, 76 %). NMR (CD₃OD) 0,75 - 0,84 (m, 6H), 1,0 - 1,70 (m, 11H), 2,15 (s, 3H), 3,22 (brs, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,60 - 3,90 (m, 2H), 4,70 (dd, 2H), 3,55 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,23 - 7,38 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (d, 2H); m/z 702,3.

Příklad 101

Následující sloučenina se syntetizuje podle postupu příkladu 100 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR (600 MHz, CD ₃ OD) a m/z	SM
101		0,76-0,83 (m, 6H), 1,05-1,55 (m, 15H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,24 (brs, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,66-3,86 (m, 2H), 4,69 (dd, 2H), 5,42 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,25- 7,39 (m, 6H), 7,43 (d, 2H); m/z 744,3	Př. 104

Příklad 102

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(R)-α-(N'-[di-(terc-butoxy) fosforilmethyl] karbamoyl) benzyl] karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[-(R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl] karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 38; 80 mg, 0,131 mmol) a di-(terc-butoxy) fosforilmethylaminu (Tet. Lett.; EN; 33; 1; 1992; 77 - 80; 37 mg, 0,131 mmol) v DCM (5 ml) se přidá 2,6-lutidin (28 mg, 0,262 mmol) a TBTU (53 mg, 0,164 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a 50 minut. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM/MeOH (100:4) jako eluentu. Získá se 92 mg (86 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR (500 MHz) 0,77 - 0,86 (m, 6H), 1,03 - 1,75 (m, 26H), 2,22 (s, 3H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 3,45 - 3,90 (m, 4H), 4,61 (dd, 2H), 5,52 (d, 1H), 5,94 (brs, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,26 - 7,48 (m, 8H), 8,12 (d, 1H); m/z 704,22 [M-2(terc-butyl)+2H].

Příklad 103

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -{N'-[di-(hydroxy) fosforylmethyl]karbamoyl}benzyl)karbamoyl-methoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -{N'-[di-(terc-butoxy) fosforylmethyl]karbamoyl}benzyl)-karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 102; 72 mg, 0,088 mmol) v DCM (4 ml) se při teplotě 0 °C přidá TFA (1 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje DCM/voda. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v etheru a krystaly se filtrují a získá se sloučenina uvedená v názvu (60 mg, 97 %). NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 0,70 - 0,80 (m, 6H), 0,99 - 1,61 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 2,80 - 4,0 (m, 6H), 4,80 (dd, 2H), 5,65 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,80 - 7,02 (m, 3H), 7,15 - 7,35 (m, 6H), 7,48 (d, 2H), 8,50 - 9,20 (m, 2H); m/z 704,3.

Příklad 104

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -{N'-[2-[(methyl(ethyl) fosforyl]ethyl}karbamoyl]benzyl]karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 1; 60 mg, 0,094 mmol) a 2-[(methyl)(ethyl)fosforyl]ethylaminu (Helv. Chim. Acta; GE; 75; 8; 1992; 2545 - 2552; 20 mg, 0,132 mmol) se při teplotě 0 °C pod argonem přidá 2,6-lutidin (20 mg, 0,19 mmol) a TBTU (39 mg, 0,121 mmol). Reakční směs se míchá 70 minut při teplotě místnosti a přidá se DCM a roztok se promyje vodou a solankou. Organická vrstva se suší a rozpouštědlo se odpaří za sníženého

tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM/MeOH (100:5) jako eluentu a získá se 67 mg sloučeniny uvedené v názvu (92 %). NMR (300 MHz) 0,74 - 0,86 (m, 6H), 1,0 - 1,60 (m, 18H), 1,80 - 2,05 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 3,47 - 3,80 (m, 4H), 3,88 - 4,10 (dd, 2H), 5,52 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,95 - 7,12 (m, 3H), 7,13 - 7,42 (m, 7H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 8,05 - 8,16 (m, 1H); m/z 772,4.

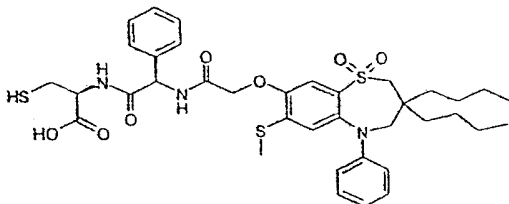
Příklad 105

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N'-(2-merkpto-1-karboxyethyl)karbamoyl]benzyl)karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -{N'-[2-(trifenylmethylsulfanyl)-1-(terc-butoxykarbonyl)ethyl]karbamoyl}benzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 91; 37 mg, 0,036 mmol) v DCM (1 ml) se při teplotě 0 °C pod argonem přidá TFA (1 ml). Ledová lázeň se odstraní a přidá se triethylsilan (42 mg, 0,36 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného (40:60 na 60:40) jako eluentu. Získá se 16 mg sloučeniny uvedené v názvu (59 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,76 - 0,85 (m, 6H), 1,05 - 1,60 (m, 12H), 2,17 (s, 3H), 2,77 - 2,92 (m, 2H), 3,24 (brs, 2H), 3,61 - 3,88 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,70 (dd, 2H), 5,65 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25 - 7,43 (m, 6H), 7,50 (d, 2H); m/z 742,4.

Příklad 106

Následující sloučenina se syntetizuje podle postupu příkladu 105 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR (500 MHz, CD ₃ OD) a m/z	SM
106		0,77-0,85 (m, 6H), 1,03-1,28 (m, 8H), 1,38-1,58 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,87-3,5 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,71 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25-7,43 (m, 6H), 7,49 (d, 2H); m/z 742,28	Met. 93

Příklad 107

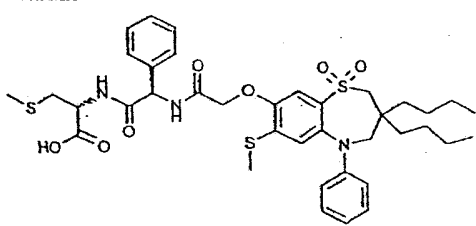
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-(2-{N-[(R)-α-(karboxy)benzyl]karbamoyl}ethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-(2-{N-[(R)-α-(terc-butoxykarbonyl)benzyl]karbamoyl}ethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 90; 77 mg, 0,108 mmol) v DCM (3 ml) se při teplotě 0 °C přidá TFA (0,75 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a 45 minut.

Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného (40:60 na 50:50) jako eluentu. Získá se 60 mg sloučeniny uvedené v názvu (82 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,75 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,25 (m, 4H), 1,40 - 1,64 (m, 4H), 2,75 - 2,90 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,50 - 3,90 (m, 2H), 4,30 - 4,41 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 3H), 7,23 - 7,34 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,52 (s, 1H); m/z 658.

Příklad 108

Následující sloučenina se syntetizuje podle postupu příkladu 107 za použití vhodného výchozího materiálu.

Př.	Sloučenina	NMR (500 MHz, CD ₃ OD) a m/z	SM
108		<p>0,78-0,85 (m, 6H), 1,02-1,30 (m, 8H), 1,38-1,58 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,74 (brs, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,68 (dd, 2H), 5,66 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,49 (d, 2H); m/z 756,23</p>	Met. 92

Příklad 109

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-[(R)- α -(N'-{2-[(methyl)(ethyl)fosforyl]ethyl}karbamoyl)-4-hydroxybenzyl]-karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -karboxy-4-hydroxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 2; 80 mg, 0,122 mmol) a 2-[(methyl)(ethyl)fosforyl]ethylaminu (Helv. Chim. Acta; GE; 75; 8; 1992; 2545 - 2552; 24 mg, 0,159 mmol) v DCM (2 ml) se pod argonem přidá 2,6-lutidin (26 mg, 0,244 mmol) a TBTU (51 mg, 0,159 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 60 minut a poté se zředí DCM. Roztok se promyje vodou a solankou, suší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM/MeOH (100:7) jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (67 mg, 92 %). NMR (600 MHz), 0,74 - 0,80 (m, 6H), 1,0 - 1,55 (m, 18H), 1,82 - 1,98 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,14 (brs, 2H), 3,40 - 3,56 (m, 2H), 3,70 (brs, 2H), 3,89 - 4,02 (m, 2H), 4,51 (dd, 2H), 5,33 (t, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,65 - 6,72 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,12 - 7,19 (m, 3H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,11 (t, 1H); m/z 788,56.

Příklad 110

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(methyl)(hydroxy)fosforyl]ethyl)karbamoyl)-4-hydroxybenzyl]-karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(methyl)ethyl)fosforyl]ethyl)karbamoyl)-4-hydroxybenzyl]karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 104; 37 mg, 0,047 mmol) v MeCN/MeOH (4 ml, 1:1) se přidá 1M vodný LiOH (0,8 ml, 0,8 mmol). Reakční směs se míchá 40 minut při teplotě místnosti. Přidá se kyselina octová a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití tlumivého roztoku MeCN a acetátu amonného (40:60 na 45:55) jako eluentu a získá se 35 mg sloučeniny uvedené v názvu (96 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,78 - 0,85 (m, 6H), 1,06 - 1,28 (m, 11H), 1,39 - 1,57 (m, 4H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,65 - 3,84 (m, 2H), 4,69 (dd, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,22 - 7,33 (m, 4H), 7,39 (s, 3H); m/z 760,27.

Příklad 111

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[(R)-N'-(2-methylsulfinyl-1-karboxyethyl)karbamoyl]benzyl}-karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se oddělí jako vedlejší produkt ze syntézy příkladu 108. NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,78 - 0,85 (m, 6H), 1,02 - 1,60 (m, 12H), 2,16 (d, 3H), 2,53 (d, 3H), 3,08 - 3,18 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,35 (v br, 1H), 3,75 (v br, 2H), 4,62 (v br, 1H), 4,71 (dd, 2H), 5,60 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98

(t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25 - 7,42 (m, 6H), 7,47 (d, 2H); m/z 772,25.

Příklad 112

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[(S)-N'-(3-methylthio-2-karboxypropyl)karbamoyl]benzyl)karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[(S)-N'-(3-methylthio-2-methoxykarbonylpropyl)-karbamoyl]benzyl)karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 94; 68 mg, 0,087 mmol) v ethanolu (5 ml) se při teplotě 0 °C přidá NaOH (9 mg v 0,4 ml vody). Reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Přidá se kyselina octová a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumvého roztoku octanu amonného (40:60 na 60:40) jako eluentu a získá se 52 mg sloučeniny uvedené v názvu (76 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,79 - 0,86 (m, 6H), 1,05 - 1,29 (m, 8H), 1,40 - 1,58 (m, 4H), 1,84 - 1,93 (m, 4H), 2,01 - 2,21 (m, 5H), 2,26 - 2,34 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,76 (brs, 2H), 4,52 - 4,58 (m, 1H), 4,70 (dd, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,27 - 7,43 (m, 6H), 7,49 (d, 2H); m/z 770,16.

Příklad 113

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[(S)-N'-(2-methylthio-1-karboxyethyl)karbamoyl]benzyl)karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[(S)-N'-(2-merkpto-1-karboxyethyl)karbamoyl]benzyl)-

karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 106; 15 mg, 0,02 mmol) v methanolu (1,5 ml) se pod dusíkem přidá methoxid sodný (0,104 mmol v 0,14 ml methanolu) a methyljodid (0,16 mmol). Reakční směs se míchá 50 minut při teplotě místnosti. Přidá se kyselina octová. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje s DCM/voda. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší a odpaří ve vakuu a získají se 4 mg sloučeniny uvedené v názvu (26 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,75 - 8,30 (m, 6H), 1,03 - 1,57 (m, 12H), 2,10 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,83 - 2,30 (m, 1H), 3,0 - 3,25 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,77 (brs, 2H), 4,58 - 4,63 (m, 1H), 4,72 (dd, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,28 - 7,52 (m, 8H); m/z 756,25.

Příklad 114

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N'-(terc-butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 102; 129 mg, 0,164 mmol) v DCM (50 ml) se při teplotě 0 °C přidá pod dusíkem TFA (1,5 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného (40:60 až 50:50) jako eluentu a získá se 77 mg sloučeniny uvedené v názvu (63 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,84 (t, 6H), 1,10 - 1,22 (m, 8H), 1,35 - 1,45 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 4,67 (dd, 2H), 5,61 (s, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 3H), 7,27 - 7,37 (m, 6H), 7,47 (d, 2H); m/z 748,03 (M+NH₃).

Příklad 115

1,1-Dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]-4-hydroxybenzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 118; 0,050 g, 0,105 mmol) v DMF (4 ml) se přidá 2-[[{(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)ethanoyl]amino}ethansulfonová kyselina (metoda 80; 0,037 g, 0,135 mmol) a N-methylmorfolin (0,040 ml, 0,363 mmol). Směs se míchá 10 minut a poté se přidá TBTU (0,044 g, 0,137 mmol). Reakční směs se míchá 2 dny a poté se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN a tlumivého roztoku octanu amonného a získá se 0,042 g sloučeniny uvedené v názvu (55 %) jako bílá pevná látka. NMR (DMSO-d₆) 0,60 - 0,80 (m, 6H), 1,05 - 1,50 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 2H), 3,05 - 3,80 (m, 6H), 4,70 (ABd, 1H), 4,80 (ABd, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,65 - 6,75 (m, 3H), 6,80 - 7,05 (m, 3H), 7,10 - 7,25 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 8,20 - 8,30 (m, 1H), 8,45 (d, 1H).

Příklad 116

1,1-Dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N'-(karboxymethyl)karbamoyl]-4-hydroxybenzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 118; 0,050 g, 0,105 mmol) v DCM (4 ml) se přidá (R)- α -[N-(terc-butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzylamin (metoda 86; 0,036 g, 0,136 mmol) a N-methylmorfolin (0,040 ml, 0,363

mmol). Směs se míchá 5 minut a přidá se TBTU (0,044 g, 0,137 mmol). Reakční směs se míchá 2 dny a poté se přidá TFA (1,5 ml). Po 1,5 hodině se roztok zředí toluenem a rozpouštědlo se poté odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného a získá se 0,020 g sloučeniny uvedené v názvu (29 %) jako bílá pevná látka. NMR (DMSO- d_6) 0,60 - 0,80 (m, 6H), 1,05 - 1,50 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 3,10 - 3,80 (m, 6H), 4,70 (ABd, 1H), 4,85 (ABd, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,80 - 7,05 (m, 3H), 7,15 - 7,50 (m, 8H), 8,35 (brs, 1H), 8,55 (d, 1H).

Příklad 117

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methoxy-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]-4-hydroxybenzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methoxy-8-karbamoylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 6; 0,020 g, $4,09 \cdot 10^{-5}$ mol) v DMF (4 ml) se přidá 2-[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)ethanoyl]amino}ethansulfonová kyselina (metoda 80; 0,014 g, $5,10 \cdot 10^{-5}$ mol) a N-methylmorfolin (0,020 ml, $1,81 \cdot 10^{-4}$ mol). Směs se míchá 10 minut a poté se přidá TBTU (0,016 g, $4,98 \cdot 10^{-5}$ mol). Reakční směs se míchá 3 hodiny a rozpouštědlo se poté odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného a získá se 0,023 g sloučeniny uvedené v názvu (75 %) jako bílá pevná látka. NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 0,65 - 0,80 (m, 6H), 0,80 - 1,50 (m, 12H), 2,40 - 2,60 (m, 2H), 3,15 - 3,45 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,65 (brs, 2H), 4,60 (ABd, 1H), 4,70 (ABd, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,70 - 7,25 (m, 10H), 7,35 (s, 1H), 8,20 - 8,30 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,40 (brs, 1H).

Příklad 118

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]-4-hydroxybenzyl}karbamoylmetoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 115; 0,020 g, $4,63 \cdot 10^{-5}$ mol) v DMF (4 ml) se přidá 2-[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)ethanoyl]amino}ethansulfová kyselina (metoda 80; 0,017 g, $6,20 \cdot 10^{-5}$) a N-methylmorfolin (0,016 ml, $1,46 \cdot 10^{-4}$ mol). Směs se míchá 10 minut a poté se přidá TBTU (0,019 g, $5,92 \cdot 10^{-5}$ mol). Reakční směs se míchá přes noc a rozpouštědlo se poté odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného. Získá se 0,008 g sloučeniny uvedené v názvu (24 %) jako bílá pevná látka. NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 0,65 - 0,80 (m, 6H), 0,80 - 1,60 (m, 8H), 2,40 - 2,55 (m, 2H), 3,20 - 3,40 (m, 4H), 3,65 (brs, 2H), 4,65 (ABd, 1H), 4,70 (ABd, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,65 - 7,45 (m, 13H), 8,20 - 8,30 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,40 (brs, 1H).

Příklad 119

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-[N-(α -(R)-karboxybenzyl)karbamoylmetoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje z 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-[N- α -(R)-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmetoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 45) podle postupu popsaného v metodě 109. NMR (CD₃OD) 0,81 (brt, 6H), 1,03 - 1,3 (m, 8H), 1,32 - 1,59 (m, 13H), 3,24 (brs, 2H), 3,57 - 3,77 (m, 2H), 4,61 (brs, 2H),

5,51 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,0 - 7,1 (m, 3H), 7,26 - 7,43 (m, 7H), 7,49 (d, 1H); m/z 708,5.

Příklad 120

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-[4-(N'-terc-butylureido)fenyl]-8-[N-(α -(R)-karboxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-(N'-terc-butylureido)fenyl)-8-[N-(α -(R)-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 111; 30 mg, 0,042 mmol) se rozpustí v THF (1,5 ml) a H₂O (0,5 ml) a přidá se LiOH (42 mg, 0,064 mmol, monohydrát). Směs se míchá 2 hodiny. Sloučenina se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 na 100/0) jako eluentu a získá se produkt uvedený v názvu (24 mg, 82 %). NMR (CD₃OD) 0,81 (brt, 6H), 1,05 - 1,26 (m, 8H), 1,35 (s, 9H), 1,38 - 1,57 (m, 4H), 3,25 (brs, 2H), 3,6 - 3,77 (m, 2H), 4,61 (ABq, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,50 (d, 1H); m/z 707,5.

Příprava výchozích materiálů

Výchozí materiály pro sloučeniny shora uvedených příkladů jsou buď komerčně dostupné nebo se snadno připraví ze známých materiálů. Například, následující reakce jsou uvedeny pouze pro ilustraci, nikoli však s omezením, některých výchozích materiálů použitých pro reakce uvedené shora.

Metoda 1

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[1'-(ethoxykarbonyl)ethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Uhličitan sodný (0,30 g, 2,83 mmol), ethylester 2-brompropanové kyseliny (0,145 g, 0,796 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (0,022 g, 0,07 mmol) se přidají k roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO 96/16051; 0,300 g, 0,663 mmol) v MeCN (10 ml). Suspenze se zahřívá při zpětném toku přes noc.

Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se extrahuje (DCM/H₂O), suší (MgSO₄), odpaří a čistí mžikovou chromatografií (Hex:EtOAc - 5:1). Získá se 0,346 g sloučeniny uvedené v názvu (95 %) jako bílá pevná látka. NMR 0,70 - 0,85 (m, 6H), 1,00 - 1,75 (m, 8H), 1,35 (t, 3H), 1,70 (d, 3H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,55 - 3,90 (m, 2H), 4,20 - 4,35 (m, 2H), 4,80 (q, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 2H), 7,45 (s, 1H).

Metoda 2

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[1'-karboxyethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Hydroxid sodný (0,045 g, 1,13 mmol) se přidá k roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[1-(ethoxykarbonyl)ethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 1; 0,050 g, 0,090 mmol) v EtOH (4 ml, 95%) a směs se zahřívá při zpětném toku. Po 1,5 hodině se přidá AcOH (0,2 ml) a většina rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se extrahuje (DCM/H₂O), suší (MgSO₄) a odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,031 g, 65 %) jako bílá pevná látka. NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,70 - 0,85 (m, 6H), 0,95 - 1,25 (m, 4H), 1,35 - 1,70 (m, 4H), 2,65 (d, 2H), 3,10 - 3,35 (m, 2H), 3,45 - 3,95 (m, 2H), 4,70 (q, 1H), 6,90 - 7,35 (m, 6H), 7,45 (s, 1H).

Metoda 3

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[1'-fenyl-1'-ethoxykarbonylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Ethyl α -bromfenylacetát (0,139 g), Na_2CO_3 (0,200 g) a tetrabutylamoniumbromid (0,034 g) se přidají k roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO 96/16051; 0,200 g, 0,442 mmol) v MeCN (6 ml). Suspenze se zahřívá přes noc při zpětném tlaku a rozpouštědlo se poté odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se extrahuje (DCM/ H_2O) a čistí mžikovou chromatografií (Hex:EtOAc - 5:1) a získá se 0,256 g sloučeniny uvedené v názvu (94 %) jako bílá pevná látka. NMR 0,65 - 0,85 (m, 6H), 0,95 - 1,65 (m, 8H), 3,00 - 3,15 (m, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (2s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,00 - 7,60 (m, 17H), 8,05 - 8,20 (2d, 1H).

Metoda 4

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[1'-fenyl-1'-karboxymethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Hydroxid lithný (0,019 g) se přidá k roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[1'-fenyl-1'-ethoxykarbonylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 3; 0,244 g, 0,397 mmol) v THF/ H_2O (2/1, 3 ml). Po 2 dnech se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a surový produkt se čistí HPLC a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,215 g, 92 %) jako bílá pevná látka. NMR (CD_3OD) 0,60 - 0,80 (m, 6H), 0,90 - 1,25 (m, 4H), 1,30 - 1,60 (m, 4H), 3,05 - 3,30 (m, 2H), 3,40 - 3,90 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,85 - 7,70 (m, 12H).

Metoda 5

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methoxy-8-ethoxykarbonyl-
methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Ethylbromacetát (0,13 ml), Na₂CO₃ (0,40 g) a tetrabutylamonium-
bromid (0,030 g) se přidají k roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-
fenyl-7-methoxy-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothia-
zepinu (syntetizován podle W096/16051 pro odpovídající analog
3-butyl-3-ethyl; 0,400 g, 0,927 mmol) v MeCN (10 ml). Suspenze
se zahřívá přes noc při zpětném toku a poté se většina
rozpuštědla odstraní za sníženého tlaku. Surový produkt se
extrahuje (DCM/H₂O) a filtruje přes krátkou silikagelovou
kolonu (DCM/EtOAc - 1:4) a získá se 0,476 g sloučeniny uvedené
v názvu (99 %). NMR 0,65 - 0,85 (m, 6H), 0,95 - 1,65 (m, 8H),
3,00 - 3,15 (m, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (s, 3H),
5,60 (s, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,00 - 7,60 (m, 17H), 8,05 - 8,20
(d, 1H).

Metoda 6

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methoxy-8-karboxymethoxy-
2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Hydroxid lithný (0,062 g) se přidá k roztoku 1,1-dioxo-3,3-di-
butyl-5-fenyl-7-methoxy-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetra-
hydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 5; 0,448 g, 0,865 mmol)
v THF/H₂O (2/1, 6 ml). Po 1 hodině se přidá AcOH (0,5 ml) a
většina rozpuštědla se odstraní za sníženého tlaku. Surový
produkt se čistí HPLC (MeCN) a získá se 0,408 g sloučeniny
uvedené v názvu (96 %) jako bílá pevná látka. NMR (CD₃OD) 0,75
- 0,85 (m, 6H), 1,00 - 1,30 (m, 8H), 1,35 - 1,55 (m, 4H), 3,20
(s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,70 (brs, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,50 (s,
1H), 6,90 - 7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

Metoda 7

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methoxy-8-ethoxykarbonyl-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methoxy-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO 96/16051; 1,0 g), ethylbromacetát (0,50 g), uhličitan sodný (1,2 g) a tetrabutylamoniumbromid (60 mg) v MeCN (15 ml) se zahřívají při zpětném toku přes noc. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje (DCM/H₂O). Organická vrstva se oddělí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií (DCM/EtOAc (90:10)) a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,2 g, 98 %). NMR (CD₃OD) 0,75 - 0,85 (m, 6H), 1,00 - 1,30 (m, 8H), 1,35 - 1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,70 (brs, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,90 - 7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

Metoda 8

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-ethoxykarbonyl-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Směs 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO 96/16051; 0,3 g), ethylbromacetátu (0,14 g), uhličitanu sodného (0,3 g) a tetrabutylamoniumbromidu (0,02 g) v MeCN (10 ml) se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi DCM/H₂O a organická vrstva se oddělí. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí chromatografií (DCM/EtOAc, 90:10) a získá se 0,34 g sloučeniny uvedené v názvu (95 %). NMR (500 MHz) 0,7 - 0,9 (m, 6H), 1,0 - 1,8 (m, 11H), 3,2 (m, 2H), 3,6 - 3,8 (brs, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0 - 7,1 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (s, 1H).

Metoda 9

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-ethoxykarbonyl-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 8; 0,34 g) a hydroxid sodný (0,3 g) se rozpustí v ethanolu a směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu. Přidá se kyselina octová (1 ml) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi DCM/voda a organická vrstva se oddělí a suší. Triturací zbytku s n-hexanem se získá 0,29 g sloučeniny uvedené v názvu (90 %) jako pevná látka. NMR (500 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,7 (m, 8H), 3,1 - 3,2 (m, 2H), 3,6 (brs, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9 - 7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (s, 1H).

Metoda 10

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methoxy-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methoxy-8-ethoxykarbonyl-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 7; 1,2 g) se rozpustí v ethanolu (20 ml). Přidá se hydroxid sodný (0,5 g), rozpuštěný v H₂O (1 ml) a reakční směs se zahřívá 30 minut při teplotě 40 °C. Přidá se kyselina octová (1 ml) a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi DCM/H₂O a organická vrstva se oddělí a suší. Triturací zbytku s n-hexanem se získá 1,1 g sloučeniny uvedené v názvu (97 %) jako pevná látka. NMR 0,75 - 0,85 (m, 3H), 0,9 (t, 3H), 1,0 - 1,7 (m, 8H), 3,2 (q, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,65 - 3,85 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,5 (s, 1H).

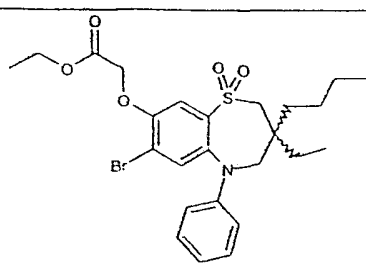
Metoda 11

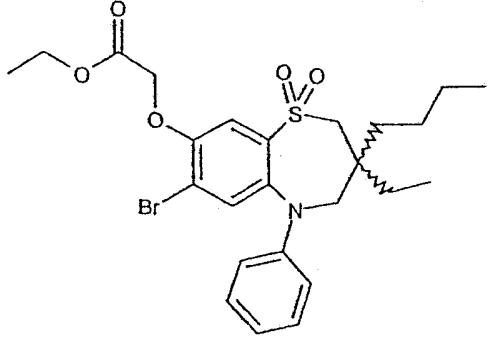
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-brom-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (syntetizován podle WO96/16051 pro odpovídající analog 3-butyl-3-ethyl; 2,0 g, 4,16 mmol), ethylbromacetát (0,84 g, 5,03 mmol), uhličitan sodný (2,0 g, 18,9 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (80 mg, 0,25 mmol) se přidají k MeCN (20 ml). Směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a poté se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje DCM/voda. Vrstva DCM se oddělí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií. Produkt se eluuje DCM/EtOAc (90:10) a získá se sloučenina uvedená v názvu (2,2 g, 93 %). NMR 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 15H), 3,2 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0 - 7,3 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Metody 12 - 13

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v metodě 11 za použití vhodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný).

Meth	Sloučenina	M/z	SM
12	 <p>Enantiomer 1</p>	538	Met. 83

13	 <p data-bbox="343 593 518 638">Enantiomer 2</p>	538	Met. 84
----	---	-----	------------

Metoda 14

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-brom-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 11; 2,2 g, 3,88 mmol) se rozpustí v ethanolu (15 ml). K roztoku se přidá NaOH (0,8 g v 1,5 ml vody) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Přidá se kyselina octová (2 ml). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje s EtOAc/voda. Vrstva EtOAc se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku a získají se 2 g sloučeniny uvedené v názvu (95 %). NMR (500 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,5 (m, 12H), 3,2 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,0 - 7,3 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Metoda 15

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-izopropoxy-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K izopropylalkoholu (12 ml) se přidá sodík (115 mg, 5 mmol) a teplota se poté zvýší na 80 °C, aby se alkohol změnil na sůl. Až se veškerý sodík rozpustí, v jedné dávce se přidá 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 9; 100 mg, 0,2 mmol).

Reakční směs se poté zahřívá při zpětném toku přes noc a poté se ochladí na teplotu místnosti a zalije se kyselinou octovou. Rozpouštědlo se poté odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve vodě a MeCN (70/30) a částečně se čistí HPLC. Zbytek se rozpustí v ethylenglykolu a přidá se NaOH (500 mg). Tato reakční směs se přes noc zahřívá při teplotě 125 °C a poté se ochladí na teplotu místnosti a zalije se kyselinou octovou a přidá se EtOAc (100 ml). Ethylenglykol se odstraní promýváním organické vrstvy okyselou vodou (třikrát). Organická vrstva se poté koncentruje a zbytek se znovu čistí, jak je uvedeno výše, a získá se 40 mg sloučeniny uvedené v názvu (41 %). NMR (300 MHz) 0,7 - 1,0 (m, 6H), 1,0 - 1,8 (m, 15H), 3,2 (q, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,95 - 7,2 (m, 3H), 7,2 - 7,4 (m, 2H), 7,55 (s, 1H).

Metoda 16

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 25; 500 mg, 1,2 mmol) se přidá MeCN (30 ml), tetrabutylamoniumbromid (30 mg, 0,08 mmol), bezvodý uhličitán sodný (500 mg, 4,7 mmol), ethylbromacetát (0,14 ml, 1,26 mmol) a uhličitán cesný (20 mg, 0,06 mmol). Tato reakční směs se poté míchá přes noc při teplotě 80 °C. Poté se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, přidá se voda a DCM a vodná fáze se třikrát extrahuje DCM. Spojené organické fáze se poté suší, koncentrují a čistí mžikovou chromatografií [DCM : EtOAc, 1:0, 9:1] a získá se 600 mg sloučeniny uvedené v názvu (99 %). NMR (300 MHz) 0,8 - 1,0 (m, 6H), 1,0 - 1,8 (m, 11H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,75

(brq, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,75 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,3 (s, 1H).

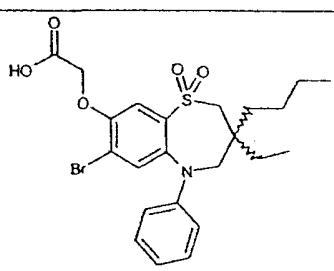
Metoda 17

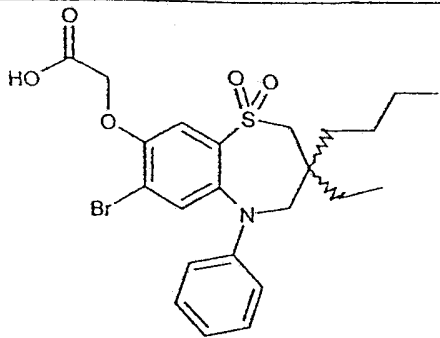
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 16; 478 mg, 0,95 mmol) se přidá THF (15 ml), voda (3 ml) a LiOH (34 mg, 1,4 mmol). Reakční směs se poté míchá 1 hodinu. Poté se přidá kyselina octová (0,2 ml) společně s vodou (10 ml) a DCM (10 ml). Vodná vrstva se poté třikrát extrahuje DCM. Spojené organické fáze se poté suší a koncentrují a získá se 450 mg sloučeniny uvedené v názvu (99 %). NMR 0,7 - 0,9 (m, 6H), 1,0 - 1,7 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (q, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,4 (brs, 1H).

Metody 18 - 19

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v metodě 17 za použití vhodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný) s výjimkou toho, že se použijí 2 ekvivalenty LiOH a extrakce se uskuteční po 2 hodinách reakčního času za použití EtOAc.

Meth	Sloučenina	M/z	SM
18	 <p>Enantiomer 1</p>	510	Met. 12

19	 <p data-bbox="336 629 512 663">Enantiomer 2</p>	510	Met. 13
----	---	-----	------------

Metoda 20

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-mesyloxy-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 16; 122 mg, 0,24 mmol) se přidá DCM (3 ml), voda (3 ml) a uhličitán draselný (120 mg, 0,87 mmol). Reakční směs se poté ochladí na teplotu 0 °C a v jedné dávce se přidá m-chlorperoxybenzoová kyselina (160 mg, 0,51 mmol). Po 5 hodinách se reakční směs zalije DCM a nasyceným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a vodná fáze se třikrát extrahuje DCM. Spojené organické fáze se suší, koncentrují a čistí mžikovou chromatografií [DCM : EtOAc, 9:1] a získá se 46 mg sloučeniny uvedené v názvu (35 %). NMR 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,65 (m, 11H), 3,2 (q, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,7 (brs, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,0 - 7,1 (m, 3H), 7,2 - 7,3 (m, 2H), 7,5 (s, 2H).

Metoda 21

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-mesyloxy-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-mesyl-8-ethoxykarbonyl-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 20; 46 mg, 0,085 mmol) se přidá THF (5 ml), voda (1 ml) a LiOH (10 mg, 0,4 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu a poté se přidá nadbytek kyseliny octové, aby došlo k uhasení reakční směsi. Přidá se DCM a voda a vodná fáze se třikrát extrahuje DCM. Spojené organické fáze se suší a koncentrují a získá se 40 mg sloučeniny uvedené v názvu (91 %). NMR 0,7 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,7 (m, 8H), 3,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 4,9 (s, 2H), 5,0 (brs, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 3H), 7,3 - 7,4 (t, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

Metoda 22 (příprava 1)

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 14; 500 mg, 0,93 mmol) se rozpustí v DMF (10 ml). Přidá se methanthiolát sodný (200 mg, 2,85 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 50 °C. Přidá se kyselina octová (0,4 ml) a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje s EtOAc/voda. EtOAc vrstva se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku a získá se 450 mg sloučeniny uvedené v názvu (96 %). NMR (300 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 2H), 3,2 (brs, 2H), 3,7 (brs, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,9 - 7,1 (m, 3H), 7,2 - 7,4 (m, 3H).

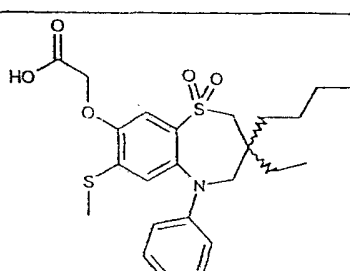
Metoda 22 (příprava 2)

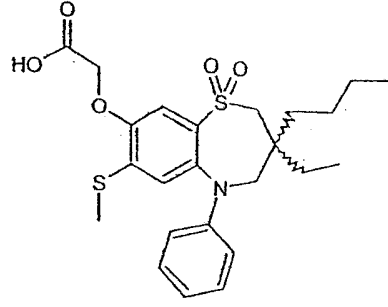
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Roztok NaOH (4,67 g, 116 mmol) ve vodě (10 ml) se přidá k roztoku 1,1-dioxo-3,3,-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-ethoxykarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 114; 15,45 g, 28,71 mmol) v EtOH (160 ml). Roztok se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a 1,0M HCl. Vodná vrstva se ještě dvakrát extrahuje EtOAc a spojené organické extrakty se promyjí solankou a koncentrují a získá se sloučenina uvedená v názvu (14,28 g, 98 %) jako bílý prášek. NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0,65 - 0,80 (m, 6H), 0,90 - 1,50 (m, 12H), 2,20 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,65 (bs, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,80 - 7,30 (m, 6H), 13,20 (s, 1H).

Metody 23 - 24

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsáno v metodě 22 (příprava 1) za použití vhodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný) s výjimkou toho, že reakce se uskuteční při teplotě okolí a v metodě 24 po delší reakční dobu.

Meth	Sloučenina	M/z	SM
23	 <p>Enantiomer 1</p>	478	Met. 18

24	 <p data-bbox="331 555 507 586">Enantiomer 2</p>	478	Met. 19
----	---	-----	------------

Metoda 25

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO96/16051; 600 mg, 1,29 mmol) se přidají DMF (5 ml) a methanthiolát sodný (450 mg, 6,42 mmol). Reakční směs se poté zahřívá 1 hodinu při teplotě 60 °C. Olejová lázeň se poté zahřívá 4 hodiny při teplotě 120 °C. Aby došlo k zastavení reakce, teplota se sníží na teplotu místnosti a rychle se přidá nadbytek kyseliny octové. Reakční směs se udržuje pod proudem dusíku upraveném chlornanem sodným po dobu 2 hodiny. Přidá se voda a EtOAc a vodná fáze se třikrát extrahuje EtOAc. Spojené organické fáze se promyjí vodou, suší a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se poté čistí mžikovou chromatografií [DCM : EtOAc, 9:1] a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,5 g, 92 %). NMR 0,65 - 0,8 (m, 6H), 0,95 - 1,6 (m, 8H), 3,1 (q, 2H), 3,6 (brq, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,55 (s, 1H).

Metoda 26

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (syntetizován podle WO96/16051 pro odpovídající analog 3-butyl-3-ethyl; 40 mg, 0,08 mmol) se přidá DMF (2 ml), methanthiolát sodný (60 mg, 0,85 mmol) a tetrahydroboritan sodný (60 mg, 1,6 mmol). Reakce probíhá přes noc při teplotě 60 °C. Přidá se další tetrahydroboritan sodný (60 mg, 1,6 mmol) a methanthiolát sodný (60 mg, 0,85 mmol) a teplota se zvýší na 120 °C. Reakční směs se při této teplotě zahřívá 4 hodiny a poté se ochladí na teplotu místnosti. Poté se přes noc přidá pod proudem dusíku upraveném přes chlornan sodný kyselina octová. Přidá se voda a EtOAc a vodná fáze se třikrát extrahuje EtOAc. Spojené organické fáze se promyjí HCl (1M), suší a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se poté čistí mžikovou chromatografií [EtOAc : heptan, 1:4] a získá se 0,34 g sloučeniny uvedené v názvu (93 %). NMR 0,7 - 0,9 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,1 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (brs, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,85 - 7,05 (m, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 2H).

Metoda 27

Amoniová sůl 2-[(2'R)-2'-(terc-butoxykarbonylamino)-2'-fenyl-ethanoylamino]ethansulfonové kyseliny

2-Aminoethansulfonová kyselina (740 mg, 5,91 mmol) a (2R)-2-(terc-butoxykarbonylamino)-2-fenylactová kyselina (1,09 g, 4,34 mmol) se rozpustí v DMF (20 ml). Přidá se DIPEA (2,8 ml, 16,1 mmol) a TBTU (1,53 g, 4,78 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/fyziologický roztok octanu amonného (5/95 až 100/0) jako eluentu a získá se 589 mg sloučeniny uvedené v názvu (32 %). NMR (CD₃OD) 1,43 (s, 9H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,53 - 3,68 (m, 2H), 5,1 (brs, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H).

Metoda 28

Amoniová sůl 2-((2'R)-2'-amino-2'-fenylethanoylamino)ethansulfonové kyseliny

Amoniová sůl 2-[(2'R)-2'-(terc-butoxykarbonylamino)-2'-fenylethanoylamino]ethansulfonové kyseliny (metoda 27; 589 mg, 1,57 mmol) se rozpustí v EtOAc (20 ml) a směs se ochladí v ledové lázni. Přes reakční směs probublává plynný chlorovodík, ledová lázeň se odstraní a reakční směs se nechá stát 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se poté znovu rozpustí v EtOAc (20 ml) a ochladí v ledové lázni. Přes reakční směs znovu probublává plynný chlorovodík, ledová lázeň se odstraní a reakční směs se nechá stát 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Přidá se DIPEA v DCM a směs se odpaří za sníženého tlaku. Toto se dvakrát opakuje. Směs se lyofilizuje a získá se 563 mg sloučeniny uvedené v názvu (85 %), obsahující 1 ekvivalent diizopropylethylamoniumchloridu. NMR (D₂O) 1,35 - 1,38 (m, 15H), 2,96 - 3,12 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 4H), 5,11 (brs, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 5H).

Metoda 29

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-methoxykarbonylmethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

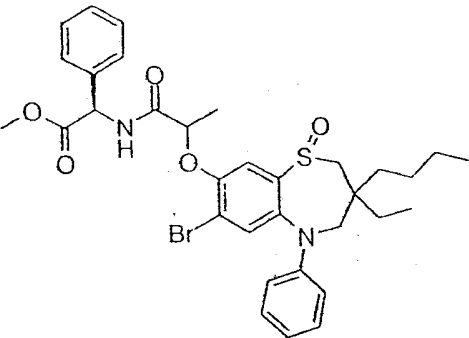
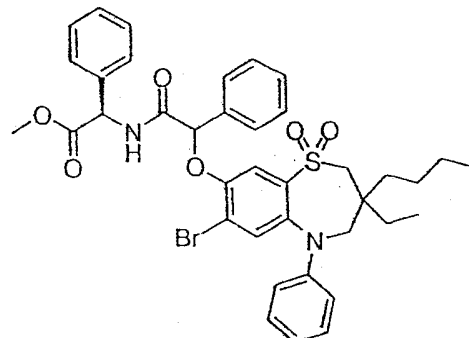
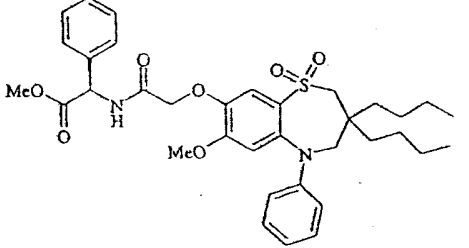
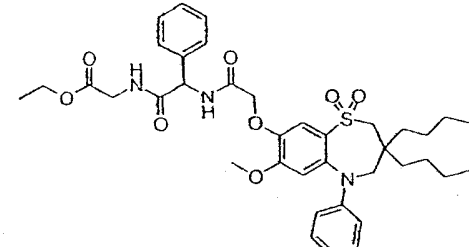
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 22; 250 mg, 0,49 mmol), hydrochlorid methylesteru (R)-2-fenylglycinu (120 mg, 0,60 mmol) a DIPEA (300 mg, 2,3 mmol) se rozpustí v DCM (10 ml) a směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti. Přidá se

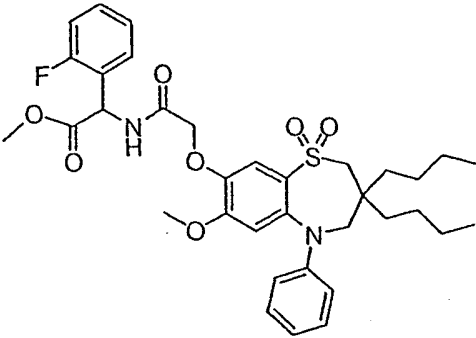
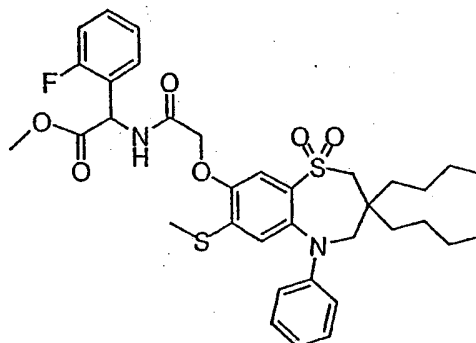
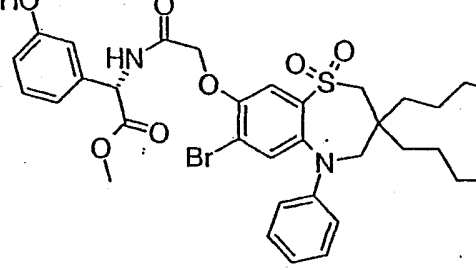
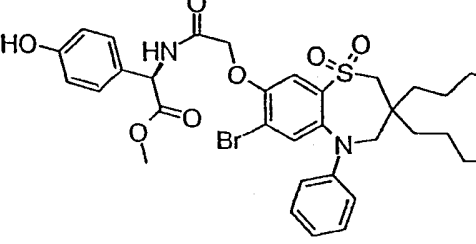
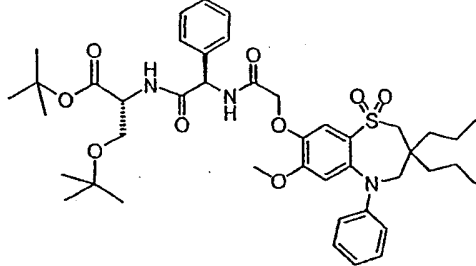
TBTU (210 mg, 0,65 mmol) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se umístí na kolonu a produkt se eluuje DCM/EtOAc (90:10) a získá se 306 mg sloučeniny uvedené v názvu (95 %). NMR (500 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 12H), 2,1 (s, 3H), 3,2 (brs, 2H), 3,6 - 3,8 (m, 5H), 4,6 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 11H), 7,9 (d, 1H).

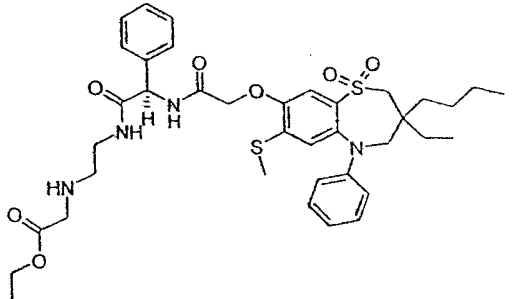
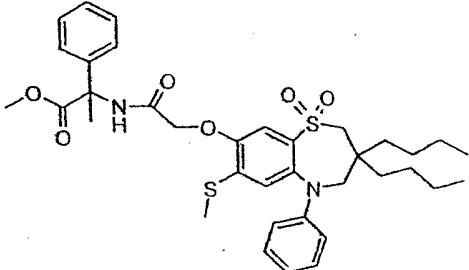
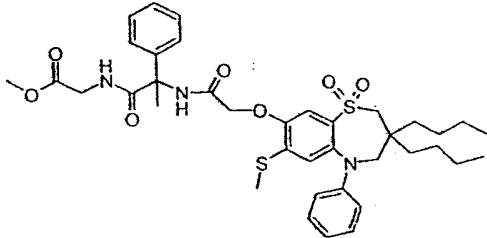
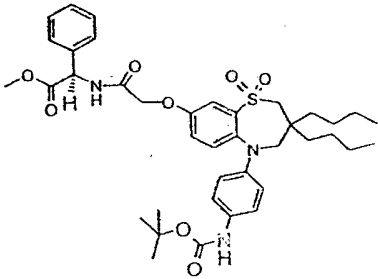
Metody 30 - 45

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsáno v metodě 29 za použití vhodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný) s výjimkou toho, že reakční čas byl u některých metod zvýšen na 2 hodiny.

Meth	Sloučenina	NMR nebo m/z	SM
30		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,8-0,9 (m, 6H), 1,1-1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,3 (s, 2H), 3,75 (brs, 5H), 4,7-4,8 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8-7,3 (m, 9H), 7,45 (s, 1H)	Met. 22
31		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,95 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 12H), 2,1 (s, 3H), 3,2 (s, 2H), 3,7 (s, 5H), 4,65 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9-7,4 (m, 9H)	Met. 22
32		(300 MHz, CD ₃ OD) 0,75-0,9 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 12H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (s, 2H), 3,75 (s, 5H), 4,7 (brs, 2H), 5,7 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9-7,4 (m, 6H), 7,55-7,8 (m, 4H)	Met. 22 a Met. 71

33		0,70-0,85 (m, 6H), 0,95-1,75 (m, 8H), 1,55-1,75 (2d, 3H), 3,05-3,30 (m, 2H), 3,55-3,90 (m, 2H), 3,70-3,80 (2s, 3H) 4,75-4,90 (2q, 1H), 5,60 (d, 1H), 7,00-7,55 (m, 12H), 7,80-7,95 (m, 1H)	Met. 2
34		0,65-0,85 (m, 6H), 0,95-1,65 (m, 8H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,50-3,80 (m, 2H), 3,70-3,80 (2s, 3H), 5,60 (s, 1H), 5,65 (d, 1H) 7,00-7,60 (m, 17H), 8,05-8,20 (2d, 1H)	Met. 4
35		(CD ₃ OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,00-1,30 (m, 8H), 1,35-1,55 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 4,60 (ABq, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95-7,40 (m, 10H), 7,50 (s, 1H)	Met. 6
36		707,4	Pr. 12

37		0,75-0,85 (m, 6H), 1,00-1,60 (m, 12H), 3,20 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,75 (brs, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,55 (ABq, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,95-7,45 (m, 9H), 7,55 (s, 1H), 8,05 (d, 1H)	Met. 6
38		0,75-0,85 (m, 6H), 1,00-1,60 (m, 12H), 2,20 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,60 (ABq, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,95-7,45 (m, 10H), 7,95 (d, 1H)	Met. 22
39		(500 MHz) 0,7-0,8 (m, 6H), 1,0-1,5 (m, 12H), 3,2 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 5H), 4,6 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,8-7,4 (m, 10H), 7,5 (s, 1H)	Met. 14
40		(300 MHz) 0,7-0,8 (m, 6H), 1,0-1,6 (m, 12H), 3,2 (brs, 2H), 3,7-3,8 (m, 5H), 4,6 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,9 (d, 1H)	Met. 14
41		766,4 (M-(<i>t</i> -butyl)+2H)	Pr. 12

42		739,3	Pr. 38
43		667	Met. 22
44		724	Pr. 18
45		722,5	Met. 109

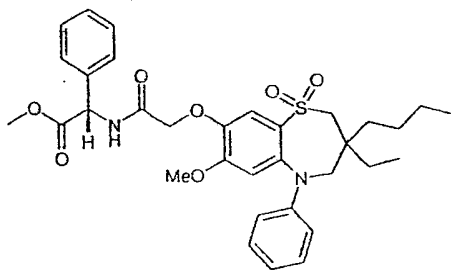
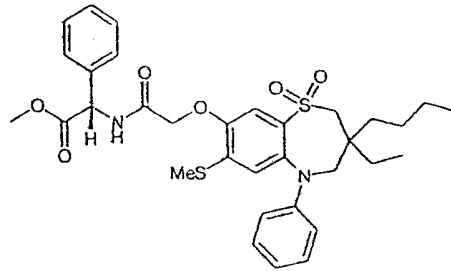
Metoda 46

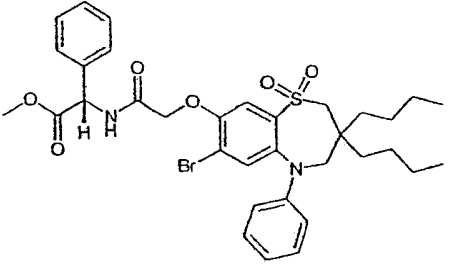
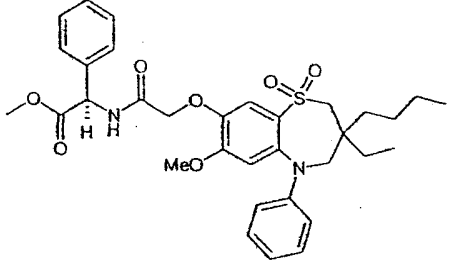
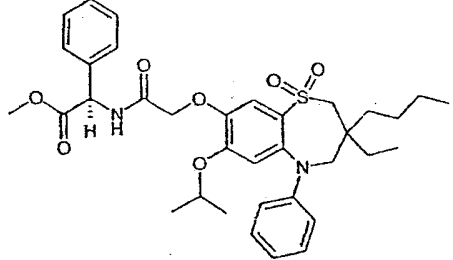
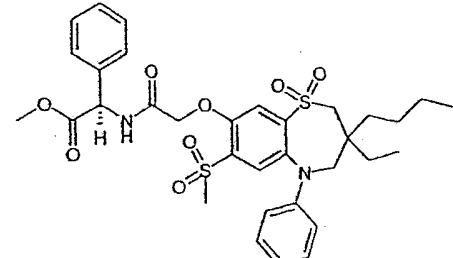
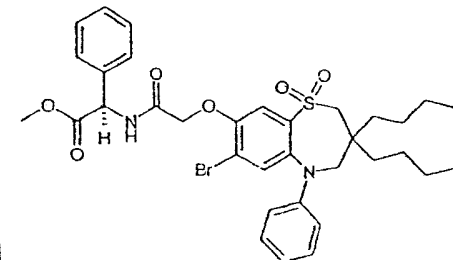
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-[N-((S)-1'-fenyl-1'-methoxykarbonylmethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

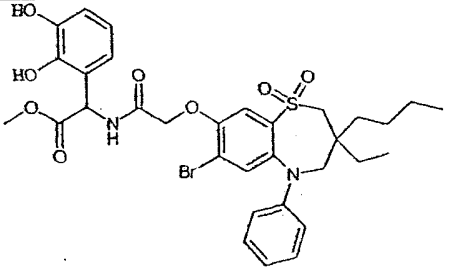
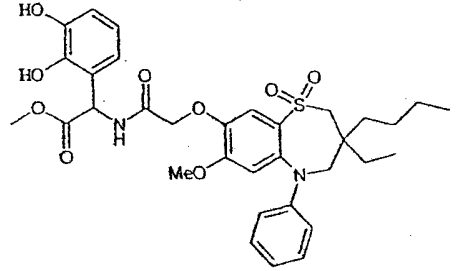
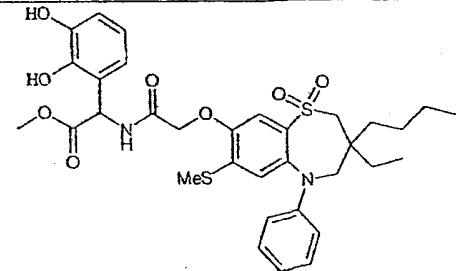
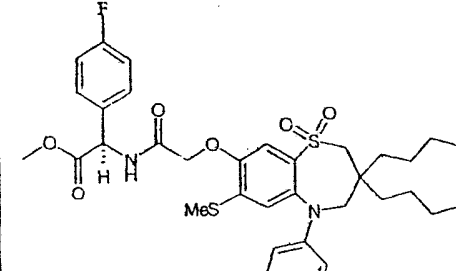
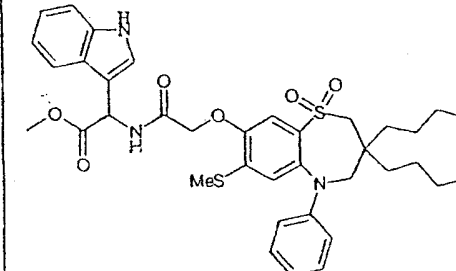
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 9; 50 mg, 0,098 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Přidají se methyl (2S)-amino-(fenyl)acetát (19 mg, 0,12 mmol) a DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol) a reakční směs se míchá 2 minuty. Přidá se TBTU (42 mg, 0,13 mmol) a směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Směs se umístí na předem naplněnou kolonu ISOLUTE a eluuje se 10 ml DCM/EtOAc (8/2) a získá se 60 mg sloučeniny uvedené v názvu (93 %). M/z 657,5.

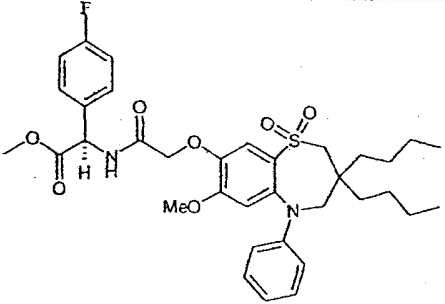
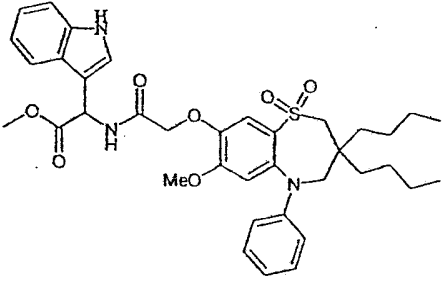
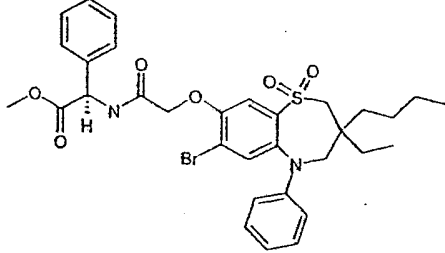
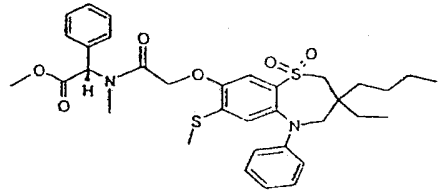
Metody 47 - 62

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v metodě 46 (s výjimkou toho, že reakční časy byly přes noc) za použití vodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný).

Meth	Sloučenina	NMR nebo m/z	SM
47		609,4	Met. 10
48		625,4	Met. 17

49		685,3	Met. 14
50		609,4	Met. 10
51		637,4	Met. 15
52		657,4	Met. 21
53		685,3	Met. 14

54		0,73-0,95 (m, 6H), 0,98-1,78 (m, 8H), 3,12-3,28 (m, 2H), 3,6-4,0 (m, 5H), 4,60 (ABq, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,0 (brs, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,0-7,5 (m, 7H), 8,43 (d, NH), 9,32 (brs, 1H)	Met. 9 a Met. 74
55		0,75-0,9 (m, 6H), 1,0-1,78 (m, 8H), 3,10-3,26 (m, 2H), 3,63-3,87 (m, 8H), 4,56 (ABq, 2H), 5,76 (d, 1H), 5,99 (brs, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,23-7,4 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,54 (d, NH), 9,45 (brs, 1H)	Met. 10 a Met. 74
56		0,76-0,87 (m, 6H), 1,0-1,8 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 3,1-3,25 (m, 2H), 3,6-3,95 (m, 5H), 4,61 (ABq, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,0 (brs, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,92-7,1 (m, 4H), 7,23-7,4 (m, 3H), 8,37 (d, NH), 9,35 (brs, 1H)	Met. 17 a Met. 74
57		(CD ₃ OD) 0,76-0,85 (m, 6H), 1,02-1,3 (m, 8H), 1,36-1,56 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 3,24 (brs, 2H), 3,66-3,80 (m, 5H), 4,71 (ABq, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,06-7,14 (m, 4H), 7,28 (brt, 2H), 7,37-7,45 (m, 3H)	Met. 22 a Met. 75
58		(CD ₃ OD) 0,76-0,85 (m, 6H), 1,02-1,28 (m, 8H), 1,36-1,56 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 3,24 (brs, 2H), 3,6-3,8 (m, 5H), 4,73 (ABq, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 3H), 7,27 (t, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,56 (d, 1H)	Met. 22

59		(CD ₃ OD) 0,80 (brt, 6H), 1,0-1,28 (m, 8H), 1,36-1,54 (m, 4H), 3,22 (brs, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,69-3,8 (m, 5H), 4,62 (ABq, 2H), 5,56 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,99 (brt, 1H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,29 (brt, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,52 (s, 1H)	Met. 6 a Met. 75
60		(CD ₃ OD) 0,75-0,84 (m, 6H), 1,0-1,29 (m, 8H), 1,35-1,54 (m, 4H), 3,20-3,23 (m, 5H), 3,65-3,8 (m, 5H), 4,64 (ABq, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H)	Met. 6
61 ¹		0,74-0,83 (m, 6H), 0,98-1,7 (m, 8H), 3,18 (ABq, 2H), 3,60-3,90 (m, 5H), 4,59 (ABq, 2H), 5,67 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,55 (m, 8H), 7,91 (d, NH)	Met. 9
62		639,4	Met. 17 a Met. 76

¹ Eluent byl DCM/EtOAc s gradientem od 100/0, 9/1, 8/2

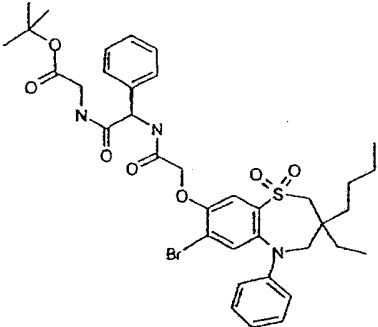
Metoda 63

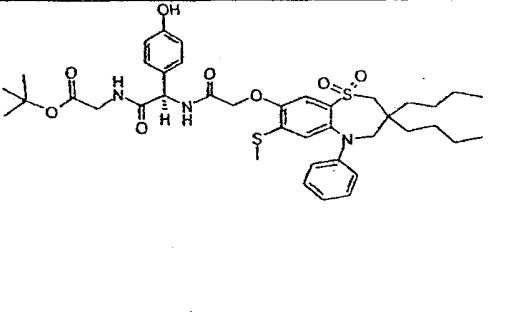
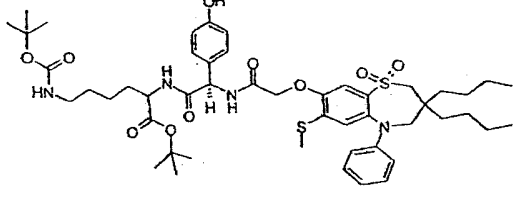
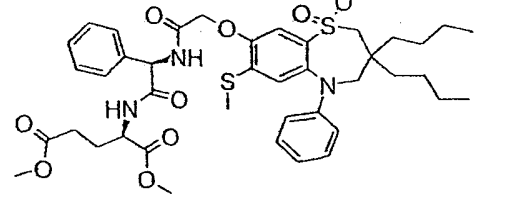
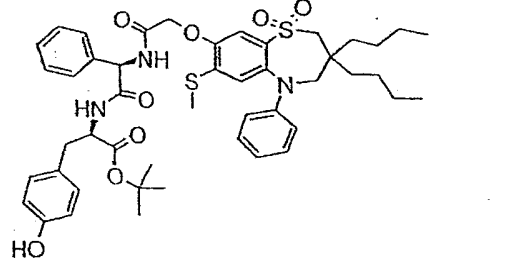
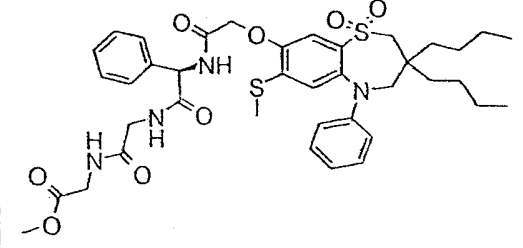
1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-1'-fenyl-1'-[N'-(terc-butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]methyl)karbamoyl-methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 1; 110 mg, 0,17 mmol), terc-butylester glycinu (30 mg, 0,23 mmol) a DIPEA (120 mg, 0,93 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti. Přidá se TBTU (72 mg, 0,22 mmol) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se umístí na kolonu a produkt se eluuje DCM/EtoAc (90:10) a získá se 122 mg sloučeniny uvedené v názvu (94 %). NMR (300 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 21H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (s, 2H), 3,7 - 4,0 (m, 4H), 4,6 (ABq, 2H), 5,6 (d, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,9 - 7,5 (m, 11H), 8,1 (d, 1H).

Metody 64 - 69

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v metodě 63 za použití vhodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný).

Meth	Sloučenina	NMR nebo m/z	SM
64		756,1	Př. 22

65		(CD ₃ OD) 0,75-0,85 (m, 6H), 1,1-1,3 (m, 8H), 1,4 (s, 9H), 1,45-1,55 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (brs, 1H), 3,85 (s, 2H), 4,7 (ABq, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,75-7,35 (m, 9H), 7,4 (s, 1H)	Př. 2
66		937,9 (M-H)	Př. 2
67		796,4	Př. 1
68			Př. 1
69			Př. 1

Metoda 70

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-{N-[(S)-1'-fenyl-1'-(diethoxyfosforyl)methyl]karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje z 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 9) a diethyl (S)-amino(fenyl)-

methylofosfonátu podle postupu popsaneho v príkladě 33. NMR (600 MHz) 7,77 - 7,72 (1H, m), 7,47 - 7,42 (3H, m), 7,36 - 7,27 (5H, m), 7,14 (1H, s), 7,10 - 7,03 (2H, m), 5,55 - 5,48 (1H, m), 4,63 - 4,51 (2H, m), 4,14 - 4,02 (2H, m), 3,99 - 3,92 (1H, m), 3,81 - 3,60 (3H, m), 3,22 - 3,10 (2H, m), 1,65 - 1,25 (8H, m), 1,19 - 0,95 (6H, m), 0,78 - 0,73 (6H, m).

Metoda 71

4-Trifluormethyl- α -methoxykarbonylbenzylamin

4-Trifluormethyl- α -karboxybenzylamin (1,4 g, 1,83 mmol) a thionylchlorid se přidají k methanolu (8 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v diethyletheru a produkt se odfiltruje, promyje etherem a suší a získá se 0,34 g sloučeniny uvedené v názvu (69 %). NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3,3 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 7,7 - 7,9 (m, 4H), 9,25 (brs, 3H).

Metoda 72

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-1'-fenyl-1'-[N-(ethoxykarbonylmethyl)karbamoyl]methyl)-karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 38; 52 mg, 0,082 mmol) a hydrochlorid ethylesteru glycinu (18 mg, 0,129 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml) a přidá se DIPEA (0,70 ml, 0,42 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě okolí se přidá TBTU (34 mg, 0,11 mmol) a směs se míchá 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí mžikovou chromatografií (DCM:EtOAc 10:3) a získá se 50 mg sloučeniny uvedené v názvu (88 %). NMR (500 MHz) 0,86 (m,

6H), 1,10 - 1,75 (m, 8H), 1,28 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,99 - 4,25 (m, 4H), 4,64 (q, 2H), 5,64 (m, 1H), 6,35 (brs, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,29 - 7,52 (m, 7H), 8,10 (d, 1H).

Metoda 73

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-((R)-1'-fenyl-1'-[N-(1''-methoxykarbonyl-1''-fenylmethyl)karbamoyl]methyl)karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje podle postupu popsaného v metodě 72 za použití 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-fenyl-1'-karboxymethyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (příklad 38) a hydrochloridu methyl (2R)-amino(fenyl)acetátu.

Metoda 74

Hydrochloridová sůl 1-(1'-methoxykarbonyl-1'-aminomethyl)-2,3-dihydroxyfenylu

1-(1'-Karboxy-1'-aminomethyl)-2,3-dihydroxyfenyl (40 g, 0,218 mmol) se smíchá s methanolem (230 ml). Směsí se probublává plynný HCl. Směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Produkt se krystalizuje ze směsi methanol/EtOAc/diethylether a získá se 35,5 g (70 %) produktu uvedeného v názvu. NMR (600 MHz, CD₃OD) 3,76 (s, 3H), 5,19 (s, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H).

Metoda 75

Hydrochloridová sůl (R)-1-(1'-methoxykarbonyl-1'-aminomethyl)-4-fluorfenylu

Kyselina (2R)-amino(4-fluorfenyl)octová (570 mg, 2,77 mmol) se rozpustí v methanolu (5 ml) a ochladí v ledové lázni. Po kapkách se přidá thionylchlorid (2 ml) a teplota se nechá stoupnout na teplotu místnosti. Po 5 hodinách se směs odpaří za sníženého tlaku. Postup se opakuje a reakční směs se míchá přes noc. Směs se odpaří za sníženého tlaku a získá se produkt uvedený v názvu v kvantitativním výtěžku. NMR (500 MHz, CD₃OD) 3,84 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,53 (dd, 2H).

Metody 76 - 77

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v metodě 75 za použití vhodné kyseliny a vhodného aminu (zdroj není označen tam, kde je obchodně dostupný).

Meth	Sloučenina	NMR	SM
76	(S)- α -Methylamino- α -methoxykarbonylbenzyl	(CD ₃ OD) 2,63 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H)	(S)- α -Methylamino- α -karboxybenzyl
77 ¹	Hydrochlorid α -methoxykarbonyl-N-methylbenzylaminu	(D ₂ O) 2,65 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 3H)	(methylamino)(fenyl)octová kyselina

¹ Celková reakční doba 5 dnů

Metoda 78

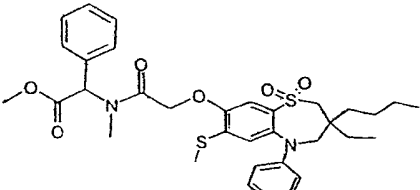
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(terc-butoxykarbonyl)-4-hydroxybenzyl]karbamoyl-methoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

terc-Butyl (2R)-amino(4-hydroxyfenyl)acetát (104 mg, 0,47 mmol) a 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-kar-

boxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 17; 185 mg, 0,39 mmol) se rozpustí v DCM (5 ml) a přidá se lutidin (0,09 ml, 0,77 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě místnosti se přidá o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (208 mg, 0,55 mmol) a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Čištěním mžikovou chromatografií (DCM:EtOAc 10:1 → 5:1) se získá sloučenina uvedená v názvu (175 mg, 66 %): NMR (300 MHz) 0,81 (m, 6H), 1,05 - 1,65 (m, 8H), 1,42 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 3,17 (ABq, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,60 (Abq, 2H), 5,22 (brs, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,82 (brd, 1H).

Metoda 79

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu popsaného v metodě 78 za použití vhodného výchozího materiálu.

Meth	Sloučenina	M/z	SM
79		639,3	Met. 17 Met. 77

Metoda 80

2-([(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyfenyl)ethanoyl]amino)ethansulfonová kyselina

N-Boc-4-hydroxyfenylglycin (1,00 g, 3,21 mmol) se rozpustí v DMF (5 ml) a společně s dalšími 5 ml DMF se přidá tetrabutylamoniumtaurin (2,36 g, 6,42 mmol). Výsledná suspenze se ochladí v ledu a přidá se TBTU (1,24 g, 3,85 mmol). Ledová lázeň se odstraní po 30 minutách a směs se míchá 2 hodiny a poté se filtruje a koncentruje. Přidá se TFA v DCM (20%, 20 ml) a reakční směs se míchá přes noc. Přidá se ethanol (20 ml)

a rozpouštědla se odpaří. Surový produkt se zahřívá při zpětném toku v ethanolu (100 ml) 1 hodinu. Filtrací se získá čistá sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (626 mg, 71 %). NMR (DMSO- d_6) 2,4 - 2,6 (m, 2H), 3,2 - 3,4 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 8,22 (t, 1H), 8,4 (brs, 3H), 9,7 (s, 1H).

Metoda 81

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-karboxymethylthio-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (113 mg, 0,24 mmol), Cs_2CO_3 (170 mg, 0,52 mmol) a ethylthioglykolát (0,060 ml, 0,54 mmol) v DMF se podrobí mikrovlnnému ozařování ve Smithově syntetizéru při 80 °C po dobu 3 minuty a poté při 90 °C po dobu 8 minut.

Reakční směs se zředí vodou (250 ml) a extrahuje DCM (5 x 10 ml) a spojené organické vrstvy se suší ($MgSO_4$), koncentrují a čistí na krátké koloně (petrolether : EtOAc 4:1 → 2:1).

Výsledný produkt se rozpustí v THF (2 ml) a vodě (2 ml) a přidá se NaOH (vodný, 0,5 ml, 1M) a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zalije HCl (1M) a reakční směs se zředí vodou (10 ml) a extrahuje DCM (3 x 3 ml). Čištěním preparativní HPLC se získá sloučenina uvedená v názvu (58 mg, 59 %). NMR (300 MHz, CD_3OD) 0,81 (m, 6H), 1,00 - 1,70 (m, 8H), 3,21 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,88 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,40 (s, 1H).

Metoda 82

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-ethoxykarbonylmethylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 9; 50 mg, 0,098 mmol) a Cs_2CO_3 (51 mg, 0,15 mmol) se přidají k DMF (2,0) a přidá se ethylthioglykolát (0,02 ml, 0,15 mmol). Reakční směs se 5 minut mikrovlnému ozařování ve Smithově syntetizéru při teplotě 150 °C. Reakční směs se zředí vodou (100 ml), okyselí se HCl (1M), extrahuje DCM (3 x 10 ml) a spojené organické vrstvy se poté suší (MgSO_4) a získá se surová sloučenina uvedená v názvu (54 mg). M/z 550,2.

Metoda 83 a Metoda 84

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (enantiomer 1); a
1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (enantiomer 2)

Dva enantiomery 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO 96/16051) se získají separací odpovídající racemické směsi za použití preparativní HPLC. Použitou kolonou je Chiralpak AD (20 x 250 mm i.d., 10 μm) a mobilní fází je směs heptan/IPA v poměru 90/10. Injektovaný racemát (17,3 mg v IPA (1 ml)) se eluuje průtokem 10 ml/minutu a chromatogram následuje UV-detekcí při 285 nm. Separuje se celkem 260 mg racemátu s výtěžkem 121 mg prvního elujícího enantiomeru (enantiomer 1) a 115 mg druhého elujícího enantiomeru (enantiomer 2). Celkový výtěžek je 91 %. Každý z enantiomerů byl získán v 99,4 % e.e.

Metoda 85

(R)-N-Benzyloxykarbonyl- α -[N'-(ttert-butoxykarbonylmethyl)-
karbamoyl]benzylamin

(R)-N-Benzyloxykarbonyl- α karboxybenzylamin (10 g, 35,0 mmol) a terc-butylglycinhydrochlorid (6,3 g, 37,4 mmol) se rozpustí v DCM (200 ml) s 2,6-lutidinem (8,2 ml, 70,4 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě 0 °C se přidá TBTU (12,4 g, 38,6 mmol) a míchání pokračuje 1 hodinu a 30 minut při teplotě 0 °C a 3 hodiny a 45 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou (2 x 100 ml), suší (MgSO₄) a čistí mžikovou chromatografií (DCM:EtOAc 7:1 → 5:1) a získá se 13 g sloučeniny uvedené v názvu (94 %). NMR (500 MHz) 1,45 (s, 9H), 3,84 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 5,10 (m, 2H), 5,28 (brs, 1H), 6,13 (brs, 1H), 6,23 (brs, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 10H).

Metoda 86

(R)- α -[N-(terc-Butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzylamin

(R)-N-Benzyloxykarbonyl- α -[N'-(terc-butoxykarbonylmethyl)-karbamoyl]benzylamin (metoda 85; 12,8 g, 32,2 mmol) se rozpustí v EtOH (99%, 200 ml) a toluenu (50 ml). Přidá se Pd/C (10%, 0,65 g) a hydrogenace probíhá za atmosférického tlaku 5 hodin a 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje přes infuzóriovou hlinku a rozpouštědla se odpaří a získá se sloučenina uvedená v názvu (8,4 g, 99 %). NMR (600 MHz) 1,45 (s, 9H), 3,93 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 5H), 7,51 (brs, 1H).

Metoda 87

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 22; 50 mg, 0,099 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Přidá se methylesterhydrochlorid (S)-fenylglycinu (24,8 g, 0,123 mmol) a diizopropylethylamin (70 ml, 0,401 mmol). Směs se míchá 15 minut a poté se přidá TBTU (38 mg, 0,118 mmol). Reakce je dokončena po 1,5 hodině (LC/MS). Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií za použití chloroform/EtOAc (8/2) jako eluentu (88,6 %; 55,2 mg, 0,064 mmol). M/z 653.

Metoda 88

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-{(S)- α -[N'-(methoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(S)-(α -karboxybenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (příklad 88; 25 mg, 0,039 mmol) a methylester glycinu (7,5 mg, 0,059 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Postupně se přidají diizopropylethylamin (27 ml, 0,158 mmol) a TBTU (15 mg, 0,047 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě okolí. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií za použití DCM/EtOAc (8/2) jako eluentu (22 mg, 79 %). M/z 710.

Metoda 89

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-(2-karboxyethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Hydroxid sodný (38 mg, 0,95 mmol) se rozpustí v ethanolu (2,5 ml) a poté se přidá 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (WO 96/16051; 200 mg, 0,443 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě

místnosti se přidá 3-brompropionová kyselina (68 mg, 0,443 mmol) a reakční směs se zahřívá při zpětném toku 20 hodin. Přidá se kyselina octová. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje EtOAc/voda. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, suší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM/MeOH (100:5) jako eluentu a získá se 89 mg sloučeniny uvedené v názvu (38 %). NMR (CD₃OD) 0,75 - 0,83 (m, 6H), 1,0 - 1,25 (m, 4H), 1,38 - 1,65 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,50 - 3,90 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 3H), 7,28 (t, 2H), 7,53 (s, 1H).

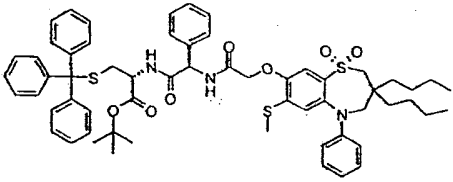
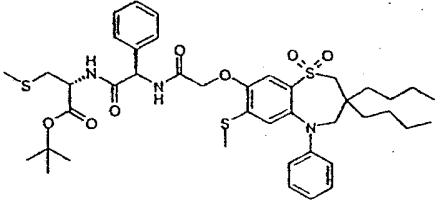
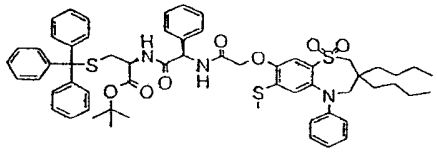
Metoda 90

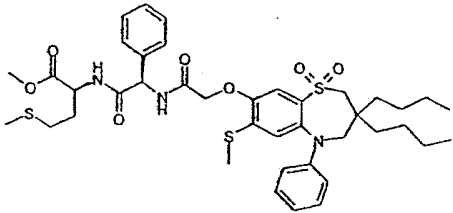
1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-(2-{N-[(R)- α -(terc-butoxykarbonyl)benzyl]karbamoyl}ethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-brom-8-(2-karboxyethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 89; 70 mg, 0,134 mmol) a (R)- α -(terc-butoxykarbonyl)benzylaminu (J.Amer.Chem.Soc.; EN; 117; 44; 1995; 10879 - 10888; 35 mg, 0,169 mmol) v DCM (2,5 ml) se přidá 2,6-lutidin (29 mg, 0,268 mmol) a TBTU (56 mg, 0,174 mmol). Reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti a poté se zředí DCM. Roztok se promyje NaHCO₃ (vodný, nasycený), vodou, suší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se suspenduje v ether/petrolether a krystaly se filtrují a získá se 85 mg sloučeniny uvedené v názvu (89 %). NMR (500 MHz) 0,79 - 0,86 (m, 6H), 1,04 - 1,28 (m, 4H), 1,35 - 1,56 (m, 11H), 1,60 - 1,77 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,13 - 3,25 (m, 2H), 3,72 (brs, 2H), 4,35 - 4,44 (m, 2H), 5,54 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 6H), 7,52 (s, 1H).

Metody 91 - 94

Následující sloučeniny se syntetizují podle postupu příkladu 104 za použití vhodného výchozího materiálu (zdroj aminu je označen tam, kde není obchodně dostupný).

Meth	Sloučenina	NMR (500 MHz) a m/z	SM
91		0,77-0,86 (m, 6H), 1,03-1,62 (m, 21H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (dd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,74 (brs, 2H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,60 (dd, 2H), 5,57 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,17-7,40 (m, 21H), 7,50 (d, 2H), 8,10 (d, 1H); m/z 1040,83	Př. 1; 1
92		0,78-0,86 (m, 6H), 1,05-1,27 (m, 8H), 1,36-1,58 (m, 13H), 1,78 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,77-2,92 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 7,75 (brs, 2H), 4,64 (dd, 2H), 4,72-4,77 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,50 (d, 2H), 8,16 (d, 1H); m/z 812,23	Př. 1; 2
93		0,74-0,81 (m, 6H), 1,0-1,22 (m, 8H), 1,29-1,62 (m, 13H), 2,13 (s, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,69 (brs, 2H), 4,42-4,48 (m, 1H), 4,58 (dd, 2H), 5,45 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,23-7,37 (m, 18H), 7,41 (d, 2H), 8,0 (d, 1H)	Př. 1; Met. 113

94		0,81-0,87 (m, 6H), 1,06-1,29 (m, 8H), 1,39-1,61 (m, 4H), 1,78 (brs, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,20- 2,27 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,77 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,65 (dd, 2H), 4,76- 4,82 (m, 1H), 5,65-5,70 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,29-7,44 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 8,16 (d, 1H)	Př. 1
----	---	---	-------

¹ hydrochlorid terc-butyl L-(S-trityl)cysteinátu: Org. Pre.

Proced. Int.; 1999, 31: 571-572

² terc-butylester S-methyl-L-cysteinu: Pestic. Sci.; EN; 45; 4;
1995; 357-362

Metoda 95

3,3-Dibutyl-4-oxo-5-(4-chlorfenyl)-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Směs 3,3-dibutyl-4-oxo-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (WO 95/04534; 1,0 g, 2,5 mmol), 4-bromchlorbenzenu (4,78 g, 24,98 mmol), bromidu měďného (36 mg, 0,25 mmol) a uhličitanu draselného (0,35 g, 2,5 mmol) se zahřívá při zpětném toku 20 hodin. Reakční směs se umístí na kolonu a produkt se eluuje 5% EtOAc/petrolether (0,8 g, 63% výtěžek). NMR (500 MHz) 0,86 - 0,92 (m, 6H), 1,16 - 1,35 (m, 8H), 1,45 - 1,65 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 2H). M/z 511.

Metoda 96

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-chlorfenyl)-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Ke směsi 3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-chlorfenyl)-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 95; 0,67 g, 1,304 mmol), DCM (34 ml), vody (34 ml) a uhličitanu draselného (0,554 g, 4,0 mmol) se při teplotě 0 °C přidá v jedné části kyselina m-chlorperoxybenzoová (0,78 g, 3,2 mmol). Reakční směs se míchá 10 hodin při teplotě 0 °C a poté 14 hodin při teplotě místnosti. Přidá se DCM (100 ml) a NaHCO₃ (vodný, nasycený; 150 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší a odpaří za sníženého tlaku a získá se 0,68 g sloučeniny uvedené v názvu (96 %). NMR (600 MHz) 0,7 - 0,92 (m, 6H), 1,0 - 1,60 (m, 10H), 1,70 - 1,92 (m, 2H), 2,30 - 3,7 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,44 (s, 1H); m/z 543.

Metoda 97

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Methanthiolát sodný (0,43 g, 6,08 mmol) se pod dusíkem přidá k roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-chlorfenyl)-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 96; 0,66 g, 1,22 mmol) v bezvodém DMF (11 ml). Reakční směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje směsí trichlor-methan/voda. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití DCM jako eluentu a získá se 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu (96 %). NMR (500 MHz) 0,80 - 1,0 (m, 6H), 1,10 - 1,6 (m, 10H), 1,70 - 2,0 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,37 - 3,70 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 3H); m/z 510,4.

Metoda 98

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 97; 0,41 g, 0,79 mmol) v bezvodém etheru (15 ml) se pod dusíkem přidá LiAlH_4 (0,15 g, 3,97 mmol). Reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční nádoba se ochladí na teplotu 0 °C a nadbytek LiAlH_4 uhasí přidáním vody (0,3 ml) a 2M vodného NaOH (0,3 ml). Směs se filtruje a filtrát se suší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií za použití DCM jako eluentu a získá se 0,265 g sloučeniny uvedené v názvu (68 %). NMR (300 MHz) 0,8 - 0,90 (m, 6H), 1,0 - 1,47 (m, 12H), 2,33 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,03 - 7,08 (m, 3H), 7,23 - 7,32 (m, 3H); m/z 496.

Metoda 99

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 98; 0,26 g, 0,52 mmol) v bezvodém DCM (10 ml) se pod dusíkem přidá bromid boritý (2,63 g, 10,48 mmol). Reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční nádoba se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se voda (20 ml) a hydrazinmonohydrát (0,5 ml). Organická vrstva se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi DCM/EtOAc (100:5 a 100:10) jako eluentu a získá se 0,20 g sloučeniny uvedené v názvu (80 %). NMR (500 MHz)

0,85 (t, 6H), 1,03 - 1,28 (m, 8H), 1,35 - 1,46 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 3H), 7,44 (s, 1H); m/z 482.

Metoda 100

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Ethylbromacetát (0,101 g, 0,604 mmol) se přidá ke směsi 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 99; 0,194 g, 0,402 mmol), bezvodého Na₂CO₃ (0,192 g, 1,81 mmol) a tetrabutylamoniumbromidu v MeCN (5 ml). Reakční směs se zahřívá 3,5 hodiny při zpětném toku. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje směsí DCM/voda. Organická vrstva se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi DCM/EtOAc (100:5 a 100:10) jako eluentu a získá se 0,197 g sloučeniny uvedené v názvu (86 %). NMR (300 MHz) 0,80 - 0,89 (m, 6H), 1,0 - 1,45 (m, 15H), 2,34 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,05 - 7,11 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H).

Metoda 101

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 100; 0,195 g, 0,343 mmol) v ethanolu (8 ml) se přidá NaOH (1,03 mmol v 0,5 ml vody). Reakční směs se míchá 70 minut při teplotě místnosti a poté se zalije přidáním kyseliny

octové (0,3 ml). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje směsí DCM/voda. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší a odpaří za sníženého tlaku a získá se 0,169 g sloučeniny uvedené v názvu (91 %). NMR (500 MHz, CD₃OD) 0,86 (t, 6H), 1,11 - 1,28 (m, 8H), 1,37 - 1,44 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,10 - 7,15 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 2H).

Metoda 102

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-[N-{(R)- α -[N'-(t.butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzyl}karbamoyl-methoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K roztoku 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-chlorfenyl)-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 101; 100 mg, 0,185 mmol) a (R)- α -[N-(terc-butoxykarbonylmethyl)karbamoyl]benzylaminu (metoda 86; 56 mg, 0,213 mmol) v DCM (4 ml) se přidá 2,6-lutidin (40 mg, 0,37 mmol) a TBTU (89 mg, 0,28 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté se přidá EtOAc a roztok se promyje vodou. Organická vrstva se oddělí, suší a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi DCM/MeOH (100:3) jako eluentu a získá se 0,129 g sloučeniny uvedené v názvu (89 %). NMR (600 MHz) 0,78 - 0,82 (m, 6H), 1,01 - 1,23 (m, 8H), 1,30 - 1,42 (m, 13H), 2,32 (s, 3H), 3,10 - 3,16 (m, 2H), 3,62 - 3,68 (m, 2H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 1H), 4,52 (dd, 2H), 5,57 (d, 1H), 6,27 (t, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 3H), 7,20 - 7,43 (m, 8H), 8,02 (d, 1H).

Metoda 103

3,3-Dibutyl-4-oxo-5-(4-nitrofenyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 3,3-dibutyl-4-oxo-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (syntetizován podle postupu WO96/16051 pro odpovídající analog 3-butyl-3-ethyl; 2,9 g, 9,0 mmol) se přidá p-nitrofenylbromid (24 g, 119 mmol), K₂CO₃ (1,6 g, 12 mmol) a CuI (180 mg, 0,95 mmol). Reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě 200 °C. Poté se nechá ochladit na teplotu místnosti a výsledná pevná látka se čistí chromatografií za použití DCM jako eluentu. Frakce obsahující produkt se koncentrují za sníženého tlaku a přidá se EtOH (95%) a nerozpustný p-nitrofenylbromid se poté odfiltruje. Zbytek se znovu čistí mžikovou chromatografií za použití DCM jako eluentu. Produkt ještě není čistý a proto se čistí mžikovou chromatografií za použití směsi EtOAc:heptan, 1:9, jako eluentu a získá se 2,57 g sloučeniny uvedené v názvu (64 %). NMR (600 MHz) 0,77 - 0,87 (m, 6H), 1,12 - 1,31 (m, 8H), 1,4 - 1,6 (m, 4H), 3,09 (brs, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,72 - 6,83 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 8,3 (d, 2H).

Metoda 104

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-nitrofenyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K 3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-nitrofenyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 103; 2,57 g, 5,8 mmol) se přidá DCM (130 ml), voda (130 ml) a K₂CO₃ (2,44 g, 17,6 mmol). Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a v jedné dávce se přidá m-chlorperoxybenzoová kyselina (3,42 g, 13,9 mmol). Reakce se nechá dokončit přes noc, přičemž se pomalu zvýší teplota na teplotu místnosti. Poté se přidá NaHCO₃ (vodný, nasycený) a dvě vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se poté třikrát

extrahuje DCM. Spojené organické vrstvy se suší, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Produkt se čistí mžikovou chromatografií za použití DCM jako eluentu a získají se 2,4 g sloučeniny uvedené v názvu (87 %). M/z 475,4.

Metoda 105

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-aminofenyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K LiAlH_4 (5,76 g, 151 mmol) se přidá THF (200 ml). Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a injekční stříkačkou se pomalu přidá H_2SO_4 (4,06 ml, 76 mmol). Po dokončení přidávání se reakční směs míchá 10 minut. Poté se při teplotě 0 °C přidá 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-4-oxo-5-(4-nitrofenyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 104; 2,57 g, 5,06 mmol), rozpuštěný v THF (50 ml). Po hodinovém intenzivním míchání se ledová lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá přes noc při teplotě 40 °C. Poté se přidá $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3-4 kávové lžičky), voda (8 ml), NaOH (15%, vodný) (8 ml), voda (25 ml) a MeOH (30 ml) ve zmíněném pořadí. Sraženina se odstraní filtrací a promyje směsí DCM/MeOH. Rozpouštědlo se suší, filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití směsi DCM:EtOAc, 9:1, poté 3:1 jako eluentu a získá se 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu (27 %). M/z 431,3.

Metoda 106

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-aminofenyl)-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-aminofenyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 105; 918 mg, 2,13 mmol) se

rozpustí v DMF (suchý, 20 ml). Přidá se thiomethoxid sodný (810 mg, 11,6 mmol). Reakční směs se zahřívá teplotě 100 - 120 °C 4 hodiny a poté se ponechá při teplotě místnosti přes noc. Přidá se kyselina octová (3 ml) a směs se promyje dusíkem (plynný) a plyn se vede přes nádobu obsahující chlornan sodný za účelem zničení vytvořeného methylmerkaptanu. Přidá se voda a vodná vrstva se dvakrát extrahuje EtOAc. Spojená organická vrstva se promyje solankou, suší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Přidá se směs obsahující jak DMF, tak toluen a solanku (vše se nerozpustí). Vodná vrstva se dvakrát extrahuje toluenem. Spojené organické vrstvy se jednou promyjí solankou. Dělicí nálevka se promyje EtOAc, aby se vše rozpustilo. Roztoky toluenu a EtOAc se spojí, suší, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití směsi DCM:EtOAc, 7:3, jako eluentu a získá se 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu (27 %). M/z 417,4.

Metoda 107

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylamino-fenyl)-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-aminofenyl)-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 106; 600 mg, 1,44 mmol) se rozpustí v THF (10 ml). Přidá se di-terc-butyldikarbonát (314 mg, 1,44 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 60 °C a 3 dny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Přidá se EtOAc a organická vrstva se jednou promyje roztokem KHSO₄ (0,3M, vodný) a jednou solankou, suší se, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití směsi DCM/EtOAc, 9:1, jako eluentu a získá se 0,597 g sloučeniny uvedené v názvu (80 %). M/z 517,3.

Metoda 108

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 107; 597 mg, 1,16 mmol) se rozpustí v MeCN (20 ml), K_2CO_3 (480 mg, 3,5 mmol), tetrabutylamoniumbromidu (54 mg, 0,17 mmol) a přidá se ethylbromacetát (167 μ l, 1,5 mmol). Směs se zahřívá přes noc při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Přidá se EtOAc a voda a vodná vrstva se dvakrát extrahuje EtOAc. Spojená organická vrstva se promyje jednou solankou, suší se, filtruje a odpaří za sníženého tlaku a získá se 0,617 g sloučeniny uvedené v názvu (89 %). M/z 603,3.

Metoda 109

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 108; 607 mg, 1,0 mmol) se rozpustí v THF (6 ml) a H_2O (6 ml) a přidá se LiOH (127 mg, 3,02 mmol, monohydrát). Směs se míchá 1 hodinu. Směs se vlije do vody a roztok se okyselí za použití roztoku HCl (vodný, 1M). Vodná vrstva se dvakrát extrahuje EtOAc. Spojená organická vrstva se promyje jednou solankou, suší se, filtruje a odpaří za sníženého tlaku a získá se 0,571 g sloučeniny uvedené v názvu (99 %). M/z 575,4.

Metoda 110

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-aminofenyl)-8-[N-(α -(R)-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-terc-butoxykarbonylaminofenyl)-8-[N-(α -(R)-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 45; 562 mg, 0,78 mmol) se rozpustí v DCM (18 ml). Přidá se TFA (4 ml) a reakční směs se míchá 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi EtOAc a roztok NaOH (1M, vodný). Vodná fáze se ještě jednou extrahuje EtOAc. Spojená organická vrstva se promyje solankou, suší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku a získá se 440 mg sloučeniny uvedené v názvu (91 %). M/z 622,5.

Metoda 111

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-[4-(N'-terc-butylureido)fenyl]-8-[N-(α -(R)-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-(4-aminofenyl)-8-[N-(α -(R)-methoxykarbonylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 110; 40 mg, 0,064 mmol) se rozpustí v DMF (1 ml). Přidá se terc-butylizokyanát (8,3 μ l, 0,071 mmol). Reakční směs se míchá při 60 až 80 °C přes noc. Přidá se terc-butylizokyanát (20 μ l, 0,171 mmol). Reakční směs se míchá 2 dny při teplotě 60 - 80 °C a poté několik dní při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného s gradientem (5/95 až 100/0) jako eluentu a získá se 30 mg sloučeniny uvedené v názvu (65 %). M/z 721,6.

Metoda 112

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-[N-(α -methoxykarbonylmethylbenzyl)karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

Sloučenina uvedená v názvu se syntetizuje z 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 17) a methyl-3-amino-3-fenylpropanoátu (Helv.Chim.Acta; EN; 83; 6; 2000; 1256 - 1267) podle postupu popsaného v příkladě 56. M/z 639,4.

Metoda 113

Hydrochlorid terc-butyl-D-(S-trityl)cysteinátu

K intenzivně míchané suspenzi S-trityl-D-cysteinu (2,0 g, 5,5 mmol) v terc-butylacetátu (35 ml) se po kapkách přidá 70% HClO₄ (1,6 ml). Reakční směs se míchá 70 minut při teplotě místnosti a poté se přidají EtOAc (50 ml) a NaHCO₃ (vodný, nasycený), aby pH dosáhlo hodnoty 8,0. Sraženina, nezreagovaný S-trityl-D-cystein, se odfiltruje. Organická vrstva se oddělí, promyje 0,5M HCl (2 x 75 ml) a solankou, suší se a odpaří a získá se 2,02 g sloučeniny uvedené v názvu (81 %). NMR (500MHz): 1,43 (s, 9H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 9H), 7,46 (d, 6H).

Metoda 114

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-ethoxykarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K suspenzi 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 26; 12,85 g, 28,71 mmol) v MeCN (150 ml) se přidá ethylbromacetát (3,85 ml,

34,6 mmol), tetrabutylamoniumbromid (0,925 g, 2,869 mmol) a uhličitan sodný (12,85 g, 121,2 mmol). Směs se zahřívá při zpětném toku 5 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi DCM a 0,5M HCl. Organická vrstva se promyje solankou, suší se (MgSO₄) a koncentruje. Chromatografií za použití směsi DCM/EtOAc (9:1) jako eluentu se získá žádaný produkt (15,45 g) jako nahnědlý olej. NMR 0,70 - 0,85 (m, 6H), 1,00 - 1,55 (m, 15H), 2,15 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 3,70 (bs, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,90 - 7,30 (m, 6H).

Metoda 115

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-8-karboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (metoda 116; 0,48 g, 1,04 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml). Přidá se NaOH (0,30 g, 7,5 mmol) a směs se zahřívá 30 minut při zpětném toku. Přidá se kyselina octová (1 ml). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje směsí DCM/voda. Vrstva DCM se oddělí, suší a odpaří. Získá se 0,44 g (97 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR (300 MHz) 0,7 - 0,8 (m, 6H), 1,0 - 1,6 (m, 8H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,5 - 3,8 (m, 2H), 4,6 (s, 3H), 6,8 - 7,3 (m, 7H), 7,5 (s, 1H).

Metoda 116

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-8-ethoxykarbonylmethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

1,1-Dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (W096/16051; 0,40 g, 1,07 mmol),

ethylbromacetát (0,23 g, 1,38 mmol), uhličitan sodný (0,50 g, 4,7 mmol) a tetrabutylamoniumbromid (30 mg, 0,093 mmol) se přidají k MeCN (10 ml). Směs se zahřívá 18 hodin při zpětném toku a poté se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje směsí DCM/voda. Vrstva DCM se oddělí a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií. Produkt se eluuje směsí DCM/EtOAc (90:10). Získá se 0,480 g (97 %) sloučeniny uvedené v názvu. NMR (300 MHz) 0,7 - 0,85 (m, 6H), 1,0 - 1,7 (m, 11H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 3,6 - 3,8 (m, 2H), 4,3 (q, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,9 - 7,3 (m, 7H), 7,5 (d, 1H).

Metoda 117

1,1-Dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K suspenzi 1,1-dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-brom-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (připravený v souladu s WO 96/16051 za použití identických syntetických kroků s výjimkou toho, že výchozí materiál byl vybrán tak, aby se získala dipropylová sloučenina místo butyl/ethyl sloučeniny; 0,756 g, 1,62 mmol) v DMF (40 ml) se přidá NaSMe (0,605 g, 8,20 mmol, 95%) a směs se míchá přes noc při teplotě 120 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a 0,5M HCl. Vodná vrstva se extrahuje ještě dvakrát EtOAc a spojené organické extrakty se suší (MgSO₄) a koncentrují. Získá se 0,665 g sloučeniny uvedené v názvu (98 %). NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0,60 - 0,80 (m, 6H), 1,05 - 1,50 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,65 (brs, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 3H), 7,10 - 7,25 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 10,5 (s, 1H).

Metoda 118

1,1-Dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-karboxymethoxy-
2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin

K suspenzi 1,1-dioxo-3,3-dipropyl-5-fenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepinu (metoda 117; 0,665 g, 1,58 mmol) v MeCN (10 ml) se přidá ethylbromacetát (0,262 ml, 2,35 mmol), tetrabutylamoniumbromid (0,051 g, 0,158 mmol) a uhličitan sodný (0,870 g, 8,21 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě 80 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a 0,5M HCl. Organická vrstva se promyje solankou, suší (MgSO₄), a koncentruje. Zbytek se filtruje přes krátkou kolonu s oxidem křemičitým (DCM:EtOAc - 9:1), koncentruje a rozpustí v EtOH (10 ml). Přidá se roztok NaOH (0,25 g, 6,25 mmol) ve vodě (1 ml) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a 0,5M HCl. Vodná vrstva se extrahuje ještě dvakrát EtOAc a spojené organické extrakty se promyjí solankou a koncentrují. Surový produkt se čistí preparativní HPLC za použití MeCN/tlumivý roztok octanu amonného a získá se 0,441 g sloučeniny uvedené v názvu (58 %) jako bílá pevná látka. NMR (DMSO-d₆) 0,55 - 0,75 (m, 6H), 1,05 - 1,50 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,65 (brs, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,80 - 7,00 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 2H).

Příklad 121

Dále jsou ilustrovány farmaceutické dávkové formy obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo (dále jako sloučenina X) pro terapeutické nebo profylaktické použití u lidí.

(a): Tableta I	mg/tabletu
----------------	------------

Sloučenina X	100
Laktóza Ph.Eur	182,75
Kroskarmelóza sodná	12,0
Pasta kukuřičného škrobu (5 % hmotn./obj. pasty)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

(b): Tableta II	mg/tabletu
Sloučenina X	50
Laktóza Ph.Eur	223,75
Kroskarmelóza sodná	6,0
Kukuřičný škrob	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5 % hmotn./obj. pasty)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

(c): Tableta III	mg/tabletu
Sloučenina X	1,0
Laktóza Ph.Eur	93,25
Kroskarmelóza sodná	4,0
Pasta kukuřičného škrobu (5 % hmotn./obj. pasty)	0,75
Stearát hořečnatý	1,0

(d): Kapsle	mg/kapsli
Sloučenina X	10
Laktóza Ph.Eur	488,5
Stearát hořečnatý	1,5

(e): Injekce I	(50 mg/ml)
Sloučenina X	5,0 % hmotn./objem
1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % objem/objem
0,1 M Kyselina chlorovodíková	k úpravě pH na 7,6

Polyethylenglykol 400	4,5 % hmotn./objem
Voda pro injekce	do 100 %

(f): Injekce II	(50 mg/ml)
Sloučenina X	1,0 % hmotn./objem
Fosforečnan sodný BP	3,6 % hmotn./objem
0,1M roztok hydroxidu sodného	15,0 % objem/objem
Voda pro injekce	do 100 %

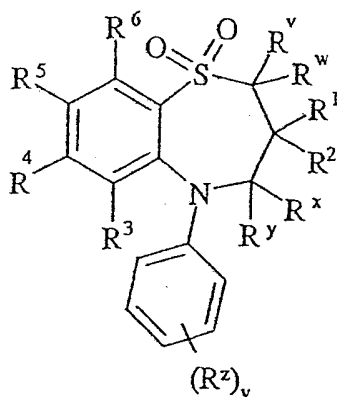
(g): Injekce III	(1 mg/ml, pufrováno do pH 6)
Sloučenina X	0,1 % hmotn./objem
Fosforečnan sodný BP	2,26 % hmotn./objem
Kyselina citronová	0,38 % hmotn./objem
Polyethylenglykol 400	3,5 % hmotn./objem
Voda pro injekce	do 100 %

Poznámka:

Shora uvedené formulace se mohou získat za použití postupů známých ve farmaceutickém oboru. Tablety (a) až (c) mohou být entericky povlečeny obvyklými způsoby, například k vytvoření povlaku acetátftalátu celulózy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde:

R^v a R^w jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

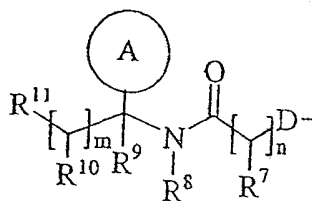
R^x a R^y jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo jedna ze skupin R^x a R^y je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a druhá je hydroxyskupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^z se vybere z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-alkyl-aminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině), aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 6

atomů uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině, alkoxykarbonylaminové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině, ureidové skupiny, N'-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, N-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině, N',N'-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂ureidové skupiny, N'-alkyl-N-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině, N',N'-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku)₂-N-alkylureidové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny;

v je 0 až 5;

jedna ze skupin R⁴ a R⁵ je skupina obecného vzorce Ia:



(IA)

R³ a R⁶ a další z R⁴ a R⁵ jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂amino-skupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde skupiny R³ a R⁶ a ostatní ze skupin R⁴ a R⁵ mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R¹⁶;

D je skupina -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- nebo -CH(R^a)-; kde R^a je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a b je 0 až 2;

Kruh A je arylová nebo heteroarylová skupina; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R¹⁷;

R⁷ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R⁷ je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R¹⁸;

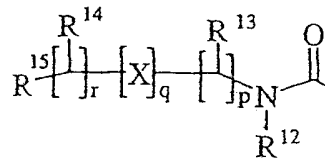
R⁸ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R⁹ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R¹⁰ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina; kde skupina R¹⁰ je případně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými z R¹⁹;

R¹¹ je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, tetrazolylová skupina, skupina -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) nebo -P(O)(OR^c)(R^d), kde R^c a R^d

jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R^{11} je skupina obecného vzorce IB:



(IB)

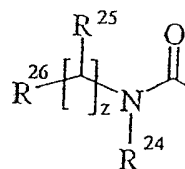
kde

X je skupina $-N(R^9)-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-O-$ a $-S(O)_a-$; kde a je 0 až 2 a R^9 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{12} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vybrány z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové skupiny nebo R^{23} ; kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina může být nezávisle případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, sulfinoskupina, fosfonoskupina, tetrazolylová skupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC:



(IC)

kde:

R^{24} se vybere z atomu vodíku nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{25} se vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové

skupiny nebo skupiny R^{27} ; kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo heterocyklylová skupina může být nezávisle případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{28} ;

R^{26} se vybere z karboxyskupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, fosfonoskupiny, tetrazolylové skupiny, skupiny $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ nebo $-P(O)(OR^g)(R^h)$, kde R^g a R^h jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

p je 0 až 3; kde hodnoty R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1;

r je 0 až 3; kde hodnoty R^{14} mohou být stejné nebo různé;

m je 0 až 2; kde hodnoty R^{10} mohou být stejné nebo různé;

n je 1 až 3; kde hodnoty R^7 mohou být stejné nebo různé;

z je 0 až 3; kde hodnoty R^{25} mohou být stejné nebo různé;

R^{16} , R^{17} a R^{18} jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny $alkylS(O)_a$ obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4

atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny; kde R¹⁶, R¹⁷ a R¹⁸ mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R²¹;

R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ a R²⁸ jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkynylové skupiny obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny, alkanoylaminoskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂karbamoylové skupiny, skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové skupině, N-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, N,N-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂sulfamoylové skupiny, karbocyklylové skupiny, heterocyklylové skupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, amidinoskupiny, fosfonoskupiny, skupiny -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) nebo -P(O)(OR^a)(R^b), kde R^a a R^b jsou nezávisle vybrané z alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; kde R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁷ a R²⁸ mohou být nezávisle substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R²²;

R²¹ a R²² jsou nezávisle vybrány z atomu halogenu, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, karbamoylové skupiny, ureidoskupiny, aminoskupiny, nitroskupiny, karboxyskupiny, karbamoylové skupiny, merkaptoskupiny, sulfamoylové skupiny,

trifluormethylové skupiny, trifluormethoxyskupiny, methylové skupiny, ethylové skupiny, methoxyskupiny, ethoxyskupiny, vinylové skupiny, allylové skupiny, ethynylové skupiny, methoxykarbonylové skupiny, formylové skupiny, acetylové skupiny, formamidové skupiny, acetylamínové skupiny, acetoxyskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny, N-methylkarbamoylové skupiny, N,N-dimethylkarbamoylové skupiny, methylthioskupiny, methylsulfinylové skupiny, mesylové skupiny, N-methylsulfamoylové skupiny a N,N-dimethylsulfamoylové skupiny;
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde obě skupiny R^v a R^w jsou atom vodíku nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2, kde R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z ethylové skupiny, propylové skupiny nebo butylové skupiny nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde obě skupiny R^x a R^y jsou atom vodíku nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R^z se vybere z atomu halogenu, aminoskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylamínové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině nebo N' -(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku

v alkylové skupině)ureidoskupiny nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde v je 0 nebo 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde R^3 je atom vodíku nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde skupina R^4 nebo R^5 , která není skupinou obecného vzorce IA se vybere z atomu vodíku, atomu halogenu, alkoxykupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2; kde R^4 nebo R^5 mohou být případně substituované na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde R^{16} se nezávisle vybere z hydroxykupiny, karboxykupiny a N,N -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂aminoskupiny nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde R^5 je skupina obecného vzorce IA (jak je zobrazena v nároku 1) a R^4 je methylthioskupina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, kde R^6 je atom vodíku nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

11. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde v obecném vzorci IA:

D je skupina -O- nebo skupina -S-;

Kruh A je fenyl, thienyl nebo indolyl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, methoxyskupiny nebo trifluormethylové skupiny;

R^7 je atom vodíku, methylová skupina nebo fenylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^9 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{10} je atom vodíku;

m je 0 až 2, kde hodnoty pro R^{10} mohou být stejné nebo různé; a

R^{11} je karboxyskupina, skupina -P(O)(OH)(OEt) nebo skupina obecného vzorce IB nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

12. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, kde ve skupině IB:

R^{12} je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{13} je atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, butylová skupina nebo fenylová skupina nebo skupina R^{23} ; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde R^{20} je hydroxyskupina, methylthioskupina, methoxyskupina, aminoskupina, imidazolylová skupina nebo merkaptoskupina; kde skupina R^{20} může být nezávisle případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více hydroxyskupinami; R^{23} je karboxyskupina;

X je skupina -NH- nebo skupina -NHC(O)-;

R^{14} se vybere z atomu vodíku, methylové skupiny nebo fenylové skupiny; kde uvedená methylová skupina nebo fenylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z hydroxyskupiny;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z methylové nebo ethylové skupiny nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazeno v nároku 1);

p je 1 až 3; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1; a

r je 0 až 3; kde hodnoty pro R^{14} mohou být stejné nebo různé její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

13. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, kde v obecném vzorci IC:

R^{24} je atom vodíku;

R^{25} je atom vodíku;

R^{26} je karboxyskupina; a

z je 1;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

14. Sloučenina obecného vzorce I, jak je zobrazena v nároku I, kde:

R^v a R^w jsou v obou případech atom vodíku;

R^1 a R^2 se nezávisle vyberou z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^x a R^y jsou v obou případech atom vodíku;

R^z se vybere z atomu halogenu, aminoskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylaminové skupiny, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové skupině nebo N' -(alkyl)ureidoskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové skupině;

v je 0 nebo 1;

R^3 a R^6 jsou atom vodíku;

jedna ze skupin R^4 a R^5 je skupina obecného vzorce IA (jak je zobrazena shora) a druhá se vybere z atomu vodíku, atomu halogenu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupiny alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0 až 2; kde tyto skupiny R^4 a R^5 mohou být případně substituovány na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ; kde skupina R^{16} se nezávisle vybere z hydroxyskupiny, karboxyskupiny a N,N- (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové skupině)₂ aminoskupiny;

D je skupina $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$;

R^7 je atom vodíku, methylová skupina nebo fenylová skupina;

R^8 je atom vodíku nebo methylová skupina;

Kruh A je aryl nebo heteroaryl; kde kruh A je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^{17} ; kde R^{17} se vybere z atomu halogenu, hydroxyskupiny, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; kde skupina R^{17} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{21} ; kde R^{21} se vybere z atomu halogenu;

R^9 je atom vodíku nebo methylová skupina;

R^{10} je atom vodíku;

R^{11} je karboxyskupina, skupina $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OR}^c$, kde R^c se vybere z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupiny obecného vzorce IB (jak je zobrazena v nároku 1);

R^{12} je atom vodíku nebo methylová skupina;

X je skupina $-\text{NH}-$ nebo $-\text{NHC}(\text{O})-$;

R^{13} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karbocyklylová skupina nebo skupina R^{23} ; kde skupina R^{13} je případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} ; kde R^{20} je hydroxyskupina, skupina alkylS(O)_a obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde a je 0, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, karbocyklylová skupina, heterocyklylová skupina nebo

merkaptoskupina; kde skupina R^{20} může být případně substituována na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{22} ; kde R^{22} se vybere z hydroxyskupiny a R^{23} je karboxyskupina;

R^{14} se vybere z atomu vodíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylové skupiny; kde uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo karbocyklylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z R^{20} a R^{20} je hydroxyskupina;

R^{15} je karboxyskupina, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ nebo $-P(O)(OR^e)(R^f)$, kde R^e a R^f jsou nezávisle vybrány z alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo R^{15} je skupina obecného vzorce IC (jak je zobrazena v nároku 1);

R^{24} je atom vodíku;

R^{25} je atom vodíku;

R^{26} je karboxyskupina;

p je 1 až 3; kde hodnoty pro R^{13} mohou být stejné nebo různé;

q je 0 až 1;

r je 0 až 3; kde hodnoty pro R^{14} mohou být stejné nebo různé;

m je 0 až 2; kde hodnoty pro R^{10} mohou být stejné nebo různé;

n je 1 až 2; kde hodnoty pro R^7 mohou být stejné nebo různé;

z je 0 až 1; kde hodnoty pro R^{25} mohou být stejné nebo různé;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

15. Sloučenina obecného vzorce I (jak je zobrazena v nároku 1), vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]methyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]-4-hydroxybenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]methyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-fenyl-1'-[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]methyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]-4-hydroxybenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]-4-hydroxybenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-karboxyethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-karboxyethyl) karbamoyl]-4-hydroxybenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-karboxypentyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-karboxyethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoethyl) karbamoyl]-2-fluorbenzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-karboxyethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-karboxyethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N'-(R)-(2-hydroxy-1-karboxyethyl) karbamoyl]-2-hydroxyethyl} karbamoyl)benzyl] karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(karboxymethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(ethoxy) (methyl) fosforilmethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -[N'-(2-[(hydroxy) (methyl) fosforil]ethyl} karbamoyl)benzyl]-karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-methylthio-1-karboxyethyl) karbamoyl]benzyl} karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(methyl) (ethyl) fosforil]ethyl} karbamoyl)-4-hydroxybenzyl] karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(methyl) (hydroxy) fosforil]ethyl} karbamoyl)-4-hydro-

xybenzyl]karbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

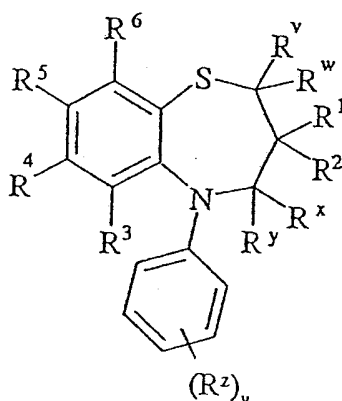
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[(R)-(N'-(2-methylsulfinyl-1-karboxyethyl)karbamoyl]benzyl}-karbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-methoxy-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoethyl)karbamoyl]-4-hydroxybenzyl}karbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát tekové soli nebo jejich proléčivo.

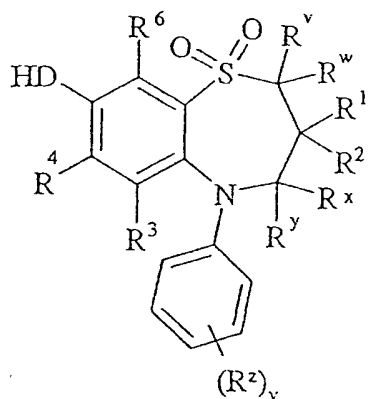
16. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje:

Postup 1): oxidaci benzothiazepinu obecného vzorce II

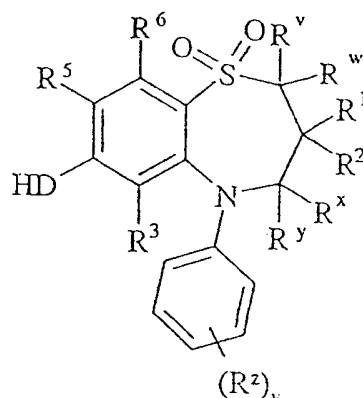


(II);

Postup 2): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde D je -O-, -NR^a nebo -S-, reakci sloučeniny obecného vzorce IIIa nebo IIIb:

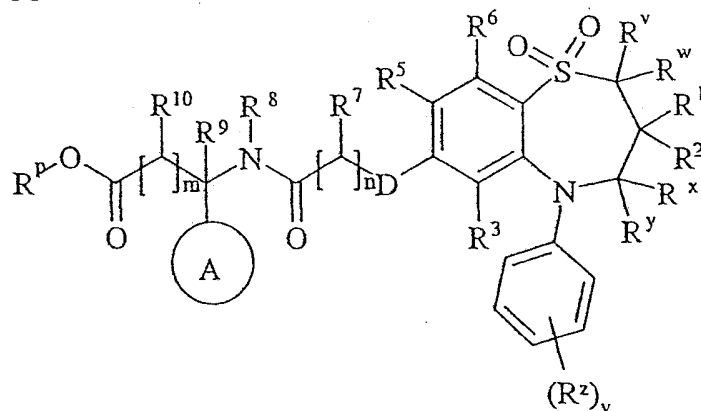


(IIIa)

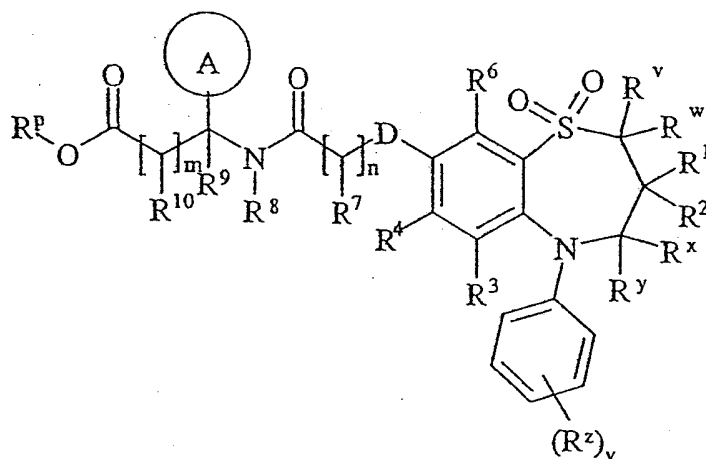


(IIIb)

Postup 5): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{11} je karboxyskupina, odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce VIIIa:

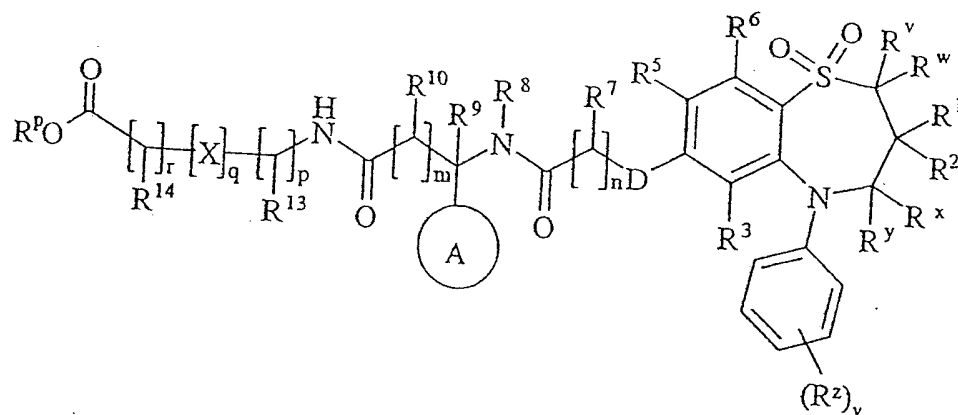


nebo VIIIb:

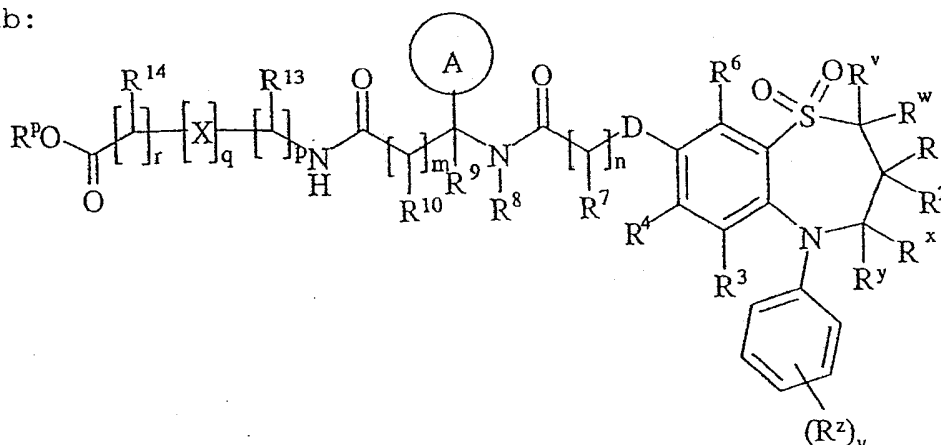


kde R^p je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Postup 6): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{11} je skupina obecného vzorce IB a R^{15} je karboxyskupina, odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce IXa:



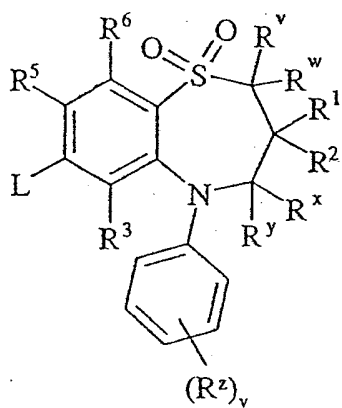
nebo IXb:



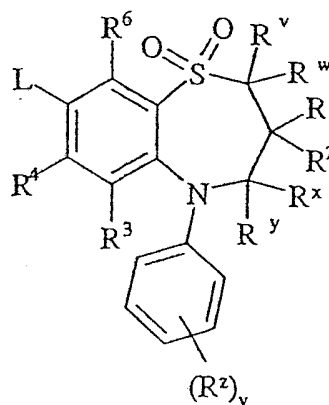
(IXb)

kde R^p je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Postup 7): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde jedno z R^4 a R^5 ze nezávisle vybere z alkylthioskupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituované na atomu uhlíku jedním nebo více R^{16} , reakci sloučeniny obecného vzorce Xa nebo Xb:



(Xa)



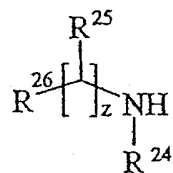
(Xb)

kde L je odštěpitelná skupina, s thiolem obecného vzorce XI:



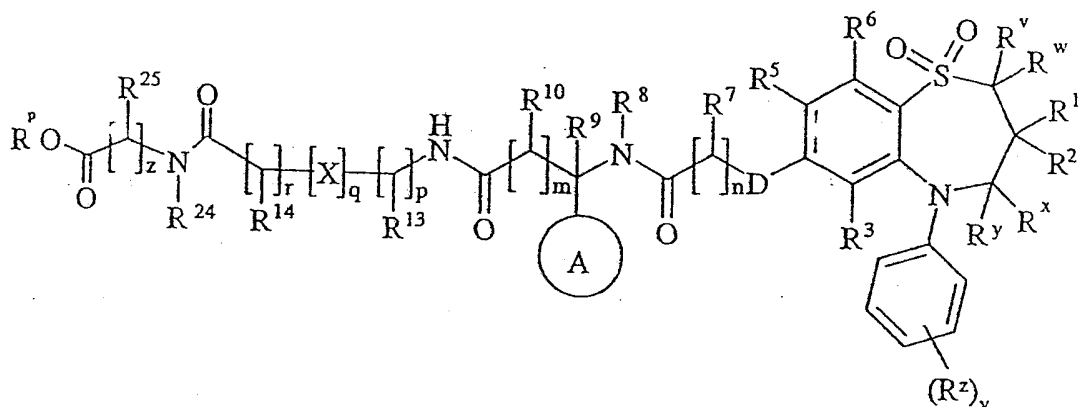
kde R^y je alkylthioskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovaná na atomu uhlíku jednou nebo více skupinami R^{16} ;

Postup 8): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{15} je skupina obecného vzorce IC, reakci sloučeniny obecného vzorce IXa nebo IXb, kde R^p je atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce XII:



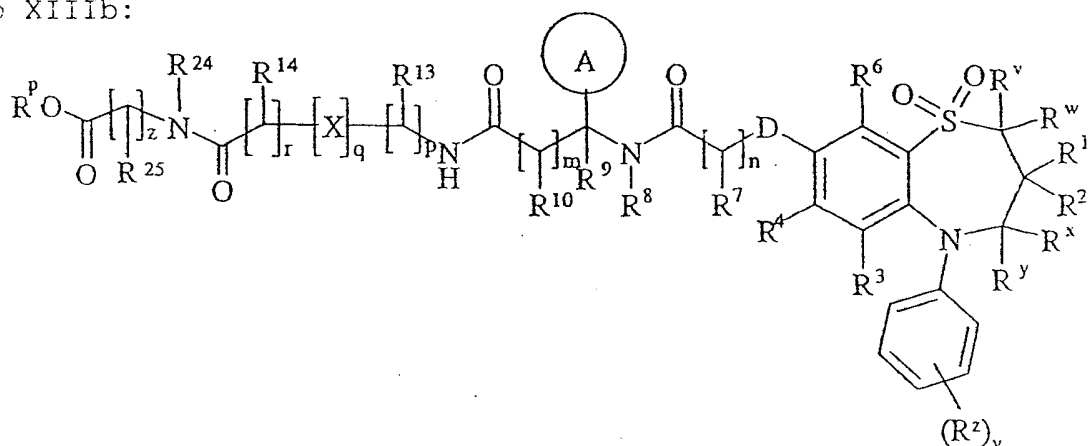
(XII)

Postup 9): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{11} je skupina obecného vzorce IB, kde R^{15} je skupina obecného vzorce IC a R^{26} je karboxyskupina, odstranění chránicí skupiny u sloučeniny obecného vzorce XIIIa:



(XIIIa)

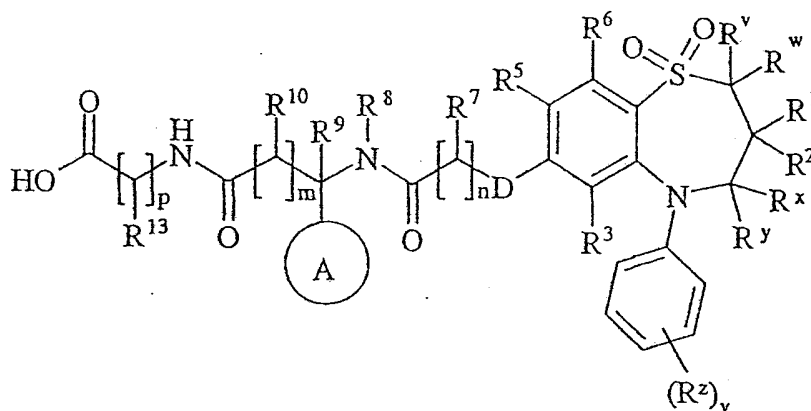
nebo XIIIb:



(XIIIb)

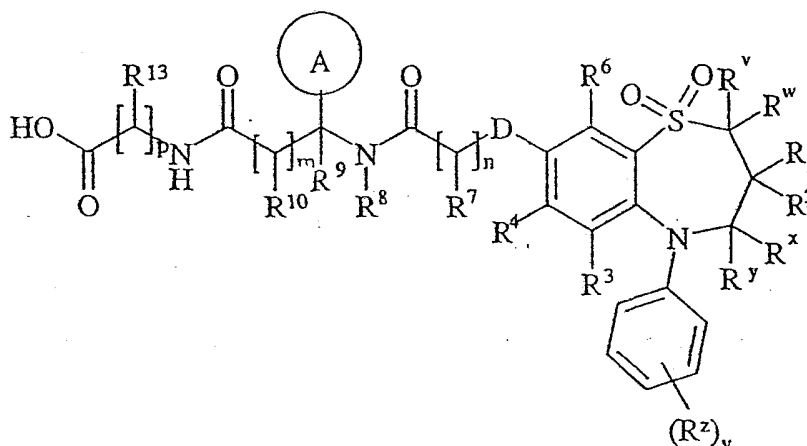
kde R^z je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

Postup 10): pro sloučeniny obecného vzorce I, kde X je skupina $-N(R^9)C(O)-$, reakci sloučeniny obecného vzorce XIVa:



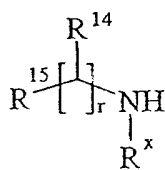
(XIVa)

nebo XIVb:



(XIVb)

se sloučeninou obecného vzorce XV:



(XV)

a poté, je-li to nezbytné:

- i) konverzi sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I;
- ii) odstranění kterékoliv chránicí skupiny;

iii) tvorbu farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo proléčiva.

17. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 15 pro použití jako léčivo.

18. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 15 pro použití k profylaktické nebo terapeutické léčbě teplokrevných živočichů, jako je člověk.

19. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 15 pro přípravu léčiva pro použití k produkci inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů, jako je člověk.

20. Způsob produkce inhibičního účinku IBAT u teplokrevných živočichů jako je člověk, v případě potřeby takové léčby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému živočichovi podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu takové soli nebo jejich proléčiva, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 15.

21. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1

až 15, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

22. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 15 a inhibitor HMG-Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

23. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 15 a pojivo kyseliny žlučové, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

24. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 15 a inhibitor HMG Co-A reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo a pojivo žlučové kyseliny, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

25. Prostředek podle nároku 22 nebo nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor HMG Co-A reduktázy je atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.

26. Prostředek podle nároku 22 nebo nároku 24,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor HMG Co-A reduktázy je rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

27. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 15 a PPAR alfa a/nebo gama agonistu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

28. Prostředek podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že PPAR alfa a/nebo gama agonista je (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-metansulfonyloxyfenyl}ethoxy)fenyl]propanová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

29. Sloučenina obecného vzorce VIIIA, VIIIB, IXa, IXb, XIIIA nebo XIIIB (jak je zobrazena v nároku 16) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, solvát takové soli nebo jejich proléčivo.