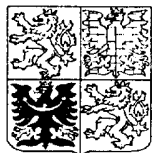


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 591

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1993 - 1008**

(22) Přihlášeno: **27.05.1993**

(30) Právo přednosti:

29.05.1992 DE 1992/4217776

27.01.1993 DE 1993/4302155

(40) Zveřejněno: **19.01.1994**

(Věstník č. 1/1994)

(47) Uděleno: **15.03.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.05.2000**

(Věstník č. 5/2000)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 229/48

C 07 C 271/24

C 07 C 271/36

C 07 C 271/20

C 07 C 237/04

C 07 C 239/18

A 61 K 31/195

A 61 K 31/215

A 61 P 31/04

A 61 P 31/10

(73) Majitel patentu:

BAYER

AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce vynálezu:

Mittendorf Joachim dr., Wuppertal, DE;

Kunisch Franz dr., Odenthal, DE;

Matzke Michael dr., Wuppertal, DE;

Militzer Hans-Christian dr.,

Bergisch Gladbach, DE;

Endermann Rainer dr., Wuppertal, DE;

Metzger Karl Georg dr., Wuppertal, DE;

Bremm Klaus-Dieter dr., Wuppertal, DE;

Plempel Manfred dr., Haan, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr. advokát, Hálkova 2,

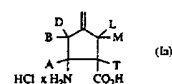
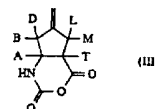
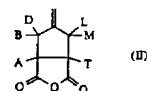
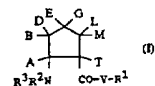
Praha 2, 120 00;

(54) Název vynálezu:

**Cyklopentan-beta-aminokyseliny a
cyklopenten-beta-aminokyseliny, způsob jejich
výroby, jejich použití a léčiva tyto látky
obsahující**

(57) Anotace:

Řešení se týká cyklopentan-β-aminokyselin a cyklopenten-β-aminokyselin obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty význam uvedený v popisné části. Dále je popsán způsob jejich výroby např. tak, že se převede sloučenina obecného vzorce II v organických rozpouštědlech nejprve s trialkylsilylazidem s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylech a potom s etherem, za přítomnosti vody, na sloučeninu obecného vzorce III a v následujícím kroku se tato nechá reagovat s kyselinou za otevření kruhu na sloučeninu obecného vzorce Ia, kde mají A, B, D, L, M a T výše uvedený význam, a popřípadě následuje reakce s kyselinou. Dále je popsáno použití těchto sloučenin a léčiva s jejich obsahem. Sloučeniny podle obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami mají silné antimikrobiální a antimykotické účinky.



Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny, způsob jejich výroby, jejich použití a léčiva tyto látky obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká cyklopentan- β -aminokyselin a cyklopenten- β -aminokyselin, způsobu jejich výroby, jejich použití a léčiv tyto látky obsahujících.

10

Dosavadní stav techniky

Deriváty kyseliny 2-aminocyklopent-3-en-1-karboxylové jsou známy z patentového spisu J 63 287-754, kde se používají jako prostředky pro ochranu rostlin proti napadení houbami. V tomto dokumentu se nenachází žádný poukaz na to, že by se uvedené látky mohly používat jako léčiva. Kromě toho nenesou popisované sloučeniny žádné další substituenty na cyklopentanovém kruhu.

Kromě toho jsou známy z publikace Chem. Ber. 106 (12), 2788 – 2795, 2-oxo-4,5-difenyl-3,5-cyklopentadien-1,3-dikarboxyláty. β -Aminokyseliny zde však nejsou popisovány.

Z EP-A 0 298 640 je známa sloučenina kyselina 2-amino-cyklopentan-karboxylová jako antimikrobiální a antimykotická účinná látka. Na rozdíl od těchto sloučenin nesou sloučeniny podle předloženého vynálezu další substituenty na cyklopentanovém kruhu.

25

GB 1040546 popisuje kyselinu 1-hydroxy-2-nitro-cyklopentankarboxylovou a její soli a estery. Tato sloučenina má inhibující, popřípadě stimulující účinky na růst rostlin. β -Aminokyseliny zde však nejsou uvažovány.

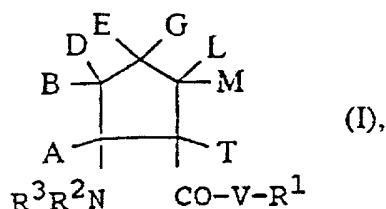
WO 92/18477 se týká azabicykloheptanonů a jejich použití jako chirálních synthonů, obzvláště pro syntesu cyklopentanaminokarboxylových kyselin. Na rozdíl od sloučenin podle předloženého vynálezu jsou zde však popisované pouze takové cyklopentan- β -aminokyseliny, které nenesou žádné další substituenty na cyklopentanovém kruhu.

35

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny obecného vzorce I

40



ve kterém

45 A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, atom halogenu, benzylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo

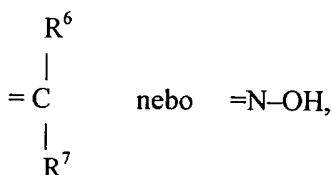
různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, benzyloxyskupinou, karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$,

příčemž

R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



příčemž

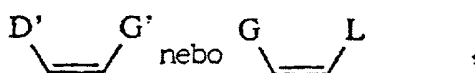
R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo oxacylovou skupinu vždy až s 8 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

nebo

E a G a/nebo B a D značí společně zbytek vzorce $=O$ nebo $=S$,

nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně tvoří zbytek obecného vzorce



příčemž

D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

G a L mají výše uvedený význam,

R^2 značí vodíkový atom, nebo ochrannou skupinu aminoskupiny, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě hydroxyskupinou, formylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou až se 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou nebo benzoylovou skupinou, které rovněž jsou popřípadě až dvakrát substituované atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, nebo benzoylovou skupinu, která je rovněž popřípadě substituovaná jak je uvedeno výše, nebo skupinu obecného vzorce $-SO_2R^8$,

příčemž

5 R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, karboxyskupinou nebo výše uvedenou skupinou $-NR^4R^5$, ve které
10 mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

nebo

15 fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, acylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

20 nebo

zbytek aminokyseliny vzorce



ve kterém

30

R^{10} značí vodíkový atom nebo ochrannou skupinu aminoskupiny,

35 R^9 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy,

40 přičemž alkyl je popřípadě substituován kyanoskupinou, methylthioskupinou, hydroxyskupinou, merkaptoskupinou, guanidylovou skupinou nebo skupinou obecného vzorce $-NR^{11}R^{12}$ nebo $R^{13}-OC-$,

40

příčemž

45 R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

R^{13} značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkoxyskupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo výše uvedenou skupinu $-NR^{10}R^{11}$, přičemž R^{10} a R^{11} mají výše uvedený význam,

50 nebo je alkyl popřípadě substituován cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, alkoxyskupinou s až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinou $-NR^{11}R^{12}$, přičemž R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam a

- R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,
- nebo
- 5 R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=CHR^{14}$,
příčemž
- 10 R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy,
- 15 V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-NH$ a
- R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž alkyl a fenyl jsou popřípadě až třikrát stejně nebo
- 20 různě substituované hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou, nebo v případě fenylové skupiny také alkylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše
- 25 uvedený význam,
nebo v případě, že V značí $-NH$ -skupinu,
- R^1 značí skupinu $-SO_2R^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam,
- 30 s tím opatřením, že když V značí kyslíkový atom, potom T neznačí methylovou, ethylovou, benzylovou nebo hydroxylovou skupinu, R^1 neznačí methylovou nebo ethylovou skupinu a M a L neznačí skupinu $-CH_2-COOH$,
popřípadě v isomerní formě,
- 35 a jejich adiční soli s kyselinami a komplexy kovových solí.
- Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat také ve formě svých solí. Všeobecně je zde možno uvést soli s organickými nebo anorganickými bázemi nebo kyselinami.
- 40 Ke kyselinám, které se mohou adovat, patří především kyseliny halogenovodíkové, jako je například kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková, obzvláště kyselina chlorovodíková, dále kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina dusičná, monofunkční a bifunkční karboxylové kyseliny a hydroxykarboxylové kyseliny, jako je například kyselina octová, kyselina
- 45 maleinová, kyselina malonová, kyselina oxalová, kyselina glukonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina salicylová, kyselina sorbová a kyselina mléčná a rovněž sulfonové kyseliny, jako je například kyselina p-toluensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová nebo kyselina camfersulfonová.
- 50 Jako fyziologicky neškodné soli je možno rovněž uvést kovové nebo amoniové soli sloučenin podle předloženého vynálezu, majících volnou karboxylovou skupinu. Obzvláště výhodné jsou například sodné soli, draselné soli, hořečnaté soli nebo vápenaté soli, jakož i amonné soli, odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin,

triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin, ethylendiamin nebo fenethylamin.

Ochranné skupiny aminoskupiny v rámci uvedené definice představují všeobecně ochranné skupiny, používané v chemii peptidů, například ze skupiny zahrnující:

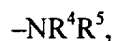
benzyloxykarbonylovou skupinu, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, 3,5-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, 4-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, 4-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, 2-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, 2-nitro-4,5-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, terc.-butyloxykarbonylovou skupinu (Boc), allyloxykarbonylovou skupinu, vinyloxykarbonylovou skupinu, 2-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, 3,4,5-trimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, ftaloylovou skupinu, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu, 2,2,2-trichlor-terc.-butoxykarbonylovou skupinu, menthyloxykarbonylovou skupinu, 4-nitrofenyloxykarbonylovou skupinu, fluorenyl-9-methoxykarbonylovou skupinu (Fmoc), formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, pivaloylovou skupinu, 2-chloracetylovou skupinu, 2-bromacetylovou skupinu, 2,2,2-trifluoracetylovou skupinu, 2,2,2-trichloracetylovou skupinu, benzoylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4-chlorbenzoylovou skupinu, 4-brombenzoylovou skupinu, 4-nitrobenzoylovou skupinu, ftalimidovou skupinu, isovaleroylovou skupinu, benzyloxymethylenovou skupinu, 4-nitrobenzylovou skupinu, 2,4-dinitrobenzylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu nebo 2-nitrofenylsulfenylovou skupinu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery), popřípadě jako směsi diastereomerů nebo jako čisté cis- nebo trans-isomery. Předložený vynález se týká jak antipodů, tak také racemických forem, jakož i diastereomerních směsí a čistých isomerů. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti. Dělení na stereoisomerně jednotné sloučeniny se provádí například přes chromatografické racemátové štěpení diastereomerních esterů a amidů na opticky aktivní fáze. Kromě toho je možná krystalizace diastereomerních solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, atom halogenu, benzylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce



přičemž

R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



příčemž

10 R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

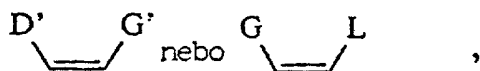
nebo

15

E a G a/nebo B a D značí společně zbytek vzorce $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$,

nebo

20 B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



25

příčemž

D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

30

G a L mají výše uvedený význam,

R^2 značí vodíkový atom, nebo
Boc, benzylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu
nebo 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu (Fmoc), nebo přímou nebo rozvětvenou
35 alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná
hydroxyskupinou, formylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou
skupinou až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou nebo benzoylovou skupinou, které
rovněž jsou popřípadě substituované atomem chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou až se 4 uhlíkovými atomy,

40

nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, nebo
benzoylovou skupinu, která je rovněž popřípadě substituovaná jak je uvedeno výše, nebo
45 skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

příčemž

50 R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo

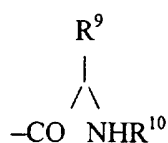
rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy, nebo výše uvedenou skupinou $-NR^4R^5$, ve které mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

nebo

fenylovou skupinu, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluor-methoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, acylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

nebo

zbytek aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy,

nebo benzylovou skupinu a

R^{10} značí vodíkový atom, benzyloxykarbonylovou skupinu, Fmoc nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu

nebo

R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=CHR^{14}$,

příčemž

R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy,

V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-NH$ a

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenyl a alkyl jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluor-methoxyskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

nebo v případě, že V značí –NH–skupinu,

R¹ značí skupinu –SO₂R⁸, přičemž R⁸ má výše uvedený význam.

5 Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

10 A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, benzylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě hydroxyskupinou nebo benzyloxyskupinou,

15 nebo vždy

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



25 přičemž

R⁶ a R⁷ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

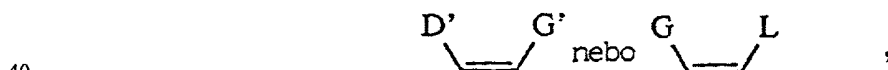
30

nebo

E a G a/nebo B a D značí společně zbytek vzorce =O nebo =S,

35 nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



přičemž

45 D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

G a L jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

50 R² značí vodíkový atom, nebo Boc, benzylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu nebo 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu (Fmoc), nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo
 přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, nebo
 skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

5 přičemž

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,
 benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě stejně nebo
 10 různě substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou,
 nitroskupinou, kyanoskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo
 methoxyskupinou,

nebo

15 zbytek aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

25 R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4
 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou skupinu a

R^{10} značí vodíkový atom, Fmoc nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

30 R^3 značí vodíkový atom nebo
 přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo

35 R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=\text{CHR}^{14}$,

přičemž

40 R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4
 uhlíkovými atomy,

V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{NH}$ a

45 R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými
 atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž alkyl a fenyl jsou popřípadě substituované atomem
 chloru, fluoru nebo bromu, nitroskupinou, kyanoskupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou
 ethoxyskupinou nebo skupinou $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^8$, ve kterých

50 R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo
 ethylovou skupinu a

R^8 má výše uvedený význam

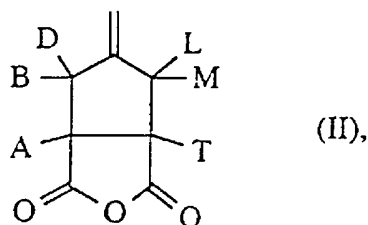
nebo v případě, že V značí $-\text{NH}$ -skupinu

R^1 značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

5

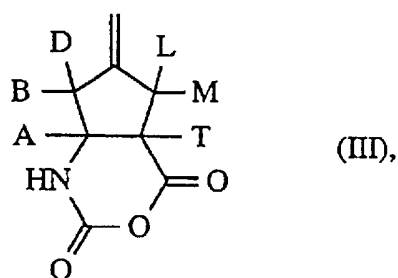
[A] převede sloučenina obecného vzorce II



10 ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 1 uvedený význam,

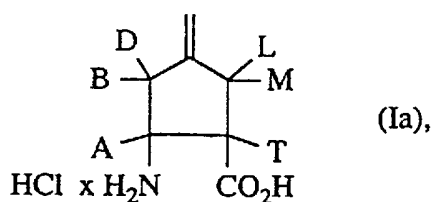
v organických rozpouštědlech, výhodně v dioxanu, nejprve s trialkylsilylazidem s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylech a potom s etherem, za přítomnosti vody, na sloučeninu obecného vzorce III

15



ve kterém mají A, B, D, L, M a T výše uvedený význam,

20 a v následujícím kroku se tyto nechají reagovat s kyselinami, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou, za otevření kruhu, na sloučeniny obecného vzorce Ia



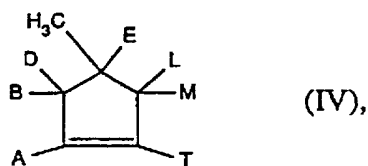
25 ve kterém mají A, B, D, L, M a T výše uvedený význam,

a popřípadě následuje eliminace s kyselinami, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou,

nebo se

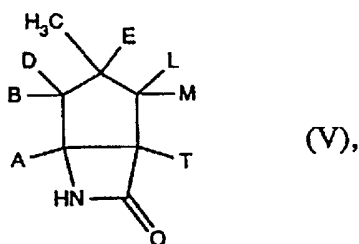
30

[B] převedou sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají A, B, D, E, L, M a T výše uvedený význam,

- 5 reakcí s chlorsulfonylisokyanátem obecného vzorce V



ve kterém mají A, B, D, E, L, M a T výše uvedený význam,

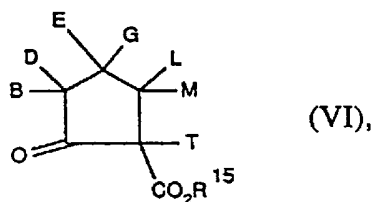
10

a potom se pomocí kyselin, výhodně kyseliny chlorovodíkové, uvolní aminové a karboxylové funkce za otevření kruhu,

nebo se

15

[C] převedou sloučeniny obecného vzorce VI



- 20 ve kterém mají B, D, E, G, L, M a T výše uvedený význam, a

R¹⁵ značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, reakcí s aminy obecného vzorce VII



25

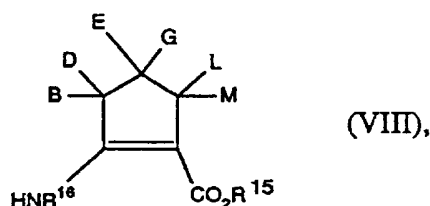
ve kterém

R¹⁶ značí benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce

30

–CH(C₆H₄–pOCH₃)₂,

v organických rozpouštědlech za přítomnosti báze, na sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém mají B, D, E, G, L, M, R¹⁵ a R¹⁶ výše uvedený význam,

5 a potom se dvojnásobnou hydrogenací nejprve redukuje dvojná vazba, potom se uvolní aminová funkce a v posledním kroku se zmýdelní ester karboxylové kyseliny pomocí kyselin,

a v zásadě se substituenty A – T derivatizují po případném předchozím blokování aminové funkce reakcí s ochrannými skupinami pomocí obvyklých metod, například oxidací, redukcí nebo alkylací,

10

a v případě kyselin se estery zmýdelní běžnými metodami,

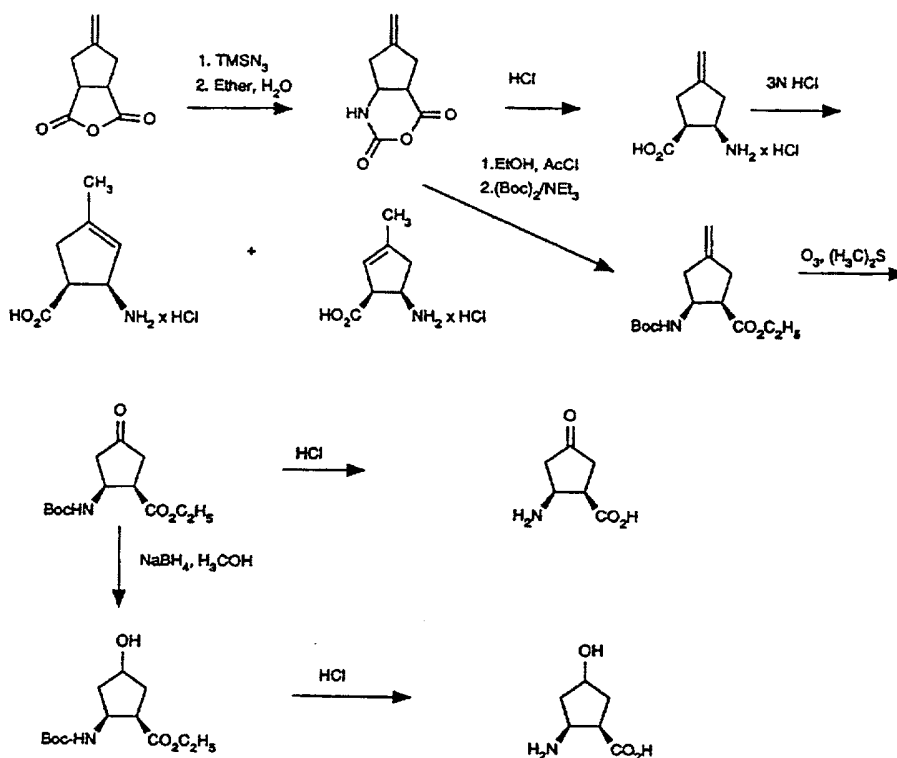
a v případě jiné výše uvedené definice pro V a R¹ se rovněž derivatizuje pomocí běžných metod, jako je například amidace, sulfonace nebo sulfonamidace, popřípadě za přítomnosti pomocných látek, jako jsou katalyzátory a dehydratační činidla, vycházejí z odpovídajících karboxylových kyselin, po případné předchozí aktivaci,

15

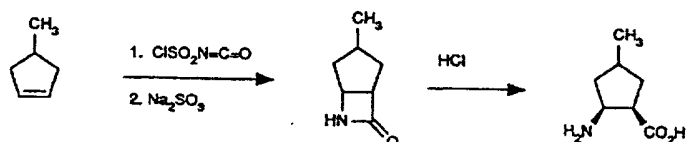
a v případě čistých enantiomerů se provede štěpení racemátu.

20 Způsob podle předloženého vynálezu je možno znázornit pomocí následujícího reakčního schématu:

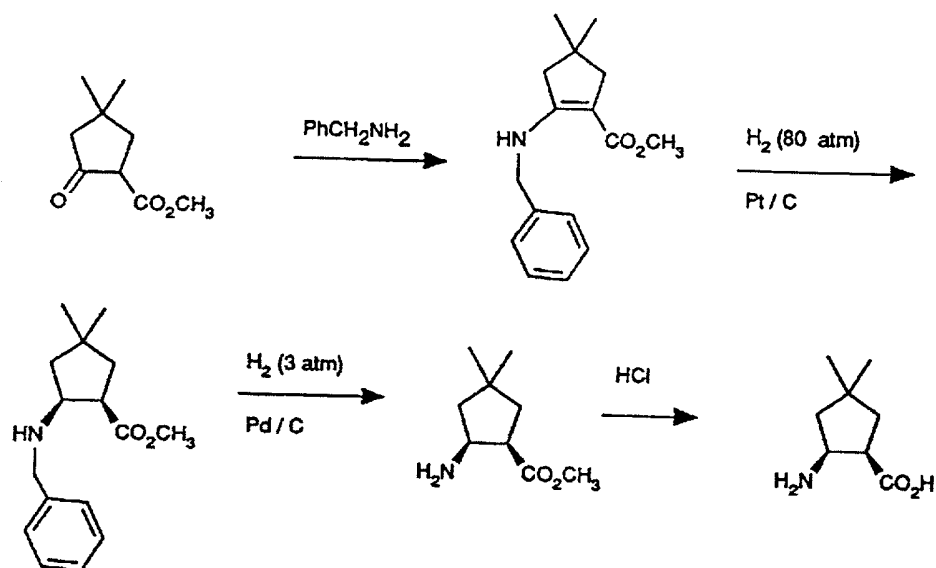
[A]



[B]



[C]



Jako rozpouštědla pro jednotlivé kroky způsobu [A], [B] a [C] přicházejí v úvahu voda a všechna inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří především alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol a isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, dioxan, diisopropylether, tetrahydrofuran, glykolmonomethylether a glykoldimethylether, chlorované uhlovodíky, jako je například chloroform nebo methylenchlorid, amidy, jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné, dále ethylester kyseliny octové, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo pyridin. Jako výhodné je možno pro jednotlivé kroky uvést diisopropylether, diethylether, dioxan, methylalkohol, ethylalkohol a dichlormethan.

Reakční teploty mohou kolísat v širokém rozmezí. Všeobecně se pracuje při teplotě v rozmezí -78°C až 150°C , výhodně v rozmezí -10°C až 100°C .

Reakce se mohou provádět za normálního tlaku, může se ale také pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 8,0 MPa. Všeobecně se pracuje za normálního tlaku nebo za tlaku zvýšeného v rozmezí 0,3 až 8,0 MPa.

Při provádění variant způsobu [A], [B] a [C] je poměr látek, zúčastňujících se reakce, libovolný. Všeobecně se však pracuje s molárními množstvími reaktantů. Isolace a čištění látek podle předloženého vynálezu se provádí výhodně tak, že rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a krystalický zbytek, získaný popřípadě po chlazení ledem, se překrystalizuje ze vhodného rozpouštědla. V některých případech může být potřebné čistit sloučeniny podle předloženého vynálezu chromatograficky.

Jako oxidační činidla je vhodný například peroxid vodíku, jodistan sodný, nebo perkyseliny, jako je například kyselina m-chlorperbenzoová, nebo manganistan draselný. Jako výhodný je možno uvést peroxid vodíku, kyselinu m-chlorperbenzoovou a jodistan sodný.

Jako kyseliny pro otevření kruhu (V) se používají všeobecně minerální kyseliny. Výhodně se při tom používá kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná nebo směsi uvedených kyselin. Výhodná je kyselina chlorovodíková.

Jako kyseliny pro deblokaci (III) jsou vhodné karboxylové kyseliny s 1 až 6 uhlíkovými atomy, jako je například kyselina octová nebo kyselina propionová. Výhodná je kyselina octová.

5 Kyseliny se všeobecně používají v množství 2 až 30 mol, výhodně 5 až 15 mol, vždy vztaženo na jeden mol sloučenin obecných vzorců III a V.

10 Zmýdelňování esterů karboxylových kyselin se provádí pomocí obvyklých metod tak, že se estery zpracovávají v inertních rozpouštědlech obvyklými bázemi, přičemž se zprvu vznikající soli mohou převést zpracováním s kyselinami na volné karboxylové kyseliny.

Zmýdelnění esterů karboxylových kyselin se může rovněž tak provést pomocí některé z výše uváděných kyselin.

15 Jako báze pro zmýdelnění jsou vhodné běžné anorganické báze. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhlíčitán sodný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný nebo terc.-butylát draselný. Obzvláště výhodný je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

20 Jako rozpouštědlo je pro zmýdelnění vhodná voda, nebo organická rozpouštědla obvyklá pro zmýdelňování. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo butylalkohol, nebo ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo také dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Obzvláště
25 výhodně se používají alkoholy, jako například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol. Rovněž tak je možno používat směsi uvedených rozpouštědel.

Zmýdelňování se všeobecně provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 100 °C, výhodně 20 °C až 80 °C.

30 Všeobecně se zmýdelňování provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

35 Při provádění zmýdelňování se báze nebo kyselina používá všeobecně v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol esteru. Obzvláště výhodně se používají molární množství reaktantů.

40 Při provádění reakce vznikají v prvním stupni soli sloučenin podle předloženého vynálezu jako meziprodukty, které se mohou izolovat. Kyseliny podle předloženého vynálezu se získají zpracováním solí s běžnými anorganickými kyselinami. K těmto patří výhodně minerální kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. Jako výhodné se při výrobě karboxylových kyselin ukázalo okyselit bazickou reakční směs zmýdelnění ve druhém stupni bez izolace karboxylátů. Potom se mohou kyseliny obvyklými způsoby izolovat.

45 Výše uváděné možnosti derivatizace se dají příkladně objasnit na amidaci a sulfonaci, popřípadě sulfonamidaci.

50 Amidace se provádí všeobecně v inertních rozpouštědlech za přítomnosti báze a dehydratačního činidla.

Jako rozpouštědla jsou zde vhodná inertní organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan, trichlorethan, tetrachlorethan, 1,2-dichlor-

ethylen nebo trichlorethylen, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce nebo dále nitromethan, dimethylformamid, acetonitril nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné. Rovněž tak je možné použít směsi uvedených rozpouštědel. Obzvláště výhodný je dichlormethan.

5

Jako báze pro amidaci jsou vhodné obvyklé bazické sloučeniny. K těmto patří obzvláště hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, hydridy alkalických kovů, jako je například hydrid sodný, uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný nebo terc.-butylát draselný, nebo organické aminy, jako je například benzyltriamoniumhydroxid, tetrabutylamoniumhydroxid, pyridin, triethylamin nebo N-methylpiperidin.

10

Amidace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně 25 °C až 40 °C. Amidace se všeobecně provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

15

Báze se používají v množství 0,5 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 2 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající kyseliny nebo esteru.

20

Jako dehydratační činidla jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidhydrochlorid, karbonylové sloučeniny, jako je například karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, dále anhydrid kyseliny propanfosforečné, isobutylchlorformiát, benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát, difenylesteramid kyseliny fosfonové nebo chlorid kyseliny methansulfonové, popřípadě za přítomnosti báze, jako je například triethylamin, N-ethyl-morfolin, N-methylpiperidin, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-hydroxysukcinimid.

25

30

Sulfonace a sulfonamidace se provádí ve výše uvažovaných rozpouštědlech, popřípadě za přídavku rovněž výše uvedených bází a dehydratačních činidel.

Sulfonace a sulfonamidace se provádí všeobecně za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

35

Sulfonace a sulfonamidace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně v rozmezí 25 °C až 40 °C.

Pro amidaci jsou všeobecně vhodné z literatury známé na trhu dostupné aminy a jejich deriváty. Sulfonace a sulfonamidace se provádí všeobecně rovněž s obvyklými sulfonovými kyselinami a jejich aktivovanými deriváty.

40

Esterifikace kyselin se provádí pomocí obvyklých metod tak, že se kyseliny, popřípadě v jednom z výše uvedených rozpouštědel a za přítomnosti katalyzátoru, nechají reagovat s odpovídajícími alkoholy. Výhodně se tento alkohol používá také jako rozpouštědlo.

45

Jako katalyzátory je možno použít anorganické kyseliny, jako je například kyselina sírová, nebo anorganické chloridy kyselin, jako je například thionylchlorid, nebo kyselinu p-toluen-sulfonovou.

50

Všeobecně se používá 0,01 až 1 mol, výhodně 0,05 až 0,5 mol katalyzátoru, vztaženo na jeden mol reakčních partnerů.

Jak esterifikace, tak také amidace se mohou provádět popřípadě přes aktivovaný stupeň karboxylových kyselin, jako jsou například halogenidy kyselin, které se mohou vyrobit z odpovídajících kyselin reakcí s thionylchloridem, chloridem fosforitým, chloridem fosforečným, bromidem fosforitým nebo oxalylchloridem.

Adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I se mohou získat jednoduchým způsobem obvyklými metodami pro tvorbu solí, například rozpouštěním sloučeniny obecného vzorce I ve vhodném rozpouštědle a přidavkem kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové. Isolace se rovněž provádí známými způsoby, například odfiltrováním a případné čištění se může provést promytím v inertním organickém rozpouštědle.

Odštěpování ochranných skupin aminoskupin se provádí o sobě známým způsobem.

Převedení dvojných vazeb v karbonylových funkcích se provádí ozonolysou a redukcí ozonidů redukčními činidly, jako je například dimethylsulfoxid, zinek nebo trialkylfosfíny s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylech.

Redukce alkoxykarbonylových sloučenin nebo aldehydů na odpovídající alkoholy se provádí všeobecně pomocí hydridů, jako je například natriumborhydrid nebo kaliumborhydrid, výhodně pomocí natriumborhydridu v inertních rozpouštědlech, jako jsou například ethery, uhlovodíky nebo alkoholy nebo jejich směsi. Výhodné jsou ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo alkoholy, jako je například ethylalkohol. V případě ketonů a aldehydů se výhodně pracuje s natriumborhydridem v ethylalkoholu při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně 20 °C až 100 °C, za normálního tlaku.

Zavádění dvojných vazeb se provádí všeobecně převedením alkoholů na odpovídající mesyláty, tosyláty, bromidy, jodidy nebo arylselenylové sloučeniny, výhodně pomocí 2-nitrofenylselenokyanátu a tri-n-butylfosfinu, a následující eliminací odštěpitelných skupin báze, výhodně pomocí některého z výše uvedených organických aminů, nebo eliminací selenylových skupin oxidací, výhodně pomocí peroxidu vodíku ve směsi vody a tetrahydrofuranu.

Jako rozpouštědla pro alkylaci jsou vhodná obvyklá organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran nebo glykoldimethylether, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce, halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen nebo chlorbenzen a dále ethylester kyseliny octové, triethylamin, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, acetonitril, aceton nebo nitromethan. Rovněž tak je možné použít směsi uvedených rozpouštědel. Jako výhodný je zde možno uvést dichlormethan.

Alkylace se ve výše uvedených rozpouštědlech provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně při teplotě místnosti až 100 °C a za normálního tlaku.

Hydrogenace (redukce, odštěpování ochranných skupin) se provádějí všeobecně v jednom z výše uváděných rozpouštědel, jako jsou alkoholy, například v methylalkoholu, ethylalkoholu nebo propylalkoholu, za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácných kovů, jako je například platina, platina na uhlí, palladium, palladium na živočišném uhlí nebo Raneyův nikl. V případě dvojných vazeb sloučeniny obecného vzorce VIII se výhodně hydrogenuje vodíkem za použití platiny nebo palladia.

Jako katalyzátory se všeobecně používají kyseliny. K těmto patří výhodně anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová nebo organické sulfonové nebo

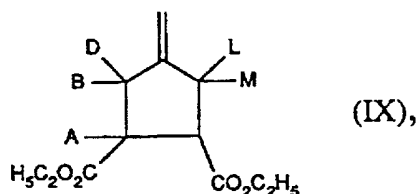
karboxylové kyseliny, jako je například kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina toluensulfonová, kyselina octová nebo kyselina propionová.

Hydrogenace se může provádět za normálního tlaku, může se ale také pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Katalyzátory a báze se všeobecně používají v množství 0 mol až 10 mol, výhodně 1,5 mol až 3,5 mol, vždy vztaženo na jeden mol sloučenin obecných vzorců IV, V, VI a VIII.

Kyseliny se všeobecně používají v množství 2 mol až 30 mol, výhodně 5 mol až 15 mol, vždy vztaženo na jeden mol sloučenin obecných vzorců IV, V, VI a VIII.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou z větší části nové a mohou se například vyrobit tak, že se ve sloučenině obecného vzorce IX



ve kterém mají A, B, D, L, M a T výše uvedený význam,

nejprve bazickým zmýdlením, výhodně pomocí hydroxidu lithného a vody v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v tetrahydrofuranu, uvolní odpovídající dikarboxylová kyselina a ta se potom nechá zreagovat s anhydridem kyseliny propionové.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou o sobě známé nebo se dají pomocí obvyklých metod vyrobit (viz H. J. Gais, J. Org. Chem. 1989, 54, 5115).

Sloučeniny obecných vzorců V a VIII jsou nové a mohou se například vyrobit podle výše uvedených způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou o sobě známé nebo se mohou vyrobit obvyklými způsoby.

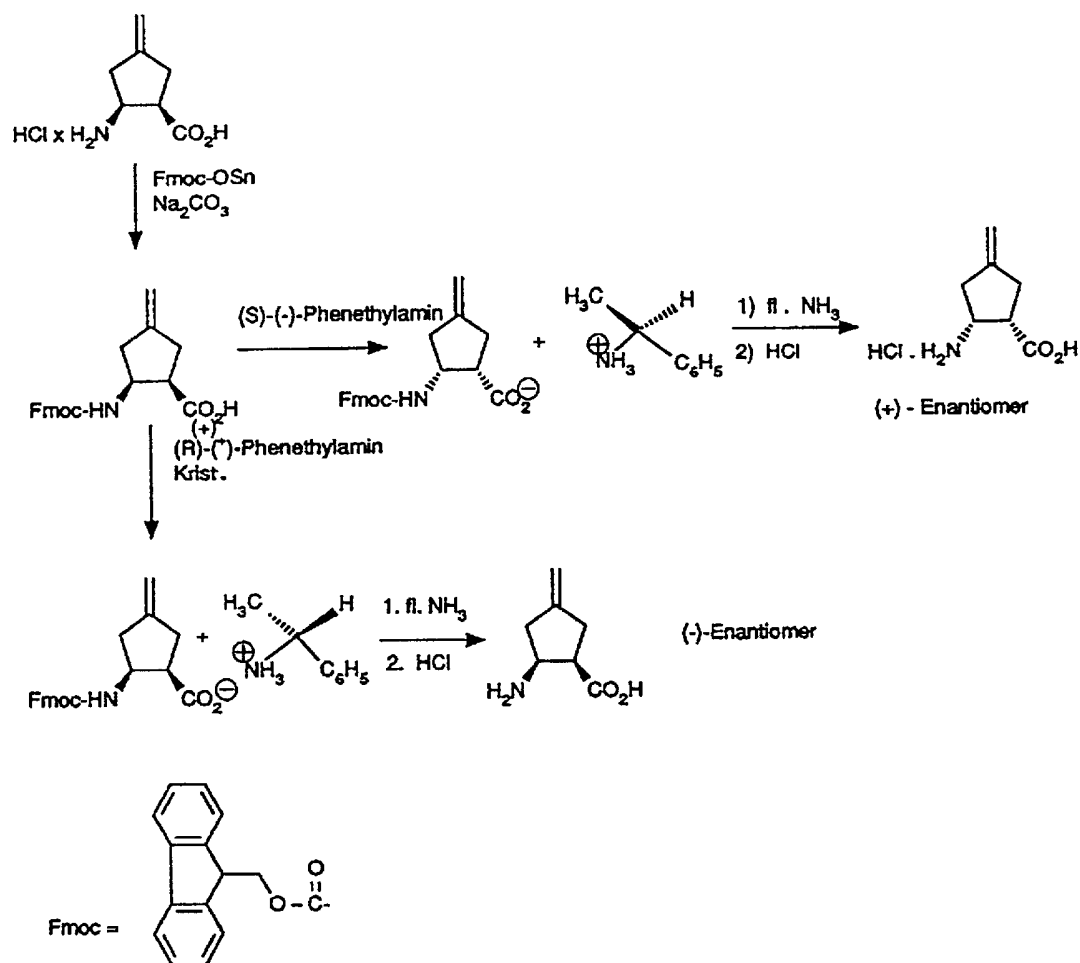
Sloučeniny obecného vzorce VI jsou z větší části známé nebo se mohou vyrobit pomocí metod, známých z literatury (viz J. 1983, 48, 5364; JACS, 1951, 73, 4286; JACS, 1978, 100, 6728).

Aminy obecného vzorce VII jsou známé a je možno je vyrobit pomocí obvyklých metod nebo jsou dostupné na trhu.

Sloučeniny obecného vzorce Ia jsou nové a mohou se vyrobit pomocí výše uvedených způsobů.

Čisté enantiomery se mohou získat tak, že se vychází z racemátu, nejprve se blokuje aminová funkce ochrannou skupinou, výhodně Fmoc, potom se reakcí s chirálním aminem, jako je například fenethylamin nebo (–)-chinin, výhodně s fenethylaminem, vykrystalizují odpovídající diastereomerní soli a v posledním kroku se ochranná skupina odštěpí, například kapalným amoniakem.

Uvedený způsob je možno například znázornit pomocí následujícího reakčního schématu:



Předcházející způsoby výroby jsou uváděny pouze pro ozřejmění. Výroba sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I a Ia není omezena na tyto způsoby, pro výrobu je
 5
 použitelná každá modifikace těchto postupů stejným způsobem.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami mají silné antimikrobiální a antimykotické účinky. Vykazují například velmi široké spektrum antimykotického účinku, obzvláště proti dermatofytům a výhonkatým houbám, jakož i
 10
 bifasickým houbám, například proti druhu *Candida*, jako je například *Candida albicans*, druhu *Epidermophyton*, jako je například *Epidermophyton floccosum*, druhu *Aspergillus*, jako je například *Aspergillus niger* nebo *Aspergillus fumigatus*, druhu *Trichophyton*, jako je například *Trichophyton mentagrophytes*, druhu *Microsporon*, jako je například *Microsporon felineum*, jakož i druhu *Torulopsis*, jako je například *Torulopsis glabrata*. Výčet těchto mikroorganismů
 15
 nepředstavuje v žádném případě omezení potíratelných zárodků, má pouze objasňující charakter.

Tabulka A

Příklad	dávka (mg/kg, 2x denně)	aplikace	počet přežívajících zvířat
kontrola			1/10
1	25,50	s.c., p.o.	7/10
2	25	s.c., p.o.	9/10
9	25	s.c.	3/10
32	10	s.c., p.o.	10/10
37	10	s.c., p.o.	10/10
41	50	p.o.	7/10
45	25	p.o.	10/10
46	25	p.o.	8/10
47	25	p.o.	8/10
49	10	p.o.	8/10

- 5 Jako indikační oblasti v humánní medicíně je možno například uvést:

Dermatomykomy a systemmykomy, vyvolané *Trichophyton mentagrophytes* a jinými kmeny *Trichophyton* a *Mikrosporon*, jakož i *Epidermophyton floccosum*, výhonkatými houbami a bifasickými houbami, jakož i plísněmi.

10

Jako indikační oblasti ve veterinární medicíně je možno například uvést:

Všechny dermatomykomy a systemmykomy, obzvláště takové, které byly vyvolány výše uvedenými původci.

15

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují kromě toho nepředpokladatelné, cenné spektrum antibakteriálního účinku.

- 20 Jsou při nepatrné toxicitě antibakteriálně účinné proti gram pozitivním zárodkům, především také proti zárodkům, které jsou resistantní proti různým antibiotikům, jako jsou například peniciliny, cefalosporiny, tetracykliny, makrolidy a chinoliny.

- 25 Tyto cenné vlastnosti umožňují jejich použití jako chemoterapeutických účinných látek v medicíně, jakož i jako látek pro konservaci anorganických a organických materiálů, obzvláště organických materiálů všeho druhu, jako jsou například polymery, maziva, barvy, vlákna, kůže, papír, dřevo, potraviny a voda.

- 30 Pomocí sloučenin podle předloženého vynálezu se mohou potírat gram pozitivní bakterie, jakož i ošetřovat, zlepšovat a/nebo léčit onemocnění, způsobená těmito původci. Jsou proto obzvláště vhodné pro profylaxi a chemoterapii lokálních a systemických infekcí v humánní a veterinární medicíně, které byly vyvolány uvedenými původci.

- 35 Logaritmičsky rostoucí kultura *Staphylococcus aureus* 133 byla zředěna fyziologickým roztokem chloridu sodného tak, aby bylo možno injikovat myším intraperitoneálně v 0,25 ml 1×10^8 bakterií. Terapie infikovaných myší se provádí 0,5 a 3 hodiny po infekci. Přežití myší se protokoluje až do šestého dne po infekci.

Tabulka B

Příklad 32	% použitých ke dni					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
dávka						
2 x 25 mg/kg	100	50	50	50	50	50
2 x 50 mg/kg	100	67	50	50	50	50
2 x 100 mg/kg	100	100	83	83	83	83
infekční kontrola	33	17	17	17	17	17

- 5 Sloučenina podle příkladu 32 vykazuje ve srovnání s neošetřenou infekční kontrolou terapeutický účinek, závislý na dávce.

Tabulka C

10

Příklad	% přežitých ke dni		% přežitých inf. kontroly	
	1.	2.	1.	2.
2	83	50	33	16
5	67	33	33	16
16	83	50	33	16
17b	50	50	33	16
24	83	33	33	16
37	100	50	67	16

- 15 Nové účinné látky se mohou pomocí známých metod převést na obvyklé přípravky, jako jsou například tablety, dražé, kapsle, pilulky, granuláty, suppositoria, aerosoly, sirupy, emulze, suspence a roztoky, pasty, krémy, želé, masti, vody, pudry nebo spreje, za použití inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičů nebo rozpouštědel. Terapeuticky účinné sloučeniny zde mají být přítomné v koncentraci asi 0,1 až 99,9 % hmotnostních celkové směsi, výhodně 0,5 až 95 % hmotnostních, tedy v množství, které je dostatečné k tomu, aby se dosáhlo uváděného dávkovacího rozmezí.

20

Účinná látka nebo účinné látky se mohou vyskytovat s jedním nebo několika nosiči a v mikroenkapsulované formě.

- 25 Výše uváděné farmaceutické přípravky mohou vedle sloučenin podle předloženého vynálezu obsahovat také další farmaceuticky účinné látky.

- 30 Přípravky se například vyrobí rozmícháním účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgačních činidel a/nebo dispergačních činidel, přičemž například v případě použití vody jako zředovacího činidla se mohou popřípadě použít organická rozpouštědla jako pomocná rozpouštědla.

Aplikace se provádí obvyklými způsoby, výhodně orálně nebo parenterálně, obzvláště perlinguálně nebo intravenosně.

Pro případ parenterální aplikace se mohou použít roztoky účinné látky za využití vhodných kapalných nosných materiálů.

Všeobecně se ukázalo jak v humánní, tak ve veterinární medicíně jako výhodné, podávat účinnou látku nebo účinné látky podle vynálezu pro docílení účinných výsledků v množství asi 0,5 až asi 500 mg/kg, výhodně asi 5 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, popřípadě ve formě několika jednotlivých dávek, pro dosažení požadovaných výsledků. Jednotlivá dávka obsahuje účinnou látku nebo účinné látky podle vynálezu v množství asi 1 až 80 mg/kg, výhodně 3 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné podávat při intravenosní aplikaci pro docílení účinných výsledků množství asi 0,001 až 10 mg/kg, výhodně asi 0,01 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Při orální aplikaci činí dávkování asi 0,01 až 25 mg/kg, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

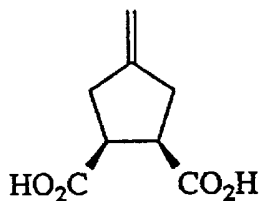
Přesto může být případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá. Tak může být v jednotlivých případech postačující, když se bude vycházet z menších množství, než jsou výše uvedené minimální dávky, zatímco v jiných případech se budou muset uvedené horní hranice překročit. V případě aplikace většího množství je možno doporučit tuto dávku rozdělit na větší počet jednotlivých dávek během dne.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

Příklad I

Kyselina 1,2-cis-4-methylen-cyklopentan-1,2-dikarboxylová



K roztoku diethylesteru kyseliny 1,2-cis-4-methylen-cyklopentan-1,2-dikarboxylové (19,0 g; 84 mmol) ve 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přikape roztok monohydrátu hydroxidu lithného (7,8 g; 185 mmol) ve 150 ml vody. Vzniklý roztok se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, tetrahydrofuranu se potom ve vakuu odtáhne a zbytek se jednou extrahuje 40 ml diethyletheru. Vodná fáze se potom okyselí pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové na pH 2 a třikrát se extrahuje vždy 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se za vakua odtáhne.

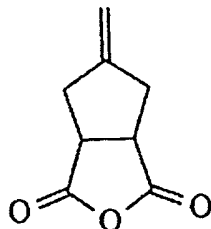
Výtěžek: 13,4 g (93 % teorie)

Teplota tání: 116 až 120 °C

C₈H₁₀O₄ (170,2).

Příklad II

Anhydrid kyseliny 1,2-cis-4-methylen-cyklopentan-1,2-dikarboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu I (13,0 g; 76,5 mmol) v 65 ml anhydridu kyseliny propionové se zahřívá po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom odpaří při teplotě 60 °C a zbytek se destiluje.

Výtěžek: 10,0 g (86 % teorie)

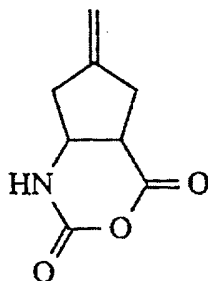
Teplota tání: 47 až 49 °C

Teplota varu: 130 až 140 °C / 3,3 Pa

$C_8H_8O_3$ (152,1)

Příklad III

6-methylen-cyklopentano[3,4-d]oxazin-2,4-(1H)-dion



Roztok sloučeniny z příkladu II (8,8 g; 58 mmol) a trimethylsilylazidu (7,9 g; 69 mmol) v 60 ml dioxanu se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se vyjme do 80 ml diethyletheru a smísí se s vodou (0,52 g; 29 mmol). Směs se po dobu 5 minut ostře míchá a po dobu 2 dní se ponechá při teplotě 6 °C. Vysrážený produkt se odfiltruje a promyje se diethyletherem.

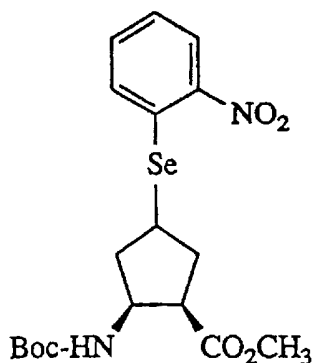
Výtěžek: 4,2 g (43 % teorie)

Teplota tání: 145 °C

$C_8H_9NO_3$ (167,2).

Příklad IV

Methylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-(2-nitrofenyl)-selenyl-cyklopentan-1-karboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu 63 (3,30 g; 12,7 mmol) v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti pod argonovou atmosférou míchá s 2-nitrofenylselenokyanátem (3,46 g; 15,2 mmol) a potom se smísí s tri-*n*-butylfosfinem (3,08 g; 15,2 mmol). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (diethylether : petrolether = 2 : 1).

Výtěžek: 4,45 g (79 % teorie)

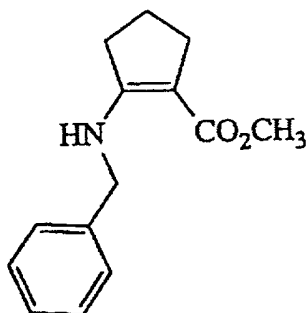
Poměr diastereomerů $D_1 : D_2 = 3 : 1$

$R_f = 0,28$ a $0,39$ (ether/petrolether = 2 : 1)

$C_{18}H_{24}N_2O_6Se$ (443,4).

Příklad A

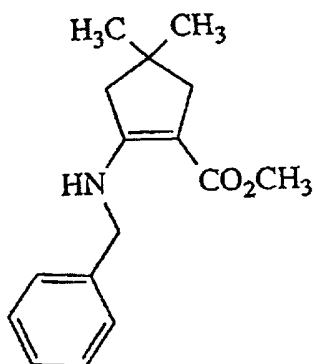
Všeobecný předpis pro výrobu methylesteru kyseliny 2-benzylamino-cyklopent-1-en-karboxylové



Roztok substituovaného methylesteru kyseliny 2-benzylamino-cyklopent-1-en-karboxylové (160 mmol) a benzylaminu (34,2 g; 320 mmol) ve 540 ml dichlormethanu se smísí s kyselinou *p*-toluensulfonovou (200 mg) a 108 g molekulového síta (4 A) a po dobu 24 hodin se zahřívá na odlučovači vody za varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom přefiltruje a získaný filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu.

Příklad V

Methylester kyseliny 2-benzylamino-4,4-dimethyl-cyklopent-1-en-karboxylové

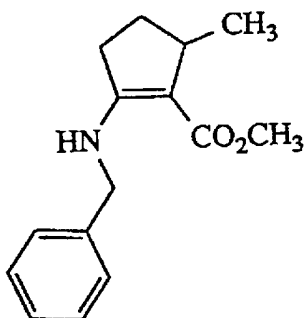


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě A.

- 5 Výtěžek: 30,0 g (72 % teorie)
 $R_f = 0,49$ (petrolether/ethylacetát = 1 : 1)
 $C_{16}H_{21}NO_3$ (259,3).

10 **Příklad VI**

Methylester kyseliny 2-benzylamino-5-methyl-cyklopent-1-en-karboxylové

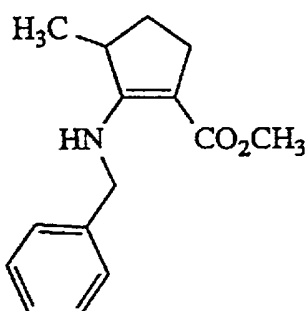


- 15 V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě A.

- Výtěžek: 27,9 g (71 % teorie)
 $R_f = 0,42$ (diethylether/petrolether = 5 : 1)
 20 $C_{15}H_{19}NO_2$ (245,3).

Příklad VII

- 25 Methylester kyseliny 2-benzylamino-3-methyl-cyklopent-1-en-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě A.

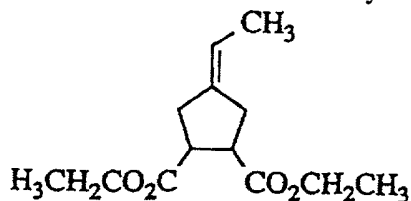
Výtěžek: 20,0 g (51 % teorie)

$R_f = 0,45$ (diethylether/petrolether = 1 : 5)

5 $C_{15}H_{19}NO_2$ (245,3).

Příklad VIII

10 Diethylester kyseliny 4-ethyliden-cyklopentan-1,2-dikarboxylové



15 K roztoku terc.-butanolátu draselného (24,8 g; 220 mmol) ve 1000 ml diethyletheru se přidá při teplotě místnosti pod argonovou atmosférou ethyl-trifenylfosfoniumbromid (100 g; 270 mmol) a reakční směs se nechá míchat po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Potom se při teplotě 0 °C přikape roztok diethylesteru kyseliny 4-cyklopentanon-1,2-dikarboxylové (15,8 g; 69 mmol) ve 120 ml diethyletheru a nechá se míchat po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C. Dále se reakční směs smíchá se 300 ml vody, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltruje se a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne.

20 Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/diethylether = 2 : 1).

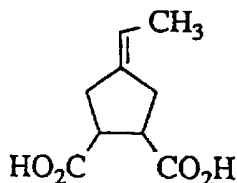
Výtěžek: 13,1 g (79 % teorie) cis/trans diastereomerní směsi.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,23$ (t, 6H); 1,58 (m, 3H); 2,3–2,6 (m, 4H); 3,0–3,22 (m, 2H); 4,17 (q, 4H); 5,35 (cm, 1H)

25 $C_{13}H_{20}O_4$.

Příklad IX

30 Kyselina 4-ethyliden-cyklopentan-1,2-dikarboxylová



35 K roztoku sloučeniny z příkladu VIII (13,1 g; 54,5 mmol) v 70 ml tetrahydrofuranu se přikape při teplotě 0 °C roztok monohydrátu hydroxidu lithného (5,1 g; 120 mmol) ve 130 ml vody. Roztok se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, tetrahydrofuran se potom za vakua odpaří a získaný zbytek se jednou extrahuje 40 ml diethyletheru. Vodná fáze se okyselí pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové na pH 2 a třikrát se extrahuje vždy 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se za vakua odtáhne.

40

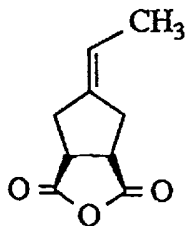
Výtěžek: 9,0 g (90 % teorie) diastereomerní směsi

Teplota tání: 170 °C

$C_9H_{12}O_4$ (184,2).

Příklad X

Anhydrid kyseliny 1,2-cis-4-ethyliden-cyklopentan-1,2-dikarboxylové



5

Roztok sloučeniny z příkladu IX (8,25 g; 44,7 mmol) ve 37 ml anhydridu kyseliny propionové se míchá po dobu 3 hodin za zahřívání pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom při teplotě 60 °C za vakua odtáhne a získaný zbytek se destiluje.

10

Výtěžek: 2,0 g (27 % teorie)

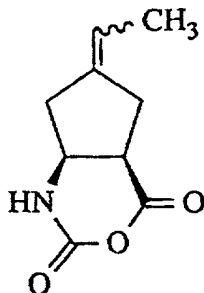
Teplota tání: 150 °C/13,3 Pa (destilace v kuličkové koloně)

 $C_9H_{18}O_2$ (166,2).

15

Příklad XI

6-ethyliden-cyklopentano[3,4-d]oxazin-2,4-(1H)-dion



20

Roztok sloučeniny z příkladu X (2,0 g; 12,0 mmol) a trimethylsilylazidu (1,66 g; 14,4 mmol) ve 12 ml dioxanu se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří, získaný zbytek se vyjme do 13 ml diethyletheru a smísí se s vodou (0,22 g; 12 mmol). Reakční směs se ostře míchá po dobu 5 minut a potom se ponechá po dobu 3 hodin při teplotě 6 °C. Vysrážený produkt se odsaje a promyje se diethyletherem.

25

Výtěžek: 0,48 (22 % teorie) diastereomerní směsi

Teplota tání: > 250 °C

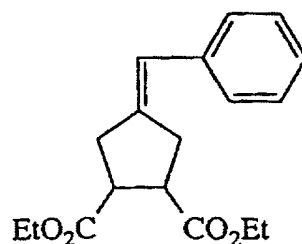
30

 $C_9H_{11}NO_3$ (181,2).

Příklad XII

35

Diethylester kyseliny 4-benzyliden-cyklopentan-1,2-dikarboxylové

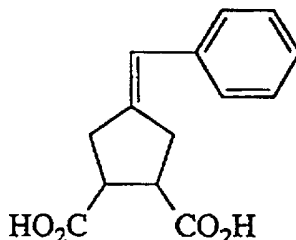


K roztoku terc.-butanolátu draselného (22,0 g; 196 mmol) ve 1200 ml diethyletheru se přidá při teplotě místnosti pod argonovou atmosférou benzyl-trifenyfosfoniumchlorid (95,4 g; 245 mmol) a nechá se míchat po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Potom se přikape roztok diethylesteru kyseliny 4-cyklopentanon-1,2-dikarboxylové (14,0 g; 61,3 mmol) při teplotě 0 °C a reakční směs se zahřívá po dobu 8 hodin pod zpětným chladičem. Další zpracování se provádí analogicky jako je popsáno v příkladě VIII.

- Výtěžek: 15,9 g (86 % teorie), cis/trans-isomery
 $R_f = 0,37; 0,43$ (petrolether/diethylether = 5 : 1)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25$ (2t, 6H); 2,70–3,35 (m, 6H); 4,17 (q, 4H); 6,38 (cm, 1H); 7,12–7,40 (m, 5H)
 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (302,37).

Příklad XIII

Kyselina 4-benzyliden-cyklopentan-1,2-dikarboxylová

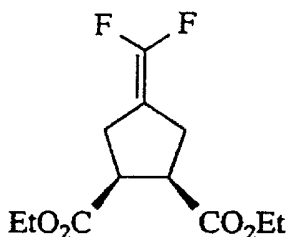


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě IX.

- Výtěžek: 12,8 g (100 % teorie)
 Teplota tání: 172 °C
 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (246,26).

Příklad XIV

Diethylester kyseliny 1,2-cis-4-difluormethylen-cyklopentan-1,2-dikarboxylové



K roztoku diethylesteru kyseliny 1,2-cis-cyklopentanon-1,2-dikarboxylové (20,0 g; 87,6 mmol) a dibromdifluormethanu (36,8 g; 175 mmol) v tetrahydrofuranu (36,8 g; 175 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se při teplotě 0 °C pod argonovou atmosférou přikape v průběhu 30 minut tris-(dimethylamino)-fosfin (57,1 g; 350 mmol). Reakční směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a míchá se potom ještě po dobu jedné hodiny při této teplotě. Potom se smísí s triethylaminem (17,6 g; 175 mmol) a nechá se míchat po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Po přidavku 500 ml vody se reakční směs extrahuje diethyletherem (3 x 500 ml) a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x 300 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a v vakuu se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/diethylether = 1 : 1).

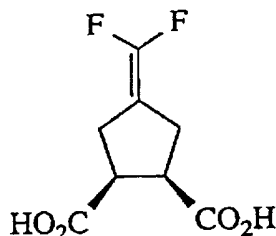
Výtěžek: 5,93 g (27 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : δ = 1,28 (t, 6H); 2,55–2,90 (4H); 3,17 (dt, 2H); 4,17 (q, 4H).

15

Příklad XV

Kyselina 1,2-cis-4-difluormethylen-cyklopentan-1,2-dikarboxylová



20

V názvu uvedená sloučenina se vyrobit analogicky jako je popsáno v příkladě IX.

Výtěžek: 3,86 g (85 % teorie)

25

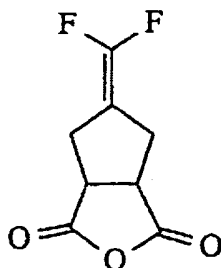
Teplota tání: 147 až 149 °C

$\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_4$ (206,1).

Příklad XVI

30

Anhydrid kyseliny 4-difluormethylen-cyklopentan-1,2-dikarboxylové

35

V názvu uvedená sloučenina se vyrobit analogicky jako je popsáno v příkladě X.

Výtěžek: 2,25 g (65 % teorie)

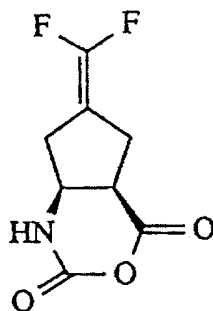
Teplota tání: 140 – 145 °C/0,05 mbar (destilace v kuličkové koloně)

$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_3$ (188,1).

40

Příklad XVII

6-difluormethylen-cyklopentano[3,4-d]oxazin-2,4-(1H)-dion



5

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě XI.

Výtěžek: 1,40 g (59 % teorie)

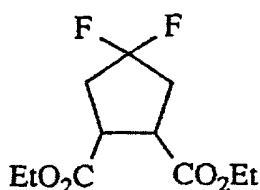
10 Teplota tání: 130 °C (rozklad)

 $C_8H_7F_2NO_3$ (203,1).

Příklad XVIII

15

Diethylester kyseliny 4,4-difluor-cyklopentan-1,2-dikarboxylové



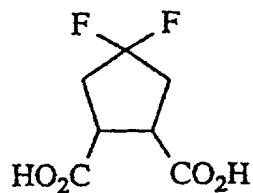
- 20 K roztoku diethylesteru kyseliny 4-cyklopentanon-1,2-dikarboxylové (6,43 g; 28,2 mmol) ve 100 ml toluenu se přikape při teplotě 0 °C diethylaminosíratrifluorid (11,28 g; 70 mmol) a reakční směs se nechá míchat po dobu 5 hodin při teplotě místnosti. Roztok se potom vlije do ledové vody, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové (2 x 200 ml), organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne. Získaný zbytek se
- 25 chromatografuje na silikagelu (petrolether/diethylether = 1 : 1).

Výtěžek: 3,79 g (56 % teorie) diastereomerní směsi

 $R_f = 0,65$ (petrolether/diethylether = 1 : 1) 1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1,28$ (t, 6H); 2,52 (cm, 4H); 3,29 (cm, 2H); 4,18 (q, 4H)30 $C_{11}H_{16}O_4F_2$ (250,2).

Příklad XIX

35 Kyselina 4,4-difluor-cyklopentan-1,2-dikarboxylová

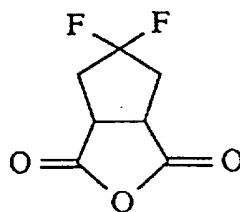


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě XI.

- 5 Výtěžek: 4,40 g (77 % teorie)
 Teplota tání: 128 °C
 $C_7H_8O_4F_2$ (194,1).

10 Příklad XX

Anhydrid kyseliny 4,4-difluor-cyklopentan-1,2-dikarboxylové



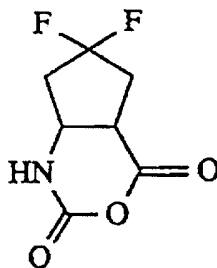
15

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě X.

- Výtěžek: 2,90 g (75 % teorie)
 Teplota tání: 150 °C/15 Pa (destilace v kuličkové koloně)
 20 $C_7H_6O_3F_2$ (176,12).

Příklad XXI

- 25 6,6-difluor-cyklopentano[3,4-d]oxazin-2,4-(1H)-dion



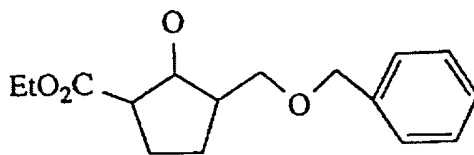
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě XI.

30

- Výtěžek: 2,33 g (74 % teorie)
 Teplota tání: 116 °C (rozklad)
 $C_7H_7F_2NO_3$ (191,1).

Příklad XXII

Ethylester kyseliny 3-benzyloxymethyl-cyklopentan-2-on-1-karboxylové



5

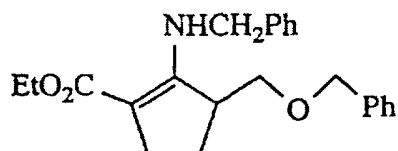
K roztoku lithiumdiisopropylamidu (138 mmol) ve 300 ml tetrahydrofuranu se přikape při teplotě -78°C pod argonovou atmosférou roztok 2-benzyloxymethyl-cyklopentan-2-onu (23,5 g; 115 mmol; výroba podle Murata S., Tetrahedron Letters, 1980, 2527) ve 100 ml tetrahydrofuranu se nechá míchat po dobu 30 minut při teplotě -78°C a po dobu 10 minut při teplotě -40°C . Při teplotě -78°C se potom přikape 1,3-dimethyltetrahydro-2-(1H)-pyrimidon (14,7 g; 115 mmol) a nakonec se takto vyrobený roztok přikape při teplotě -78°C k roztoku ethylesteru kyseliny kyanooctové (22,8 g; 230 mmol). Po 10 minutách se reakční směs vlije do 200 ml vody, tetrahydrofuran se ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se vyjme do 1100 ml diethyletheru. Organická fáze se promyje vodou (3 x 100 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/diethylether = 2 : 1).

Výtěžek: 19,3 g (61 % teorie)
 $R_f = 0,34$ (petrolether/diethylether = 2 : 1)
 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276,3).

Příklad XXIII

25

Ethylester kyseliny 2-benzylamino-3-benzyloxymethyl-cyklopent-1-en-1-karboxylové



30 V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě V, když se vychází ze sloučeniny z příkladu XXII.

Výtěžek: 14,2 g (54 % teorie)
 $R_f = 0,62$ (petrolether/diethylether = 2 : 1)
 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (377,48).

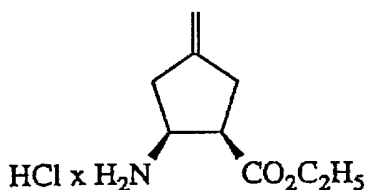
35

Výrobní příklady

Příklad 1

40

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



K roztoku sloučeniny z příkladu III (3,90 g; 23,3 mmol) ve 48 ml ethylalkoholu se přikape acetylchlorid (3,01 g; 38,4 mmol). Získaný roztok se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a potom se rozpouštědlo odpaří ve vakuu.

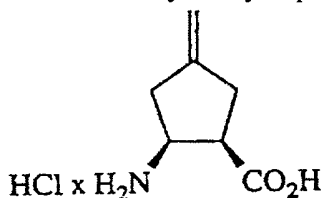
Výtěžek: 4,79 g (100 % teorie)

$R_f = 0,48$ (diethylether/acetonitril/konc. amoniak = 10 : 1 : 0,1)

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2 \times \text{HCl}$ (169,2 x 36,5).

Příklad 2

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu III (0,500 g; 3,00 mmol) ve 30 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom za vakua při teplotě 30 °C odpaří a získaný zbytek se suší po dobu 12 hodin při teplotě 30 °C / 13,3 Pa.

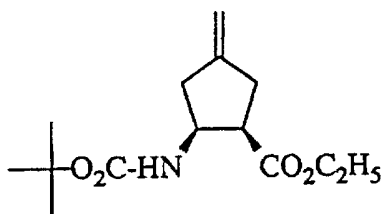
Výtěžek: 0,513 g (96 % teorie)

Teplota tání: 190 °C

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3 \times \text{HCl}$ (141,2 x 36,5).

Příklad 3

Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu 1 (15,4 g; 75,0 mmol) a triethylaminu (22,8; 225 mmol) ve 225 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C smísí s di-terc.-butyldikarbonátem (24,8 g; 112 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom za vakua odtáhne a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (diethylether/petrolether = 1 : 3).

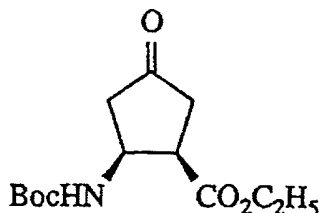
Výtěžek: 18,0 g (91 % teorie)

$R_f = 0,29$ (diethylether/petrolether = 1 : 3)

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269,3).

Příklad 4

Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-oxo-cyklopentan-1-karboxylové



Roztokem sloučeniny z příkladu 3 (18,0 g; 67,0 mmol) se při teplotě -78°C probublává ozon až do modrého zbarvení a potom kyslík až do odbarvení. Potom se smísí s dimethylsulfidem (24,8 g; 0,40 mol), nechá se ohřát na teplotu místnosti a reakční směs se nechá při této teplotě míchat ještě po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří, získaný zbytek se rozmíchá s diisopropyletherem, odsaje se a promyje se diethyletherem.

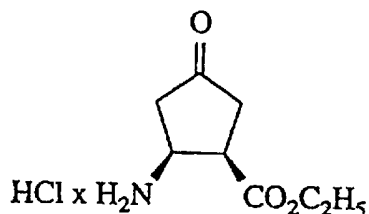
Výtěžek: 15,1 g (83 % teorie)

Teplota tání: 132°C

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (271,3).

Příklad 5

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-oxo-cyklopentan-1-karboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu 4 (0,980 g; 3,60 mmol) v 5 ml 4 N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom za vakua odpaří a získaný zbytek se suší po dobu 20 hodin při teplotě 50°C / 13,3 Pa.

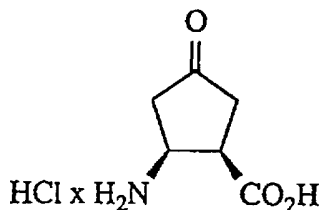
Výtěžek: 0,734 g (98 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : $\delta = 1,24$ (t, $J=7$ Hz, 3H); 2,14–2,80 (m, 4H); 3,49–3,62 (m, 1H); 4,02–4,28 (m, 3H); 8,53 (s, široký, 3H)

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3 \times \text{HCl}$ (171,2 x 36,5).

Příklad 6

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-oxo-cyklopentan-1-karboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu 5 (0,500 g; 2,41 mmol) ve 40 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo se potom za vakua odtáhne a získaný zbytek se suší po dobu 20 hodin při teplotě 50 °C /13,3 Pa.

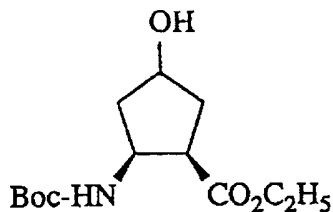
Výtěžek: 0,432 g (100 % teorie)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ = 2,42–2,76 (m, 4H); 3,42–3,56 (m, 1H); 4,08 (s, široký 1H); 8,45 (s, široký, 3H)

C₆H₉NO₃ x HCl (141,3 x 36,5).

Příklad 7

Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc-butoxykarbonyl)amino-4-hydroxy-cyklopentan-karboxylové



Roztok sloučeniny z příkladu 6 (5,00 g; 18,5 mmol) ve 150 ml methylalkoholu se při teplotě 5 °C smísí s natriumborhydridem (0,345 g; 9,0 mmol) a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom za vakua odtáhne, získaný zbytek se vyjme do vody a extrahuje se dichlorethanem. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne.

Výtěžek: 4,9 g (97 % teorie)

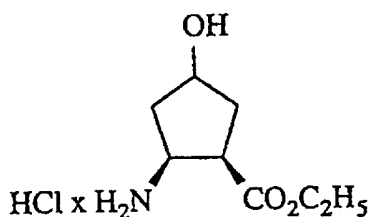
Poměr diastereomerů D₁ : D₂ = 3 : 1

R_f = 0,42 a 0,48 (diethylether)

C₁₃H₂₃NO₅ (273,3).

Příklad 8

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-hydroxy-cyklopentakarboxylové



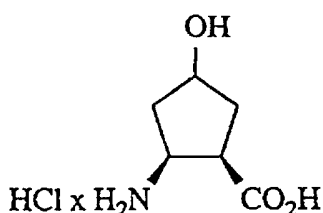
Roztok sloučeniny z příkladu 7 (1,10 g; 4,0 mmol) v 6 ml 4 N kyseliny chlorovodíkové v dioxanu se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se suší po dobu 20 hodin při teplotě 50 °C / 13,3 Pa.

- 5 Výtěžek: 0,82 g (97 % teorie)
 Poměr diastereomerů $D_1 : D_2 = 3 : 1$
 MS (DEI) : $m/z = 174$ (M + H).
 $C_8H_{15}NO_3 \times HCl$ (173,2 x 36,5).

10

Příklad 9

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-hydroxy-cyklopentan-1-karboxylové



15

Roztok sloučeniny z příkladu 8 (210 mg; 1,0 mmol) ve 13 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se suší po dobu 20 hodin při teplotě 50 °C / 13,3 Pa.

20

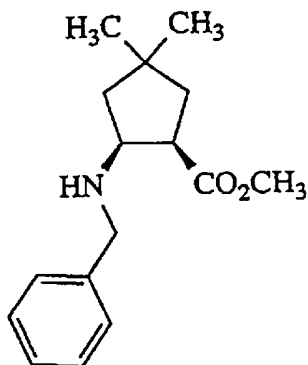
- Výtěžek: 151 mg (83 % teorie)
 Poměr diastereomerů $D_1 : D_2 = 3 : 1$
 MS (DEI): $m/z = 146$ (M + H)
 $C_6H_{11}NO_3 \times HCl$ (145,2 x 36,5).

25

Příklad 10

Methylester kyseliny 1,2-cis-benzylamino-4,4-dimethyl-cyklopentan-1-karboxylové

30



Roztok sloučeniny z příkladu VI (8,15 mmol) v 70 ml ethylalkoholu se smísí s 5 g platiny (5% na aktivním uhlí) a hydrogenuje se po dobu 20 hodin při teplotě 35 °C a tlaku vodíku 8,0 MPa. Katalyzátor se potom odfiltruje, filtrát se ve vakuu zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu.

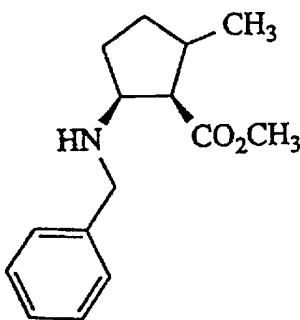
35

Výtěžek: 2,13 g (51 % teorie)
 $R_f = 0,49$ (ethylacetát/petrolether = 1 : 2)
 $C_{16}H_{23}NO_2$ (261,3).

5

Příklad 11

Methylester kyseliny 1,2-cis-2-benzylamino-5-methyl-cyklopentan-1-karboxylové



10

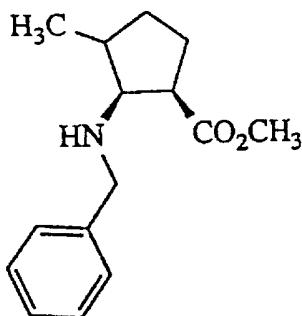
Analogicky jako je popsáno v příkladě 10 se vyrobí v názvu uvedená sloučenina.

Výtěžek: diastereomer D_1 : 0,67 g (33 % teorie)
 $R_f = 0,49$ (ethylacetát/petrolether = 1 : 2)
 Výtěžek: diastereomer D_2 : 0,59 g (29 % teorie)
 $R_f = 0,34$ (ethylacetát/petrolether = 1 : 2)
 $C_{15}H_{21}NO_2$ (247,34).

20

Příklad 12

Methylester kyseliny 1,2-cis-2-benzylamino-3-methyl-cyklopentan-1-karboxylové



25

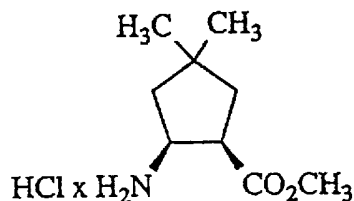
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě 10.

Výtěžek: 1,41 g (71 % teorie)
 2 diastereomery D_1 : $D_2 = 4 : 1$
 $R_f = 0,49$ a $0,31$ (ethylacetát/petrolether = 1 : 4)
 $C_{15}H_{21}NO_2$ (247,34).

30

Příklad 13

5 Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-4,4-dimethyl-cyklopentan-1-karboxylové

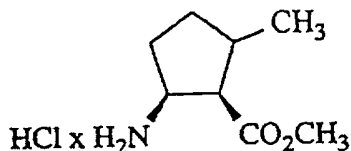


10 Roztok sloučeniny z příkladu 10 (7,70 mmol) v 77 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové (7,70 mmol), 80 ml vody a 110 ml ethylalkoholu se smísí se 710 mg palladia (10% na aktivním uhlí) a hydrogenuje se po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a tlaku vodíku 0,3 MPa. Katalyzátor se potom odfiltruje, filtrát se ve vakuu zahustí a získaný zbytek se suší po dobu 12 hodin při teplotě 50 °C / 13,3 Pa.

15 Výtěžek: 1,52 g (95 % teorie)
Teplota tání: 148 °C
 $C_9H_{17}NO_2 \times HCl$ (171,2 x 36,5).

Příklad 14

20 Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-5-methyl-cyklopentan-1-karboxylové

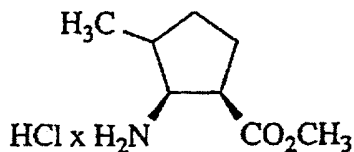


25 V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě 10.

30 Výtěžek: diastereomer A : 1,43 g (96 % teorie)
Teplota tání: 169 °C
diastereomer B : 1,46 g (98 % teorie)
teplota tání: 64 °C
 $C_8H_{15}NO_2 \times HCl$ (157,2 x 36,5).

Příklad 15

35 Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-cis-amino-3-methyl-cyklopentan-1-karboxylové



40 V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě 10.

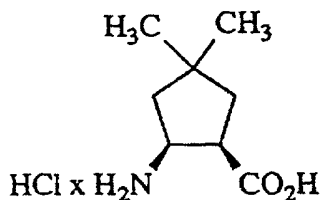
Výtěžek: 1,50 g (100 % teorie)
 2 diastereomery $D_1 : D_2 = 4 : 1$
 $R_f = 0,45$ (diethylether/acetonitril/konc. amoniak = 10:1:0,1)
 $C_8H_{15}NO_2 \times HCl$ (157,2 x 36,5).

5

Příklad 16

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4,4-dimethyl-cyklopentan-1-karboxylové

10



Roztok sloučeniny z příkladu 13 (4,20 mmol) v 70 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne, získaný zbytek se promyje tetrahydrofuranem a suší se po dobu 20 hodin při teplotě 50 °C / 13,3 Pa.

15

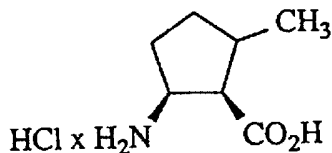
Výtěžek: 0,81 g (100 % teorie)
 Teplota tání: 190 °C (rozklad)
 $C_9H_{15}NO_2 \times HCl$ (157,2 x 36,5).

20

Příklad 17a a 17b

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-5-methyl-cyklopentan-1-karboxylové

25



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě 16.

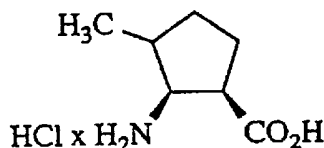
Výtěžek: diastereomer A: 0,61 g (81 % teorie) (př. 17a)
 Teplota tání: 134 °C
 diastereomer B: 0,73 g (97 % teorie) (př. 17b)
 teplota tání: 200 °C (rozklad)
 $C_7H_{13}NO_2 \times HCl$ (143,2 x 36,5).

35

Příklad 18

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-3-methyl-cyklopentan-1-karboxylové

40



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je uvedeno v příkladě 16.

Výtěžek: 0,68 g (90 % teorie)

2 diastereomery $D_1 : D_2 = 4 : 1$

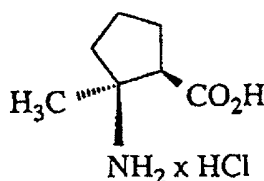
5 Teplota tání: 206 °C

$C_7H_{13}NO_2 \times HCl$ (143,2 x 36,5).

Příklad 19

10

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-2-methyl-cyklopentan-1-karboxylové



15 15 g (0,12 mol) 2-methyl-6-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-onu (viz T. Sasaki a kol., Tetrahedron 32, 437 /1976/) se po částech suspenduje ve 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a suspence se míchá při teplotě 40 °C až do vyčiření. Získaný roztok se potom jednou extrahuje diethyletherem a vodná fáze se zahustí do sucha. Po vysušení za vysokého vakua se získá 20,7 g (96 % teorie) bílé pevné látky.

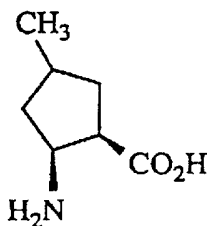
20

Teplota tání: 194 °C

$C_7H_{13}NO_2 \times HCl$ (143 x 36,5).

25 Příklad 20

Kyselina 1,2-cis-2-amino-4-methyl-cyklopentan-1-karboxylová



30

3 g (0,024 mol) 4-methyl-6-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-onu (viz T. Sasaki a kol., Tetrahedron 32, /1976/) se společně s 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Po rozmíchání roztoku s diethyletherem se tento zahustí do sucha a získaný zbytek se usuší za vysokého vakua při teplotě 40 °C.

35

Výtěžek: 2,9 g (67 % teorie)

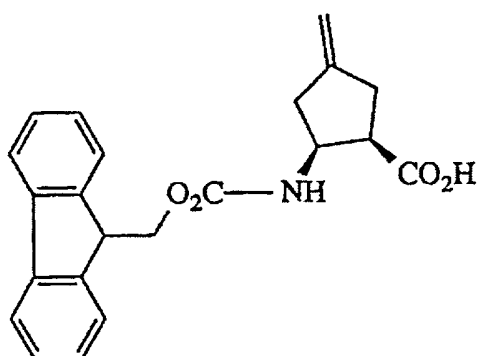
Teplota tání: 188,5 °C

$C_7H_{13}NO_2 \times HCl$ (143 x 36,5).

40

Příklad 21

Kyselina 1,2-cis-2-N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová



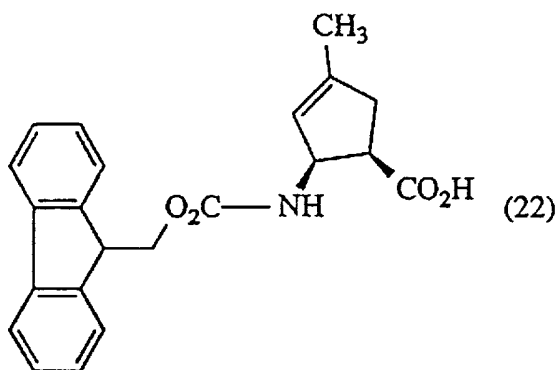
5 K roztoku sloučeniny z příkladu 2 ve 20 ml 10% vodného roztoku uhličitanu sodného se při teplotě 0 °C přikape roztok N-(9-fluorfenylmethyloxykarbonyloxy)–sukcinimidu (0,995 g; 2,95 mmol) v 10 ml dioxanu. Reakční směs se míchá po dobu 12 hodin při teplotě místnosti a třikrát se extrahuje vždy 10 ml diethyletheru. Vodná fáze se okyselí při teplotě 0 °C koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a dvakrát se extrahuje vždy 40 ml diethyletheru. Etherové fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odtáhne ve vakuu.

10 Výtěžek: 0,940 g (92 % teorie)
Teplota tání: 137 °C
C₂₂H₂₁NO₄ (363,4).

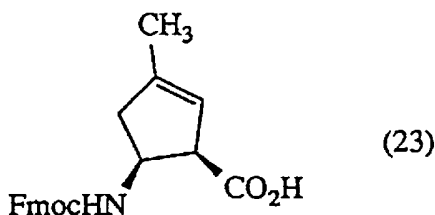
15

Příklad 22 a 23

20 Kyselina 1,2-cis-2-N-(9-fluorfenylmethyloxykarbonyl)amino-4-methyl-cyklopent-3-en-1-karboxylová (př. 22)



Kyselina 1,2-cis-2-N-(9-fluorfenylmethyloxykarbonyl)amino-4-methyl-cyklopent-4-en-1-karboxylová (př. 23)



25

Roztok sloučeniny z příkladu 2 (0,870 g; 4,90 mmol) ve 20 ml 10% kyseliny chlorovodíkové se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a potom se za vakua odpaří. Získaný zbytek se

- rozpustí ve 25 ml 10% roztoku uhličitanu sodného a při teplotě 0 °C se smísí s roztokem N-(9-fluorenylmethyloxykarbonyloxy)-sukcinimidu (1,65 g; 4,30 mmol) v 15 ml dioxanu. Reakční směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě místnosti, potom se k ní přidá 50 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 20 ml diethyletheru. Vodná fáze se při teplotě 0 °C okyselí na pH 2 a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml diethyletheru. Etherové fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (methylenchlorid/methylalkohol = 20 : 1).

- Výtěžek: 0,211 g (12 % teorie) (př. 22)
 $R_f = 0,31$ (methylenchlorid/methylalkohol = 20 : 1) (př. 22)
 Výtěžek: 0,187 g (11 % teorie) (př. 23)
 $R_f = 0,28$ (methylenchlorid/methylalkohol = 20 : 1) (př. 23)
 $C_{22}H_{21}NO_4$ (363,4).

15

Příklad 24

Kyselina 1,2-cis-2-amino-4-methyl-cyklopent-4-en-1-karboxylová



20

- Roztok sloučeniny z příkladu 2 (0,870 g; 4,90 mmol) ve 20 ml 10% kyseliny chlorovodíkové se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a potom se za vakua odpaří. Získaný zbytek se rozpustí v 8 ml ethylalkoholu, smísí se s 15 ml diethyletheru a nechá se stát po dobu 5 hodin při teplotě 5 °C. Vypadlý produkt se odsaje a promyje se diethyletherem.

25

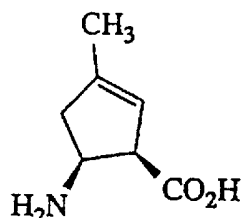
Výtěžek: 0,246 g (28 % teorie)
 Teplota tání: 196 °C
 $C_7H_{11}NO_2 \times HCl$ (141,2 x 36,5).

30

Příklad 25

Kyselina 1,2-cis-2-amino-4-methyl-cyklopent-4-en-1-karboxylová

35



- Roztok sloučeniny z příkladu 23 (0,380 g; 1,05 mmol) ve 30 ml kapalného amoniaku se míchá po dobu 10 hodin. Potom se nechá amoniak odpařit, získaný zbytek se smísí s 50 ml diethyletheru, nechá se míchat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, přefiltruje se a získaný zbytek se promyje 20 ml diethyletheru. Tento zbytek se vyjme do 5 ml vody a míchá se po dobu 10 minut. Potom se přefiltruje, promyje se 3 ml vody a filtrát se ve vakuu zahustí. Získaný zbytek se krystalizuje z 80% vodného ethylalkoholu.

40

Výtěžek: 0,082 g (55 % teorie)

Teplota tání: 190 °C

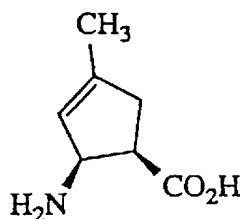
$C_7H_{11}NO_2$ (141,2).

5

Příklad 26

Kyselina 1,2-cis-2-amino-4-methyl-cyklopent-3-en-1-karboxylová

10



15

Roztok sloučeniny z příkladu 22 (0,410 g; 1,13 mmol) ve 30 ml kapalného amoniaku se míchá po dobu 10 hodin. Potom se nechá amoniak odpařit, zbytek se smísí s 50 ml diethyletheru, směs se nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, přefiltruje se a získaný zbytek se promyje 20 ml diethyletheru. Tento zbytek se vyjme do 5 ml vody a míchá se po dobu 10 minut. Potom se přefiltruje, promyje se 3 ml vody a filtrát se zahustí ve vakuu. Získaný zbytek se krystalizuje z 80% ethylalkoholu.

20

Výtěžek: 0,112 g (70 % teorie)

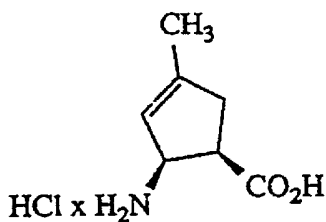
Teplota tání: 221 °C

$C_7H_{11}NO_2$ (141,2).

25

Příklad 27

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-methyl-cyklopent-3-en-1-karboxylové



30

Sloučenina z příkladu 2 (0,110 g; 0,78 mmol) se rozpustí v 7,80 ml (0,78 mmol) 0,1 N kyseliny chlorovodíkové a tento roztok se potom ve vakuu odpaří.

35

Výtěžek: 0,138 g (100 % teorie)

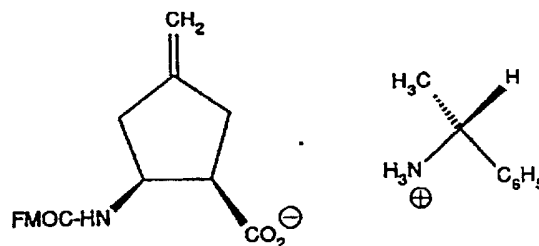
Teplota tání: 188 °C (rozklad)

$C_7H_{11}NO_2 \times HCl$ (141,2 x 36,5).

Příklad 28

40

(R)-fenethylamoniová sůl kyseliny (+)-1,2-cis-2-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



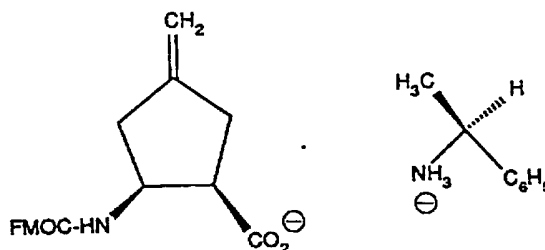
5 Roztok sloučeniny z příkladu 21 (10,0 g; 27,5 mmol) ve 4,5 ml terc.-butylmethyletheru a 15 ml ethylalkoholu se smísí s (R)-(+)-fenethylaminem (3,33 g; 27,5 mmol). Reakční směs se potom zahřeje pod zpětným chladičem a přikape se asi 80 ml ethylalkoholu, až vznikne čirý roztok. Tento se nechá pomalu přes noc ochladit na teplotu místnosti, odsaje se vpadlý surový produkt a promyje se 20 ml směsí terc.-butylmethyletheru a ethylalkoholu (3 : 1). Tento produkt se potom ještě jednou překrystalizuje ze směsi 30 ml terc.-butylmethyletheru a 70 ml ethylalkoholu.

10 Výtěžek: 3,49 g (26 % teorie)
 Teplota tání: 163 °C
 $[\alpha]_D^{20} = +17,1$ (c = 1, MeOH)
 $C_{20}H_{21}NO_4 \times C_8H_{11}N$ (363,4 x 121,2).

15

Příklad 29

20 (S)-fenethylamoniová sůl kyseliny (-)-1,2-cis-2-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



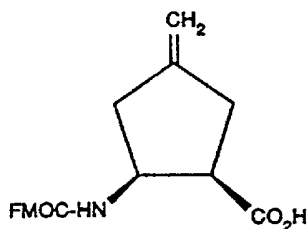
25 Výroba probíhá analogicky jako je uvedeno v příkladě 28 za použití (S)-fenethylaminu namísto (R)-fenethylaminu.

Výtěžek: 3,48 g (26 % teorie)
 Teplota tání: 165 °C
 $[\alpha]_D^{20} = -17,8$ (c = 0,73, MeOH)
 $C_{20}H_{21}NO_4 \times C_8H_{11}N$ (363,4 x 121,2).

30

Příklad 30

35 Kyselina (-)-1,2-cis-2-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová

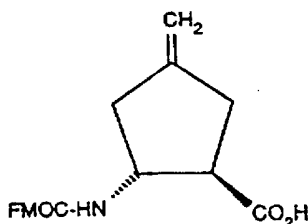


Sloučenina z příkladu 29 (3,49 g; 7,20 mmol) se suspenduje ve 40 ml vody a ve 40 ml ethylesteru kyseliny octové. Tato směs se okyslí pomocí 1 N kyseliny chlorovodíkové na pH 2, fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ještě dvakrát vždy 40 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne.

Výtěžek: 2,46 g (94 % teorie)
 $[\alpha]_D^{20} = -18,8$ (c = 1, MeOH)
 Teplota tání: 137 °C
 Přebytek enantiomeru e.e. = 99,5 % (HPLC, Chiralpak AS)
 $C_{22}H_{21}NO_4$ (363,4).

Příklad 31

Kyselina (+)-1,2-cis-2-(9-fluorenylmethyloxy)carbonylamino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová

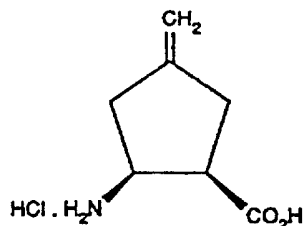


Výroba probíhá stejně jako je uvedeno v příkladě 30.

Výtěžek: 2,46 g (94 % teorie)
 $[\alpha]_D^{20} = +18,4$ (c = 0,48, MeOH)
 Teplota tání: 137 °C
 Přebytek enantiomeru e.e. = 99,0 % (HPLC, Chiralpak AS)
 $C_{22}H_{21}NO_4$ (363,4).

Příklad 32

Hydrochlorid kyseliny (-)-1,2-cis-2-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



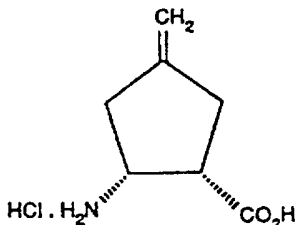
Smísí se sloučenina z příkladu 31 (1,35 g; 3,71 mmol) se 100 ml kapalného amoniaku, tato směs se nechá míchat po dobu asi 10 hodin a potom se amoniak odpaří. Získaný zbytek se smísí se 120 ml diethyletheru a nechá se míchat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se směs přefiltruje, zbytek se vyjme do 5 ml vody, znovu se přefiltruje, zbytek se promyje 3 ml vody a filtrát se zahustí ve vakuu. Získaný zbytek se překrystalizuje z 80% ethylalkoholu. Získaná volná aminokyselina (0,451 g; 3,19 mmol) se smísí s 1 N kyselinou chlorovodíkovou (31,9 ml; 3,19 mmol) a vzniklý roztok se ve vakuu zahustí a získaný zbytek se usuší za vakua při teplotě 50 °C.

- 10 Výtěžek: 0,567 g (86 % teorie)
 $[\alpha]_D^{20} = -11,6$ (c = 1, H₂O)
 Teplota tání: 184 °C
 C₇H₁₁NO₂ x HCl (141,2 x 36,5).

15

Příklad 33

Hydrochlorid kyseliny (+)-1,2-cis-2-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



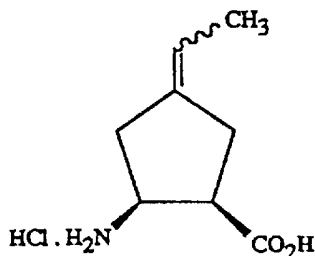
20

Výroba uvedené sloučeniny probíhá analogicky jako je uvedeno v příkladě 32.

- 25 Výtěžek: 0,566 g (86 % teorie)
 $[\alpha]_D^{20} = +11,4$ (c = 1,04, H₂O)
 Teplota tání: 186 °C
 C₇H₁₁NO₂ x HCl (141,2 x 36,5).

30 Příklad 34

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-ethyliden-cyklopentan-1-karboxylové



35

Sloučenina z příkladu XI (0,30 g; 1,66 mmol) se smísí s 0,1 N kyselinou chlorovodíkovou (16,6 ml, 1,66 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 5 hodin, dokud nevznikne čirý roztok. Rozpouštědlo se potom za vakua odtáhne při teplotě 30 °C a získaný zbytek se suší po dobu 12 hodin při teplotě 30 °C / 13,3 Pa.

40

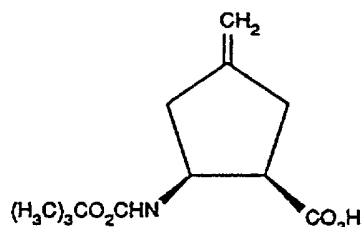
Výtěžek: 0,32 g (100 % teorie) směsi diastereomerů

Teplota tání: 188 °C

$C_8H_{13}NO_2 \times HCl$ (155,2 x 36,5).

5 Příklad 35

Kyselina (–)-1,2-cis-2-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-methylen-1-karboxylová



10

Roztok sloučeniny z příkladu 32 (2,0 g; 11,3 mmol) ve 20 ml dioxanu se smísí se 16,8 ml 1 M roztoku uhličitanu sodného a při teplotě 0 °C s di-terc.-butyldikarbonátem (2,68 g; 12,3 mmol). Reakční směs se nechá míchat po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, potom se přidá 30 ml ethylesteru kyseliny octové a roztok se okyslí pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové na pH 2.

15 Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí.

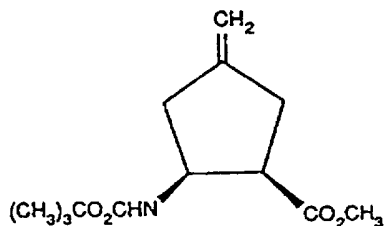
Výtěžek: 2,73 g (100 % teorie)

20 $[\alpha]_D^{20} = -41,3$ (c = 0,72, CH_3OH)

$C_{12}H_{19}NO_4$ (241,3).

25 Příklad 36

Ethylester kyseliny (+)-1,2-cis-2-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



30 K roztoku sloučeniny z příkladu 35 (2,73 g; 11,3 mmol), 4-dimethylaminopyridinu (0,14 g; 1,1 mmol) a methylalkoholu (1,09 g; 34 mmol) ve 30 ml dichlormethanu se přikape při teplotě 0 °C roztok dicyklohexylkarbodiimidu (2,57 g; 12,5 mmol) v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, vysrážená dicyklohexylmočovina se odsaje a promyje se 50 ml dichlormethanu. Filtrát se promyje 30 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové a 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/ethylacetát = 3 : 1).

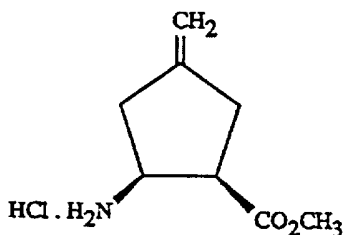
40 Výtěžek: 2,36 g (82 % teorie)

$[\alpha]_D^{20} = -86,8$ (c = 1,02, CH_3OH)

$C_{12}H_{21}NO_4$.

Příklad 37

Hydrochlorid ethylesteru kyseliny (+)-1,2-cis-2-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



5

K roztoku sloučeniny z příkladu 36 (2,10 g; 8,20 mmol) a 2,6-lutidinu (1,76 g; 16,5 mmol) v 50 ml dichlormethanu se přikape při teplotě místnosti pod argonovou atmosférou (terc.-butyldimethyl)silylester kyseliny trifluormethansulfonové (3,27 g; 12,3 mmol). Reakční směs se nechá míchat po dobu 15 minut, smísí se se 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje se dvakrát vždy 100 ml diethyletheru. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a zahustí se ve vakuu. Získaný zbytek se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a smísí se s vodou (0,30 g; 16,5 mmol) a tetrabutylamoniumfluoridem (1,1 M roztok v tetrahydrofuranu; 7,5 ml; 8,2 mmol) při teplotě 0 °C. Reakční směs se nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C, potom se k němu přidá 100 ml vody, roztok se zalkalísuje pomocí koncentrovaného amoniaku na pH 9, přidá se k němu 15 g chloridu sodného a třikrát se extrahuje vždy 80 ml ethylesteru kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (diethylether/acetonitril/konc. amoniak = 10 : 1 : 0,1).

20

Výtěžek: 1,15 g (73 % teorie)

$[\alpha]_D^{20} = -4,2$ (c = 1,23, H₂O)

Teplota tání: 146 °C

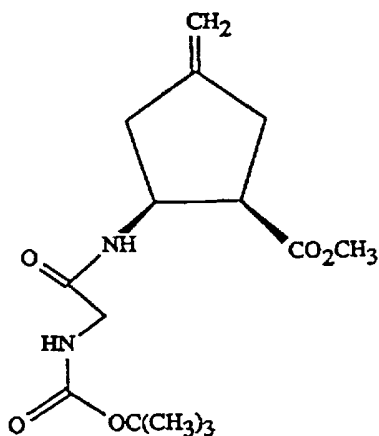
C₈H₁₃NO₂.

25

Příklad 38

Methylester kyseliny (-)-1,2-cis-2-(N-/terc.-butoxykarbonyl/-glyciny)-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové

30



K roztoku sloučeniny z příkladu 36 (0,40 g; 2,09 mmol), monohydrátu 1-hydroxy-1H-benzotriazolu (0,282 g; 2,09 mmol), N-ethylmorfolinu (0,261 g; 2,09 mmol) a N-(terc.-butoxykarbonyl)glycinu (0,366 g; 2,09 mmol) v 18 ml tetrahydrofuranu se přikape pod argonovou atmosférou při teplotě 0 °C roztok dicyklohexylkarbodiimidu (0,430 g; 2,09 mmol) ve 2 ml

35

5 tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, potom se přefiltruje, zbytek se promyje 10 ml tetrahydrofuranu a filtrát se za vakua zahustí. Získaný zbytek se rozpustí ve 40 ml ethylesteru kyseliny octové, roztok se promyje 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se ve vakuu.

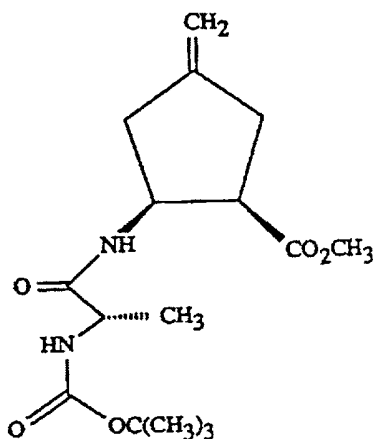
Výtěžek: 0,585 g (100 % teorie)

¹H-NMR (d₆-DMSO): α = 1,38 (s, 5H); 2,18–2,73 (m, 4H); 3,08 (dt, 1H); 3,18 a 3,46 (AB ABX, 2H); 3,57 (s, 3H), 4,40 (ddt, 1H); 4,90 (m, 2H); 6,88 (X ABX, 1H); 7,71 (d, 1H)

C₁₅H₂₄N₂O₅ (312,4).

Příklad 39

Methylester kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-/terc.-butoxykarbonyl/(S)-alanyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



20 V názvu uvedená sloučenina se vyrobit analogicky jako je popsáno v příkladě 38.

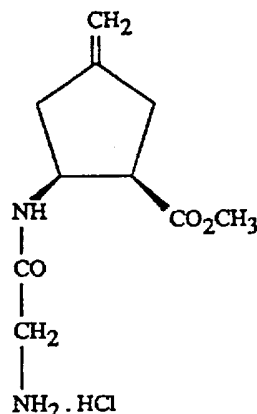
Výtěžek: 0,630 g (86 % teorie)

¹H-NMR (d₆-DMSO): α = 1,09 (d, 3H); 1,36 (s, 9H); 2,22–2,72 (m, 4H); 3,10 (dt, 1H); 3,52 (s, 3H), 3,95 (dq, 1H); 4,40 (ddt, 1H); 4,90 (cm, 2H); 6,78 (d, 1H); 7,83 (d, 1H)

C₁₆H₂₆N₂O₅ (326,4).

Příklad 40

Hydrochlorid methylesteru kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-glyciny)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



K roztoku sloučenin z příkladu 38 (0,52 g; 1,66 mmol) a 2,6-lutidinu (0,59 g; 5,50 mmol) v 10 ml dichlormethanu se přikape při teplotě 0 °C pod argonovou atmosférou terc.-butyl-
 5 dimethylsilylester kyseliny trifluormethansulfonové (1,10 g; 4,15 mmol) a nechá se míchat po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Potom se smísí se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, extrahuje se dvakrát vždy 50 ml diethyletheru, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne. Získaný zbytek se vyjme do 10 ml tetrahydrofuranu, smísí se s vodou (0,06 g;
 10 3,3 mmol) a přikape se 1,1 M roztok tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (3,0 ml 3,3 mmol) při teplotě 0 °C. Reakční směs se nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom se smísí se 20 ml vody a roztok se zalkalísuje koncentrovaným amoniakem na pH 9. Potom se přidají 4 g chloridu sodného, třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylesteru kyseliny octové, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí
 15 bezvodého síranu hořečnatého a zahustí se ve vakuu. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (ethylacetát/methylalkohol/konc. amoniak = 10 : 1 : 0,1). Takto získaná volná fáze se vyjme do 10 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové a rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne. Získaný zbytek se suší po dobu 12 hodin za vakua při teplotě 30 °C.

20 Výtěžek: 0,202 g (49 % teorie)

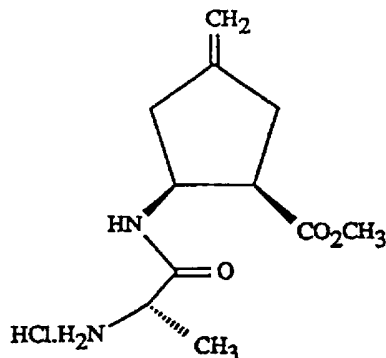
¹H-NMR (d₆-DMSO): α = 2,25–2,72 (m, 4H); 3,12 (dt, 1H); 3,40–3,62 (m, 2H); 3,59 (s, 3H);
 4,49 (ddt, 1H); 4,92 (cm, 2H); 8,05 (s, široký, 3H); 8,42 (d, 1H)

C₁₀H₁₆N₂O₃ x HCl (212,2 x 36,5).

25

Příklad 41

Hydrochlorid methylesteru kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-(S)-alanyl)amino-4-methylen-cyklo-
 pentan-1-karboxylové



30

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 40.

Výtěžek: 0,249 g (57 % teorie)

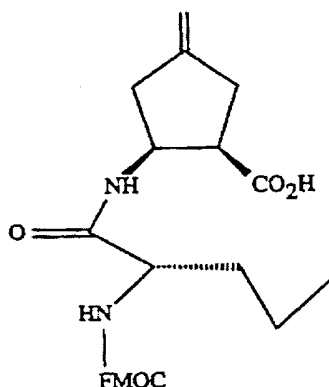
$[\alpha]_D^{20} = -66,3$ ($c = 1,1$, H_2O)

$C_{11}H_{18}N_2O_3$.

5

Příklad 42

Kyselina (–)-1,2-cis-2-[N-(9-fluorfenylmethoxykarbonyl)-(S)-norvalinyl]amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová



10

K roztoku sloučeniny z příkladu 32 (3,00 g; 16,9 mmol) a hydrogenuhlčitanu sodného (2,84 g; 33,8 mmol) v 60 ml vody se přikape roztok Fmoc-norvalin-O-sukcinimidu (7,38 g; 16,9 mmol) v dimethoxyethanu (72 ml) a reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. Potom se smíchá s tetrahydrofuranem (180 ml) a roztok se okyselí 10% kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Extrahuje se potom diethyletherem (3 x 300 ml), spojené etherové fáze se promyjí vodou (100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (dichlormethan/methylalkohol = 10 : 1).

20

Výtěžek: 4,58 g (59 % teorie)

Teplota tání: 124 °C

$R_f = 0,43$ (dichlormethan/methanol = 10 : 1)

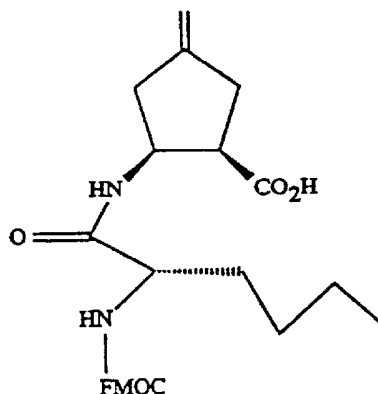
$C_{27}H_{30}N_2O_5$ (462,54).

25

Příklad 43

Kyselina (–)-1,2-cis-2-[N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-(S)-norleucyl]amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová

30



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 42.

Výtěžek: 4,97 g (74 % teorie)

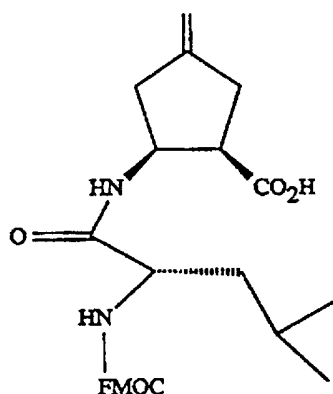
Teplota tání: 151 °C

5 $R_f = 0,45$ (dichlormethan/methylalkohol = 10 : 1)
 $C_{28}H_{32}N_2O_5$ (476,57).

Příklad 44

10

Kyselina (–)-1,2-cis-2-[N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-(S)-leucyl]amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová



15

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 42.

Výtěžek: 3,17 g (47 % teorie)

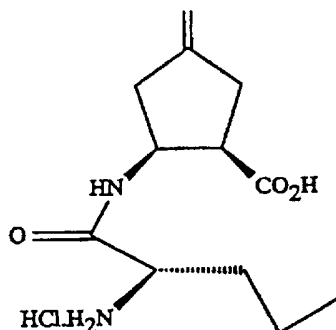
$[\alpha]_D^{20} = -28,3$ (c = 1,24, methanol)

20 $R_f = 0,21$ (dichlormethan/methylalkohol = 20 : 1)
 $C_{28}H_{32}N_2O_5$ (476,57).

Příklad 45

25

Hydrochlorid kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-(S)-norvalinyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



30 Smísí se sloučenina z příkladu 42 (4,53 g; 9,80 mmol) se 150 ml kapalného amoniaku, reakční směs se nechá míchat po dobu asi 10 hodin a potom se amoniak odpaří. Získaný zbytek se smísí se 200 ml diethyletheru a nechá se míchat po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Potom se směs přefiltruje, zbytek se vyjme do 60 ml vody, znovu se přefiltruje, zbytek se promyje 20 ml vody a

filtrát se zahustí ve vakuu. Získaný zbytek se rozpustí v 89 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové, rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne a zbytek se vysuší ve vakuu pomocí oxidu fosforečného.

Výtěžek: 2,50 g (92 % teorie)

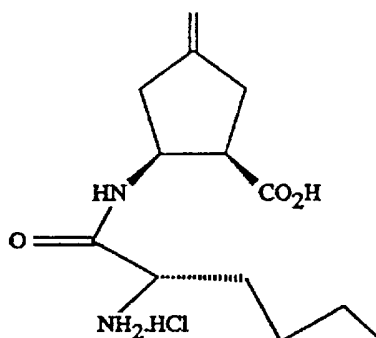
5 Teplota tání: 130 – 135 °C

$[\alpha]_D^{20} = -27,1$ ($c = 1,05$, Methanol)

$C_{12}H_{20}N_2O_3 \times HCl$ (240,3 x 36,5).

10 Příklad 46

Hydrochlorid kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-(S)-norleucyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



15

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 45.

Výtěžek: 1,63 g (54 % teorie)

Teplota tání: 108 °C

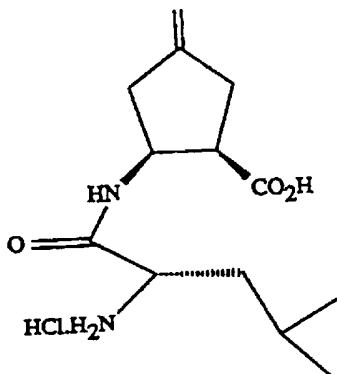
20 $[\alpha]_D^{20} = -34,3$ ($c = 1,27$, methanol)

$C_{13}H_{22}N_2O_3 \times HCl$ (254,3 x 36,5).

Příklad 47

25

Hydrochlorid kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-(S)-leucyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



30

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 45.

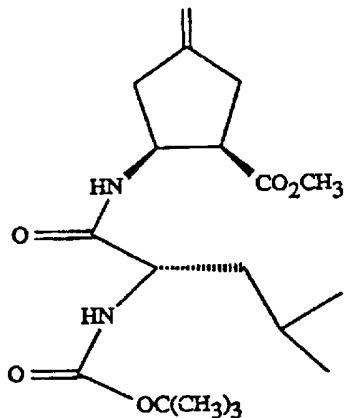
Výtěžek: 1,85 g (54 % teorie)

Teplota tání: 70 – 80 °C

$[\alpha]_D^{20} = -21,1$ ($c = 1,4$, methanol)
 $C_{13}H_{22}N_2O_3 \times HCl$ (254,3 x 36,5).

5 Příklad 48

Methylester kyseliny (–)-1,2-cis-2-[N-(terc-butoxykarbonyl)-(S)-leucyl]amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



10

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 38.

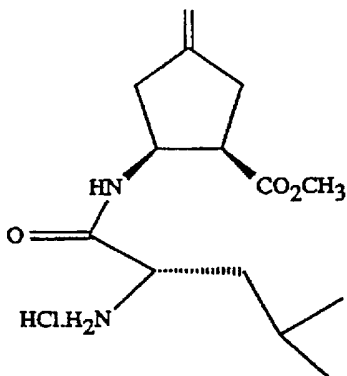
Výtěžek: 0,584 g (56 % teorie)

Teplota tání: 124 °C

15 $C_{18}H_{30}N_2O_5$ (354,5).

Příklad 49

20 Hydrochlorid methylesteru kyseliny (–)-1,2-cis-2-(N-(S)-leucyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 40.

25

Výtěžek: 0,259 g (65 % teorie)

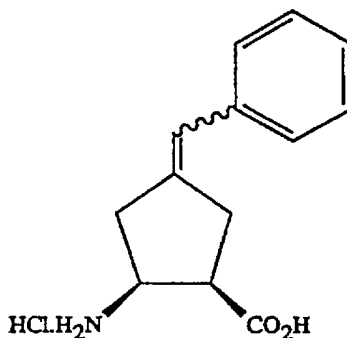
Teplota tání: 70 °C

$[\alpha]_D^{20} = -52,1$ ($c = 1,04$, voda)

$C_{14}H_{24}N_2O_3 \times HCl$ (268,4 x 36,5).

Příklad 50

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-benzyliden-cyklopentan-1-karboxylové



5

Roztok sloučeniny z příkladu XIII (12,53 g; 50,9 mmol) ve 43 ml anhydridu kyseliny propionové se zahřívá po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom při teplotě 60 °C / 66,6 Pa odtáhne, získaný zbytek se suší po dobu 30 minut při teplotě 100 °C / 13,3 Pa a potom se rozpustí v 60 ml dioxanu. Po přidavku trimethylsilylazidu (6,84 g; 59,4 mmol) se reakční směs zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne a získaný zbytek se vyjme do 200 ml diethyletheru, načež se smísí s 0,78 g (43,4 mmol) vody. Reakční směs se ostře míchá po dobu 30 minut a potom se ponechá po dobu 2 hodin při teplotě 5 °C. Vytvořená sraženina se odsaje a odstraní (sraženina sestává převážně ze sloučeniny z příkladu XIII). Filtrát se zahustí na objem asi 50 ml a chladí se po dobu 12 hodin na teplotu 0 °C, přičemž vykristalizuje 6-benzyliden-cyklopentano[3,4]oxazin-2,4-(1H)-dion (2,52 g). Vytvořené krystaly se odsají, promyjí se malým množstvím diethyletheru a pevná látka se smísí se 103 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Směs se nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, přefiltruje se a zahustí se ve vakuu. Získaný zbytek se usuší ve vakuu pomocí oxidu fosforečného.

20

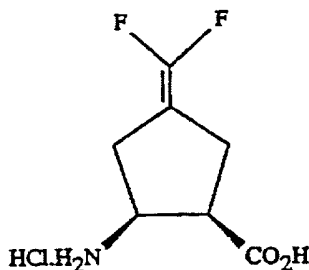
Výtěžek: 0,95 g (7 % teorie) směsi E/Z-isomerů (5 : 1)

Teplota tání: 234 °C

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,70 – 3,55 (m, 5H); 3,70 (cm, 1H); 6,48 (s, 1H); 7,12–7,42 (m, 5H)25 C₁₃H₁₅NO₂ x HCl (217,3 x 36,5).

Příklad 51

30 Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-difluorfenyl-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 2.

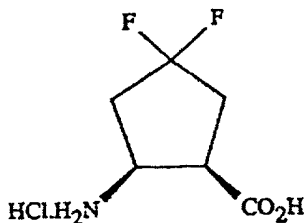
35 Výtěžek: 1,26 g (96 % teorie)

Teplota tání: 215 °C (rozklad)

C₇H₉F₂NO₂ x HCl (177,2 x 36,5).

Příklad 52

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4,4-difluor-cyklopentan-1-karboxylové

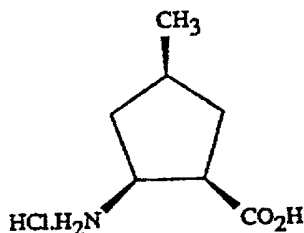


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 2.

- 10 Výtěžek: 1,85 g (83 % teorie)
 Teplota tání: 222 °C (rozklad)
 $C_6H_9F_2NO_2 \times HCl$ (165,1 x 36,5).

15 Příklad 53

Hydrochlorid kyseliny (-)-1,2-cis-2-amino-4-methyl-cyklopentan-1-karboxylové

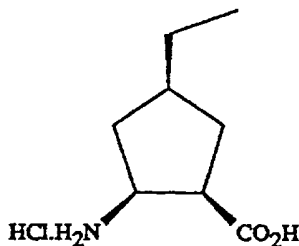


- 20 Roztok sloučeniny z příkladu 32 (400 mg; 2,25 mmol) ve 30 ml ethylalkoholu a 5 ml vody se hydrogenuje za přítomnosti 50 mg palladia na aktivním uhlí (10%) za tlaku vodíku 0,3 MPa a při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Potom se směs přefiltruje přes křemelinu a filtrát se ve vakuu zahustí. Získaný zbytek se suší po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C / 10 Pa.

- 25 Výtěžek: 396 mg (98 % teorie) směsi diastereomerů na C-4 (5 : 1)
 Teplota tání: 156 °C
 $C_7H_{13}NO_2 \times HCl$ (143,2 x 36,5).

30 Příklad 54

Hydrochlorid kyseliny (-)-1,2-cis-2-amino-4-ethyl-cyklopentan-1-karboxylové



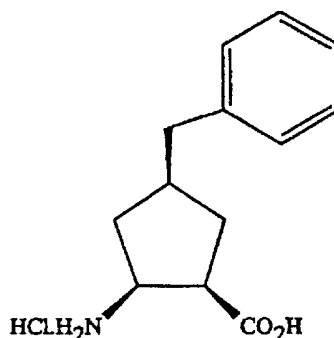
35

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 53, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 34.

- 5 Výtěžek: 140 g (93 % teorie) směsi diastereomerů 16 : 1
Teplota tání: 205 °C (rozklad)
 $C_8H_{15}NO_2 \times HCl$ (157,2 x 36,5).

10 Příklad 55

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-benzyl-cyklopentan-1-karboxylové



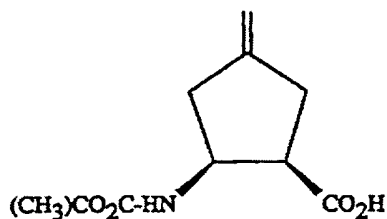
15

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 53, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 50.

- 20 Výtěžek: 198 mg (90 % teorie) směsi diastereomerů na C-4 3 : 1
Teplota tání: 104 °C (rozklad)
 $C_{13}H_{17}NO_2 \times HCl$ (219,3 x 36,5).

25 Příklad 56

Kyselina 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylová



- 30 Roztok sloučeniny z příkladu 2 (30,0 g; 170 mmol) ve 350 ml dioxanu a 252 ml 1 N roztoku uhličitanu sodného se při teplotě 0 °C smísí s di-terc.-butyldikarbonátem (40,5 g; 185 mmol) a míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Dioxan se potom ve vakuu odtáhne a vodný zbytek se smísí se 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Přídavkem 1 N vodného roztoku hydrogensíranu draselného se hodnota pH vodné fáze nastaví na 2 – 3. Organická fáze se potom
35 oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylesterem kyseliny octové (2 x 200 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (2 x 100 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí.

Výtěžek: 38,3 g (93 % teorie)

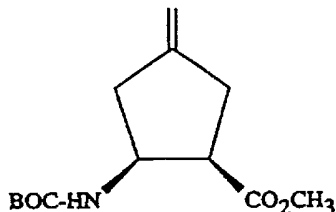
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 1,39 (s, 9H); 2,30–2,72 (m, 4H); 3,00 (dt, 1H); 4,12 (dt, 1H); 4,85 (s, 2H); 6,78 (d, 1H); 12,08 (s, 1H)

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (214,3).

5

Příklad 57

10 Methylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



15 Roztok sloučeniny z příkladu 56 (54,5 g; 226 mmol), methylalkoholu (21,8 g; 680 mmol) a 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu (2,76 g; 22,6 mmol) v 600 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C pomalu smísí s roztokem dicyklohexylkarbodiimidu (51,4 g; 250 mmol) ve 200 ml dichlormethanu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se směs přefiltruje, filtrát se promyje 0,1 N kyselinou chlorovodíkovou (300 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (300 ml) a vodou (300 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/ethylacetát = 3 : 1).

20

Výtěžek: 42,0 g (73 % teorie)

Teplota tání: 55 °C

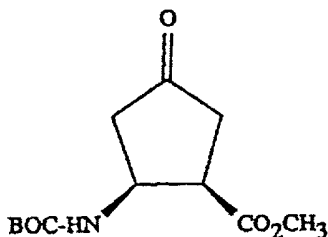
R_f = 0,30 (petrolether/ethylacetát = 3 : 1)

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (255,3).

25

Příklad 58

30 Methylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-oxo-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 4, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 57.

35

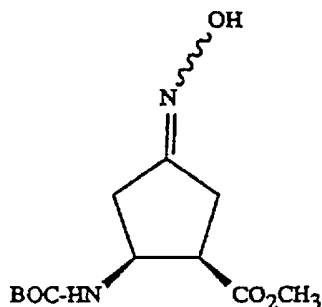
Výtěžek: 34,4 g (92 % teorie)

Teplota tání: 135 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (257,3).

Příklad 59

5 Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-oximino-cyklopentan-1-karboxylové

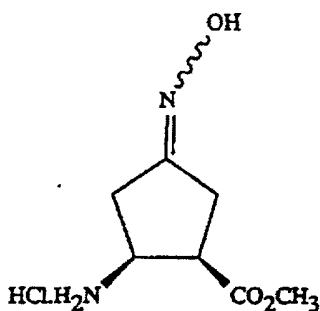


10 Roztok sloučeniny z příkladu 58 (500 mg; 1,94 mmol), pyridinu (0,80 ml, 9,80 mmol) a hydrochloridu hydroxylaminu (148 mg; 2,25 mmol) v 10 ml ethylalkoholu se zahřívá po dobu 20 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne, získaný zbytek se vyjme do vody (20 ml) a extrahuje se diethyletherem (3 x 20 ml). Spojené etherové fáze se promyjí vodou (1 x 10 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (diethylether).

15 Výtěžek: 269 mg (51 % teorie)
 $R_f = 0,67 / 0,71$ (diethylether)
 $C_{12}H_{20}N_2O_5$ (272,3).

20 Příklad 60

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-oximino-cyklopentan-1-karboxylové

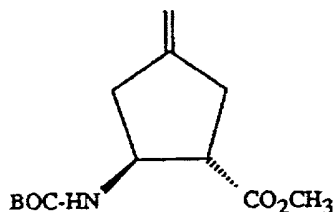


25 V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 5, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 59.

30 Výtěžek: 103 mg (54 % teorie)
 Teplota tání: 90 – 95 °C (rozklad)
 $C_7H_{12}N_2O_3 \times HCl$ (223,1 x 36,5).

35 Příklad 61

Methylester kyseliny 1,2-trans-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové

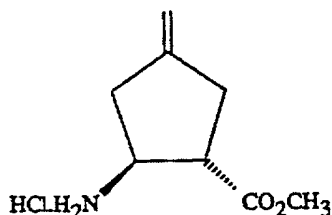


Roztok sloučeniny z příkladu 57 (1,0 g; 3,9 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (0,90 g; 5,9 mmol) ve 20 ml methylalkoholu se zahřívá po dobu 12 hodin pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odtáhne, zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové (30 ml), promyje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a vodou (10 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/ethylacetát = 3 : 1).

Výtěžek: 520 mg (52 % teorie)
Teplota tání: 140 °C
 $R_f = 0,26$ (petrolether/ethylacetát = 3 : 1)
 $C_{13}H_{21}NO_4$ (255,3).

Příklad 62

Methylester kyseliny 1,2-trans-2-amino-4-methylen-cyklopentan-1-karboxylové

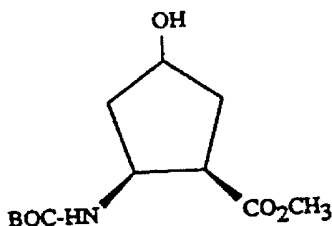


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 37, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 61.

Výtěžek: 141 mg (30 % teorie)
 1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 2,30$ – $2,50$, $2,67$ – $2,90$ (2m, 4H); $3,08$ (dt, 1H); $3,68$ (s, 3H); $3,72$ (dt, 1H); $4,95$ (s, 2H); $8,40$ (s, 3H)
 $C_8H_{13}NO_2 \times HCl$ (155,2 x 36,5).

Příklad 63

Methylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-hydroxy-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 7, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 58.

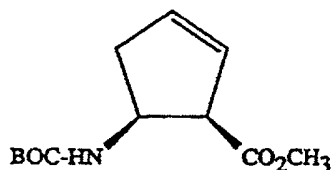
Výtěžek: 3,30 g (97 % teorie) směsi diastereomerů (3 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H); 3,14 a 3,32 (2dt, 1H); 3,68 a 3,70 (2s, 3H); 4,40 a 4,46 (2dt, 1H); 5,40 (d, 1H).

C₁₂H₂₁NO₅ (259,3).

10 Příklad 64

Methylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-cyklopenten-1-karboxylové



15

Roztok sloučeniny z příkladu IV (3,90 g; 8,80 mmol) v 87 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C pomalu smísí se 30% peroxidem vodíku (5,23 g; 46,3 mmol) a tato směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Po přidavku 100 ml ledové vody se směs extrahuje dichlormethanem (3 x 100 ml), spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se ve vakuu. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/diethylether = 2 : 1, R_f = 0,33). Získá se takto 1,32 g (62 % teorie) směsi 35 : 65 v názvu uvedené sloučeniny a odpovídajícího 3-cyklopenten-isomeru. Po frakcionované krystalizaci z n-hexanu (v názvu uvedená sloučenina se vždy nachází v matečném roztoku) se získá v názvu uvedená sloučenina.

25

Výtěžek: 142 mg (7 % teorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,48 (s, 9H); 2,37, 2,70 (AB-část ABX-systému, 2N); 3,70 (s, 3H); 3,71 (m, 1H); 4,62 (dt, 1H); 5,20 (d, 1H); 5,71 (m, 1H); 5,96 (m, 1H)

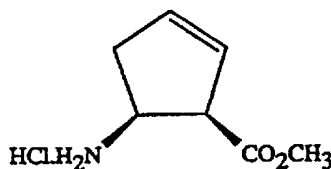
C₁₂H₁₉NO₄ (241,3).

30

Příklad 65

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-4-cyklopenten-1-karboxylové

35



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 5, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 64.

40

Výtěžek: 93 mg (89 % teorie)

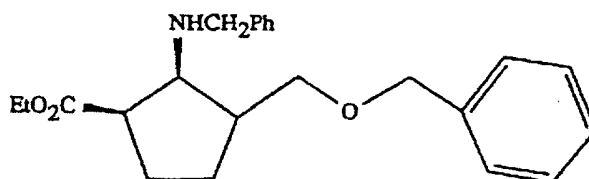
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2,40–2,85 (m, 2H); 3,86 (m, 1H); 4,01 (dt, 1H); 5,76 (m, 1H); 5,97 (m, 1H); 8,10 (s, 3H).

C₇H₁₁NO₂ x HCl (141,2 x 36,5).

45

Příklad 66

Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-benzylamino-3-benzyloxymethyl-cyklopentan-1-karboxylové



5

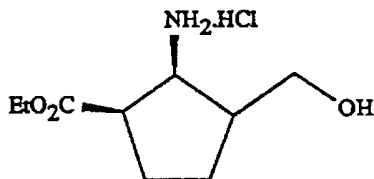
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 10, když se vychází ze sloučeniny z příkladu XXIII.

- 10 Výtěžek: 8,38 g (76 % teorie)
 Teplota tání: 215 °C (rozklad)
 Poměr diastereomerů $D_1 : D_2 = 6 : 1$
 $R_f = 0,43 (D_1), 0,34 (D_2)$, (petrolether/diethylether = 1 : 1)
 $C_{24}H_{29}NO_3$ (379,50).

15

Příklad 67

- 20 Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-3-hydroxymethyl-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 13, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 66.

25

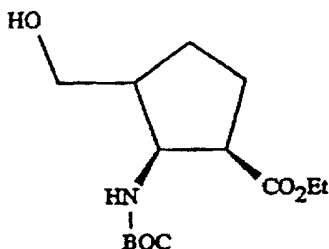
- Výtěžek: 3,14 g (97 % teorie)
 Poměr diastereomerů $D_1 : D_2 = 6 : 1$
 ^1H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1,28, 1,29$ (2t, 3H); 1,72–2,30 (m, 4H); 2,71 (D_2) a 2,88 (D_2) (2m, 1H);
 3,06 (D_2) a 3,27 (D_2) (2m, 1H); 3,50–3,90 (m, 3H); 4,10–4,32 (m, 3H);
 8,40 (s, 3H)
 $C_9H_{17}NO_3 \times HCl$ (187,2 x 36,5).

30

Příklad 68

35

Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-3-hydroxymethyl-cyklopentan-1-karboxylové

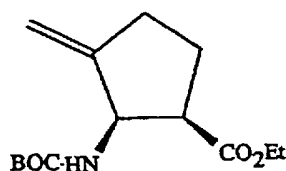


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 3, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 67.

- 5 Výtěžek: 2,98 g (98 % teorie)
 Poměr diastereomerů $D_1 : D_2 = 5 : 1$
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,28$ (2t, 3H); 1,45 (2s, 9H); 1,65–2,38 (m, 5H); 3,02 (D_2); 3,06 (D_1);
 (2dt, 1H); 3,22–3,60 (m, 2H); 3,95–4,40 (m, 4H); 4,95 (D_1), 5,61 (D_2)
 (2d, 1H)
- 10 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (287,4).

Příklad 69

- 15 Ethylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylové

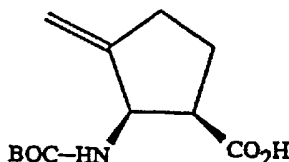


- K roztoku sloučeniny z příkladu 68 (2,25 g; 7,83 mmol) ve 210 ml tetrahydrofuranu se pod argonovou atmosférou přikape při teplotě místnosti 2-nitrofenylselenokyanát (3,56 g; 15,7 mmol) a roztok tri-n-butylfosfinu (3,17 g; 15,7 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po 30 minutách se přikape 30% peroxid vodíku (1,33 g; 39,2 mmol) a reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. Po přidavku vody (500 ml) se směs extrahuje ethylesterem kyseliny octové (3 x 250 ml), spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (petrolether/diethylether = 2 : 1).

- Výtěžek: 1,67 g (79 % teorie)
 Teplota tání: 64 °C
 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269,3).

Příklad 70

- 35 Kyselina 1,2-cis-2-N-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylová

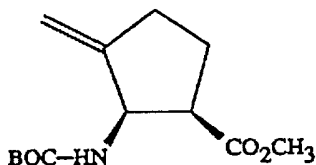


- 40 V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě IX, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 69.

- Výtěžek: 1,71 g (97 % teorie)
 Teplota tání: 135 °C
 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (241,3).

Příklad 71

Methylester kyseliny 1,2-cis-2-N-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 57, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 70.

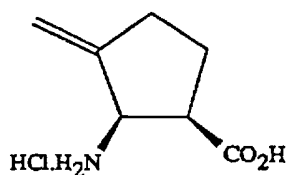
Výtěžek: 1,59 g (91 % teorie)

Teplota tání: 44 °C

$C_{13}H_{22}NO_4$ (255,3).

Příklad 72

Hydrochlorid kyseliny 1,2-cis-2-amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



K roztoku sloučeniny z příkladu 70 (500 mg; 2,07 mmol) a 2,6-lutidinu (890 mg; 8,30 mmol) v 5 ml dichlormethanu se přikape terc.-butyldimethylsilylester kyseliny trifluormethansulfonové (1,64 g; 6,21 mmol) při teplotě místnosti a pod argonovou atmosférou. Reakční směs se nechá míchat po dobu 3 hodin, potom se přidá 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, extrahuje se diethyletherem (2 x 20 ml), spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se ve vakuu odtáhne. Získaný zbytek se vyjme do 20,7 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové a 20 ml tetrahydrofuranu, nechá se míchat po dobu 20 hodin, tetrahydrofuran se ve vakuu odtáhne, získaný zbytek se promyje diethyletherem (10 ml) a vodná fáze se ve vakuu zahustí. Zbytek se rozpustí v 7 ml propenoxidu a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem. Vysrážená pevná látka se odpaří, promyje se diethyletherem a získaný zbytek (136 mg) se vyjme do 9,6 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se ve vakuu odpaří a získaný zbytek se vysuší pomocí P_4O_{10} .

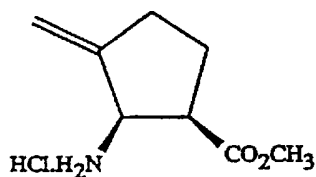
Výtěžek: 190 mg (52 % teorie)

Teplota tání: 208 °C (rozklad)

$C_7H_{11}NO_2 \times HCl$ (141,2 x 36,5).

Příklad 73

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-cis-2-amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 37, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 71.

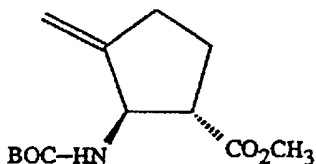
5

Výtěžek: 145 mg (39 % teorie)
 Teplota tání: 143 °C
 $C_8H_{13}NO_2 \times HCl$ (155,2 x 36,5).

10

Příklad 74

Methylester kyseliny 1,2-trans-2-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylové



15

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 61, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 71.

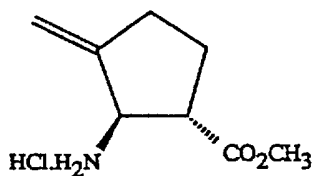
20 Výtěžek: 410 mg (82 % teorie)
 Teplota tání: 74 °C
 $R_f = 0,43$ (petrolether/ethylacetát = 3 : 1)
 $C_{13}H_{21}NO_4$ (255,3).

25

Příklad 75

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 1,2-trans-2-amino-3-methylen-cyklopentan-1-karboxylové

30



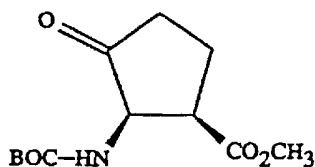
V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 37, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 74.

35

Výtěžek: 228 mg (82 % teorie)
 Teplota tání: 166 °C
 $C_8H_{13}NO_2 \times HCl$ (155,2 x 36,5).

Příklad 76

Methylester kyseliny 2-N-(terc.-butyloxykarbonyl)amino-cyklopentan-3-on-karboxylové

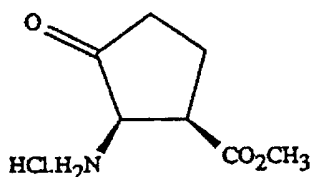


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 4, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 71.

Výtěžek: 898 mg (89 % teorie)
2 diastereomery cis/trans = 2 : 1
Teplota tání: 98 °C
 $C_{12}H_{19}NO_5$ (257,3).

Příklad 77

Methylester kyseliny 2-amino-cyklopentan-3-on-1-karboxylové

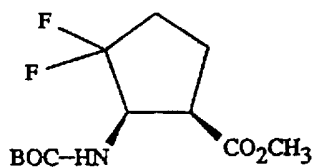


V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 5, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 76.

Výtěžek: 139 mg (92 % teorie)
2 diastereomery cis/trans = 2 : 1
Teplota tání: 250 °C
 $C_7H_{11}NO_3 \times HCl$ (157,2 x 36,5).

Příklad 78

Methylester kyseliny 2-(N-terc.-butyloxykarbonyl)amino-3,3-difluor-cyklopentan-1-karboxylové



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě XVII, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 76.

Výtěžek: 176 mg (32 % teorie)

2 diastereomery cis/trans = 2 : 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,46 (s, 9H); 2,10–2,42 (m, 2H); 2,49–2,70 (m, 2H); 2,72 (dt, 2H); 3,72 (s, 3H); 4,30–4,52 (m, 1H); 4,85 (cis, s, 1H); 5,20 (trans, s, 1H)

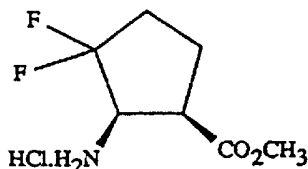
$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$ (279,3).

5

Příklad 79

Hydrochlorid methylesteru kyseliny 2-amino-3,3-difluor-cyklopentan-1-karboxylové

10



V názvu uvedená sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě 5, když se vychází ze sloučeniny z příkladu 78.

15

Výtěžek: 61 mg (48 % teorie)

2 diastereomery cis/trans = 2 : 1

teplota tání: 118 °C

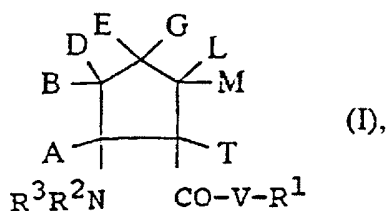
$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$ (176,2 x 36,5).

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny obecného vzorce I



30

ve kterém

A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznamená vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, atom halogenu, benzylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, benzyloxyskupinou, karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinou obecného vzorce $-\text{NR}^4\text{R}^5$,

40

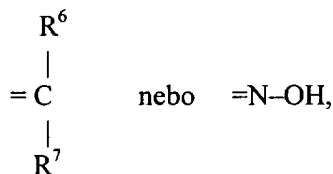
přičemž

R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce

5



10

příčemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo oxacylovou skupinu vždy až s 8 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

15

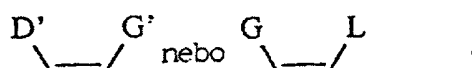
nebo

E a G a/nebo B a D značí společně zbytek vzorce $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$,

20

nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



25

příčemž

D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

G a L mají výše uvedený význam,

30

R^2 značí vodíkový atom, nebo ochrannou skupinu aminoskupiny, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě hydroxyskupinou, formylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo fenylovou nebo benzoylovou skupinou, které rovněž jsou popřípadě až dvakrát substituované atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, nebo benzoylovou skupinu, která je rovněž popřípadě substituovaná, jak je uvedeno výše u alkylové skupiny, nebo skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

35

40

příčemž

45

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 6 uhlíkovými atomy, karboxyskupinou nebo výše uvedenou skupinou $-\text{NR}^4\text{R}^5$, ve které mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

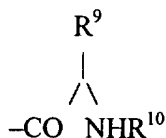
50

nebo

fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluor-methoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, acylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

nebo

zbytek aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^{10} značí vodíkový atom nebo ochrannou skupinu aminoskupiny a

R^9 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy,

příčemž alkyl je popřípadě substituován kyanoskupinou, methylthioskupinou, hydroxy-skupinou, merkaptoskupinou, zbytkem guanidinu nebo skupinou obecného vzorce $-NR^{11}R^{12}$ nebo $R^{13}-OC-$,

příčemž

R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

R^{13} značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkoxyskupinu až s 6 uhlíkovými atomy nebo skupinu $-NR^{10}R^{11}$, příčemž R^{10} a R^{11} mají výše uvedený význam,

nebo je alkyl popřípadě substituován cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, alkoxyskupinou až s 8 uhlíkovými atomy nebo skupinou $-NR^{11}R^{12}$, příčemž R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam,

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

nebo

R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=CHR^{14}$,

příčemž

R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy,

5

V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-NH$ a

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž alkyl a fenyl jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo v případě fenylové skupiny také alkylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

15

nebo v případě, že V značí $-NH$ -skupinu

20

R^1 značí skupinu $-SO_2R^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam,

s tím opatřením, že když V značí kyslíkový atom, potom T neznačí methylovou, ethylovou, benzylovou nebo hydroxylovou skupinu, R^1 neznačí methylovou nebo ethylovou skupinu a M a L neznačí skupinu $-CH_2-COOH$.

25

2. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

30

A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou vždy až se 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce

35



přičemž

40

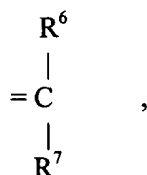
R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

45

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce

50



přičemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo oxacylovou skupinu vždy až s 8 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

5

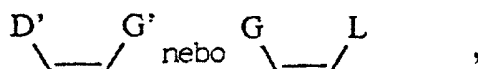
nebo

E a G značí společně zbytek vzorce $=O$ nebo $=S$,

10

nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



15

příčemž

D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

20

G a L mají výše uvedený význam,

R^2 značí vodíkový atom, nebo

ochrannou skupinu aminoskupiny, nebo

25

přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě hydroxyskupinou, formylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo fenylovou nebo benzoylovou skupinou, které rovněž jsou popřípadě až dvakrát substituované atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, nebo benzoylovou skupinu, která je rovněž popřípadě substituovaná, jak je uvedeno výše u alkylové skupiny,

30

nebo

35

skupinu obecného vzorce $-SO_2R^8$,

příčemž

40

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 6 uhlíkovými atomy, karboxyskupinou nebo výše uvedenou skupinou $-NR^4R^5$, ve které

45

nebo

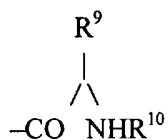
50

fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, acylovou, alkoxylovou nebo alkoxy-

karbonylovou skupinu až vždy se 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinou obecného vzorce $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

nebo

zbytek přírodní aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^{10} značí vodíkový atom nebo ochrannou skupinu aminoskupiny a

R^9 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy,

příčemž alkyl je popřípadě substituován kyanoskupinou, methylthioskupinou, hydroxyskupinou, merkaptoskupinou, guanidylovou skupinou nebo skupinou $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$

nebo $\text{R}^{13}-\text{OC}-$,

příčemž

R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

R^{13} značí hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkoxyskupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo skupinu $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, příčemž R^{10} a R^{11} mají výše uvedený význam,

nebo je alkyl popřípadě substituován cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, alkoxyskupinou až s 8 uhlíkovými atomy nebo skupinou $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, příčemž R^{11} a R^{12} mají výše uvedený význam,

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

nebo

R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=\text{CHR}^{14}$,

příčemž

R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou, karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 6 uhlíkovými atomy,

V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{NH}$ a

5 R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až s 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž alkyl a fenyl jsou popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, nebo

10 přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou až se 6 uhlíkovými atomy, nebo v případě fenylové skupiny také alkylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

R^1 značí skupinu $-SO_2R^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam,

15 s tím opatřením, že když V značí kyslíkový atom, potom T neznačí methylovou, ethylovou, benzylovou nebo hydroxylovou skupinu, R^1 neznačí methylovou nebo ethylovou skupinu a M a L neznačí skupinu $-CH_2-COOH$.

20 3. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I,

ve kterém

25 A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, atom halogenu, benzylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, benzyloxyskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 4

30 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce



35 přičemž

R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

40

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



50 přičemž

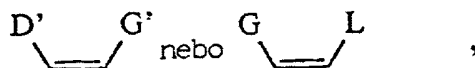
R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

nebo

E a G a/nebo B a D značí společně zbytek vzorce =O nebo =S,

nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



příčemž

D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

G a L mají výše uvedený význam,

R² značí vodíkový atom, nebo

terc. butyloxykarbonyl, benzylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu nebo 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná hydroxyskupinou, formylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou nebo benzoylovou skupinou, které rovněž jsou popřípadě substituované atomem chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, nebo benzoylovou skupinu, která je rovněž popřípadě substituovaná jak je uvedeno výše, nebo skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

příčemž

R⁸ značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou až vždy se 4 uhlíkovými atomy, nebo výše uvedenou skupinou $-\text{NR}^4\text{R}^5$, ve které mají R⁴ a R⁵ výše uvedený význam,

nebo

fenylovou skupinu, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, acylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^8$, ve kterých mají R⁴, R⁵ a R⁸ výše uvedený význam,

nebo

zbytek aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

10 R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou skupinu a

R^{10} značí vodíkový atom, benzyloxykarbonylovou skupinu, Fmoc nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

15 R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu,

nebo

20 R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=\text{CHR}^{14}$,

příčemž

25 R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 4 uhlíkovými atomy,

30 V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{NH}$ a

35 R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenyl a alkyl jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

40 nebo v případě, že V značí $-\text{NH}$ -skupinu

R^1 značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam.

45 4. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 2 obecného vzorce I, ve kterém

50 A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce



příčemž

5 R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

10 B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



příčemž

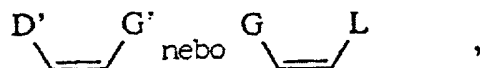
20 R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

nebo

25 E a G značí společně zbytek vzorce $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$,

nebo

30 B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



příčemž

35 D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

G a L mají výše uvedený význam,

40 R^2 značí vodíkový atom, nebo terc.butyloxykarbonyl, benzylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná hydroxyskupinou, formylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinou až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou nebo benzoylovou skupinou, které rovněž jsou popřípadě substituované atomem chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo přímou nebo

45 rozvětvenou alkylovou skupinou až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo

50 přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, nebo benzoylovou skupinu, která je rovněž popřípadě substituovaná jak je uvedeno výše, nebo skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

příčemž

5 R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyano-

10 nebo

15 fenylovou skupinu, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxy-

nebo

20 zbytek přírodní aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

30 R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou skupinu a

R^{10} značí vodíkový atom, benzyloxykarbonylovou skupinu nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

35 R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu

nebo

40 R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=CHR^{14}$,

příčemž

45 R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxy-

50 V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-NH$ a

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenyl a alkyl jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované hydroxyskupinou, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, nebo

přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, alkylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou až vždy se 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou obecného vzorce $-NR^4R^5$ nebo $-SO_2R^8$, ve kterých mají R^4 , R^5 a R^8 výše uvedený význam,

5 nebo v případě, že V značí $-NH$ -skupinu,

R^1 značí skupinu $-SO_2R^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam.

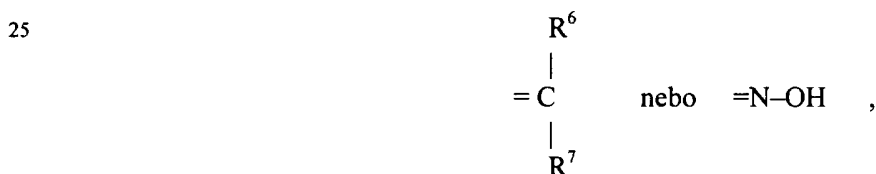
10 **5.** Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I,

ve kterém

15 A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, benzylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě jednou až dvakrát substituovaná stejně nebo různě hydroxyskupinou nebo benzyloxyskupinou,

20 nebo vždy

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



30 přičemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

35

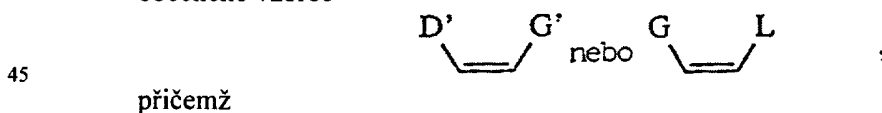
nebo

E a G a/nebo B a D značí společně zbytek vzorce $=O$ nebo $=S$,

40

nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

50 G a L jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, nebo

terc.butyloxykarbonyl, benzylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu nebo 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

5 nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

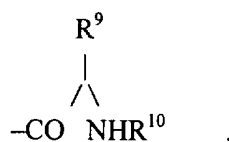
10 přičemž

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě stejně nebo různě substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, nitroskupinou,
15 kyanoskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

zbytek aminokyseliny obecného vzorce

20



25

ve kterém

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou skupinu a

30

R^{10} značí vodíkový atom, Fmoc nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

35

nebo

R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=\text{CHR}^{14}$,

40

přičemž

R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

45

V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{NH}$ a

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž alkyl a fenyl jsou popřípadě substituované atomem chloru, fluoru nebo bromu, nitroskupinou, kyanoskupinou, methoxyskupinou, trifluor-methylovou ethoxyskupinou nebo skupinou obecného vzorce $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

50

ve kterých

R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

a

R^8 má výše uvedený význam
nebo v případě, že V značí –NH–skupinu

R^1 značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam.

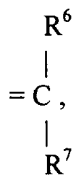
6. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 2 obecného vzorce I,

ve kterém

A, B, D, E, G, L, M a T jsou stejné nebo různé s tou podmínkou, že alespoň jeden z těchto substituentů neznámá vodíkový atom, přičemž značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo vždy

B a D, E a G nebo L a M značí společně zbytek obecného vzorce



přičemž

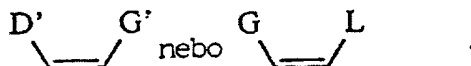
R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo

E a G značí společně zbytek vzorce $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$,

nebo

B, D, E a G nebo E, G, L a M vždy společně s příslušnými uhlíkovými atomy tvoří zbytek obecného vzorce



přičemž

D' a G' mají význam uvedený výše pro D a G, ale neznačí současně vodíkový atom a

G a L jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^2 značí vodíkový atom, nebo
terc.butyloxykarbonyl, benzylovou skupinu nebo 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo

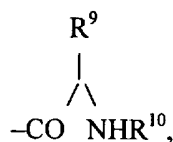
přímou nebo rozvětvenou acylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

příčemž

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, přičemž poslední jsou popřípadě stejně nebo různě substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

zbytek přírodní aminokyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^9 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy, nebo benzylovou skupinu a

R^{10} značí vodíkový atom nebo terc.-butoxykarbonylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^2 a R^3 značí společně skupinu obecného vzorce $=\text{CHR}^{14}$,

příčemž

R^{14} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy,

V značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{NH}$ a

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu až se 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž alkyl a fenyl jsou popřípadě substituované atomem chloru, fluoru nebo bromu, nitroskupinou, kyanoskupinou, methoxyskupinou, trifluormethylovou ethoxyskupinou nebo skupinou obecného vzorce $-\text{NR}^4\text{R}^5$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^8$,

ve kterých

R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

a

R^8 má výše uvedený význam

nebo v případě, že V značí –NH–skupinu,

R^1 značí skupinu $-\text{SO}_2R^8$, přičemž R^8 má výše uvedený význam.

5

7. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I v isomerní formě, jako adiční soli s kyselinami nebo komplexy s kovovými solemi.

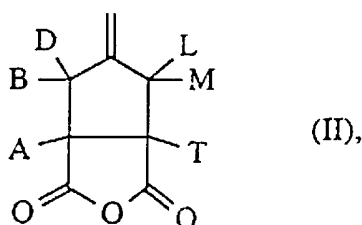
10

8. Cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny podle nároku 2 obecného vzorce I v isomerní formě, jako adiční soli s kyselinami nebo komplexy s kovovými solemi.

9. Způsob výroby cyklopentan- β -aminokyselin a cyklopenten- β -aminokyselin obecného vzorce I ve formě racemátu nebo enantiomerů podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

15

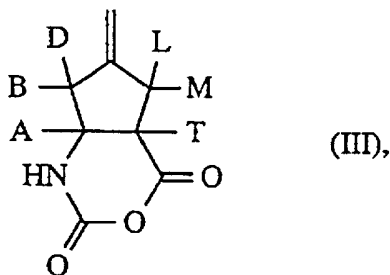
[A] převede sloučenina obecného vzorce II



20

ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 1 uvedený význam,

v organických rozpouštědlech nejprve s trialkylsilylazidem s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylech a potom s etherem, za přítomnosti vody, na sloučeninu obecného vzorce III

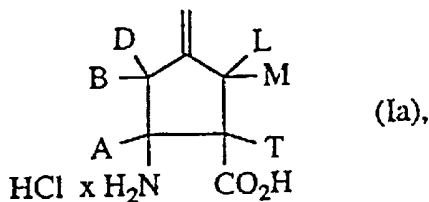


25

ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 1 uvedený význam,

a v následujícím kroku se tato sloučenina nechá reagovat s kyselinou za otevření kruhu na sloučeninu obecného vzorce Ia

30



ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 1 uvedený význam,

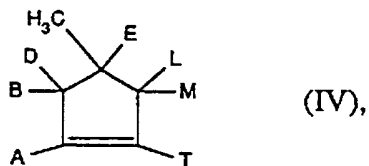
35

a popřípadě následuje reakce s kyselinou,

nebo se

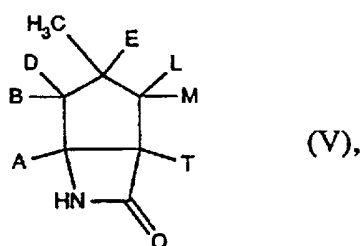
[B] převede sloučenina obecného vzorce IV

5



ve kterém mají A, B, D, E, L, M a T výše uvedený význam,

10 reakcí s chlorsulfonylisokyanátem na sloučeninu obecného vzorce V



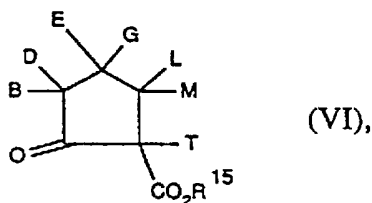
ve kterém mají A, B, D, E, L, M a T v nároku 1 uvedený význam,

15

a potom se pomocí kyseliny uvolní aminové a karboxylové funkce za otevření kruhu, nebo se

[C] převede sloučenina obecného vzorce VI

20



ve kterém mají B, D, E, G, L, M a T výše uvedený význam, a

25 R¹⁵ značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, reakcí s aminem obecného vzorce VII

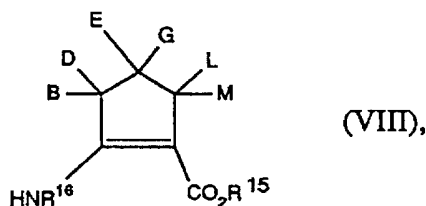


ve kterém

30

R¹⁶ značí benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{pOCH}_3)_2$,

v organických rozpouštědlech za přítomnosti báze, na sloučeninu obecného vzorce VIII



5 ve kterém mají B, D, E, G, L, M, R¹⁵ a R¹⁶ v nároku 1 uvedený význam,

a potom se dvojnásobnou hydrogenací nejprve redukuje dvojná vazba, potom se uvolní aminová funkce a v posledním kroku se zmýdelní ester karboxylové kyseliny pomocí kyseliny,

10 a popřípadě se substituenty A až T příslušně derivatizují po případném předchozím blokování aminové funkce reakcí s ochrannými skupinami, například oxidací, redukcí nebo alkylací,

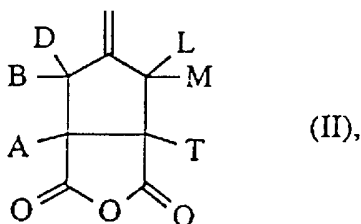
a v případě přípravy kyselin se estery zmýdelní,

15 a v případě jiné výše uvedené definice pro V a R¹ se rovněž příslušně derivatizuje například amidací, sulfonací nebo sulfonamidací, popřípadě za přítomnosti pomocných látek, jako jsou katalyzátory a dehydratační činidla, vycházejí z odpovídajících karboxylových kyselin, po případné předchozí aktivaci,

20 a v případě přípravy čistých enantiomerů se provede štěpení racemátu.

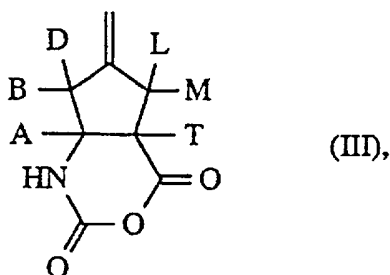
10. Způsob výroby cyklopentan-β-aminokyselin a cyklopenten-β-aminokyselin obecného vzorce I ve formě racemátu nebo enantiomeru podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že

[A] převede sloučenina obecného vzorce II



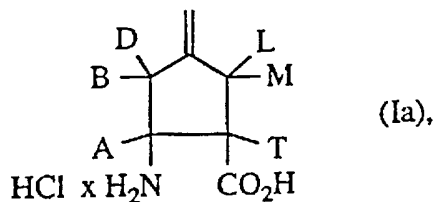
30 ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 2 uvedený význam,

v organických rozpouštědlech nejprve s trialkylsilylazidem s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylech a potom s etherem, za přítomnosti vody, na sloučeninu obecného vzorce III



ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 2 uvedený význam,

5 a v následujícím kroku se tato nechá reagovat s kyselinou za otevření kruhu na sloučeninu obecného vzorce Ia



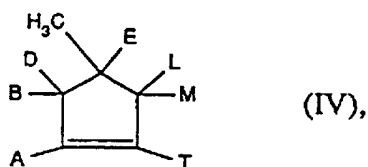
ve kterém mají A, B, D, L, M a T v nároku 2 uvedený význam,

10 a popřípadě následuje reakce s kyselinou,

nebo se

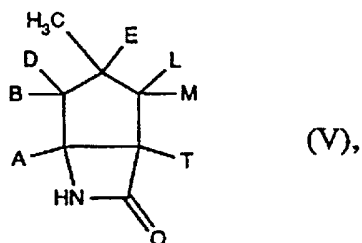
[B] převede sloučenina obecného vzorce IV

15



ve kterém mají A, B, D, E, L, M a T v nároku 2 uvedený význam,

20 reakcí s chlorsulfonylisokyanátem obecného vzorce V



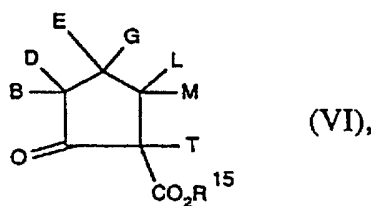
ve kterém mají A, B, D, E, L, M a T v nároku 2 uvedený význam,

25

a potom se pomocí kyseliny uvolní aminové a karboxylové funkce za otevření kruhu, nebo se

[C] převede sloučenina obecného vzorce VI

30



ve kterém mají B, D, E, G, L, M a T v nároku 2 uvedený význam, a

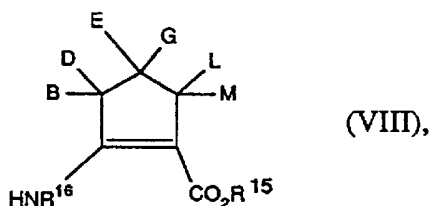
R¹⁵ značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, reakcí s aminem obecného vzorce VII



ve kterém

R¹⁶ značí benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{pOCH}_3)_2$,

v organických rozpouštědlech za přítomnosti báze, na sloučeninu obecného vzorce VIII



ve kterém mají B, D, E, G, L, M, R¹⁵ a R¹⁶ v nároku 2 uvedený význam,

a potom se dvojnásobnou hydrogenací nejprve redukuje dvojná vazba, potom se uvolní aminová funkce a v posledním kroku se zmýdelní ester karboxylové kyseliny pomocí kyseliny,

a v zásadě se substituenty A až T derivatizují po případném předchozím blokování aminové funkce reakcí s ochrannými skupinami, například oxidací, redukcí nebo alkylací,

a v případě přípravy kyselin se estery zmýdelní, a v případě jiné výše uvedené definice pro V a R¹ se rovněž derivatizuje například amidací, sulfonací nebo sulfonamidací, popřípadě za přítomnosti pomocných látek, jako jsou katalyzátory a dehydratační činidla, vycházejí z odpovídajících karboxylových kyselin, po případné předchozí aktivaci,

a v případě přípravy čistých enantiomerů se provede štěpení racemátu.

11. Cyklopentan-β-aminokyseliny a cyklopenten-β-aminokyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití při léčení nemocí.

12. Cyklopentan-β-aminokyseliny a cyklopenten-β-aminokyseliny obecného vzorce I podle nároku 2 pro použití při léčení nemocí.

13. Použití cyklopentan-β-aminokyselin a cyklopenten-β-aminokyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv.

14. Použití cyklopentan-β-aminokyselin a cyklopenten-β-aminokyseliny obecného vzorce I podle nároku 2 pro výrobu léčiv.

15. Léčivo s antibakteriálním a antimykotickým účinkem, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

16. Léčivo s antimykotickým účinkem, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 2.

17. Lékivo s antibakteriálním účinkem, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

- 5 18. Lékivo s antibakteriálním účinkem, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje cyklopentan- β -aminokyseliny a cyklopenten- β -aminokyseliny obecného vzorce I podle nároku 1.

10

Konec dokumentu
