

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 355

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2974**
 (22) Přihlášeno: **05.03.2001**
 (30) Právo přednosti:
10.03.2000 US 60/188555
 (40) Zveřejněno: **11.12.2002**
(Věstník č. 12/2002)
 (47) Uděleno: **12.02.2014**
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku:
26.03.2014
(Věstník č. 13/2014)
 (86) PCT číslo: **PCT/US2001/007151**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/068603**

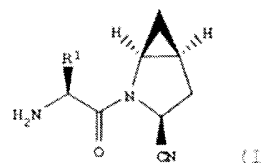
(56) Relevantní dokumenty:

US 6011155; 42978; 42979; 42980; 42981.

(73) Majitel patentu:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
Princeton, NJ, US

(72) Původce:
Jeffrey A. Robl, Newtown, PA, US
Richard B. Sulsky, West Trenton, NJ, US
David J. Augeri, Princeton, NJ, US
David R. Magnin, Hamilton, NJ, US
Lawrence G. Hamann, Cherry Hill, NJ, US
David A. Betebenner, Lawrenceville, NJ, US

(74) Zástupce:
JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:
**2-Azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová
sloučenina, farmaceutický prostředek a
použití**

(57) Anotace:
Jsou popsány 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilové
sloučeniny obecného vzorce I, kde substituenty mají
význam uvedený v popisu, jakožto inhibitor
dipeptidylpeptidázy TV (DP-4), který je vhodný pro
ošetřování diabetů, zvláště diabetu typu II, jakož také
hyperglykemie, syndromu X, diabetických komplikací,
hyperinzulinemie, obezity, aterosklerózy a příbuzných
nemocí a různých imunomodulačních nemocí a
chronických zánětlivých střevních nemocí za použití
uvedené sloučeniny samotné nebo spolu s jinými
antidiabeticky účinnými látkami a/nebo s jinými typy
terapeutických činidel. Dále je popsán farmaceutický
prostředek s obsahem uvedené sloučeniny obecného
vzorce I a použití.

CZ 304355 B6

2-Azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina, farmaceutický prostředek a použitíOblast techniky

5

Vynález se týká 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilové sloučeniny jakožto inhibitoru dipeptidylpeptidázy TV (DP-4), který je vhodný pro ošetřování diabetů, zvláště diabetu typu II, jakož také hyperglykemie, syndromu X, diabetických komplikací, hyperinzulinemie, obezity, aterosklerózy a příbuzných nemocí a různých imunomodulačních nemocí a chronických zánětlivých střevních nemocí za použití uvedené sloučeniny samotné nebo spolu s jinými antidiabeticky účinnými látkami a/nebo s jinými typy terapeutických činidel. Vynález se týká také farmaceutického prostředku s obsahem uvedené sloučeniny, použití.

15

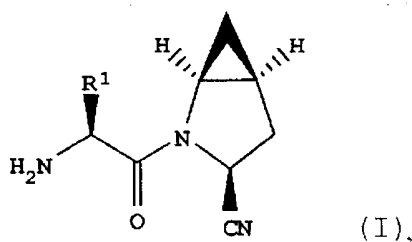
Dosavadní stav techniky

Dipeptidylpeptidáza IV (DP-4) je membránou vázaná neklasická serinová aminodipeptidáza, která je lokalizovaná v různých tkáních (střeva, játra, plíce, ledvina) jakož také na cirkulačních T-lymfocytech (kde je enzym znám jako CD-26). Je zodpovědná za metabolické štěpení určitých endogenních peptidů (GLP-1(7-36), glukagon) in vivo a vykazuje proteolytickou aktivitu proti různým jiným peptidům (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) in vitro.

GLP-1(7-36) je 29 aminokyselinový peptid odvozený posttranslačním zpracováním proglukagonu v tenkém střevu. GLP-1 (7-36) má četná působení in vivo včetně stimulace sekrece inzulínu, inhibice sekrece glukagonu, promoce pocitu sytosti a zpomalování vyprazdňování žaludku. Na základě fyziologického profilu se očekává příznivé působení GLP-1(7-36) při prevenci a ošetřování diabetu typu II a možné obezity. K podpoře tohoto požadavku se ukázalo jako účinné exogenní podávání GLP-1(7-36) (kontinuální infuze) u těchto pacientů. Avšak GLP-1(7-36) se in vivo rychle odbourává a vykazuje tak in vivo krátký poločas ($t_{1/2}$ přibližně 1,5 min). Na základě geneticky množené DP-4 KO myši a na základě studií in vivo/in vitro se selektivními DP-4 inhibitory se DP-4 doložil jako primární odbourávací enzym GLP-1(7-36) in vivo. GLP-1(7-36) se odbourává působením DP-4 účinněji než GLP-1(9-36), o kterém se uvažuje jako a fyziologickém antagonistu ke GLP-1(7-36). Proto by měla inhibice DP-4 in vivo podporovat endogenní hladiny GLP-1(7-36) a zeslabovat vytváření jeho antagonistu GLP-1(9-36) a tak zlepšovat stav diabetiku.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina mající strukturu I



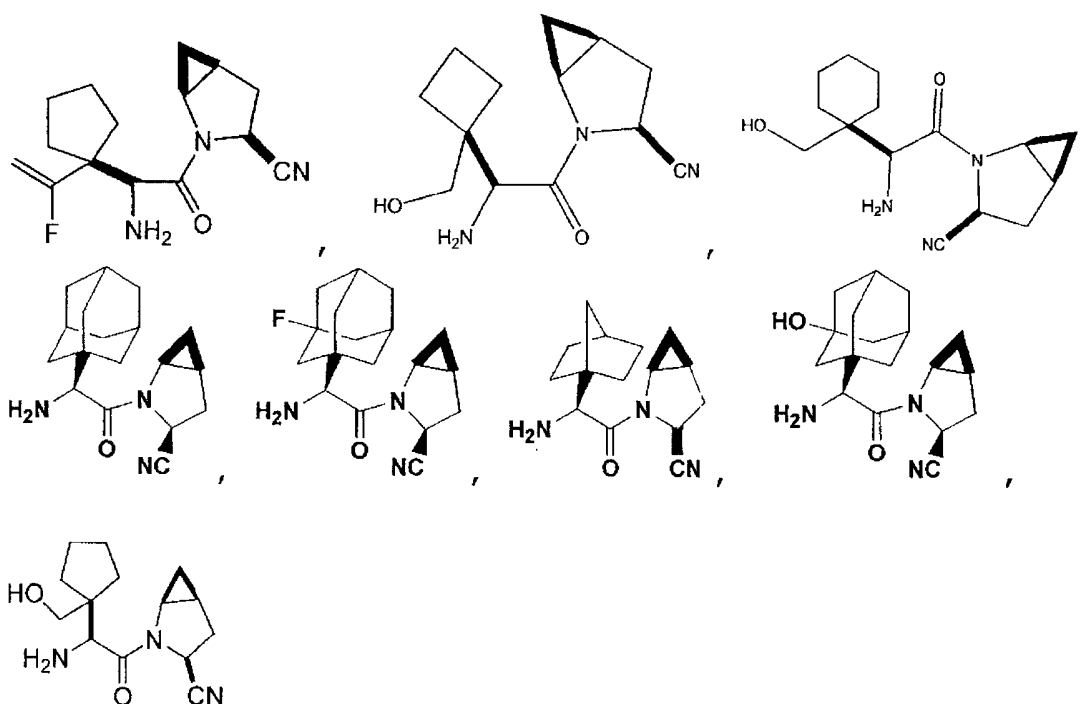
ve které

R^1 je alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, bicykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, tricykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, alkyl-cykloalkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 20 atomy uhlí-

ku, hydroxycykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkyl–cykloalkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxybicykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku nebo hydroxy–tricykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, přičemž jsou všechny tyto skupiny popřípadě substituovány na dostupných atomech uhlíku jednou, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti skupinami ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, halogenalkyl s 1 až 20 atomy uhlíku a 2 až 9 atomy halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, halogenalkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, halogenalkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku a 2 až 9 atomy halogenu, alkoxykarbonyl s alkoxylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 20 atomy uhlíku, alkynyl se 2 až 20 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, heteroaryl–aminoskupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, kde heteroaryl má 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru sestávajícího z dusíku, kyslíku a síry, arylaminoskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloheteroalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku, kde cykloheteroalkyl má 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry, cykloheteroalkyl–alkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloheteroalkylovou částí s 5 až 7 atomy uhlíku, kde cykloheteroalkyl má 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry, hydroxy skupinu, hydroxyalkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, nitro skupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, thiolovou, alkylthioskupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkyl–C(O)–cykloalkyl–C(O)– s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, bicykloalkyl–C(O)– s bicykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, tricykloalkyl–C(O)– s tricykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, alkylcykloalkyl–C(O)– s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkyl–C(O)– s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, hydroxycykloalkyl–C(O)– s cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkylcykloalkyl–C(O)– s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxybicykloalkyl–C(O)– s bicykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxytricykloalkyl–C(O)– s tricykloalkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxy–karbonyl s alkoxylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, aminokarbonyl, alkynylaminokarbonyl s alkynylovou částí se 2 až 20 atomy uhlíku, alkylaminokarbonyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenylaminokarbonyl s alkenylovou částí se 2 až 20 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylkarbonylaminoskupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, arylkarbonyl–aminoskupinu s arylovou částí se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfonylaminoskupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylaminokarbonylaminoskupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinu s alkoxylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylsulfonyl s 1 až 20 atomy uhlíku, aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfinyl s 1 až 20 atomy uhlíku, sulfonamid skupinu nebo sulfonyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodným provedením tohoto vynálezu je 2–azabicyklo[3.1.0]hexan–3–karbonitrilová sloučenina mající strukturu



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Jejím zvláště výhodným provedením je 2-azabicyklo-[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina, kde farmaceuticky přijatelnou solí je hydrochloridová sůl nebo sůl trifluoroctové kyseliny.

5

Předmětem tohoto vynálezu je také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilovou sloučeninu vymezenou svrchu a farmaceuticky přijatelný nosič.

- 10 Výhodným provedením tohoto vynálezu je farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje DP 4 inhibitorovou sloučeninu vymezenou svrchu a antidiabetické činidlo jiné než je inhibitor DP 4 pro ošetřování diabetu a příbuzných nemocí, činidlo proti obezitě a/nebo modulátor lipidů.
- 15 Obzvláště výhodným provedením tohoto vynálezu je farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje uvedenou DP 4 inhibitorovou sloučeninu a antidiabetické činidlo, obzvláště pak antidiabetickým činidlem je jedna, dvě, tři nebo více sloučenin se souboru zahrnujícího biguanid, sulfonylmočovinu, inhibitor glukózydázy, PPAR γ agonistu, PPAR α/γ duálového agonistu, SGLT2 inhibitor, aP2 inhibitor, inhibitor glykogenfosforylázy, inhibitor AGE, insulinový senzitizer, glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) nebo jeho mimetika, insulin a/nebo meglitinid, z nich obzvláště pak antidiabetickým činidlem je jedna, dvě, tři nebo více sloučenin
- 20 ze souboru zahrnujícího metformin, glyburid, glymepýrid, glipýrid, glipizid, chlorpropamid a gliclazid, acarbosu, miglitol, pioglitazon, troglitazon, rosiglitazon, insulin, (S)-2-(2-benzoylfenylamino)-3-(4-(2-(5-methyl-2-fenyloxazol-4-yl)ethoxy)fenyl)propanovou kyselinu, isaglitazon, 4-[4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethoxy]-benzyl]-3,5-isoxazoldiendion, balaglitazon, 2-(2-(2-(4-fenoxy-2-propylfenoxy)ethyl)-1H-indol-5-yl)octovou kyselinu, (Z)-1,4-bis{4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl)methyl]-fenoxy}but-2-en, (+/-)-5-[4-(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolin-2,4-dion hydrochlorid, ((3-((2R)-((2R)-3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)-1H-indol-7-yloxy)octovou kyselinu, repaglinid, nateglinid, mitiglinid, tesaglitazar, (2S)-3-[4-[2-(5-methyl-2-fenyl-1,3-oxazol-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-[(4-oxo-4-fenylbutan-2-yl)amino]propanové kyseliny, 5-((2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)methyl)-2-methoxy-N-((4-trifluormethyl)fenyl)methyl)benzimid, Exendin-4, glukagonu podobného peptid-1(7-37)OH, liraglutid a/nebo des-HAEGTFTSDVSSYLEGQAA-Arg26-EFIAWLV-Lys(oktanoyl)GRG.
- 30

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že uvedená sloučenina je přítomna v hmotnostním poměru k anti-diabetickému činidlu v rozmezí od 0,01 : 1 do 100 : 1.

5

Ještě jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že činidlem proti obezitě je beta 3 adrenergický agonista, inhibitor lipasy, inhibitor reuptake serotonin (a dopamin), thyroid receptorová beta sloučenina, anorektické činidlo a/nebo upregulátor oxidace mastné kyseliny, obzvláště pak činidlem proti obezitě je orlistat, celistat, ((3-((2R)-(((2R)-3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)-1H-indol-7-yloxy)octová kyselina, N-[4-[2-[3-(6-aminopyridin-3-yloxy)-2(S)-hydroxypropylamino]ethyl]fenyl]-4-isopropylbenzensulfonamid, 4-(2-(4-(6-aminopyridin-3-yl)-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy)-fenyl)octová kyselina, sibutramin, topiramát, axokin, dexamfetamin, fentermin, fenylpropanolamin, famoxin a/nebo mazindol.

15

Jiným výhodným provedením tohoto vynálezu je svrchu uvedený prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že činidlem modulujícím lipid je MTP inhibitor, inhibitor HMG-CoA reductázy, inhibitor skvalen syntetázy, derivát kyseliny fibrové, upregulátor LDL receptorové aktivity, inhibitor lipoxygenázy, ACAT inhibitor, inhibitor cholesterylesterové-ho transferového proteinu nebo inhibitor ATP citrátové lyázy, obzvláště pak činidlem modulujícím lipid je pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, nisvastatin, visastatin, fenofibrát, gemfibrozil, clofibrát, implitapid, torcetrapib, avasimib, N-(2,6-dipropan-2-ylfenyl)-2-tetradecylsulfanylacetamid, 3-(13-hydroxy-10-oxotetradecyl)-5,7-dimethoxy-1(3H)-isobenzofuranon a/nebo 4-(2-propenyl)-(3a,4a,5a)-cholestan-3-ol, přičemž podle výhodného provedení DP 4 inhibitor je přítomen ve hmotnostním poměru k činidlu modulujícímu lipid v rozmezí od 0,01 : 1 do 100 : 1.

25

Předmětem tohoto vynálezu je také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje DP 4 inhibitorovou sloučeninu vymezenou svrchu a činidlo pro ošetřování neplodnosti, činidlo pro ošetřování polycystického ovariálního syndromu, činidlo pro ošetřování poruchy růstu a/nebo chatrného zdraví, činidlo pro ošetřování artritidy, činidlo pro prevenci odmítání štěpů při transplantaci, činidlo pro ošetřování autoimunní nemoci, činidlo pro ošetřování AIDS, činidlo pro ošetřování zánětlivého střevního onemocnění nebo syndromu, činidlo pro ošetřování anorexia nervosa, činidlo pro ošetřování osteoporózy a/nebo činidlo pro ošetřování obezity.

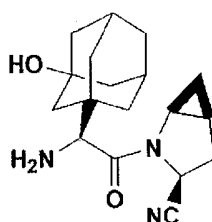
30

Předmětem tohoto vynálezu je také použití 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilové sloučeniny vymezené svrchu pro výrobu léku pro ošetřování diabetu, insulinové rezistence, hyperglykemie, hyperinsulinemie, zvýšené hladiny volných mastných kyselin nebo glycerolu v krvi, obezity, syndromu X, dysmetabolického syndromu, diabetických komplikací, hypertriglyceridemie, hyperinzulinemie, aterosklerózy, zhoršené glukózové homeostázy, zhoršené glukózové tolerance, neplodnosti, polycystického ovariálního syndromu, poruch růstu, chatrného zdraví, artritidy, odmítání štěpů při transplantaci, autoimunní nemoci, AIDS, střevních nemocí, zánětlivého střevního syndromu, nervózy, osteoporózy, imunomodulačních poruch nebo chronického zánětlivého střevního onemocnění, obzvláště použití pro výrobu léku pro ošetřování diabetu typu II a/nebo obezity.

40

Předmětem tohoto vynálezu je také 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina vymezená svrchu, mající strukturu

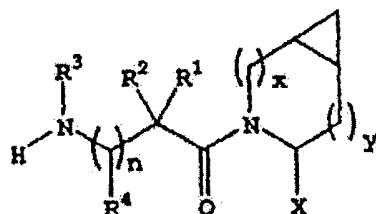
45



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, jakož i jejich farmaceuticky přijatelná sůl, kterou je hydrochloridová sůl nebo sůl trifluorooctové kyseliny.

Dále se uvádějí podrobnější údaje k předmětu vynálezu, stejně jako údaje srovnávací. Za účelem poskytnutí plně informovanosti se dále nejprve popisuje nalezené řešení v plné šíři.

Z obecného hlediska se nalezené řešení v plné šíři týká derivátů obecného vzorce I'



(I'),

kde znamená

10

x 0 nebo 1 a y 0 nebo 1 za podmínky, že znamená x 1, jestliže y znamená 0 a x 0, jestliže y znamená 1,

15

n 0 nebo 1,

X atom vodíku nebo kyanoskupinu,

20

25

30

35

40

45

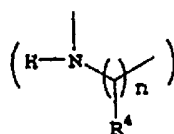
R^1 , R^2 , R^3 a R^4 na sobě nezávisle stejnou nebo různou skupinu ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, bicykloalkylovou, tricykloalkylovou, alkylcykloalkylovou, hydroxyalkylovou, hydroxyalkylcykloalkylovou, hydroxycykloalkylovou, hydroxybicykloalkylovou, hydroxytricykloalkylovou, bicykloalkylalkylovou, alkylthioalkylovou, arylalkylthioalkylovou, cykloalkenylovou, arylovou, aralkylovou, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, cykloheteroalkylovou a cykloheteroalkylalkylovou, přičemž jsou všechny tyto skupiny popřípadě substituovány na dostupných atomech uhlíku jednou, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti skupinami ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, skupinu alkylovou, polyhalogenalkylovou, alkoxykupinu, halogenalkoxykupinu, polyhalogenalkoxykupinu, skupinu alkoxykarbonylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, polycykloalkylovou, heteroarylamínoskupinu, arylamínoskupinu, skupinu cykloheteroalkylovou, cykloheteroalkylalkylovou, hydroxyskupinu, skupinu hydroxyalkylovou, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, alkylamínoskupinu, dialkylamínoskupinu, skupinu thiolovou, alkylthioskupinu, skupinu alkylkarbonylovou, acylovou, alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, alkenylaminokarbonylovou, alkylkarbonyloxyskupinu, alkylkarbonylamínoskupinu, arylkarbonylamínoskupinu, alkylsulfonylamínoskupinu, alkylaminokarbonylamínoskupinu, alkoxykarbonylamínoskupinu, skupinu alkylsulfonylovou, aminosulfinylovou, aminosulfonylovou, alkylsulfinylovou, sulfonamidoskupinu nebo skupinu sulfonylovou a

R^1 a R^3 mohou popřípadě spolu dohromady vytvářet skupinu obecného vzorce $(CR^5R^6)_m$, kde znamená m 2 až 6, R^5 a R^6 na sobě nezávisle stejnou nebo různou skupinu ze souboru zahrnujícího skupinu hydroxylovou, alkoxykupinu, atom vodíku, skupinu alkylovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, atom halogenu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, skupinu cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, cykloheteroalkylovou, cykloheteroalkylalkylovou, alkylkarbonylamínoskupinu, arylkarbonylamínoskupinu, alkoxykarbonylamínoskupinu, aryloxykar-

bonylaminoskupinu, skupinu alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou nebo alkylamino-
karbonylaminoskupinu, nebo

5 R^1 a R^4 mohou popřípadě spolu dohromady vytvářet skupinu obecného vzorce $(CR^7R^8)_p$, kde
znamená p 2 až 6, R^7 a R^8 na sobě nezávisle stejnou nebo různou skupinu ze souboru zahr-
nujícího skupinu hydroxylovou, alkoxykupinu, kyanoskupinu, atom vodíku, skupinu alky-
lovou, alkenylovou, alkinylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkenylovou,
atom halogenu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, skupinu arylovou, arylalkylo-
vou, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, cykloheteroalkylovou, cykloheteroalkylalkylo-
10 vovou, alkylkarbonylaminoskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu,
aryloxykarbonylaminoskupinu, skupinu alkoxykarbonylovou, aryloxykarbonylovou nebo
alkylaminokarbonylaminoskupinu, nebo popřípadě

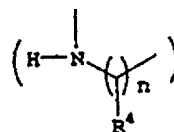
R^1 a R^3 spolu dohromady se skupinou obecného vzorce



15

vytvářejí pětičlenný až sedmičlenný kruh obsahující celkem dva až čtyři heteroatomy ze
souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry nebo skupinu SO a/nebo skupinu SO₂, ne-
bo popřípadě

20 R^1 a R^3 spolu dohromady se skupinou obecného vzorce

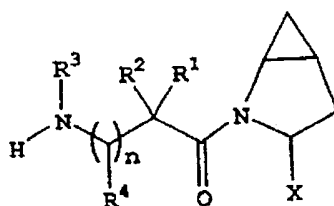


25

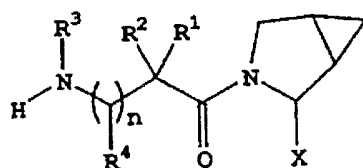
vytvářejí čtyřčlenný až osmičlenný cykloheteroalkylový kruh, přičemž cykloheteroalkylový
kruh má popřípadě arylový kruh nakondenzovaný navzájem nebo popřípadě na tříčlenný až
sedmičlenný cykloalkylový kruh

a jeho farmaceuticky přijatelné soli, prodrogové estery a všechny stereoizomery.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IA a IB



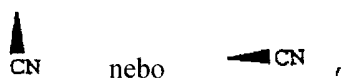
(IA),



(IB).

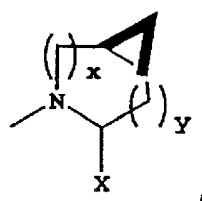
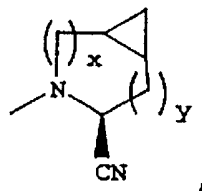
30 Vynález se také týká způsobu ošetřování diabetu, zvláště diabetu typu II, jakož také dalších cho-
robných stavů, jako jsou zhoršená hemostáze glukózy, zhoršená tolerance glukózy, neplodnost,
polycystický ovariální syndrom, poruchy růstu, chatrné zdraví, artritida, odmítání štěpů při trans-
plantaci, autoimunní nemoci (jako jsou scleroderma a rozptýlená skleróza), různé imunomodu-

- lační nemoci (jako je lupus erythematosus nebo lupénka), AIDS, střevní onemocnění, (jako jsou nekrotizační enteritida, mikroklkové inkluzní onemocnění nebo onemocnění břišní dutiny), zánětlivý střevní syndrom, střevní mukozální atrofie nebo poškození způsobené chemoterapií, anorexie nervosa, osteoporóza, syndrom X, dysmetabolický syndrom, diabetické komplikace, hyperinzulinemie, obezita, ateroskleróza a podobné nemoci, jakož také zánětlivé střevní onemocnění (například Crohnova nemoc a vředová kolitida), přičemž se podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I (které inhibuje DP-4) lidem, kteří takové ošetření potřebují.
- 10 Stavy, onemocnění a nemoce označované souhrnně jako „syndrom X“ (rovněž jako metabolický syndrom) podrobně popsal Johannsson (J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, str. 727 až 734, 1997).
- Způsob podle vynálezu se týká ošetřování diabetu a příbuzných onemocnění shora definovaných jakož také jakýchkoliv jiných nemocí shora definovaných, přičemž se podává terapeuticky účinné množství kombinace sloučeniny obecného vzorce I a jedné, dvou, tří nebo několika jiných typů antidiabeticky účinných látek (které se mohou používat k ošetřování diabetu a příbuzných nemocí) a/nebo jedné, dvou, tří nebo několika jiných terapeuticky účinných látek lidem, kteří takové ošetření potřebují.
- 15
- 20 Výrazem „diabetes a příbuzné nemoci“ se míní zvláště diabetes typu II, typu I, zhoršená tolerance, glukózy, obezita, hyperglykemie, syndrom X, dysmetabolický syndrom, diabetické komplikace a hyperinzulinemie.
- Stavy, nemoci a choroby souhrnně nazývané „diabetické komplikace“ zahrnují retinopatii, neuropatii a nefropatii a jiné známé komplikace diabetu.
- 25
- Výrazem „jiné typy terapeutických činidel“ se zde míní jedno nebo několik typů jiných antidiabetických činidel (jiných než inhibitor DP-4 obecného vzorce I), jedno nebo několik činidel proti obezitě a/nebo jedno nebo několik modulátorů lipidu (včetně antiaterosklerotických činidel) a/nebo jedno nebo několik činidel k léčení neplodnosti, jedno nebo několik činidel pro ošetřování polycystického ovariálního syndromu, jedno nebo několik činidel pro ošetřování poruchy růstu, jedno nebo několik činidel pro ošetřování chatrného zdraví, jedno nebo několik činidel pro ošetřování artritidy, jedno nebo několik činidel pro prevenci odmítání štěpů při transplantaci, jedno nebo několik činidel pro ošetřování autoimunní nemoci, jedno nebo několik činidel pro ošetřování AIDS, jedno nebo několik činidel pro ošetřování AIDS, jedno nebo několik činidel pro ošetřování osteoporózy, jedno nebo několik činidel pro ošetřování imunomodulačních nemocí, jedno nebo několik činidel pro ošetřování chronického zánětlivého střevního onemocnění nebo syndromu a/nebo jedno nebo několik činidel pro ošetřování anorexie nervosa.
- 30
- 35
- 40 Výrazem „modulátor lipidu“ se zde míní činidlo, které snižuje LDL a/nebo zvyšuje HDL a/nebo snižuje triglyceridy a/nebo snižuje celkový cholesterol a/nebo jiné známé mechanismy pro terapeutické ošetřování lipidových poruch.
- Při způsobu podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I používají ve hmotnostním poměru k antidiabetickým činidlům nebo k jiným terapeutickým činidlům (v závislosti na způsobu působení) přibližně 0,01 : 1 až přibližně 500 : 1, s výhodou přibližně 0,1 : 1 až přibližně 100 : 1 a zvláště přibližně 0,2 : 1 až přibližně 10 : 1.
- 45
- Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^3 atom vodíku nebo alkylovou skupinu, R^1 atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, bicykloalkylovou, tricykloalkylovou, alkylcykloalkylovou, hydroxyalkylovou, hydroxytricykloalkylovou, hydroxycykloalkylovou, hydroxybicykloalkylovou nebo hydroxyalkylcykloalkylovou skupinu, R^2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu, n nulu, X kyanoskupinu, x 0 nebo 1 a y 0 nebo 1.
- 50
- 55 Ještě výhodnějšími jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X skupinu

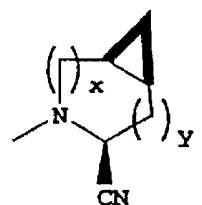


a/nebo kondenzovaná cyklopropylová skupina je identifikovaná jako .

Proto jsou výhodnými sloučeniny obecného vzorce I, které zahrnují podíl obecného vzorce

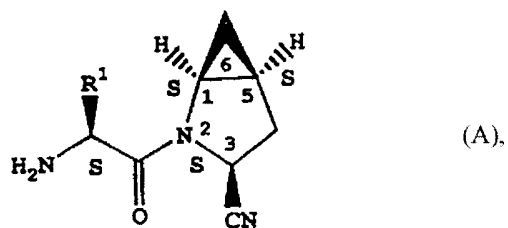


nebo



5

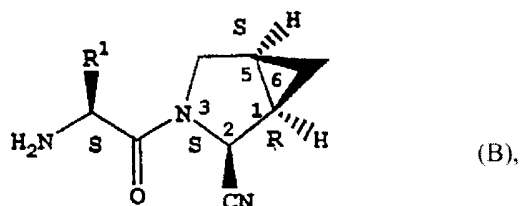
Obzvláště je výhodná sloučenina obecného vzorce A



[1S, 2(2S), 3S, 5S]

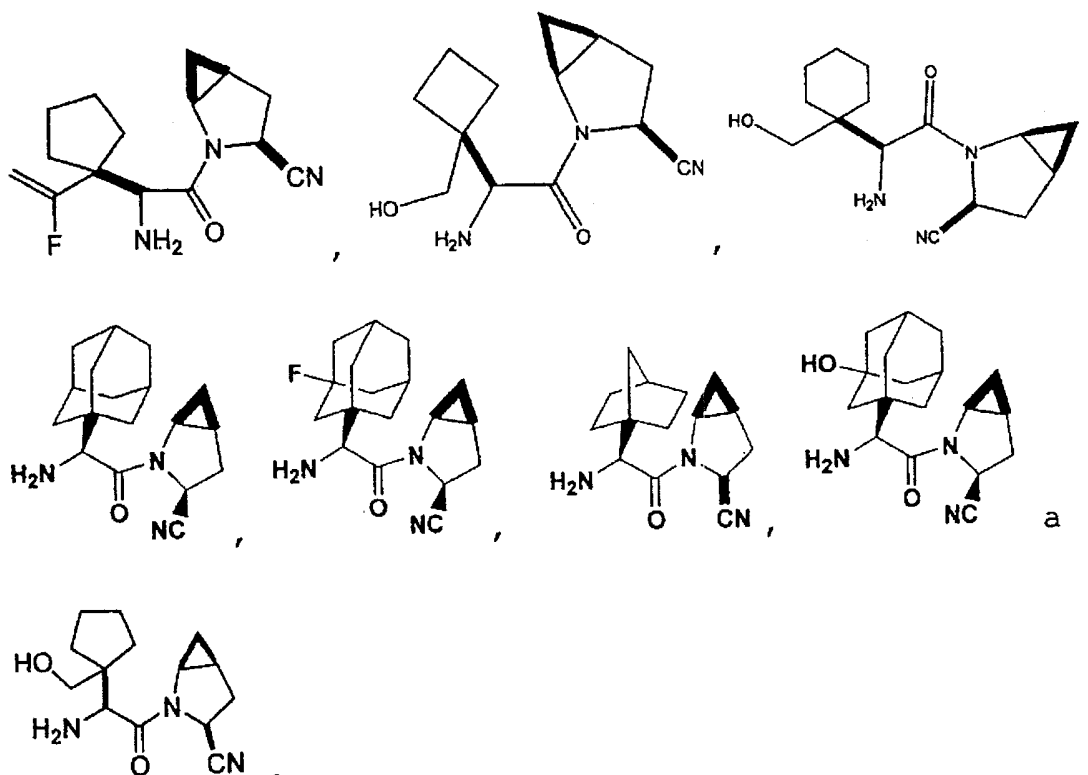
10 kde znamená R¹ skupinu alkylovou, cykloalkylovou, bicykloalkylovou, tricykloalkylovou, alkyl-
cykloalkylovou, hydroxyalkylovou, hydroxycykloalkylovou, hydroxyalkylcykloalkylovou, hydroxybicykloalkylovou, hydroxytricykloalkylovou,

obecného vzorce B



[1R, 2S, 3(2S), 5S]

kde znamená R^1 skupinu alkylovou, cykloalkylovou, bicykloalkylovou, tricykloalkylovou, hydroxybicykloalkylovou, hydroxytricykloalkylovou, alkylcykloalkylovou, hydroxyalkylovou, hydroxycykloalkylovou, hydroxyalkylcykloalkylovou skupinu, jakož také sloučeniny následujících vzorců



5

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou připravovat podle následujících reakčních schémata a připojených popisů.

Podle reakčního schéma 1 se sloučenina vzorce 1, kde PG^1 je obvyklá skupina chránící amino-skupinu, například Boc, Cbz nebo Fmoc a X^1 znamená atom vodíku nebo skupinu CO_2R^9 , níže
 10 objasněnou, může připravovat zde popsáním způsobem nebo způsobem popsáním v literatuře (například Sagnard a kol., Tet-Lett. 36, str. 3148 až 3152, 1995; Tverezovsky a kol., Tetrahedron 53, str. 14773 až 14792, 1997; Hanessian a kol., Bioorg. Med. Chem. Let. 8, str. 2123 až 2128, 1998). Odstraněním skupiny PG^1 o sobě známými způsoby (například (1) použitím kyseliny
 15 trifluoroctové nebo chlorovodíkové, pokud je skupinou PG^1 skupina Boc, (2) vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí a TMSI, pokud je skupinou PG^1 skupina Cbz, (3) použitím diethylaminu pokud je skupinou PG^1 skupina Fmoc) se získá amin vzorce 2. Amin vzorce 2 se může kopulovat na různé chráněné aminokyseliny, například vzorce 3 (kde PG^2 může být kterákoliv chránící skupina PG^1) za o sobě známých peptidových kopulačních podmínek (například za použití
 20 EDAC/HOAT, *i*-BuOCOCi/TEA, PyBop/NMM) za získání odpovídajícího dipeptidu vzorce 4. Odstraněním chránící skupiny PG^2 se získá sloučenina podle vynálezu obecného vzorce IA, kde znamená X atom vodíku.

V případě, kdy X^1 znamená skupinu CO_2R^9 (kde znamená R^9 skupinu alkylovou nebo aralkylovou, například skupinu methylovou, ethylovou, terc-butylovou nebo benzylovou) se může ester
 25 hydrolyzovat za různých podmínek, například vodním roztokem hydroxidu sodného ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol, tetrahydrofuran nebo dioxan, za získání kyseliny vzorce 5. Konverze kyselé skupiny na primární karboxamidovou skupinu za získání sloučeniny vzorce 6 se může provádět aktivací kyselé skupiny (například za použití *i*-BuOCOCi/TEA nebo EDAC),
 30 následným zpracováním amoniakem nebo ekvivalentem amoniaku v rozpouštědle jako je dioxan, ether nebo methanol. Amidová funkční skupina se může převádět na nitrilovou skupinu za různých o sobě známých podmínek (například za použití systému oxylchlorid fosforečný/pyridin/-

imidazol nebo systému kyanuchlorid/dimethylformamid nebo anhydridu kyseliny trifluoroctové, tetrahydrofuranu, pyridinu) za získání sloučeniny vzorce 7. Nakonec se chránicí skupina PG^2 odstraňuje podobným způsobem jako shora uvedeno za získání sloučeniny obecného vzorce IB.

- 5 Za odlišného reakčního sledu (schéma 2) se může sloučenina vzorce 1, kde znamená X^1 skupinu CO_2R^9 , zmýdelňovat na kyselinu a následně amidovat shora popsáním způsobem za získání amidu vzorce 8. Odstraněním chránicí skupiny PG^1 , následnou peptidovou kopulací na sloučeninu vzorce 3 se získá sloučenina vzorce 6, což je meziprodukt pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IB.

10

Nebo se karboxyamidová skupina ve sloučenině vzorce 8 může převádět na nitril, jak shora popsáno, za získání sloučeniny vzorce 9. Odstraněním chránicí skupiny PG^1 se získá sloučenina vzorce 10, které se může použít pro standardní peptidovou kopulaci za získání sloučeniny vzorce 7, což je meziprodukt pro přípravu sloučeniny obecného vzorce IB. Sloučenina vzorce 10 se může získat oxidací aminu vzorce 2 (například NCS), následnou hydrolyzou a následným zpracováním kyanidem. Sloučenina vzorce 10 se může získat jako směs stereoizomerů nebo jednoho izomeru/diastereomeru, který se může epimerizovat (o sobě známými způsoby) za získání směsi stereoizomerů.

15

- 20 Vysvětlivky k následujícímu schéma 1:

- a. $PG^1 = \text{Boc}$, TFA nebo HCl; $PG^1 = \text{Cbz}$, $H_2/Pd/C$ nebo TMSI; $PG^1 = \text{Fmoc}$, Et_2NH ; b. EDAC, HOBT, DMF nebo $i\text{-BuOCOCi/TEA}$ nebo PyBop, NMM; c. $PG^2 = PG^1$ (viz podmínky pro a); d. LiOH nebo NaOH MeOH nebo THF/ H_2O nebo dioxan; e. $i\text{-BuOCOCi/NMM}$ nebo $i\text{-BuOCOCi/TEA}$ nebo EDAC, pak NH_3 v dioxanu nebo Et_2O ; f. $POCl_3$, pyridin, imidazol nebo kyanurchlorid, DMF nebo TFAA, THF, pyridin.

25

Vysvětlivky k následujícímu schéma 2:

- 30 a. LiOH nebo NaOH v MeOH nebo v THF/ H_2O nebo v dioxanu; b. $i\text{-BuOCOCi/NMM}$ nebo $i\text{-BuOCOCi/TEA}$ nebo EDAC, pak NH_3 v dioxanu nebo Et_2O ; c. $PG^1 = \text{Boc}$, TFA nebo HCl; $PG^1 = \text{Cbz}$, $H_2/Pd/C$ nebo TMSI; $PG^1 = \text{Fmoc}$, Et_2NH ; d. EDAC, HOBT, DMF nebo $i\text{-BuOCOCi/TEA}$ nebo PyBop, NMM; e. $POCl_3$, pyridin, imidazol nebo kyanurchlorid, DMF.

Schéma 1

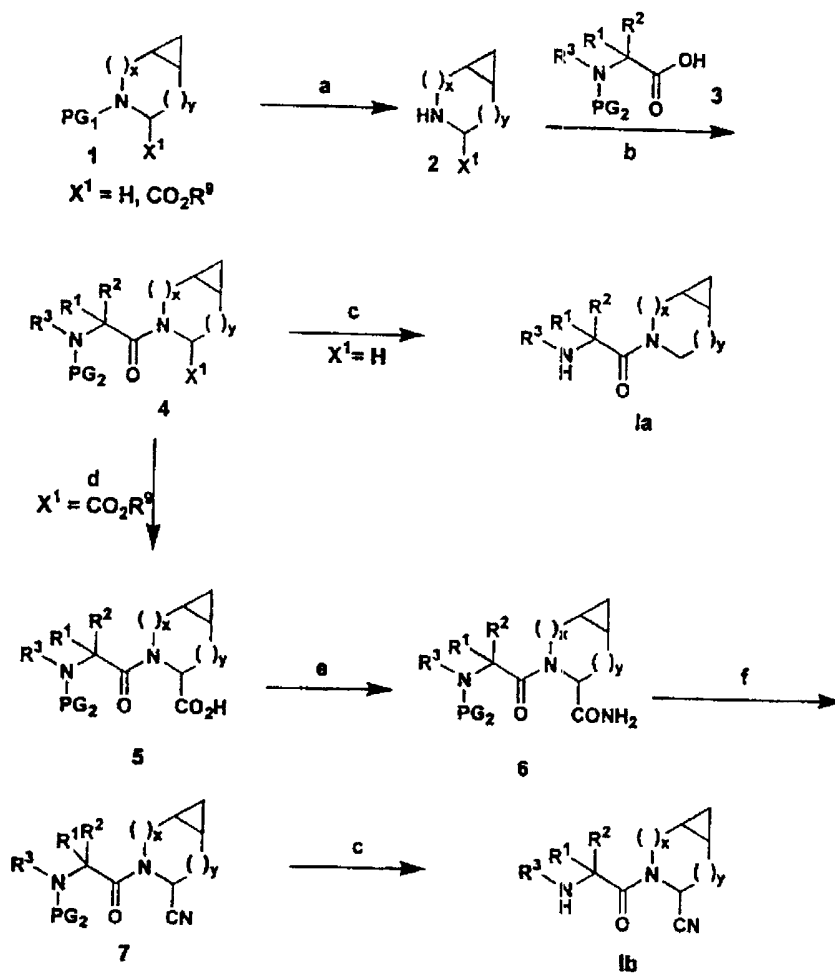
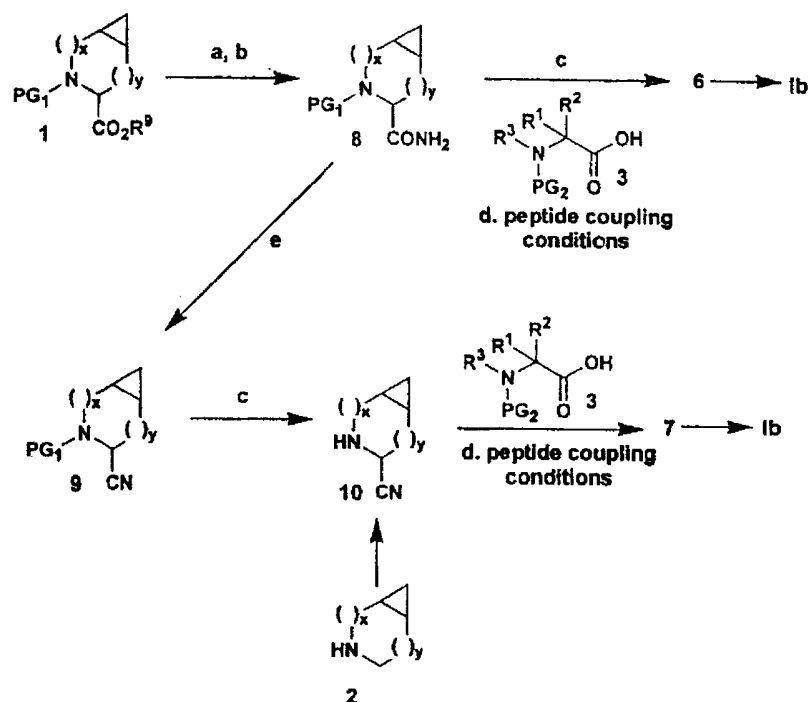
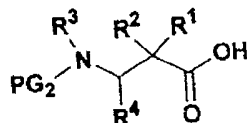


Schéma 2



Podobným způsobem se mohou kopulovat β -aminokyseliny jako

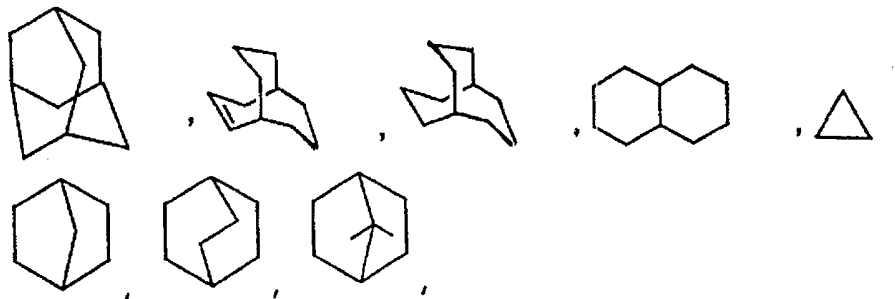


- se sloučeninou vzorce 2, volný amin vzorce 8 nebo 10 za získání odpovídajících amidů, které se mohou převádět na β -aminokyselinové deriváty sloučeniny vzorce IA nebo IB stejnými chemickými reakcemi.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „nižší alkyl“, „alkyl“ nebo „alk“, samotný nebo jako podíl větší skupiny, uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 10 atomů uhlíku a především 1 až 8 atomů uhlíku v normálním řetězci, jako jsou skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, *tert*-butylová, isobutylová, pentylová, hexylová, isohexylová, heptylová, 4,4-dimethylpentylová, oktylová, 2,2,4-trimethylpentylová, nonylová, decylová, undecylová, dodecylová a jejich různé rozvětvené řetězcové izomery a podobné skupiny, jakož také skupiny obsahující jeden až čtyři substituenty ze souboru zahrnujícího například atom fluoru, bromu, chloru a jodu, skupinu trifluormethylovou, alkylovou, alkoxykupinu, skupinu arylovou, aryloxykupinu, skupinu aryl(arylovou) nebo diarylovou, arylalkylovou, arylalkyloxykupinu, skupinu alkenylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, cykloalkylalkyloxykupinu, aminoskupinu, skupinu hydroxylovou, hydroxyalkylovou, acylovou, heteroarylovou, heteroaryloxykupinu, skupinu heteroarylalkylovou, heteroarylalkoxykupinu, skupinu aryloxyalkylovou, alkylthioskupinu, arylalkylthioskupinu, skupinu aryloxyarylovou, alkylamidokupinu, alkanoylaminokupinu, arylkarbonylaminokupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu thiolovou, halogenalkylovou, trihalogenalkylovou a alkylthioskupinu.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „cykloalkyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, nasycenou nebo částečně nenasycenou (obsahující jednu nebo dvě dvojné vazby) cyklickou uhlovodíkovou skupinu obsahující jeden až tři kruhy včetně skupiny monocykloalkylové, bicykloalkylové a tricykloalkylové, obsahující celkem 3 až 20 atomů uhlíku vytvářejících kruhy, s výhodou 3 až 10 atomů uhlíku vytvářejících kruhy a která může být kondenzována s jedním nebo se

dvěma aromatickými kruhy například s arylovou skupinou. Příkladně se jako cykloalkylová skupina uvádějí skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklodecylová a cyklododecylová, skupina cyklohexenylová, skupina vzorce



5

příčemž kterákoliv z těchto skupin je popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího například atom halogenu, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, hydroxy skupinu, skupinu arylovou, aryloxy skupinu, skupinu arylalkylovou, cykloalkylovou, hydroxyalkylovou, alkylamid skupinu, alkanoylamin skupinu, oxo skupinu, skupinu acylovou, arylkarbonylamin skupinu, aminoskupinu, nitro skupinu, kyanoskupinu, skupinu thiolovou, alkylthioskupinu a jakoukoliv skupinu, která je substituentem alkylové skupiny.

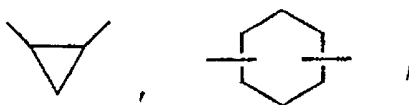
10

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „cykloalkenyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, cyklickou uhlovodíkovou skupinu obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, s výhodou 5 až 10 atomů uhlíku a jednu nebo dvě dvojné vazby. Příkladně se jako cykloalkenyllová skupina uvádějí skupina cyklopentenyllová, cyklohexenyllová, cykloheptenyllová, cyklooktenyllová, cyklohexadienyllová a cykloheptadienyllová skupina, přičemž kterákoliv z těchto skupin je popřípadě substituována substituenty definovanými v případě cykloalkylové skupiny.

15

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „cykloalkylen“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, cykloalkylovou skupinu, shora definovanou, mající volné vazby a tak představující spojovníkovou skupinu vzorce

20



25

která je popřípadě substituována stejnými skupinami jako shora definovaná cykloalkylová skupina.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „alkanoyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, alkylovou skupinu vázanou na karbonylovou skupinu.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „nižší alkenyl“ nebo alkenyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahující 2 až 20 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 12 atomů uhlíku a především 2 až 8 atomů uhlíku v normálním řetězci, který zahrnuje jednu až šest dvojných vazeb v normálním řetězci, jako jsou skupina vinylová, 2-propenyllová, 3-butenyllová, 2-butenyllová, 4-pentenyllová, 3-pentenyllová, 2-hexenyllová, 3-hexenyllová, 2-heptenyllová, 3-heptenyllová, 4-heptenyllová, 3-oktenyllová, 3-nonenyllová, 4-decenyllová, 3-undecenyllová, 4-dodecenyllová, 4,8,12-tetradekatrienyllová a podobné skupiny, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího zvláště atom halogenu, skupinu halogenalkylovou, alkylovou, alkoxy skupinu, skupinu alkenyllovou, alkynyllovou, arylovou, arylalkylovou, cykloalkylovou, aminoskupinu, skupinu hydroxylovou, heteroarylovou, cykloheteroalkylovou, alkanoylamin skupinu, alkylamid skupinu, arylkarbonylamin skupinu, nitro skupinu, kyanoskupinu, skupinu thiolovou, alkylthioskupinu a jakoukoliv skupinu, která je substituentem alkylové skupiny.

35

40

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „nižší alkynyl“ nebo „alkynyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahující 2 až 20 atomů uhlíku, s výhodou 2 až 12 atomů uhlíku a především 2 až 8 atomů uhlíku v normálním řetězci, který zahrnuje jednu trojnou vazbu v normálním řetězci jako jsou skupina
 5 2-propinylová, 3-butinylová, 2-butinylová, 4-pentylová, 3-pentylová, 2-hexinylová, 3-hexinylová, 2-heptylová, 3-heptylová, 4-heptylová, 3-oktinylová, 3-noninylová, 4-decinylová, 3-undecinylová, 4-dodecinylová a podobné skupiny, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího zvláště atom halogenu, skupinu halogenalkylovou, alkylovou, alkoxykupinu, skupinu alkenylovou, alkinyllovou, arylovou, ary-
 10 lalkylovou, cykloalkylovou, aminoskupinu, heteroarylovou, cykloheteroalkylovou, skupinu hydroxylovou, alkanoylaminoskupinu, alkylamidorskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu thiolovou, alkylthioskupinu a jakoukoliv skupinu, která je substituentem alkylové skupiny.

15 Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „arylalkenyl“ a „arylalkynyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, alkenylovou a alkinyllovou skupinu, shora definovanou, substituovanou arylovou skupinou.

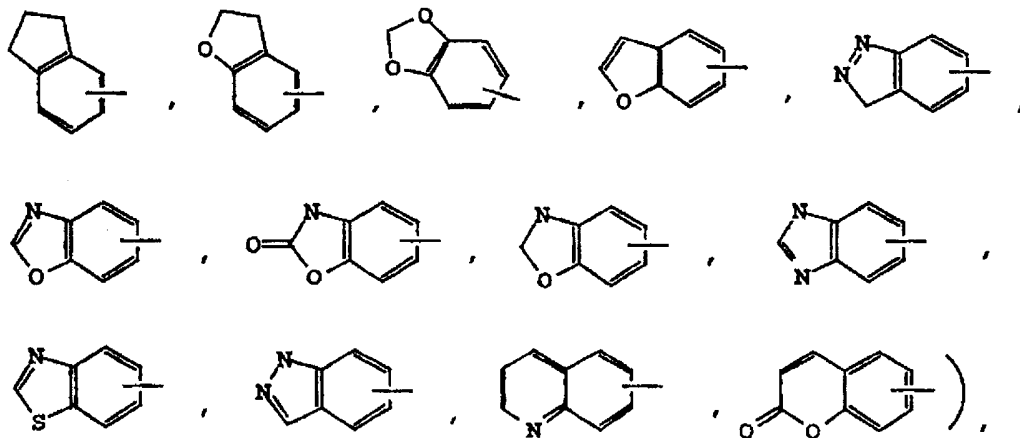
Pokud alkylové skupiny mají jednoduché vazby pro vázání s jinými skupinami na dvou různých atomech uhlíku, označují se jako „alkylenové“ skupiny a jsou popřípadě substituovány stejnými skupinami, jako jsou uvedeny pro alkylovou skupinu.

Pokud alkenylové skupiny, shora definované, a alkinyllové skupiny, shora definované, mají jednoduché vazby pro vázání s jinými skupinami na dvou různých atomech uhlíku, označují se jako
 25 „alkenylenové“ a „alkinylenové“ skupiny a jsou popřípadě substituovány stejnými skupinami, jako jsou uvedeny pro alkenylovou a pro alkinyllovou skupinu.

Výraz „halogen“, nebo „halo“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, znamená atom chloru, bromu, fluoru a jodu, jakož také trifluormethylovou skupinu, přičemž atom chloru a fluoru je
 30 výhodný.

Výrazem „kovový iont“ se míní ionty alkalického kovu, jako sodíku, draslíku nebo lithia a ionty kovu alkalické zeminy, jako hořčíku a vápníku avšak také ionty zinku a hliníku.

35 Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „aryl“ nebo „Aryl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, monocyklickou a bicyklickou aromatickou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku v kruhu (například skupinu fenylovou nebo naftylovou včetně 1-naftylové a 2-naftylové skupiny), která popřípadě zahrnuje jeden až tři přídatné kruhy nakondenzované na karbocyklický nebo heterocyklický kruh, jako jsou arylové, cykloalkylové, heteroarylové nebo cykloheteroalkylové
 40 kruhy například vzorce



a která je popřípadě substituována na dostupných atomech uhlíku jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, skupinu halogenalkylovou, alkylovou, alkoxykupinu, halogenalkoxykupinu, skupinu alkenylovou, trifluormethylovou, trifluor-methoxykupinu, skupinu alkinylovou, cykloalkylalkylovou, cykloheteroalkylovou, cyklohetero-alkylalkylovou, arylovou, heteroarylovou, arylalkylovou, aryloxykupinu, skupinu aryloxyalky-
 5 lovou, arylalkoxykupinu, arylthioskupinu, arylazoskupinu, skupinu heteroarylalkylovou, hetero-arylalkenylovou, heteroarylheteroarylovou, heteroaryloxykupinu, hydroxylovou skupinu, nitros-
 10 kupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, přičemž má aminoskupina jeden nebo dva substituenty (kterými jsou skupina alkylová, arylová nebo jakákoliv z jiných ary-
 lových sloučenin zmíněných v definici), skupinu thiolovou, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, heteroarylthioskupinu, skupinu arylthioalkylovou, alkoxyarylthioskupinu, skupinu alkylkarbony-
 15 lovou, arylkarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkoxykarbonylo-
 vovou, aminokarbonylovou, alkylkarbonyloxykupinu, arylkarbonyloxykupinu, alkylkarbonylami-
 noskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, skupinu arylsulfinylovou, arylsulfinylalkylovou, arylsul-
 fonylaminoskupinu, skupinu arylsulfonoaminokarbonylovou a jakékoliv substituenty alkylové
 skupiny shora definované.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „nižší alkoxy“, „alkoxy“, „aryloxy“ nebo „aralkoxy“,
 samotný nebo jako podíl jiné skupiny, jakoukoliv shora definovanou skupinu alkylovou, aralky-
 20 lovou nebo arylovou vázanou na atom kyslíku.

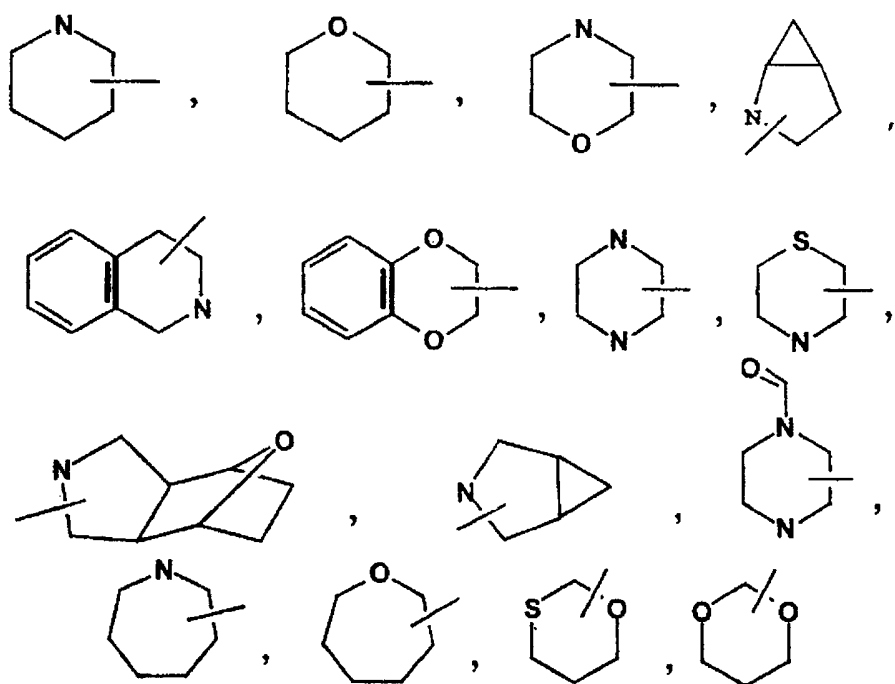
Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „substituovaná amino“, samotný nebo jako podíl jiné
 skupiny, aminoskupinu substituovanou jedním nebo dvěma stejnými nebo různými substituenty
 ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou, hetero-
 25 arylalkylovou, cykloheteroalkylovou, cykloheteroalkylalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkyl-
 alkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou nebo thioalkylovou. Tyto
 substituenty mohou být dále substituovány jakoukoliv R^1 skupinou nebo shora uvedenými substi-
 tuenty R^1 skupiny. Kromě toho substituenty aminoskupiny mohou spolu s atomem dusíku, na
 který jsou vázány, vytvářet skupinu 1-pyrrolidinylovou, 1-piperidinylovou, 1-azepinylovou, 4-
 30 morfolinylovou, 4-thiamorfolinylovou, 1-piperazinylovou, 4-alkyl-1-piperazinylovou, 4-aryl-
 alkyl-1-piperazinylovou, 4-diarylalkyl-1-piperazinylovou, 1-pyrrolidinylovou, 1-piperidinylo-
 vovou nebo 1-azepinylovou, které jsou popřípadě substituovány skupinou alkylovou, alkoxykupini-
 nou, alkylthioskupinou, atomem halogenu, skupinou trifluormethylovou nebo hydroxylovou sku-
 35 pinou.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „nižší alkylthio“, „alkylthio“, „arylthio“ nebo „aral-
 kylthio“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny jakoukoliv shora definovanou skupinu alkylovou,
 aralkylovou nebo arylovou vázanou na atom síry.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „nižší alkylamino“, „alkylamino“, „arylamino“ nebo
 „arylalkylamino“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, jakoukoliv shora definovanou skupinu
 40 alkylovou, arylalkylovou nebo arylovou vázanou na atom dusíku.

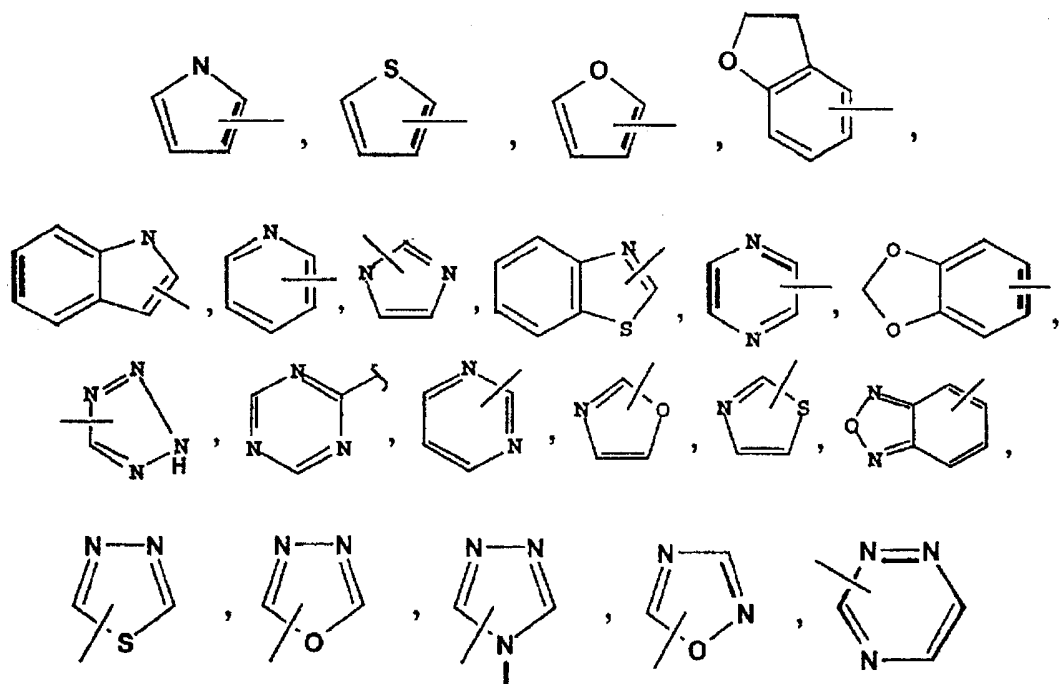
Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „acyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, shora
 45 definované, organickou skupinu vázanou na karbonylovou ($C=O$) skupinu. Příklady acylové sku-
 piny zahrnují jakékoliv skupinu R^1 vázanou na karbonylovou skupinu, jako jsou skupina alkanoy-
 lová, alkenoylová, aroylová, aralkanoylová, heteroaroylová, cykloalkanoylová, cykloheteroalka-
 noylová a podobné skupiny.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „cykloheteroalkyl“, samotný nebo jako podíl jiné sku-
 50 piny, pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný nasycený nebo částečně nenasycený kruh, který
 zahrnuje jeden nebo dva heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, váza-
 ný prostřednictvím atomu uhlíku nebo heteroatomu popřípadě prostřednictvím spojovníku (CH_2),
 (kde znamená r 1, 2 nebo 3), například skupinu vzorce



a podobné skupiny. Shora uvedené skupiny mohou mít jeden až čtyři substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, atom halogenu, oxoskupinu nebo jakýkoliv substituent alkylové skupiny. Kromě toho může být každý cykloheteroalkylový kruh kondenzován s cykloalkylovým, arylovým, heteroarylovým nebo cykloheteroalkylovým kruhem.

Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz „heteroaryl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, pětičlenný nebo šestičlenný aromatický kruh, který zahrnuje jeden dva, tři nebo čtyři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, přičemž jsou takové kruhy kondenzovány s arylovým, cykloalkylovým, heteroarylovým nebo cykloheteroalkylovým kruhem (například benzothiofenyl, indolyl) a zahrnuje možné N–oxidy. Heteroarylová skupina může mít jako jeden až čtyři substituenty jakýkoliv substituent alkylové skupiny. Jako příklady heteroarylové skupiny se uvádějí skupina vzorce



a podobné skupiny.

Výraz „cykloheteroalkylalkyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, znamená cykloheteroalkylalkylovou skupinu shora definovanou vázanou prostřednictvím atomu uhlíku nebo heteroatomu na $-(CH_2)_r-$ řetězec.

Výraz „heteroarylalkyl“ nebo „heteroarylalkenyl“, samotný nebo jako podíl jiné skupiny, znamená heteroaryllovou skupinu shora definovanou vázanou prostřednictvím atomu uhlíku nebo heteroatomu na řetězec $-(CH_2)_r-$, alkylenový nebo alkenylenový řetězec, shora definovaný.

Výraz „polyhalogenalkyl“ znamená alkylovou skupinu, shora definovanou, která jako substituenty obsahuje 2 až 9, s výhodou 2 až 5 atomů halogenu, například atomů fluoru nebo chloru, především fluoru, jako jsou skupiny CF_3CH_2 , CF_3 nebo $CF_3CF_2CH_2$.

Výraz „polyhalogenalkoxy“ znamená alkoxy skupinu, nebo alkyloxy skupinu, shora definovanou, která jako substituenty obsahuje 2 až 9, s výhodou 2 až 5 atomů halogenu, například atomů fluoru nebo chloru, především fluoru, jako jsou skupiny CF_3CH_2O , CF_3O nebo $CF_3CF_2CH_2O$.

Vynález zahrnuje všechny stereoizomery sloučenin obecného vzorce I buď ve směsích nebo v čisté nebo v podstatě čisté formě. Sloučeniny podle vynálezu mohou mít asymetrická centra na každém atomu uhlíku, včetně každého substituentu „R“. Sloučeniny obecného vzorce I mohou proto být ve formě enantiomerní nebo diastereomerní nebo ve formě směsi těchto forem. Způsob přípravy může využívat racemátů, enantiomerů nebo diastereomerů jakožto výchozích látek. Jestliže se připraví diastereomerní nebo enantiomerní produkty, mohou se rozdělovat o sobě známými způsoby, například chromatograficky nebo frakcionovanou krystalizací.

Sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě mohou používat spolu s jedním nebo s několika anti-diabetickými činidly a/nebo s jedním nebo s několika jinými typy terapeutických činidel, která se podávají orálně v téže dávkovací formě nebo v oddělených orálních formách nebo injekčně.

Jakožto jiné typy antidiabetických činidel, která se popřípadě mohou používat spolu s DP4 inhibitorem obecného vzorce I, se uvádějí jedno, dvě, tři nebo několik antidiabetických činidel nebo antihyperglykemických činidel ze souboru zahrnujícího inzulinové sekretagogy nebo senzitizery a jiná antidiabetická činidla, jejichž mechanismus působení je s výhodou odlišný od inhibice DP4, například biguanidy, sulfonylmočoviny, inhibitory glukózidázy, PPAR gama agonisty, jako thiazolidindiony, SGLT2 inhibitory, PPAR alfa/gama duální agonisty, inhibitory $\alpha P2$, inhibitory glykogenfosforylázy, inhibitory pokročilých glykosylačních koncových (AGE) produktů a/nebo meglitinidy, jakož také inzulin a/nebo glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) nebo jejich mimetika.

Zdá se, že použitím sloučenin obecného vzorce I spolu s jedním, se dvěma, se třemi nebo s několika jinými antidiabetickými činidly se dosahuje větších antihyperglykemických výsledků, než je možné s každým z těchto léčiv samotným a že se tak dosahuje většího než kombinovaného aditivního antihyperglykemického účinku dosahovaného těmito léčivy.

Jiným antidiabetickým činidlem může být orální antihyperglykemické činidlo s výhodou biguanid, například metformin nebo fenformin nebo jeho soli, s výhodou metforminhydrochlorid.

Pokud je dalším antidiabetickým činidlem biguanid, mohou se sloučeniny obecného vzorce I používat ve hmotnostním poměru k biguanidu přibližně 0,01 : 1 až přibližně 100 : 1, s výhodou přibližně 0,1 : 1 až přibližně 5 : 1.

Jiným vhodným dalším antidiabetickým činidlem může být také s výhodou sulfonylmočovina, například glyburid (známý také jako glibenclamid), glimepirid (popsaný v americkém patentovém spise US 4 379785), glipizid, gliclazid nebo chlorpropamid, další známé sulfonylmočoviny

nebo jiná antihyperglykemická činidla, která působí na ATP–závislé kanálky β –buněk, přičemž se dává přednost glyburidu a glipizidu, které se mohou podávat v téže nebo v oddělené orální dávkovací formě.

- 5 Sloučeniny obecného vzorce I se používají ve hmotnostním poměru ke sulfonylmočovině přibližně 0,01 : 1 až přibližně 100 : 1, s výhodou přibližně 0,05 : 1 až přibližně 5 : 1.

Orálními antidiabetickými činidly mohou být také inhibitory glukózydáz, jako je acarboza (popsaná v americkém patentovém spise US 4 904769) nebo miglitol (popsaný v americkém patentovém spise US 4 639436), který se mohou podávat, v téže nebo v oddělené orální dávkovací formě.

Sloučeniny obecného vzorce I se používají ve hmotnostním poměru ke glukózydázovému inhibitoru přibližně 0,01 : 1 až přibližně 100 : 1, s výhodou přibližně 0,2 : 1 až přibližně 50 : 1.

15 Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat spolu s PPAR gama agonistou, jako je thiazolidindionové orální antidiabetické činidlo, nebo s jinými inzulinovými sensitizery (které mají inzulinové senzitivizační působení u NIDDM pacientů), jako je troglitazon (Warner–Lambertův Rezulin[®], americký patentový spis US 4 572912), rosiglitazon (SKB), pioglitazon (Takeda),
20 MCC–555 společnosti Mitsubishi (americký patentový spis US 5 594016, GL–262570 společnosti Glaxo–Wellcome, englitazon (CP–68722, Pfizer) nebo darglitazon (CP–86325, Pfizer), isaglitazon (MIT/J&J), JTT–501 (JPNT/P&U), L–895645 (Merck), R–119702 (Sankyo/WL), NN–2344 (Dr. Reddy/NN) nebo YM–440 (Yamanouchi), s výhodou rosiglitazon a pioglitazon.

25 Sloučeniny obecného vzorce I se používají ve hmotnostním poměru ke thiazolidindionu přibližně 0,01 : 1 až přibližně 100 : 1, s výhodou přibližně 0,1 : 1 až přibližně 10 : 1.

Sulfonylmočovina a thiazolidindion ve množství menším než 150 mg jakožto orální antidiabetické činidlo se může začleňovat do jedné tablety se sloučeninou obecného vzorce I.

30 Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat spolu s antihyperglykemickým činidlem, jako jsou inzulin nebo glukagonu podobný peptid–1 (GLP–1) jako GLP–1 (1–36) amid, GLP–1 (7–36) amid, GLP–1 (7–37) amid, (americký patentový spis US 5 614492, Habener), jakož také GLP–1 imitace, jako je AC2993 nebo Exendin–4 (Amylin) a LY–315902 nebo LY–307167
35 (Lilly), které se mohou podávat injekčně, intranasálně nebo transdermálním nebo bukalním zařízením.

Případný metformin, sulfonylmočovina jako glyburid, glymepýrid, glypyrid, glipizid, chlorpropamid a gliclazid a glukózydázové inhibitory acarboza nebo miglitol nebo inzulin (injektovatelný, podávaný pulmonárně, bukalně nebo orálně) se mohou používat v prostředcích shora
40 popsaných ve množství a v dávkách podle publikace Physician's Desk Reference (PDR).

Případný metformin nebo jeho sůl se mohou používat ve množství přibližně 500 až přibližně 2000 mg na den, které se může podávat najednou nebo v rozdělených dávkách jednou až čtyřikrát
45 za den.

Případný thiazolidindion, antidiabetické činidlo, se může používat ve množství přibližně 0,01 až přibližně 2000 mg na den, které se může podávat najednou nebo v rozdělených dávkách jednou až čtyřikrát za den.

50 Případný inzulin se může podávat ve farmaceutických prostředcích ve množství a v dávkách podle publikace Physician's Desk Reference.

Případné GLP-1 peptidy se mohou podávat v orálních bukalních prostředcích, nasálně jako inhalační sprej nebo parenterálně, jak se popisuje v amerických patentových spisech US 5 346701 (TheraTech), 5 614492 a 5 631224.

5 Jakožto jiná antidiabetická činidla se uvádějí PPAR alfa/gama duálový agonist, jako jsou například AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck),
jakož také antidiabetická činidla, která popsal Murakami a kol. („A Novel Insulin Sensitizer Acts
As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alfa) a PPAR
gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker
10 Fatty Rats“, [Nový inzulinový sensitizér působí jako koligand pro perosisom proliferaci aktivovaný
receptor alfa (PPAR alfa) a PPAR gama. Vliv na PPAR alfa aktivaci na abnormální lipidový
metabolismus v játrech krys Zucker Fatty Rats] Diabetes 47, str. 1841 až 1847, 1998)
a v americké přihlášce vynálezu US 09/664598, podané 18. září 2000 (číslo zástupcovo
LA29NP), v uvedených dávkách, přičemž sloučeniny, označované jako výhodné, jsou výhodnými
15 mi i pro účely tohoto vynálezu.

Jakožto jiné diabetické činidlo se uvádí inhibitor SGLT2 (americká přihláška vynálezu
US 09/679,027, podaná 4. října 2000) (číslo zástupcovo LA49NP), používaný v dávkách
v přihlášce vynálezu uvedených, přičemž sloučeniny, označované jako výhodné, jsou výhodnými
20 i pro účely tohoto vynálezu.

Jakožto jiné antidiabetické činidlo, které se může používat v kombinaci s DP-4 inhibitorem
obecného vzorce I, se uvádí aP2 inhibitor popsaný například v americké přihlášce vynálezu
US 09/391,053, podané 7. září 1999 a v americké přihlášce vynálezu US 09/519,079 podané
25 6. března 2000 (číslo zástupcovo LA27MP), v uvedených dávkách, přičemž sloučeniny, označované
jako výhodné, jsou výhodnými i pro účely tohoto vynálezu.

Jakožto jiné antidiabetické činidlo, použitelné popřípadě spolu s DP-4 inhibitorem podle vynálezu,
se může používat inhibitor glykogenfosforylázy (světový patentový spis WO 96/39384, WO
30 96/39385, evropský patentový spis EP 978279, světový patentový spis WO 2000/47206, WO
99/43663, americký patentový spis US 5 952322 a 5 998463, světový patentový spis
WO 99/26659 a evropský patentový spis EP 1041068.

Meglitinidem, kterého se popřípadě používá spolu se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu,
35 může být repaglinid, nateglinid (Novartis) nebo KAD1229 (PF/Kissei), přičemž výhodným
je repaglinid.

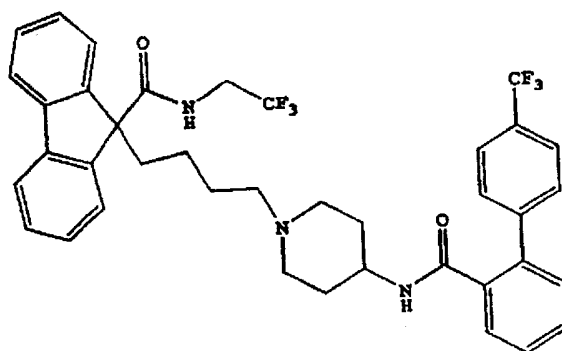
Inhibitor DP-4 obecného vzorce I se může používat ve hmotnostním poměru k meglitinidu,
PPAR gama agonistu, PPAR alfa/gama duálnímu agonistu, inhibitoru SGLT2, aP2 inhibitoru
40 nebo inhibitoru glykogenfosforylázy přibližně 0,01 : 1 až přibližně 100 : 1, s výhodou přibližně
0,1 : 1 až přibližně 10 : 1.

Hypolipidemické činidlo nebo hladinu lipidu snižující činidlo, které se může popřípadě používat
spolu se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu, může zahrnovat jeden, dva, tři nebo
45 několik MTP inhibitorů, HMG CoA reduktázové inhibitory, skvalen syntetázové inhibitory, deriváty
fibrové kyseliny, ACAT inhibitory, lipoxygenázové inhibitory, inhibitory cholesterolové
absorpce, inhibitory ileálního kotransporteru Na⁺/kyselina žlučová, nadregulátory LDL recepto-
rové aktivity, inhibitory ATP citrátové lyázy, inhibitory proteinu transferu cholesterolu, sekvestranty
kyseliny žlučové a/nebo kyseliny nikotinové a jejich deriváty.

MTP inhibitory, používané podle vynálezu, zahrnují MTP inhibitory popsané v amerických pa-
tentových spisech US 5 595872, US 5 739135, US 5 712279, US 5 760246, US 5 827875,
US 5 885983, v americké přihlášce vynálezu 09/175180, podané 20. října, 1998, nyní americký
patentový spis US 5 962440, přičemž sloučeniny, označované jako výhodné, jsou výhodnými
55 i pro účely tohoto vynálezu.

Jakožto nejvýhodnější MTP inhibitory, použitelné podle vynálezu, se uvádějí inhibitory podle amerických patentových spisů US 5 739135, US 5 712279 a US 5760246, jakož také implitapid (Bayer).

- 5 Jakožto nejvýhodnější MTP inhibitor se uvádí 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzoyl]-amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-9H-fluoren-9-karboxamid vzorce



- Hypolipidemickým činidlem může být HMG CoA reduktázový inhibitor, který zahrnuje, ovšem bez záměru na jakémkoliv omezení, mevastatin a příbuzné sloučeniny, popsané v americkém patentovém spise US 3 983140, lovastatin (mevinolin) a příbuzné sloučeniny, popsané v americkém patentovém spise US 4 231938, pravastatin a příbuzné sloučeniny, popsané v americkém patentovém spise US 4 346227, simvastatin a příbuzné sloučeniny, popsané v americkém patentovém spise US 4 448784 a US 4 450171. Jakožto jiné HMG CoA reduktázové inhibitory, použitelné podle vynálezu, se uvádějí, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, fluvastatin popsaný v americkém patentovém spise US 5 354772, cerivastatin popsaný v americkém patentovém spise US 5 006530 a US 5 177080, atorvastatin popsaný v americkém patentovém spise US 4 681893, US 5 273995, US 5 385929 a US 5 686104, atavastatin (nisvastatin NK-104 společnosti Nissan/Sankyo) popsaný v americkém patentovém spise US 5 011930, visastatin společnosti Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) popsaný v americkém patentovém spise US 5 260440.

- Jakožto skvalenové syntetázové inhibitory, vhodné pro účely vynálezu, se uvádějí avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, α -fosfonosulfonáty popsané v americkém patentovém spise US 5 712396, dále podle Billera a kol. (J. Med. Chem. 31, 10, str. 1869 až 1871, 1988) včetně isoprenoidu (fosfynylmethyl)fosfonáty, jakož také jiné skvalenové syntetázové inhibitory popsané například v americkém patentovém spise US 4 871721 a US 4 924024 a které popsal Biller S. A., Neuenschwander K., Ponpipom M. M. a Poulter C. D. (Current Pharmaceutical Design, 2, str. 1 až 40, 1996).

- Jakožto ještě další skvalenové syntetázové inhibitory, vhodné pro účely vynálezu, se uvádějí terpenoidpyrofosfáty (P. Ortiz de Montellano a kol., J. Med. Chem. 20, str. 243 až 249, 1977), farnesyldifosfátový analog A a proskvalenpyrofosfátové (PSQ-PP) analogy (Corey a Volante, J. Am. Chem. Soc. 98, str. 1291 až 1293, 1976), fosfynylfosfonáty (McClard R. W. a kol., J.A.C.S. 109, str. 5544, 1987) a cyklopropany (Capson T. L., PhD dissertation, červen 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, str. 16, 17, 40 až 43, 48 až 51, Summary).

- Jakožto další hypolipidemická činidla, vhodná podle vynálezu, se uvádějí, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, deriváty fibrové kyseliny, jako jsou fenofibrát, gemfibrozil, clofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, clinofibrát, a podobné sloučeniny, probucol a podobné sloučeniny popsané v americkém patentovém spise US 3 674836, přičemž jsou výhodnými probucol a gemfibrozil, sekvestranty žlučové kyseliny jako jsou cholestyramin, colestipol a DEAE-Sephadex (Secholex[®], Policexid[®]), jakož také lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (N-substituovaný ethanolaminový derivát) imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylfosforylcholin

(SPC, Roche), aminocyklodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivát azulenu), melinamid (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 a CL-283,546 (disubstituované močovinné deriváty), nikotinová kyselina, acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylová kyselina, aspirin, poly(diallylmethylamin)ové deriváty popsané v americkém patentovém spise US 4 759923, kvarterní amin poly(diallyldimethylamoniumchlorid) a ioneny popsané v americkém patentovém spise US 4 027009 a další známá činidla snižující hladinu cholesterolu v krvi.

Jakožto další hypolipidemická činidla, vhodná podle vynálezu, se uvádějí ACAT inhibitor (Drugs of the Future 24, str. 9 až 15, 1999) (Avasimibe); „The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamster“ [Inhibitor ACAT, CI-1011 je účinný pro prevenci a regresi aortové tukové oblasti křečka], Nicolosi a kol., Atherosclerosis (Shannon, Irel) 137(1), str. 77 až 85, 1998; „The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein“, [Farmakologický profil FCE 27677: nový ACAT inhibitor s mocnou hypolipidemickou aktivitou zprostředkovanou selektivním potlačováním hepatické sekrece APoB100–obsahujícího lipoproteinu] Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. 16(1), str. 16 až 30, 1998; „RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl–diphenylimidazole ACAT inhibitor“, [RP 73163: biologicky dostupný alkylsulfanyldifenylimidazolový ACAT inhibitor] Smith C. a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), str. 47 až 50, 1996; „ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti–atherosclerotic activities in experimental animals“, [ACAT inhibitory: fyziologické mechanizmy pro hypolipidemické a antiaterosklerotické aktivity u experimentálních zvířat] Krause a kol., Vydavatelé: Ruffolo Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways str. 173 až 198, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla. 1995; „ACAT inhibitors: potential anti–atherosclerotic agents“ [ACAT inhibitory: potenciální antiaterosklerotická činidla] Sliskovic a kol., Curr. Med. Chem. 1(3), str. 204 až 225, 1994; „Inhibitors of acyl–CoA: cholesterol O–acyl transferase (ACAT as hypocholesterolemic agents. 6. The first water–soluble ACAT inhibitor with lipid–regulating activity. Inhibitors of acyl–CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of series of substituted N–phenyl–N'–(1–phenylcyclopentyl)methyl] ureas with enhanced hypocholesterolemic activity“, [Inhibitory acyl–CoA: cholesterol O–acyl transferáza (ACAT jako hypocholesterolemická činidla. 6. První ve vodě rozpustný ACAT inhibitor s lipid regulující aktivitou. Inhibitory acyl–CoA: cholesterolová acyltransferáza (ACAT). 7. Vývoj řady substituovaných N–N'–[(1–fenylcyclopentyl)methyl]močovinn s podpořenou hypocholesterolemickou aktivitou] Stout a kol., Chemtracts: Org. Chem. 8(6), str. 359 až 362 nebo TS-962, 1995 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

Hypolipidemická činidla mohou být nadregulátory LD2 receptorové aktivity jako MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) a LY295427 (Eli Lilly).

Hypolipidemickými činidly mohou být inhibitor absorpce cholesterolu s výhodou SCH48461 společnosti Schering–Plough, jakož také sloučeniny popsané v literatuře (Atherosclerosis 115, str. 45 až 63, 1995; J. Med. Chem. 41, str. 973, 1998).

Hypolipidemickým činidlem může být ileální inhibitor kotransporteru Na⁺/žlučové kyseliny (Drugs of the Future 24, str. 425 až 430, 1999).

Modulátorem lipidů může být inhibitor proteinu transferu cholesterylesteru, (CETP) jako CP 529,414 (společnosti Pfizer, světový patentový spis WO/0038722 a evropský patentový spis číslo EP 818448), SC-744 a SC-795 (společnosti Pharmacia).

Spolu se sloučeninami podle vynálezu se může používat také inhibitor ATP citrátové lyázy (například americký patentový spis US 5 447954).

Výhodnými hypolipidemickými činidly jsou pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, atavastatin a ZD-4522.

Množství a dávky takových sloučenin se řídí předpisy Physician's Desk Reference a/nebo jsou uvedena ve shora uvedených patentových spisech.

5 Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat ve hmotnostním poměru k hypolipidemickému činidlu (případně obsaženému) přibližně 500 : 1 až přibližně 1 : 500, s výhodou přibližně 100 : 1 až přibližně 1 : 100.

10 Podávaná dávka se musí pečlivě nastavovat se zřetelem na věk, hmotnost a stav pacienta, jakož také se zřetelem na cestu podávání, na dávkovací formu a režim a na žádoucí dosahovaný výsledek.

Dávkování a prostředky pro hypolipidemická činidla jsou objasněny ve shora uvedených patentových spisech a přihláškách vynálezu.

15 Dávkování a prostředky pro jiné hypolipidemické činidlo, případně použité, se uvádí v posledním vydání Physician's Desk Reference.

20 V případě orálního podávání se dosahuje uspokojivých výsledků při použití MTP inhibitoru v množství přibližně 0,01 mg/kg až přibližně 500 mg a s výhodou přibližně 0,1 mg až přibližně 100 mg, podávaném jednou až čtyřikrát denně.

25 Výhodná orální dávkovací forma, například tableta nebo kapsle, obsahuje MTP inhibitor v množství přibližně 1 mg až 500 mg a s výhodou přibližně 2 mg až přibližně 400 mg a především 5 mg až přibližně 250 mg podávaném jednou až čtyřikrát denně.

30 V případě orálního podávání se dosahuje uspokojivých výsledků při použití HMG CoA reduktázového inhibitoru, jako je například pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin nebo cerivastatin, v dávkách udávaných Physician's Desk Reference, například v množství přibližně 1 mg až přibližně 2000 mg a s výhodou přibližně 4 mg až přibližně 200 mg.

Skvalen syntetázový inhibitor se může používat v dávkách v množství přibližně 10 mg až přibližně 2000 mg a s výhodou přibližně 25 mg až přibližně 200 mg.

35 Výhodná orální dávkovací forma, například tableta nebo kapsle, obsahuje HMG CoA inhibitor reduktázy v množství přibližně 0,1 mg až přibližně 100 mg a s výhodou přibližně 5 mg až přibližně 80 mg a především 10 mg až přibližně 40 mg.

40 Výhodná orální dávkovací forma, například tableta nebo kapsle, obsahuje skvalen syntetázový inhibitor v množství přibližně 10 mg až přibližně 500 mg a s výhodou přibližně 25 mg až přibližně 200 mg.

45 Jiným hypolipidemickým činidlem může být také lipoxygenázový inhibitor včetně 15-lipoxygenázy (15-LO) inhibitoru, jako jsou deriváty benzimidazolu (světový patentový spis WO 97/12615), 15-LO inhibitoru (světový patentový spis WO 97/12613), isothiazolonů (světový patentový spis WO 96/38144) a 15-LO inhibitorů (Sendobry a kol., „Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties“ [Zeslabení dietou navozené aterosklerózy králíkům vysoce selektivním 15-lipogenázovým inhibitorem postrádajícím výrazné antioxidační vlastnosti], Brit. J. Pharmacology 120, str. 1199 až 1206, 1997; a Cornicelli a kol., „15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease“ [15-Lipoxygenáza a její inhibice: Nový terapeutický cíl pro vaskulární nemoc], Current Pharmaceutical Design, 5, str. 11 až 20, 1999).

55 Sloučeniny obecného vzorce I a hypolipidemické činidlo se mohou používat společně v téže orální dávkovací formě nebo v oddělených dávkovacích formách podávaných současně.

Shora popsané kompozice se mohou podávat ve shora popsaných dávkovacích formách v jedné nebo v rozdělených dávkách jednou až čtyřikrát za den. Doporučuje se začínat s nízkou dávkou kompozice a postupně ji zvyšovat.

- 5 Výhodnými hypolipidemickými činidly jsou pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin nebo cerivastatin.

Jiným typem terapeutického činidla, která se popřípadě může používat se DP-4 inhibitorem obecného vzorce I může být jeden, dva, tři nebo několik činidel proti obezitě, včetně beta 3 adrenergického agonistu, inhibitoru lipázy, inhibitoru reabsorpce serotoninu (a dopaminu), thyroidové receptorové beta drogy a/nebo anorektického činidla a/nebo nadregulátora oxidace mastné kyseliny.

15 Jakožto beta 3 adrenergický agonist, kterého se může popřípadě používat v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I, může být AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) nebo CP-331648 (Pfizer) nebo další beta 3 agonisty (americké patentové spisy US 5 541 204, US 5 770 615, US 5 491 134, US 5 776 983 a US 5 488 064, přičemž AJ9677, L750355 a CP331648 jsou výhodné.

20 Lipázovým inhibitorem, kterého se může popřípadě používat v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I, může být orlistat nebo ATL-962 (Alizyme), přičemž orlistat je výhodný.

Inhibitor reabsorpce serotoninu (a dopaminu), kterého se může popřípadě používat v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I, může být sibutramin, topiramát (Johnson & Johnson) nebo axokin (Regeneron), přičemž sibutramin a topiramát jsou výhodné.

30 Thyroidová receptorová beta sloučenina, které se může popřípadě používat v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I, může být thyroidový receptorový ligand (světový patentový spis WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) a britská přihláška vynálezu 98/284425 (KaroBio)), přičemž sloučenina podle přihlášky vynálezu KaroBio je výhodná.

Anorektickým činidlem, které se může popřípadě používat v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I, může být dexamfetalin, fentermin, fenylpropanolamin nebo mazindol, přičemž dexamfetamin je výhodný.

35 Jakožto nadregulátor oxidace mastné kyseliny se popřípadě může používat se sloučeninou obecného vzorce I famoxin (Genset).

40 Různé sloučeniny proti obezitě, shora popsané, se mohou používat v téže dávkovací formě se sloučeninou obecného vzorce I nebo v různých dávkovacích formách, přičemž je dávkovací režim obecně znám nebo se řídí PDR.

45 Jakožto činidla proti neplodnosti, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitorem DP-4 podle vynálezu, se uvádějí jedno, dvě nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího clomifencitrát (Clomid[®], Aventis), bromocriptinmesylát (Parlodel[®], Novartis), analogy LHRH, Lupron (Tap Pharm.), danazol, Danocrin (Sanofi), progestogeny nebo glukokortikoidy, kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

50 Jakožto činidla pro ošetřování polycystického ovariálního syndromu, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitorem DP-4 podle vynálezu, se uvádějí jedno, dvě nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího gonadotropin uvolňující hormon (GnRH), leuprolid (Lupron[®]), Clomid[®], Parlodel[®], orální antikoncepční prostředky nebo senzitizery inzulínu, jako jsou PPAR agonisty nebo jiné běžné prostředky pro takové účely, kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

55

Jakožto činidla pro ošetřování poruch růstu a chatrného zdraví, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí jedno, dvě nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího růstový hormon, nebo sekretagog růstového hormonu, jako je MK-677 (Merck), CP-424,391 (Pfizer) a sloučeniny popsané v americké přihlášce vynálezu US 09/506749, podané 18. února 2000 (zástupcově číslo LA26), jakož také selektivní androgenové receptorové modulátory (SARM), kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

Jakožto činidla pro ošetřování artritidy, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí jedno, dvě nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího aspirin, indomethacin, ibuprofen, diclofenacnatrium, naproxen, nabumeton (Relafen[®], SmithKline Beecham), tolmetinnatrium (Tolectin[®], Ortho-McNeil), piroxicam (Feldene[®], Pfizer), ketorolactromethamin (Toradol[®], Roche), celecoxib (Celebrex[®], Searle), rofexocib (Vioxx[®], Merck) a podobné prostředky pro takové účely, kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

Jakožto činidla pro prevenci odmítání štěpů při transplantacích, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí cyklosporin, Sandimmune (Novartis), azathioprine, Immuran (Faro) nebo methotrexát, kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

Jakožto činidla pro ošetřování autoimunních nemocí, jako jsou rozptýlená skleróza a imuno-modulační nemoci jako lupus erythematosus a lupénka, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí například azathioprin, Immuran, cyklofosfamid, NSAIDS jako ibuprofen, inhibitory cox 2 jako viox a Celebrex, glukokortikoidy a hydroxychlorchin, kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

Jakožto činidla pro ošetřování AIDS, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí inhibitor nenukleosidové reverzní transkriptázy, inhibitor nukleosidové reverzní transkriptázy, inhibitor proteázy a/nebo AIDS adjunkt antiinfekční a jeden, dva nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího dronabinol (Marinol[®], Roxane Labs), didanosin (Videx[®], Bristol-Myers Squibb), megestrolacetát (Megace[®], Bristol-Myers Squibb), stavudin (Zerit[®], Bristol-Myers Squibb), delavirdinmesylát (Rescriptor[®], Pharmacia), lamivudin/zidovudin (Combivir[™], Glaxo), lamivudin (Epivir[™], Glaxo), zalcitabin (Hivid[®], Roche), zidovudin (Retrovir[®], Glaxo), indinavirsulfát (Crixivan[®], Merck), sakvinavir (Fortovase[™], Roche), sakvinovirmesylát (Invirase[®], Roche), ritonavir (Norvir[®], Abbott), nelfinavir (Viracept[®], Agouron). Prostředky proti AIDS se mohou používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

Jakožto činidla pro ošetřování zánětlivé nemoci nebo zánětlivého syndromu střev, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí jedno, dvě nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího suflasalazin, salicyláty, mesalamin (Asacol[®], P&G; nebo Zelmec[®], Bristol-Myers Squibb), kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR nebo podle zvyklostí známých v oboru.

Jakožto činidla pro ošetřování osteoporózy, kterých se může popřípadě používat spolu s inhibitory DP-4 podle vynálezu, se uvádějí jedno, dvě nebo několik prostředků ze souboru zahrnujícího alendronátnatrium (Fosamax[®], Merck), tiludronát (Skelid[®], Sanofi), etidronátdinatrium (Didronel[®], P&G), raloxifenhydrochlorid (Evista[®], Lilly), kterých se může používat ve množstvích specifikovaných v PDR.

Pro ošetřování diabetu nebo příbuzných nemocí se používá farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě alespoň jedno další antidiabetické činidlo a/nebo alespoň jedno další terapeutické činidlo spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Farmaceutický prostředek se může formulovat za použití o sobě známých pevných nebo kapalných nosičů nebo ředidel a farmaceutických přísad typu voleného podle způsobu žádaného podá-

vání. Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat savcům včetně například lidí, opic a psů, orální cestou například ve formě, tablet, kapslí, granulí nebo prášků, nebo se mohou podávat parenterální cestou ve formě injektovatelných prostředků. Dávka pro dospělé jedince je s výhodou 10 až 1000 mg sloučeniny obecného vzorce I za den, přičemž se tato dávka může podávat, najednou nebo v rozdělených dávkách jednou až čtyřikrát za den.

Typická kapsle pro orální podání obsahuje sloučeninu obecného vzorce I (250 mg), laktózu (75 mg) a stearat hořečnatý (15 mg). Směs se vede sítem o velikosti ok 250 μm (60 mesh) a vnáší se do želatinových kapslí číslo 1.

Typický injektovatelný prostředek se vyrábí asepticky vnesením 250 mg sloučeniny obecného vzorce I do lékovky, aseptickým vymrazovacím sušením a uzavřením. Pro použití se obsah lékovky smísí se 2 ml fyziologické solanky pro vytvoření injektovatelného prostředku.

Inhibiční aktivita DP-4 podle vynálezu se může stanovit níže uvedeným testovacím systémem in vitro za měření potenciace inhibice inhibitoru DP-4. Inhibiční konstanta (hodnoty K_i) inhibitorů DP-4 podle vynálezu se může stanovit níže popsáním způsobem.

Čištění vepřové dipeptidylpeptidázy IV

Vepřový enzym se čistí, jak níže popsáno (1) za užití některých obměn. Získají se ledviny od 15 až 20 zvířat, kortex se odrízne a ledviny se zmrazí na -80°C . Zmrazená tkáň (2000 až 2500 g) se homogenizuje ve 12 l 0,25 M sacharózy v mísiči Waring. Homogenizát se ponechá na teplotě 37°C po dobu 18 hodin k usnadnění oddělení DP-4 z buněčných membrán. Po odstěpení se homogenizát čerá odstředováním při 7000 x g po dobu 20 minut při teplotě 4°C a supernatant se shromáždí. Přidá se pevný síran amonný až do 60% nasycení, sraženina se oddělí odstředováním při 10000 x g a vyhodí se. Přidá se další síran amonný do supernatantu do 80% nasycení, 80% peleta se shromáždí a rozpustí se ve 20 mM dinatriumfosfátu při hodnotě pH 7,4.

Po dialýze proti 20 mM dinatriumfosfátu při hodnotě pH 7,4 se produkt čerá odstředováním při 10 000 x g. Čeráný produkt se nanese na 300 ml ConA Sepharosu, která je vyvážena v témže pufru. Po promytí pufrém do konstantní hodnoty A_{280} , se sloupec eluuje za použití 5% (hmotnost/objem) methyl- α D-mannopyranosidu. Shromáždí se aktivní frakce, zkoncentrují se a dialyzují se proti 5 mM octanu sodného při hodnotě pH 5,0. Dialyzovaný materiál se nechává protékat sloupcem 100 ml Pharmacia Resource S v témže pufru. Proteklý materiál se shromáždí a obsahuje většinu enzymové aktivity. Aktivní materiál se opět zkoncentruje a dialyzuje se do 20 mM dinatriumfosfátu při hodnotě pH 7,4. Zkoncentrovaný enzym se chromatografuje na gelovém filtračním sloupci Pharmacia S 200 k odstředění nízkomolekulárních nečistot. Čistota frakcí ze sloupce se analyzuje redukční SDS-PGE, nejčistší frakce se spojí a zkoncentrují se. Vyčištěný enzym se ukládá ve 20% glycerolu při teplotě -80°C .

Test vepřové dipeptidylpeptidázy IV

Enzym se testuje za stejných podmínek, jak níže popsáno (2) za užití gly-pro-p-nitroanilidu jakožto substrátu za následujících obměn. Reakční směs obsahuje v konečném objemu 100 μl 100 mM Aces, 52 mM TRIS, 52 mM ethanolaminu, 500 μM gly-pro-p-nitroanilidu, 0,2 % dimethylsulfoxidu a 4,5 nM enzymu při teplotě 25°C a při hodnotě pH 7,4. Pro jednotlivé testy se vnese 10 μM testované sloučeniny, pufr, sloučenina a enzym do důlků 96 důlkové mikrotitrační destičky a inkubuje se po dobu pěti minut při teplotě místnosti. Reakce se začnou přidáním substrátu. Měří se kontinuální produkce p-nitroanilinu při 405 nM po dobu 15 minut za použití destičkového čítače Molecular Device Tmax, přičemž se odečty provádějí každých 9 minut. Získá se lineární rychlost produkce p-nitroanilinu na lineární každé progresní křivce. Získá se standardní křivka pro absorbanci p-nitroanilinu na začátku každého testu a ze standardní křivky se kvantitativně hodnotí produkce o-nitroanilinu katalyzovaná enzymem. Sloučeniny, které vykazují vyšší než 50% inhibici se volí pro další testy.

Pro analýzu pozitivních sloučenin se stanovují stále se vytvářející kinetické inhibiční konstanty jako funkce jak koncentrace substrátu, tak koncentrace inhibitoru. Křivky nasycení substrátu se získají při koncentracích gly-pro-p-nitroanilidu 60 μM a 3500 μM . Další křivky nasycení se získají v přítomnosti inhibitoru. Kompletní testy inhibice zahrnují 11 koncentrací substrátů a 7 koncentrací inhibitorů při trojím stanovení na destičkách. Pro těsnou vazbu inhibitorů s hodnotami K_i nižšími než 20 nM se koncentrace enzymu sníží na 0,5 nM a reakční doba se prodlouží na 120 minut. Spojené soubory dat ze tří destiček se vnesou do vhodné rovnice pro konkurenční, nekonkurenční nebo pro nekonkurenční inhibici.

(1) Rahfeld J., Schutkowski M., Faust J., Neubert, Barth A. a Heins J., Biol. Chem. Hoppe-Seyler 372, str. 313 až 318, 1991.

(2) Nagatsu T., Hino M., Fuyamada H., Hayakawa T., Sakakibara S., Nakagawa Y. a Takemoto T., Anal. Biochem. 74, str. 466 až 476, 1976.

Jednotlivé používané zkratky mají následující význam:

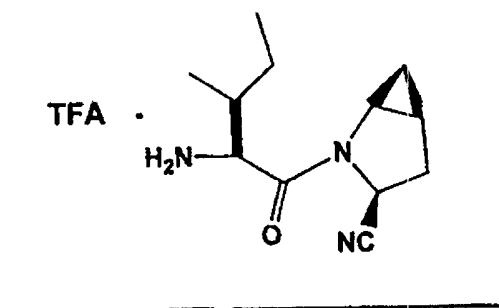
Ph	fenyl
Bn	benzyl
i-Bu	iso-butyl
Me	methyl
Et	ethyl
Pr	propyl
Bu	butyl
TMS	trimethylsilyl
Fmoc	fluorenylmethoxykarbonyl
Boc	nebo BOC terc-butoxykarbonyl
Cbz	karbobenzyloxy nebo karbobenzoxo nebo benzyloxykarbonyl
HOAc	nebo AcOH kyselina octová
DMF	N,N-dimethylformamid
EtOAc	ethylacetát
THF	tetrahydrofuran
TFA	trifluoroctová kyselina
Et ₂ NH	diethylamin
NMM	N-methylmorpholin
n-BuLi	n-butyllithium
Pd/C	palladium na uhlí
PtO ₂	oxid platiničitý
TEA	triethylamin
EDAC	3-ethyl-3'-(dimethylamino)propylkarbodiimidhydrochlorid (nebo 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid)
HOBT	nebo HOBT.H ₂ O je 1-hydroxybenzotriazolhydrát
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
PyBOP	reakční činidlo, benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinfosfoniumhexafluorofosfát
min	minuta nebo minuty
h nebo hr	hodina nebo hodiny
l	litr
ml	mililitr
μl	mikrolitr
g	gram nebo gramy
mg	miligram nebo miligramy
mol	mol
mmol	milimol
meq	miliekvivalent
RT	teplota místnosti

- sat nebo sat'd znamená nasycený
 aq. vodný
 TLC chromatografie v tenké vrstvě
 HPLC vysoce účinná kapalinová chromatografie
 5 LC/MS vysoce účinná kapalinová chromatografie/hmotová spektrometrie
 MS nebo Mass Spec je hmotová spektrometrie
 NMR nukleární magnetická resonance
 mp = tt teplota tání
- 10 Vynález blíže objasňuje, nijak však neomezuje, následující příklady praktického provedení. Všechny teploty se uvádějí ve °C, pokud není uvedeno jinak.

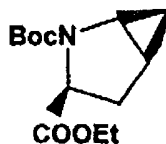
Příklady provedení

15

Příklad 1



Stupeň 1



20

Ve stupni 1 se žádaná sloučenina připravuje způsobem popsáním v literatuře (Stephen Henessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier a Stephen Claridge, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8, str. 2123 až 2128, 1998) nebo za následujících úprav. Ethylester kyseliny L-pyroglutamové se chrání na atomu dusíku jakožto terc-butylkarbamát (Boc₂O, DMAP nebo NaH) a dehydruje se na 4,5-dihydroprolinethylester v jedné nádobě karbonylovou redukcí (triethylborhydrid, toluen, -78 °C) a následnou dehydrací (TFAA, lutidin). Žádaná sloučenina se získá cyklopropanací 4,5-dihydroprolinethylesteru (Et₂Zn, ClCH₂J, 1,2-dichlorethan, -15 °C). Následně je způsob přípravy popsán podrobně.

30 Příprava 4,5-dehydro-L-prolinethylesteru

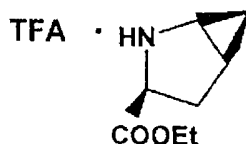
35 Ethylester kyseliny L-pyroglutamové (200 g, 1,27 mol) se rozpustí v 1,2 l dichlormethanu a postupně se zpracuje di-terc-butyldikarbonátem (297 g, 1,36 mol) a katalytickým DMAP (1,55 g, 0,013 mol) při teplotě místnosti. Po šesti hodinách se reakce ukončí přidáním nasycené solanky a organická fáze se vysuší (síranem sodným) a zfiltruje se krátkým silikagelovým sloup-
 cem, čímž se získá 323 g (100 % teorie) ethylesteru N-Boc-L-pyroglutamové kyseliny. Ethylester N-Boc-L-pyroglutamové kyseliny (160 g, 0,62 mol) se rozpustí v 1 l toluenu, ochladí se na teplotu -78 °C a zpracuje se lithiumtriethylborhydridem (666 ml 1,0M roztok v tetrahydrofuranu)

přidávaným po kapkách v průběhu 90 minut. Po třech hodinách se přidá po kapkách 2,6-lutidin (423 ml, 3,73 mol), načež se přidá DMAP (0,2 g, 0,0016 mol). Do této směsi se přidá TFAA (157 g, 0,74 mol) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti v průběhu dvou hodin. Reakční směs se zředí ethylacetátem a vodou a organická fáze se promyje 3N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným hydrogenuhličitanem, solankou, vysuší se (síranem, sodným) a zfiltruje se přes silikagelovou vrstvu, čímž se získá 165 g surového 4,5-dehydro-L-prolinethylesteru, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 1:5 ethylacetát:hexany, čímž se získá 120 g (75 % teorie) olefinu.

10 Cyklopropanace 4,5-dehydro-L-prolinethylesteru

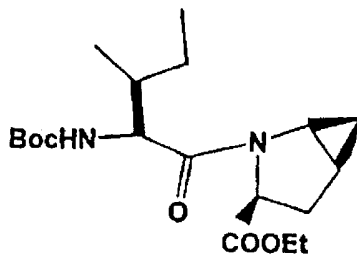
4,5-Dehydro-L-prolinethylester (35,0 g, 0,145 mol) se přidá do roztoku čerstvého Et_2Zn (35,8 g, 0,209 mol) v 1 l 1,2-dichlorethanu při teplotě -15°C . Do této směsi se přidá po kapkách ClCH_2I (102 g, 0,58 mol) v průběhu jedné hodiny a reakční směs se míchá při teplotě -15°C po dobu 18 hodin. Reakce se ukončí přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje se solankou a čistí se chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla postupného gradientu 20 % ethylacetátu/hexany až 50 % ethylacetátu/hexany za získání 17,5 g (50 % teorie) diastereomerně čisté žádané sloučeniny.

20 Stupeň 2



Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 1 (411 mg, 1,61 mmol) v dichlormethanu (1,5 ml) se při teplotě místnosti přidá trifluoroctová kyselina (1,5 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin, načež se odpaří. Zbytek se zředí dichlormethanem a odpaří se a způsob se třikrát opakuje, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvého oleje, 443 mg (100 % teorie).

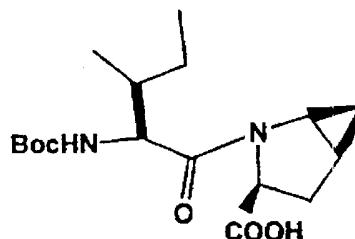
Stupeň 3



Do míchaného roztoku (S)-N-terc-butoxykarbonylisoleucinu (372,6 mg, 1,61 mmol) a benzo-triazol-1-yloxytrypyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfátu (1,25 g, 2,42 mmol) v dichlormethanu (6 ml) v prostředí dusíku a při teplotě místnosti se přidá 4-methylmorfolin (NMM) (0,36 ml, 3,2 mmol). Po pěti minutách se přidá roztok sloučeniny ze stupně 2 (433 mg, 1,61 mmol) a NMM (0,27 ml, 2,4 mmol) v dichlormethanu (1 ml). Po tomto přidání se reakční směs míchá v prostředí dusíku při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se zředí dichlormethanem (40 ml) a promyje se 4% hydrogensíranem draselným (10 ml), vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a solankou (10 ml), vysuší se (síranem sodným) a odpaří se. Čištěním bleskovou

chromatografií (za použití jako elučního činidla systému 1:4 ethylacetát/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvého oleje, 530 mg (89 % teorie).

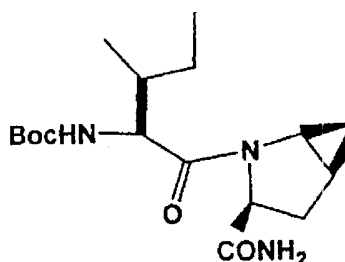
Stupeň 4



5

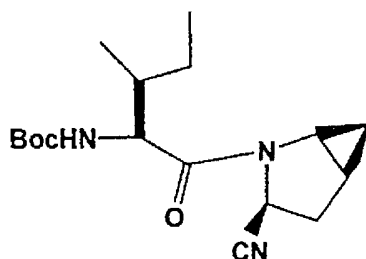
Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 3 (530 mg, 1,44 mmol) v methanolu (4 ml) a ve vodě (4 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný roztok hydroxidu lithného (91 mg, 2,16 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a odpaří se. Do zbytku se přidá voda (10 ml) a směs se extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Vodná vrstva se okyselí na hodnotu pH přibližně 4 přidáním 4% hydrogensíranu draselného po kapkách. Mléčně zabarvený roztok se extrahuje ethylacetátem (3 x 15 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy se promyjí solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pevné látky 440 mg (90 % teorie).

15 Stupeň 5



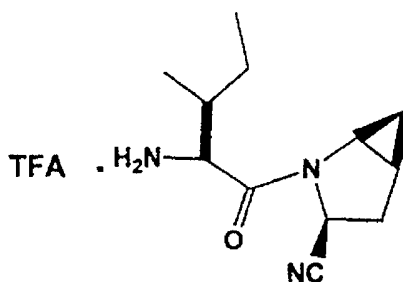
Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 4 (300 mg, 0,88 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml) se při teplotě -15°C v prostředí dusíku přidá 4-methylmorfolin (0,12 ml, 1,06 mmol) a následně isobutylchlorformát (0,13 ml, 0,97 mmol) v průběhu dvou minut. Vytvoří se bílá sraženina. Reakční směs se míchá při teplotě -15°C v prostředí dusíku po dobu 25 minut a přidá se roztok amoniaku v dioxanu (8,8 ml, 4,4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě -15°C po dobu 30 minut, nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se při teplotě místnosti přes noc. Hodnota pH reakční směsi se upraví přidáním 4% hydrogensíranu draselného na přibližně 4 a reakční směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Extrakty se spojí, promyjí se solankou (10 ml), vysuší se (síranem sodným) a odpaří se. Čištěním bleskovou sloupcovou chromatografií (za použití jako elučního činidla systému 1:1 ethylacetát/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pěny, 268 mg, (90 % teorie).

Stupeň 6



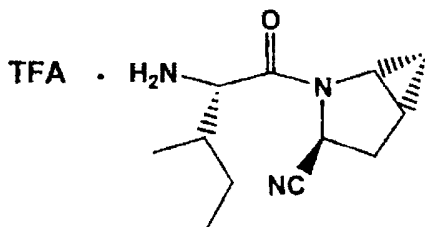
Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 5 (248 mg, 1,38 mmol) a imidazolu (94 mg, 1,38 mmol) v suchém pyridinu (12 ml) se při teplotě -35°C v prostředí dusíku přidá oxychlorid fosforečný (0,26 ml, 2,76 mmol) po kapkách. Reakční směs se míchá při teplotě -35 až -20°C po dobu jedné hodiny a odpaří se. Přidá se dichlormethan (10 ml) a vytvoří se bílá sraženina. Po filtraci se filtrát zkoncentruje a čištěním bleskovou chromatografií (za použití jako elučního činidla systému 2:5 ethylacetát/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvého oleje, 196 mg, (88 % teorie).

Stupeň 7

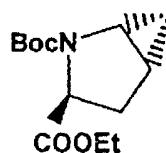


Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 6 (130 mg, 0,4 mmol) v dichlormethanu (2 ml) se při teplotě místnosti přidá trifluorooctová kyselina (2 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se pomalu přidá do předchlazené suspenze hydrogenuhličitanu sodného (3,8 g) ve vodě (3 ml). Směs se extrahuje dichlormethanem (6 ml x 5) a spojené dichlormethanové vrstvy se odpaří a čištěním preparativní chromatografií HPLC se získá žádaná sloučenina v podobě bílého prášku, 77 mg, (57 % teorie), teplota tání 141 až 143°C . LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(\text{M}+\text{H})^+ = 222]$ pro žádanou sloučeninu.

Příklad 2

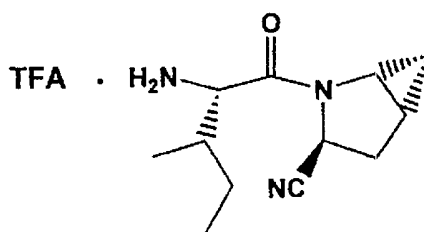


Stupeň 1



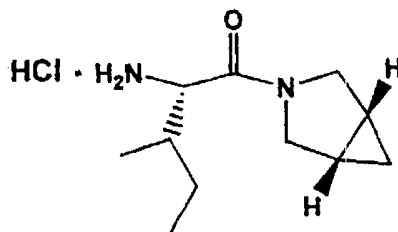
Ve stupni 1 se žádaná sloučenina připravuje způsobem popsáným v literatuře (Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier a Stephen Claridge, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8, str. 2123 až 2128, 1998).

Stupeň 2

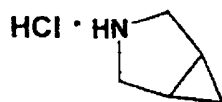


Žádaná sloučenina se připravuje ze sloučeniny ze stupně 1 způsobem popsáným v příkladu 1, stupeň 2 až 6. LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 222]$ pro žádanou sloučeninu.

Příklad 3

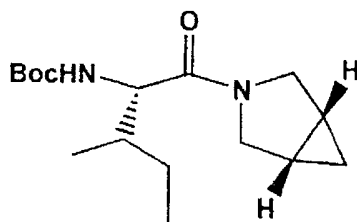


Stupeň 1



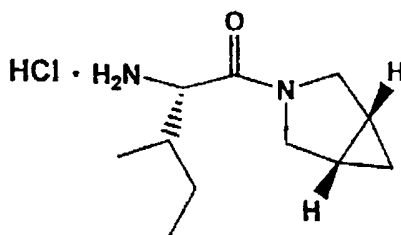
Ve stupni 1 se žádaná sloučenina připravuje způsobem popsáným v literatuře (Willy D. Kollmeyer, americký patentový spis US 4183857).

Stupeň 2



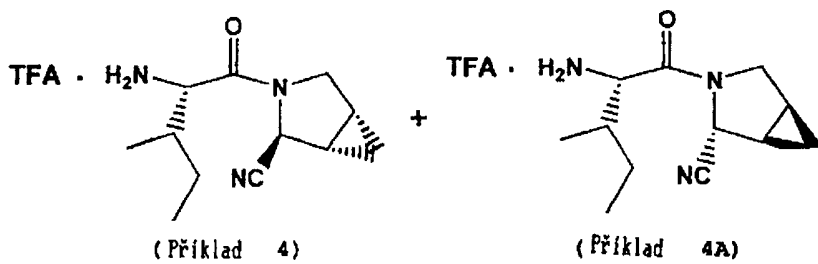
- Do míchaného roztoku (S)-N-*tert*-butoxykarbonylisoleucinu (231 mg, 1 mmol) a benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfátu (780 mg, 1,5 mmol) v dichlormethanu (6 ml) v prostředí dusíku a při teplotě místnosti se přidá 4-methylmorfolin (NMM) (0,33 ml, 3 mmol). Po pěti minutách se najednou přidá sloučenina (120 mg, 1,0 mmol) ze stupně 1. Po tomto přidání se reakční směs míchá v prostředí dusíku při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se zředí dichlormethanem (30 ml) a promyje se 4,1% hydrogensíranem draselným (10 ml), vodným hydrogenuhličitanem sodným (10 ml) a solankou (10 ml), vysuší se (síranem sodným) a odpaří se. Čištěním bleskovou chromatografií na silikagelu (2,4 x 20 cm sloupec) (za použití jako elučního činidla systému 1:3 ethylacetát/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvého oleje, 290 mg (90 % teorie). LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 297]$ pro žádanou sloučeninu.

15 Stupeň 3

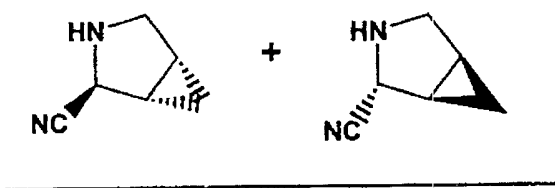


- Reakční směs obsahující sloučeninu ze stupně 2 (220 mg, 0,74 mmol) a 4M kyselinu chlorovodíkovou v dioxanu (1,5 ml, 6 mmol) se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin a odpaří se za sníženého tlaku. Do zbytku se přidá diethylether a vytvoří se sraženina. Diethylether se dekantuje a tato operace se provede třikrát. Sraženina se vysuší ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bílého prášku, 130 mg (76 % teorie) o teplotě tání 205 až 206 °C. LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 197]$ pro žádanou sloučeninu.

25 Příklad 4 – 4A



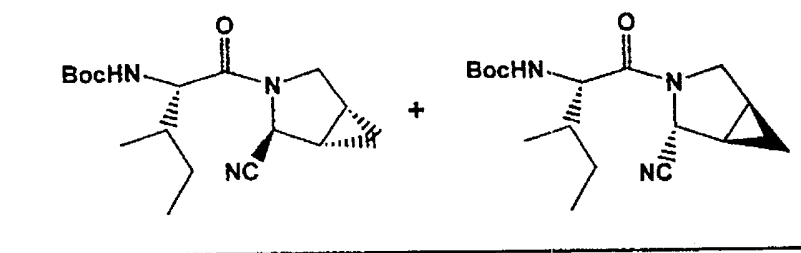
Stupeň 1



Ve stupni 1 se žádaná sloučenina jako 1:1 enantiomery připravuje způsobem popsáným v literatuře (Willy D. Kollmeyer, americký patentový spis US 4 183857).

5

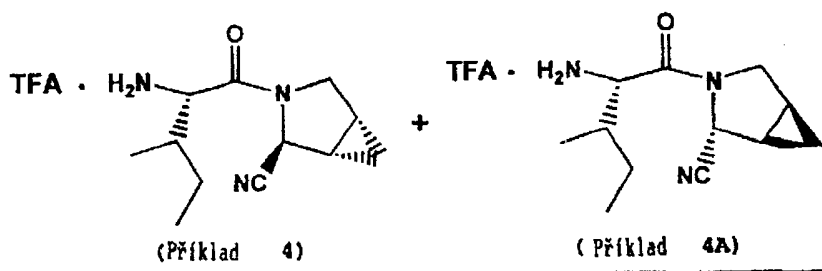
Stupeň 2



Suspenze (S)-N-terc-butoxykarbonylisoleucinu (92,5 mg, 0,4 mmol), 1-[(3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidu (77 mg, 0,4 mmol) a HOAT (54,4 g, 0,4 mmol) v $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,3 ml) se míchá v prostředí dusíku při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, přidá se sloučeniny připravené ve stupni 1 (22 mg, 0,2 mmol) a triethylamin (0,015 ml, 0,1 mmol). Reakční směs se míchá v prostředí dusíku při teplotě místnosti přes noc, zředí se dichlormethanem (3 ml), promyje se vodou (1 ml), vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1 ml) a solankou (1 ml), vysuší se (síranem sodným) a odpaří se. Čištěním bleskovou chromatografií na silikagelu (2,4 x 12 cm sloupec) (za použití jako elučního činidla systému 2:7 ethylacetát/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvého oleje, 33 mg, (51 % teorie). LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 322]$ pro žádanou sloučeninu.

15

Stupeň 3

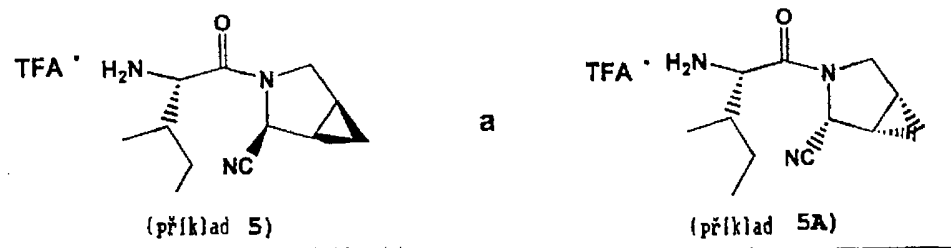


20

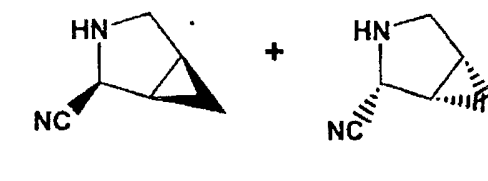
Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 2 (30 mg, 0,4 mmol) v dichlormethanu (0,5 ml) se při teplotě místnosti přidá trifluoroctová kyselina (0,5 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se přidá pomalu do předem ochlazené suspenze hydrogenuhličitanu sodného (0,8 g) ve vodě (1 ml). Reakční směs se extrahuje dichlormethanem (5 x 2 ml) a spojené dichlormethanové vrstvy se odpaří a čištěním preparativní chromatografií HPLC se získá žádaná sloučenina v podobě 1:1 diastereomerů, 22 mg, (73 % teorie). LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 222]$ pro žádanou sloučeninu.

25

Příklad 5 – 5A



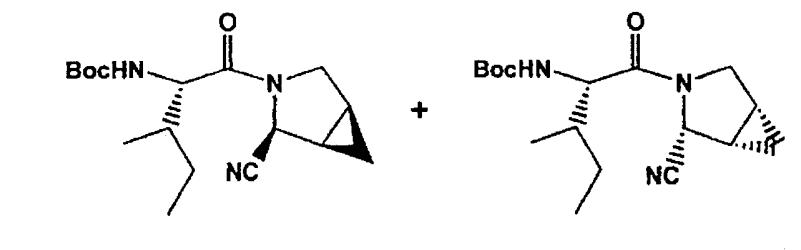
Stupeň 1



- 5 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4, stupeň 1 (150 mg, 1,39 mmol) ve 2-propanolu (0,8 ml) se přidá NaCN (40 mg, 1,0 mmol). Reakční směs se udržuje zahříváním na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs odpaří a suspenduje se do diethyletheru (5 ml). Po filtraci se filtrát odpaří, čímž se získají stejné sloučeniny jako podle příkladu 5, stupeň 1 (140 mg, 93 % teorie) v podobě 2:1 směsi diastereomerů jako racemická směs.

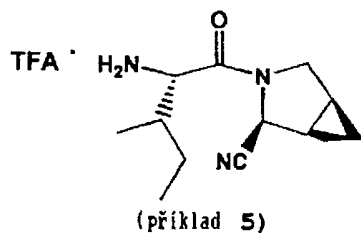
10

Stupeň 2

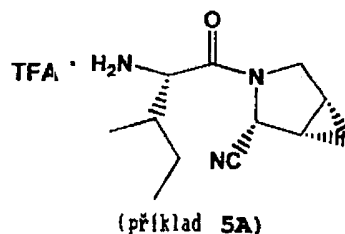


- 15 Suspenze (S)-N-terc-butoxykarbonylisoleucinu (595 mg, 2,57 mmol), 1-[(3-dimethyl)amino]-propyl]-3-ethylkarbodiimidu (493 mg, 2,57 mmol) a 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (350 mg, 2,57 mmol) v $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2 ml) se míchá v prostředí dusíku při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, přidá se směs sloučenin připravená ve stupni 1 (139 mg, 1,28 mmol). Reakční směs se míchá v prostředí dusíku při teplotě místnosti přes noc, zředí se dichlormethanem (30 ml), promyje se vodou (10 ml), vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a solankou (10 ml), vysuší se (síranem sodným) a odpaří se. Čištěním bleskovou chromatografií
- 20 na silikagelu (2,4 x 20 cm sloupec) (za použití jako elučního činidla systému 1:3 ethylacetát/-hexan) se získá sloučenina podle příkladu 4, stupeň 2, 260 mg a žádané sloučeniny (105 mg) v podobě 1:1 diastereomerů. LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 322]$ pro žádanou sloučeninu.

Stupeň 3



a



Do míchaného roztoku sloučenin ze stupně 2 (104 mg, 0,32 mmol) v dichlormethanu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá trifluorooctová kyselina (1 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se přidá pomalu do předem ochlazené suspenze hydrogenuhlíčitanu sodného (2 g) ve vodě (2 ml). Reakční směs se extrahuje dichlormethanem (4 x 4 ml) a spojené dichlormethanové vrstvy se odpaří a čištěním preparativní chromatografií HPLC se získá sloučenina podle příkladu 5 (36 mg) a podle příkladu 5A (36 mg). LC/MS poskytuje správný molekulový iont $[(M+H)^+ = 222]$ pro žádanou sloučeninu.

Příklad 6

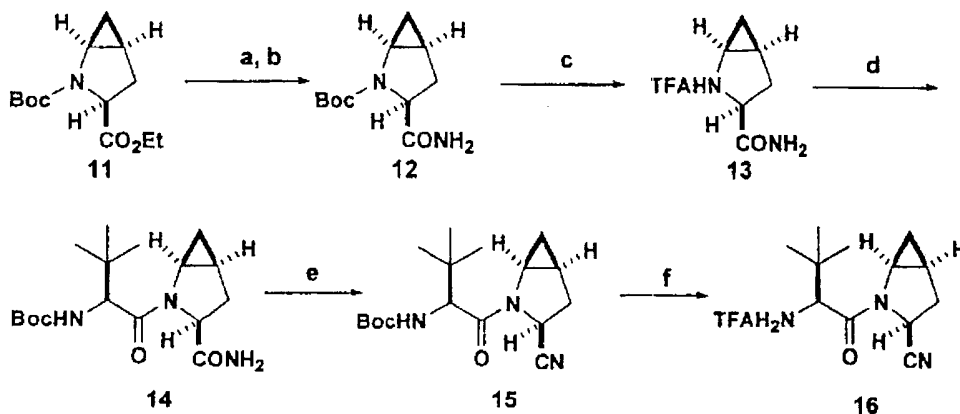
Obecný způsob A

Paralelní řada syntézních způsobů pro přípravu inhibitorů z obchodně dostupných aminokyselin

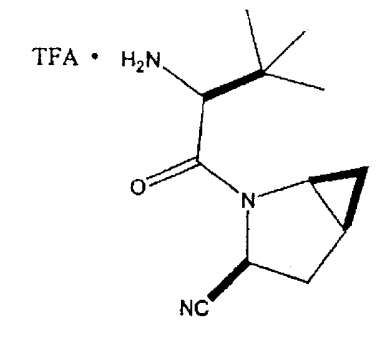
Jak je zřejmé ze schéma 3, ester vzorce 11, popsáný v příkladu 1, stupeň 1, se zmýdelní na kyselinu použitím roztoku hydroxidu lithného v systému tetrahydrofuran/voda a převede se na amid vzorce 12 zpracováním systémem isobutylchlorformát/NMM a následně amoniakem v dioxanu. Chránicí skupina Boc se odstraní za kyselých podmínek použitím kyseliny trifluorooctové v dichlormethanu za získání sloučeniny vzorce 13. Sůl trifluorooctové kyseliny se kopuluje na boc-*tert*-butylglycin za použití buď systému EDAC/HOBT/DMF nebo systému EDAC/DMAP/ CH_2Cl_2 za získání sloučeniny vzorce 14. Amid se dehydruje na nitril vzorce 15 za použití systému oxchlorid fosforečný/imidazol v pyridinu za teploty -20°C a nakonec se kyselinou trifluorooctovou v dichlormethanu odstraní chránicí skupina při teplotě místnosti za získání cílové sloučeniny vzorce 16.

Schéma 3

Obecný způsob A (příklad 6 až 27)

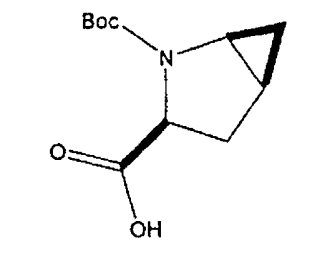


a. LiOH v THF/H₂O nebo MeOH/H₂O; b. *i*-BuOCOCI/NMM nebo *i*-BuOCOCI/TEA při -30 °C nebo EDAC, pak NH₃ v dioxanu nebo Et₂O při RT; c. TFA, CH₂Cl₂, RT; d. Boc-*t*-butylglycin a PyBop/NMM nebo EDAC, DMAP, CH₂Cl₂; e. POCl₃, pyridin, imidazol, -20 °C; f. TFA, CH₂Cl₂, RT.



5

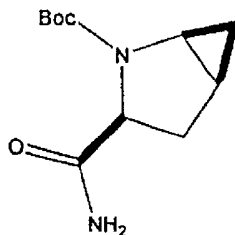
Stupeň 1



Do míchaného roztoku sloučeniny podle příkladu 1, stupeň 1 (1,40 g, 5,49 mmol) ve 40 ml systému 1:1 methanol/voda se při teplotě místnosti přidá hydroxid lithný (0,20 g, 8,30 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a pak se zahříváním udržuje na teplotě 50 °C po dobu dvou hodin. Směs se zředí stejným objemem etheru a vody (50 ml) a okyselí se hydrogensíranem draselným na hodnotu pH 3. Mléčný roztok se extrahuje etherem (3 x 20 ml). Spojené etherové vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se odhání z toluenu (2 x 10 ml) a suší se za sníženého tlaku, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě hustého sirupu, 1,20 g, (96 % teorie).

15

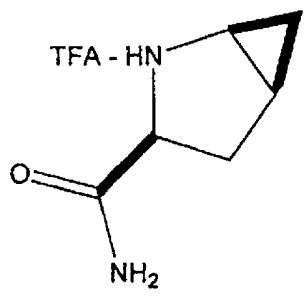
Stupeň 2



Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 1 (1,2 g, 5,28 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se při teplotě -15 °C v prostředí dusíku přidá 4-methylmorfolin (0,71 ml, 6,50 mmol) a následně isobutylchlorformát (0,78 ml, 6,00 mmol) v průběhu pěti minut. Reakční směs se míchá při teplotě -15 °C po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu -30 °C a zpracuje se roztokem amoniaku v dioxanu (50 ml, 25 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě -30 °C po dobu 30 minut a nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakce se ukončí přidáním kyseliny citronové (hodnota pH 4) a reakční směs se extrahuje etherem (3 x 50 ml). Spojené organické frakce se promyjí solankou, vysuší se síranem sodným a zkoncentrují se. Čištěním bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu se získá žádaná sloučenina, 1,00 g (84 % teorie).

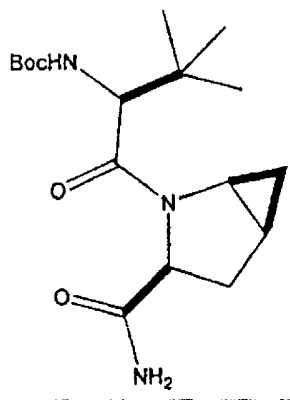
25

Stupeň 3



- 5 Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 2 (0,9 g, 4,00 mmol) v dichlormethanu (3 ml) se při teplotě 0 °C přidá trifluoroctová kyselina (3 ml). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě hustého oleje, 0,98 g (100 % teorie). Olej postupně ztuhne při delším stání.

Stupeň 4

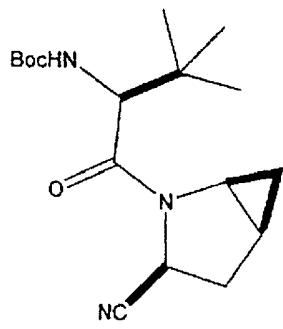


10

- Do zkumavky o obsahu 15 ml, vysušené v pícce, se vnese sloučenina získaná ve stupni 3 (56 mg, 0,22 mmol), *N-terc-butoxykarbonyl-(L)-terc-leucin* (53 mg, 0,23 mmol), dimethylamino-pyridin (0,11 g, 0,88 mmol) a dichlormethan (4 ml). Zkumavka se utěsní v prostředí dusíku a zpracuje se 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidem (84 mg, 0,44 mmol). Směs se umístí do třepačky a protřepává se přes noc. Produkt se čistí pevnou fázovou extrakcí za použití sloupce United Technology SCX (2 g sorbentu v 6 ml sloupci) vnesením produktu na SCX ionexový sloupec a následným promytím dichlormethanem (5 ml), 30 % methanolu v dichlormethanu (10 ml). Frakce, obsahující produkt, se zkoncentrují za sníženého tlaku za získání žádaného amidu. Dalším čištěním reverzní fázovou preparativní sloupcovou chromatografií na YMC S5 ODS 20 x 250 mm sloupci se získá žádaná sloučenina, 50 mg (68 % teorie). Podmínky čištění: eluční gradient od systému 30 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny do 90 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny v průběhu 15 minut, 5 minutová prodleva na 90 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny. Průtoková rychlost 20 ml/min. Detekce při vlnové délce: 220. Retenční doba: 14 minut.

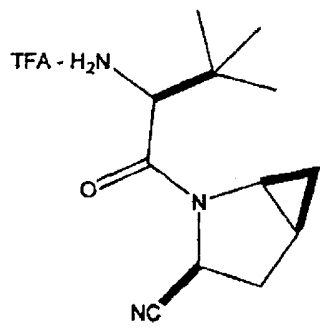
25

Stupeň 5



Do zkumavky vysušené v pícce o obsahu 15 ml se vnese sloučenina získaná ve stupni 4 (50 mg, 0,15 mmol), imidazol (31 mg, 0,46 mmol) a pyridin (1 ml). Zkumavka se utěsní v prostředí dusíku a ochladí se na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pomalé přidávání oxychloridu fosforečného (141 mg, 88 μl , 0,92 mmol) poskytuje po promíchání hustou suspenzi. Zkumavka se promíchává při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu tří hodin a těkavé podíly se odpaří. Produkt se čistí pevnou fázovou extrakcí za použití sloupce United Technology Silica Extraction Column SCX (2 g sorbentu v 6 ml sloupci) vnesením produktu na sloupec oxidu křemičitého a postupným promytím dichlormethanem (5 ml), 5 % methanolu v dichlormethanu (5 ml), 7 % methanolu v dichlormethanu (5 ml) a 12 % methanolu v dichlormethanu (10 ml). Frakce, obsahující produkt, se shromáždí a zkoncentrují za sníženého tlaku za získání žádané sloučeniny, 46 mg (96 % teorie).

Stupeň 6

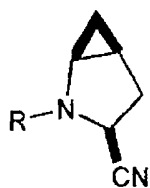


Do zkumavky o obsahu 15 ml, vysušené v pícce, se vnese sloučenina získaná ve stupni 5 (0,45 mg, 0,14 mmol), dichlormethan (1 ml) a trifluoroctová kyselina (1 ml). Reakční směs se promíchává po dobu 40 minut při teplotě místnosti, zředí se toluenem (4 ml) a zkoncentruje se za sníženého tlaku za získání hustého oleje. Produkt se čistí reverzní fázovou preparativní sloupcovou chromatografií na YMC S5 ODS sloupci 20 x 250 mm za získání sloučeniny podle příkladu 6, 14 mg (35 % teorie). Podmínky čištění: eluční gradient od systému 10 % methanolu/voda/0,1 TFA od 90 % methanolu/voda/0,1 TFA v průběhu 18 minut, 5 minutová prodleva na 90 % methanolu/voda/0,1 TFA. Průtoková rychlost 20 ml/min. Detekce při vlnové délce: 220. Retenční doba: 10 minut.

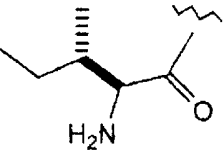
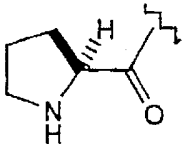
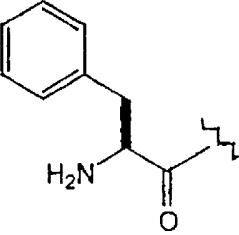
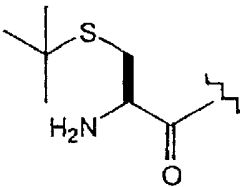
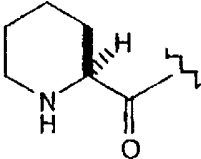
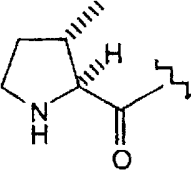
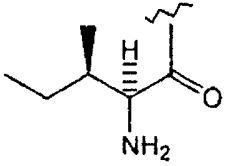
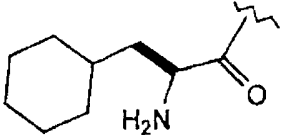
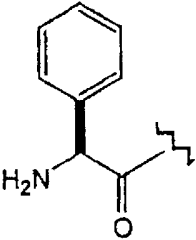
Příklad 7 až 27

Vychází se z obchodně dostupných aminokyselin a postupuje se způsobem podle příkladu 6

Tabulka I

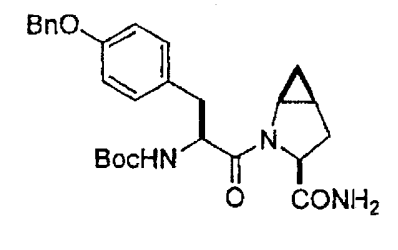


Příklad	R	[M + H]
7		302
8		295
9		240
10		222
11		222
12		222
13		208
14		270

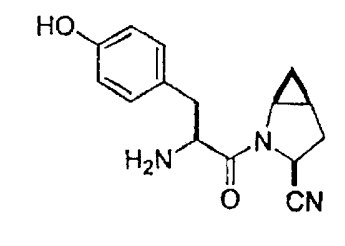
15		222
16		206
17		256
18		268
19		220
20		220
21		210
22		262
23		242

24		210
25		281
26		281
27		272

Příklad 27



Stupeň 1

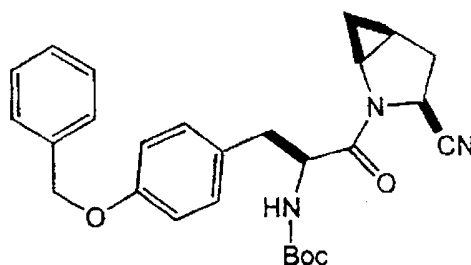


5

(2S,4S,5S)-4,5-Methano-L-prolinkarboxylamid, sůl trifluoroctové kyseliny (53 mg, 0,22 mmol) se kopuluje s N-Boc-L-tyrosinbenzyletherem (82 mg, 0,22 mmol) za použití PyBop (172 mg, 0,33 mmol) a N-methylmorfolinu (67 mg, 0,66 mmol) ve 4 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin, vyjme se do ethylacetátu, promyje se vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, solankou, odpaří se a čištěním bleskovou chromatografií na silikagelu se získá kopulovaný produkt (FAB MH⁺ 480).

10

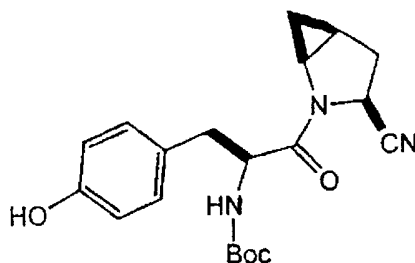
Stupeň 2



Amid, získaný ve stupni 1, se dehydruje na nitril za použití obecného způsobu C (uvedeného za příkladem 29) (FAB MH+ 462).

5

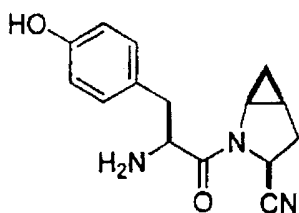
Stupeň 3



Benzylether ze stupně 2 se štěpí katalytickou hydrogenolýzou za použití 10% palladia na uhlí a plynného vodíku o tlaku 0,1 MPa v methanolu při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodin. Reakční směs se zfiltruje přes celit a koncentruje se za získání oleje a dále se nečistí (FAB MH+ 372).

10

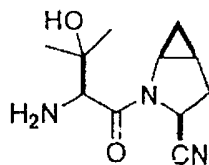
Stupeň 4



N-[N-Boc-L-Tyrosin-](2S,4S,5S)-2-kyano-4,5-methano-L-prolylamid se rozpustí v dichlor-methanu a přidá se trifluoroctová kyselina při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny a odpaří se a čistí se preparativní chromatografií HPLC, jak je popsáno v případě obecného způsobu B (za příkladem 29), čímž se získá žádaná sloučenina (FAB MH+ 272).

15

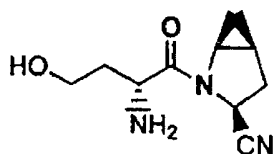
Příklad 28



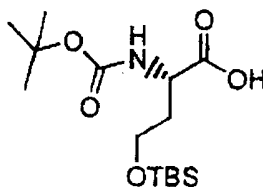
Žádaná sloučenina se připravuje kopulací (2S,4S,5S)-4,5-methano-L-prolinkarboxylamidu, soli kyseliny trifluoroctové, což je sloučenina podle příkladu 6, stupeň 3, s N-*tert*-butyloxykarbonylhydroxylvalinem. Hydroxylová skupina se chrání triethylsilylchloridem, amid se dehydrogenuje systémem oxid fosforečný/imidazol v pyridinu, chránicí skupiny (N-koncového dusíku a hydroxylu valinu) se odstraní trifluoroctovou kyselinou za použití obecného vzorce C (FAB MH⁺ 224) za získání žádané sloučeniny.

10

Příklad 29



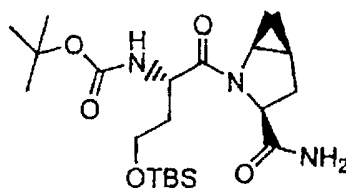
Stupeň 1



N-Boc-L-Homoserin (1,20 g, 5,47 mmol) po zpracování *tert*-butyldimethylsilylchloridem (1,67 g, 11,04 mmol) a imidazol (938 mg, 13,8 mmol) v tetrahydrofuranu (17 ml) se míchá jako hustá suspenze po dobu 48 hodin v prostředí dusíku. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se rozpustí v methanolu (10 ml). Získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se zředí dichlormethanem (50 ml) a zpracuje se 0,1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 10 ml). Dichlormethanová vrstva se promyje solankou a vysuší se síranem hořečnatým. Odstraněním těkavých podílů se získá žádaná sloučenina v podobě oleje (1,8 g), které se použije bez dalšího čištění. LC/hmot. + ion: 334 (M+H).

20

Stupeň 2

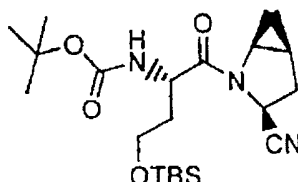


25

Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 1 (333 mg, 1,0 mmol) v 6 ml dichlormethanu se přidá 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (256 mg, 1,32 mmol). Roz-

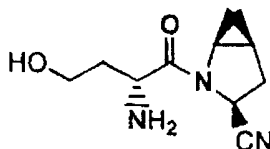
tok se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, přidá se trifluoroctová sůl aminu podle příkladu 6, stupeň 3 (160 mg, 0,66 mmol) a 4-(dimethylamino)pyridin (244 mg, 2,0 mmol). Roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se zředí dichlormethanem (5 ml) a promyje se postupně vodou, 10% kyselinou citronovou, solankou, vysuší se síranem sodným a odpaří se, čímž se získá žádaná sloučenina (350 mg), které se použije bez dalšího čištění. LC/MS + ion: 442 (M+H).

Stupeň 3



Do baňky s kulatým dnem o obsahu 10 ml, vysušené v píci, se nese sloučenina ze stupně 2 (350 mg, 0,79 mmol), imidazol (108 mg, 1,58 mmol) a pyridin (3 ml). Baňka se v prostředí argonu ochladí na teplotu -30°C . Pomalu se přidá oxychlorid fosforečný (0,30 ml, 3,16 mmol), přičemž se mícháním získá hustá suspenze. Suspenze se míchá při teplotě -30°C po dobu tří hodin a těkavé podíly se odpaří. Přidá se dichlormethan (5 ml) a nerozpustná pevná látka se odfiltruje. Organická vrstva se promyje vodou, 10% kyselinou citronovou a solankou, vysuší se síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získá surový žádaný nitril (330 mg). LC/hmot. + ion: 424 (M+H).

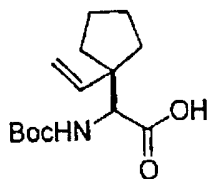
Stupeň 4



Kyselina trifluoroctová (3,3 ml) se přidá do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 3 (330 mg, 0,58 mmol) v 3,3 ml dichlormethanu. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, přidá se několik kapek vody a směs se míchá po dobu půl hodiny. Směs se zředí dichlormethanem (5 ml) a zkoncentruje se za sníženého tlaku za získání hustého oleje. Produkt se čistí reverzní fázovou preparativní chromatografií na sloupci YMC S5 ODS 20 x 100 mm za získání žádané sloučeniny, 59 mg, (17 % teorie). Podmínky čištění: eluční gradient od systému 10 % methanolu/voda/0,1 TFA do 90 % methanolu/voda/0,1 TFA v průběhu 15 minut, 5 minutová prodleva na 90 % methanolu/voda/0,1 TFA. Průtoková rychlost 20 ml/min. Detekce při vlnové délce: 220. Retenční doba: 10 minut. LC/hmot. + ion: 210 (M+H)

Obecný způsob B

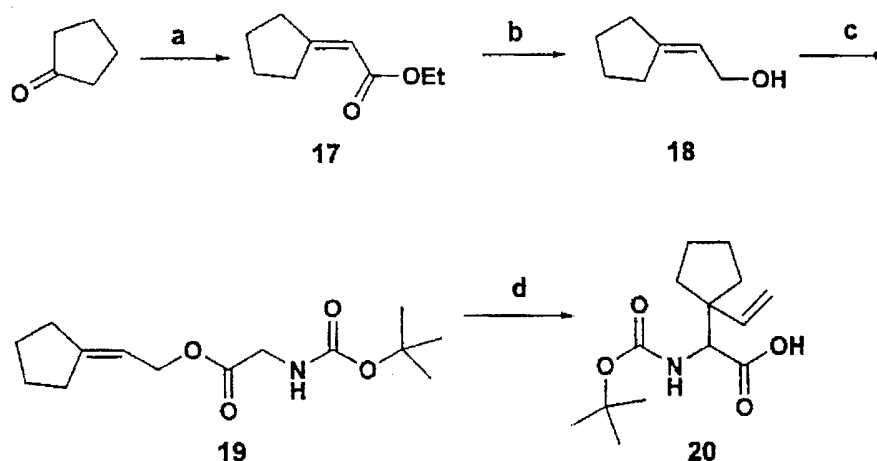
Claisenovo sekvenční přeskupení na aminokyseliny chráněné Boc-skupinou



Pro obecný způsob B jsou nutné kvarterní aminokyseliny chráněné skupinou Boc. Příklad 30 až 47 obsahuje vinylový postranní řetězec kopulací aminokyselin, z nichž je podle schéma 4 sloučenina vzorce 20 reprezentativní. Cyklopentanon se olefinuje za podmínek podle Horner–Emmonse za získání sloučeniny vzorce 17, která se redukuje za získání allylického alkoholu vzorce 18 za použití DIBAL–H v toluenu při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Allylický alkohol vzorce 18 se esterifikuje N–Boc–glycinem za použití systému DCC/DMAP v dichlormethanu za získání sloučeniny vzorce 19. Glycinester vzorce 19 se zpracovává Lewisovou kyselinou zprostředkovávající Claisenovo přeskupení komplexací s bezvodým chloridem zinečnatým a deprotonací při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lithiumpdiisopropylamidem s následným ohřátím na teplotu místnosti za získání sloučeniny vzorce 20.

Schéma 4

Obecný způsob B, příklad 30 až 47



a. trifenylylfosfonacetát, NaH, THF $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do RT; b. DIBAL–H, toluen, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do RT; c. N–Boc glycine, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT; d. ZnCl_2 , THF, LDA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do RT.

Stupeň 1

Ethylester kyseliny cyklopentylidenoctové

Do plamenem vysušené baňky s kulatým dnem o obsahu 500 ml, obsahující hydrid sodný (5,1 g, 60% disperze v minerálním oleji, 128 mmol, 1,10 ekv.) ve 120 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ v prostředí argonu přidá triethylfosfonacetát (25,6 ml, 128 mmol, 1,10 ekv.) po kapkách dávkovací nálevkou. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu další jedné hodiny. Roztok cyklopentanonu (20,3 ml, 116 mmol) v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá po kapkách v průběhu 20 minut dávkovací nálevkou a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodin. Přidá se ether (200 ml) a voda (100 ml) a vrstvy se oddělí. Organická fáze se promyje postupně vodou (100 ml), solankou (100 ml), vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 17,5 g (98 % teorie) žádaného esteru v podobě bezbarvého oleje.

Stupeň 2

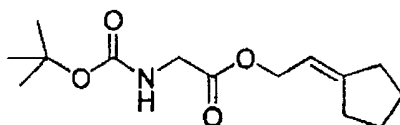
Cyklopentylidenethanol

Do plamenem vysušené baňky s kulatým dnem o obsahu 500 ml, obsahující ethylester kyseliny cyklopentylidenoctové (17,5 g, 113 mmol) ve 100 ml bezvodého toluenu se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

v prostředí argonu přidá DIBAL-H (189 ml, 1,5 M roztoku v toluenu, 284 mmol, 2,50 ekv.) po kapkách v průběhu 30 minut dávkovací nálevkou. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 18 hodin. Reakční směs se znovu ochladí na teplotu -78°C a pečlivě se přidá 30 ml bezvodého methanolu. Po zahřátí na teplotu místnosti se přidá 1 N Rochellova sůl (100 ml) a směs se míchá po dobu 90 minut. Dvoufázová reakční směs se zředí diethyletherem (200 ml) v dělicí nálevce a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje solankou (100 ml), vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Čištěním bleskovou sloupcovou chromatografií (silikagel za použití jako elučního činidla systému 10:1 dichlormethan/ethylacetát se získá žádaný allylický alkohol v podobě bezbarvého oleje.

Stupeň 3

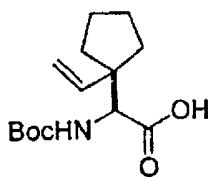
(2-Cyklopentylidenethyl)-N-(*tert*-butyloxykarbonyl)glycinát



Do plamenem vysušené baňky s kulatým dnem o obsahu 500 ml, obsahující N-(*tert*-butyloxykarbonyl)glycin (13,45 g, 76,75 mmol) ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá sloučenina ze stupně 2 (8,61 g, 76,75 mmol, 1,0 ekv.) ve 20 ml dichlormethanu a následně dicyklohexylkarbodiimid (16,63 g, mmol, 1,05 ekv.) v 80 ml dichlormethanu. Do reakční směsi se přidá 4-dimethylaminopyridin (0,94 mg, mmol, 0,10 ekv.) a směs se míchá přes noc. Reakční směs se zfiltruje za použití slinuté skleněné nálevky, propláchne se 100 ml dichlormethanu a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (silikagel za použití jako elučního činidla systému 20:1 hexany/ethylacetát) za získání žádaného glycinylesteru v podobě bezbarvého oleje.

Stupeň 4

N-(*tert*-Butyloxykarbonyl)(1'-vinylcyklopentyl)glycin



Do plamenem vysušené baňky s kulatým dnem o obsahu 500 ml s prostředím argonu se vnese chlorid zinečnatý (11,8 mg, mmol, 1,20 ekv.) a 20 ml toluenu. Směs se zahřívá ve vakuu za intenzivního míchání na azeotrop prostý jakýchkoliv stop vlhkosti za destilování toluenu a tento způsob se 2 x opakuje. Baňka se ochladí na teplotu místnosti v prostředí argonu, (2-cyklopentylidenethyl)-N-*tert*-butyloxykarbonyl)glycinát (19,36 g, 71,88 mmol) se přidá kanylou v podobě roztoku ve 180 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se ochladí na teplotu -78°C . V oddělené, plamenem vysušené, baňce s kulatým dnem o obsahu 200 ml obsahující diisopropylamin (26,3 ml, mmol, 2,60 ekv.) v 90 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C přidá *n*-butyllithium (71,89 ml, 2,5 M roztoku v hexanech, mmol, 2,5 ekv.) a směs se nechá ohřát na teplotu 0°C v průběhu 30 minut, načež se znovu ochladí na teplotu -78°C . Takto vytvořený lithiumdiisopropylamin se přidá kanylou do ZnCl_2 esterové směsi po kapkách a stálou rychlostí v průběhu 40 minut a získaná reakční směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Žlutá reakční směs se vlije do dělicí nálevky, zředí se 300 ml ethyletheru a získaný organický roztok se promyje postupně 300 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 300 ml solanky, vysuší se (síranem sodným) a

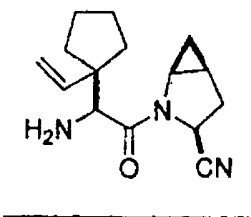
zkoncentruje se za sníženého tlaku. Čištěním bleskovou chromatografií (silikagel, za použití jako elučního činidla systému 3 % methanolu v dichlormethanu s 0,5 % kyseliny octové) se získá 17,8 g (92 % teorie) žádané aminokyseliny v podobě bílé pevné látky (FAB MH+ 270).

5

Příklad 30

Obecný způsob C

- 10 Peptidová kopulace na 4,5-methanprolinamid, dehydrace amidu a konečné odstranění chránících skupin

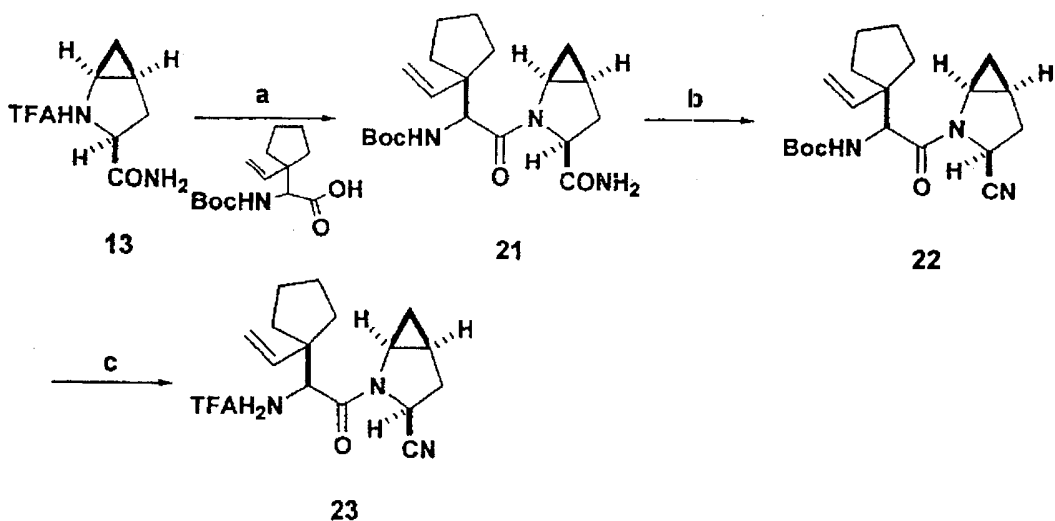


- 15 Sůl trifluoroctové kyseliny amidu vzorce 13 se kopuluje na různé racemické kvarterní chráněné aminokyseliny za použití HOBt/EDC v dimethylformamidu při teplotě místnosti za získání D/L směsi diastereomerů na N-koncové aminokyselině. Žádaný L diastereomer se chromatograficky izoluje buď jako amid vzorce 21 nebo jako nitril vzorce 22. Nitril vzorce 22 se získá zpracováním amidu systémem oxychlorid fosforečný/imidazol v pyridinu při teplotě -20 °C. Konečná cílová sloučenina vzorce 23 se získá odstraněním chránících skupin za kyselých podmínek za použití trifluoroctové kyseliny a dichlormethanu.

20

Schéma 5

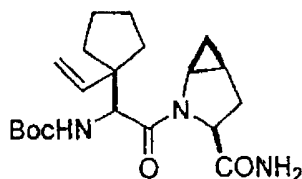
Obecný způsob C



25

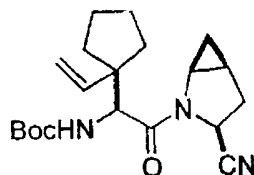
a. EDAC, HOBt, DMF; b. POCl₃, pyridin, imidazol, -20 °C; c. TFA, CH₂Cl₂, RT

Stupeň 1



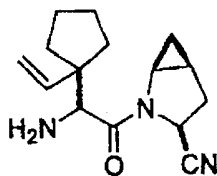
Sloučenina podle příkladu 6, stupeň 3 (877 mg, 3,65 mmol) a N-Boc-cyklopentylvinylamino-
 kyselina, popsaná ve stupni 4 obecného způsobu B (1,13 g, 4,20 mmol) se rozpustí ve 20 ml bez-
 vodého dimethylformamidu, ochlazeného na teplotu 0 °C a do směsi se přidá EDAC (1,62 g, 8,4
 mmol), HOBthhydrát (2,54 g, 12,6 mmol) a TEA (1,27 g, 12,6 mmol) a reakční směs se nechá
 ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 24 hodin. Reakční směs se vyjme do ethylacetátu
 (100 ml), promyje se vodou (3 x 20 ml), vysuší se (síranem sodným) a čistí se silikagelovou
 bleskovou sloupcovou chromatografií (za použití jako elučního činidla 100% ethylacetátu), čímž
 se získá 1,38 g (86 % teorie) žádané sloučeniny (MH⁺, 378).

Stupeň 2



Sloučenina ze stupně 1 (1,38 g, 3,65 mmol) a imidazol (497 mg, 7,3 mmol) se vysuší toluenovým
 azeotropem (2 x 5 ml), rozpustí se v 10 ml bezvodého pyridinu, ochladí se na -30 °C v prostředí
 plynného dusíku a injekční stříkačkou se přidá oxychlorid fosforečný (2,23 g, 14,60 mmol). Re-
 akce je ukončena po jedné hodině a reakční směs se odpaří k suchu a zbytek se čistí sekvenční
 bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu. První sloupec (za použití jako elučního čini-
 dla 100% ethylacetátu) se používá k izolaci směsi diastereomerů (1,15 g, 88 % teorie) od vedlej-
 ších reakčních produktů. Druhý sloupec (za použití jako elučního činidla gradientu 25 % ethyla-
 cetátu/hexany až 50 % ethylacetátu/hexany) se používá k rozdělení směsi diastereomerů a získá
 se 504 mg žádaného nitrilu (MH⁺ 360).

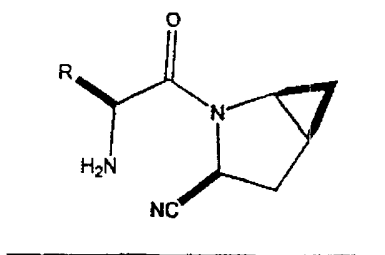
Stupeň 3



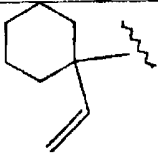
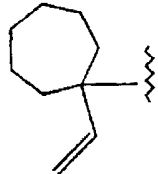
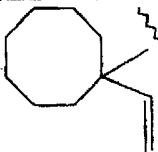
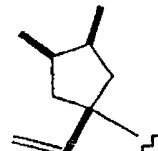
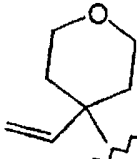
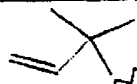
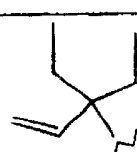
Rozpustí se sloučenina ze stupně 2 (32 mg, 0,09 mmol) v 1 ml dichlormethanu a přidá se 1 ml
 trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a odpaří se
 k suchu. Produkt se čistí reverzní fázovou preparativní sloupcovou chromatografií na sloupci
 YMC S5 ODS 20 x 250 mm za získání 12 mg soli trifluoroctové kyseliny žádané sloučeniny (po
 lyofilizaci z vody nebo po izolaci po odpaření elučního činidla a po triturování s etherem). Pod-
 mínky čištění: eluční gradient od 10 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny do 90 %
 methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny v průběhu 18 minut; 5 minut prodleva na 90 %
 methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny. Průtoková rychlost: 20 ml/min. Detekce při vlnov-
 é délce: 220.

5 Sloučeniny podle příkladu 30 až 39 se připravují způsobem podle obecného způsobu B a obecného způsobu C ze sloučenin ze souboru zahrnujícího cyklopentanon, cyklobutanon, cyklohexanon, cykloheptanon, cyklooktan, cis-3,4-dimethylcyklopentanon a 4-pyranon, cyklopropanethyl-hemiacetal, aceton a 3-pentanon.

Tabulka II

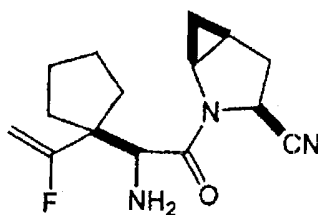


Příklad	R	MS [M + H]
30		260
31		246

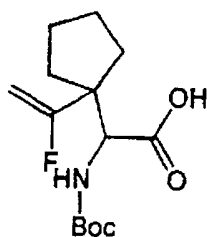
32		274
33		288
34		302
35		288
36		276
37*		232
38		234
39		262

* Sloučenina podle stupně 3 se připravuje způsobem popsáním v časopise Tetrahedron Letters, str. 1281 až 1284, 1986

Příklad 40

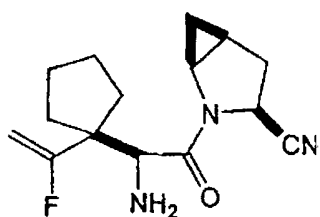


Stupeň 1



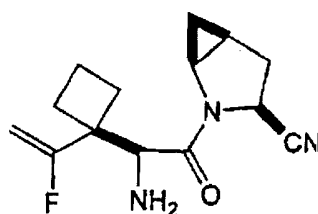
- 5 Sloučenina podle stupně 1 se připravuje obecným způsobem B z cyklopentanonu a z 2-fluor-triethylfosfonacetátu místo z triethylfosfonacetátu

Stupeň 2



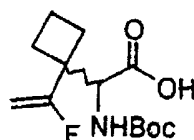
- 10 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací kyseliny ze stupně 1, dehydrací a konečným odstraněním chránicí skupiny způsobem popsáným v obecném způsobu C [MS (M+H) 278].

Příklad 41



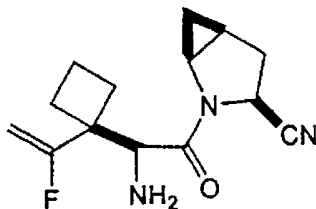
15

Stupeň 1



Sloučenina podle stupně 1 se připravuje obecným způsobem B z cyklobutanonu a z 2-fluortriethylfosfonacetátu místo z triethylfosfonacetátu.

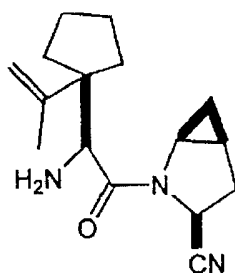
Stupeň 2



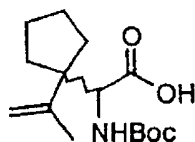
5

Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací kyseliny ze stupně 1, dehydrací a konečným odstraněním chránicí skupiny způsobem popsáním v obecném způsobu C [MS (M+H) 264].

10 Příklad 42

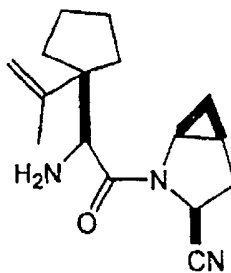


Stupeň 1



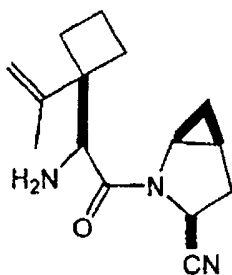
15 Sloučenina podle stupně 1 se připravuje obecným způsobem B z cyklopentanonu a z triethylfosfonpropionátu místo z triethylfosfonacetátu.

Stupeň 2

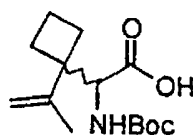


20 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací kyseliny ze stupně 1, dehydrací a konečným odstraněním chránicí skupiny způsobem popsáním v obecném způsobu C [MS (M+H) 274].

Příklad 43

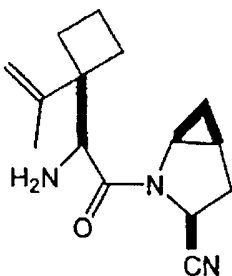


Stupeň 1



- 5 Sloučenina podle stupně 1 se připravuje obecným způsobem B z cyklobutanonu a z triethylfosfonopropionátu místo z triethylfosfonacetátu.

Stupeň 2



- 10 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací kyseliny ze stupně 1, dehydrací a konečným odstraněním chránicí skupiny způsobem popsáním v obecném způsobu C [MS (M+H) 260].

Příklad 44

15

Obecný způsob D

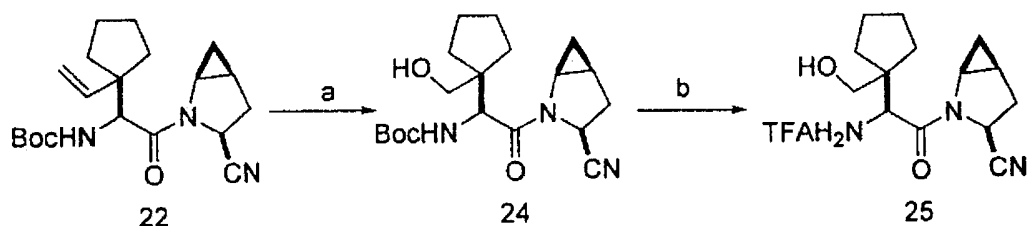
Oxidační štěpení vinylového substituentu ozonolýzou

- 20 Chráněný cyklopentylvinylitril vzorce 22 se zpracovává ozonem po dobu 6 až 8 minut a následně redukcí borohydridem sodným za přímého získání hydroxymethylového analogu vzorce 24. Tato sloučenina se zbaví chránicí skupiny za použití trifluoroctové kyseliny a dichlormethanu při teplotě 0 °C za získání cílové sloučeniny vzorce 25.

25

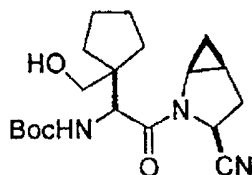
Schéma 6

Obecný způsob D, příklady 44, 46, 48



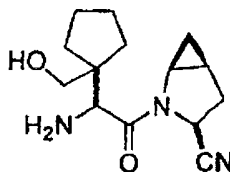
- 5 a. O_3 , MeOH:CH₂Cl₂, 10:4, -78 °C; pak NaBH₄, -78 °C až 0 °C, 79 %; b. TFA:CH₂Cl₂, 1:2, 0 °C.

Stupeň 1



- 10 Cyklopentylvinyllová sloučenina, připravená způsobem podle stupně 2 obecného vzorce C (1,28 g, 3,60 mmol) se rozpustí v 56 ml 2:5 systému dichlormethan/methanol, ochladí se na teplotu -78 °C a zpracovává se proudem ozonu až do chvíle, kdy reakční směs má modrou barvu, přičemž se v této chvíli přidá borhydrid sodný (566 mg, 15,0 mmol, 4,2 ekv.) a reakční směs se zahřeje na teplotu 0 °C. Po 30 minutách se reakce ukončí přidáním 2 ml nasyceného vodného
- 15 roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se odpaří k suchu a vyjme se do ethylacetátu. Přidá se malé množství vody k rozpuštění anorganických podílů a vrstvy se oddělí. Ethylacetátová vrstva se vysuší (síranem sodným), zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá olej, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla ethylacetátu, čímž se získá 922 mg (71 % teorie) žádané sloučeniny. MS (M+H) 364.
- 20

Stupeň 2



- 25 Sloučenina ze stupně 1 (900 mg, 2,48 mmol) se rozpustí v 60 ml dichlormethanu, směs se ochladí na teplotu 0 °C a zpracuje se 20 ml čerstvě destilované kyseliny trifluoroctové. Reakce je ukončena na 80 minut, směs se odpaří k suchu a čistí se preparativní chromatografií HPLC na sloupci YMC S5 ODS 30 x 100 mm za použití jako elučního činidla 18 minutového gradientu 80 % rozpouštědla A: rozpouštědlo B až 100 % rozpouštědlo B, rozpouštědlo A je 10 % methanolu/90 % vody/0,1 % trifluoroctové kyseliny, rozpouštědlo B je 90 % methanolu/10 % vody/0,1 % trifluoroctové kyseliny, produkt se shromažďuje 5,1 až 6,5 minut, čímž se získá po lyofilizaci z vody 660 mg (71 % teorie) žádané sloučeniny ve formě soli s trifluoroctovou kyselinou v podobě bílého lyofilizátu. (MH+ 264).
- 30

Příklad 45

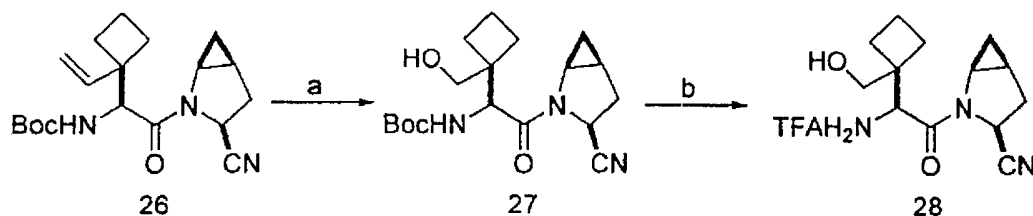
Obecný způsob E

- 5 Oxidační štěpení vinylového substituentu systémem oxid osmičelý/jodistan sodný následované redukcí borhydridem sodným na alkohol

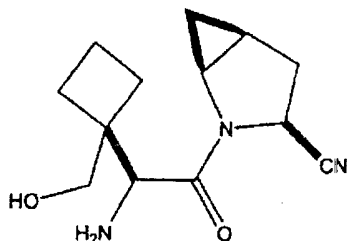
10 Cyklobutylolefin vzorce 26 se zpracovává oxidem osmičelým a jodistanem sodným v systému 1:1 tetrahydrofuran/voda a aldehyd, jakožto meziprodukt, se izoluje surový a ihned se redukuje borhydridem sodným za získání sloučeniny vzorce 27 v 56% výtěžku. O sobě známým způsobem se odstraní chránicí skupina za použití kyseliny trifluoroctové za získání žádané cílové sloučeniny vzorce 28.

15 Schéma 7

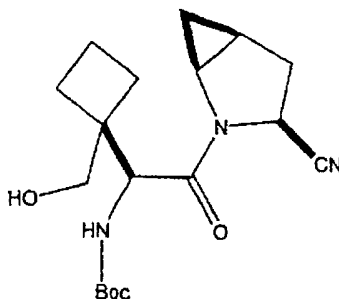
Obecný způsob E, příklady 45, 47



20 a. OsO_4 , THF: H_2O , 1:1; NaJO_4 ; zpracování, pak NaBH_4 , MeOH, RT, 56%; b. TFA: CH_2Cl_2 , 1:2, 0 °C až RT



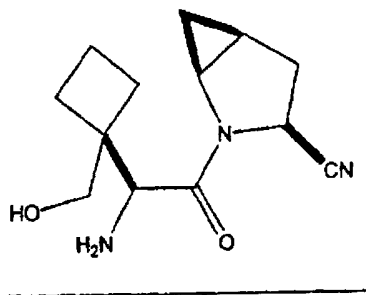
Stupeň 1



25 N-Boc chráněná cyklobutylvinyllová sloučenina (příklad 31, připravená obecným způsobem C) (0,16 g, 0,46 mmol) se rozpustí v 10 ml systému 1:1 tetrahydrofuran/voda a zpracuje se oxidem osmičelým (12 mg, katalyzátor) a jodistanem sodným (0,59 mg, 2,76 mmol, 6 ekv.). Po dvou hodinách se reakční směs zředí 50 ml etheru a 10 ml vody. Vrstvy se nechají oddělit a organická frakce se promyje jednou roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zkoncentruje se za získání tmavého oleje. Olej se zředí 10 ml methanolu a zpracuje se bor-

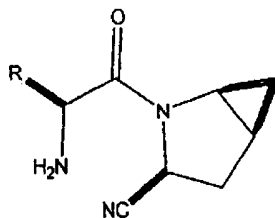
- hydridem sodným (0,08 g, 2,0 mmol). Barva směsi velmi ztmavne a směs se po 30 minutách zředí etherem a reakce se ukončí přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se nechá k oddělení vrstev. Organická frakce se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a 0,1 M kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva se vysuší (síranem hořečnatým) a zkoncentruje se za získání 90 mg (56 % teorie) žádané sloučeniny v podobě tmavého oleje.

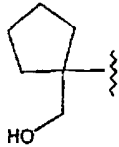
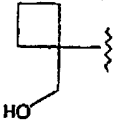
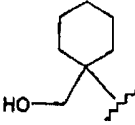
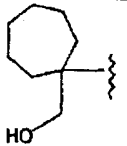
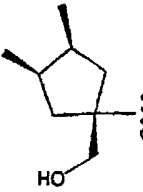
Stupeň 2



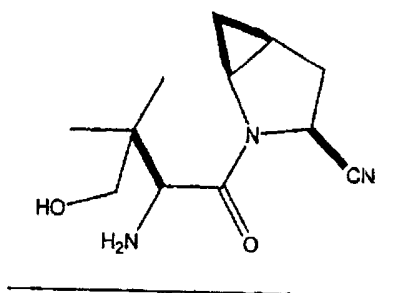
- Sloučenina ze stupně 1 (90 mg, 0,26 mmol) se rozpustí ve 3 ml dichlormethanu, ochladí se na teplotu 0 °C a zpracuje se 3 ml čerstvě destilované kyseliny trifluoroctové. Reakce je ukončena za 80 minut, reakční směs se odpaří k suchu a čistí se preparativní chromatografií HPLC na sloupci YMC S5 ODS 30 x 100 mm za použití jako elučního činidla 10 minutového gradientu 100 % rozpouštědla A: 100 % rozpouštědla B, rozpouštědlo A je 10 % methanolu/90 % vody/0,1 % trifluoroctové kyseliny, rozpouštědlo B je 90 % methanolu/10 % vody/0,1 % trifluoroctové kyseliny, čímž se získá po odstranění vody 50 mg (60 % teorie) žádané sloučeniny. (MH+ 250).

Tabulka III

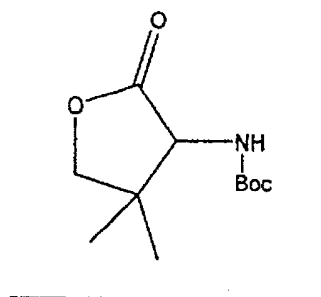


Příklad	R	Způsob přípravy	[M + H]
44		ozonolýza/ borohydrid	264
45		Osmium/jodistan/ borohydrid	250
46		Ozonolysis/ borohydride	278
47		Osmium/jodistan/ borohydrid	292
48		ozonolýza/ borohydrid	292

Příklad 49



Stupeň I



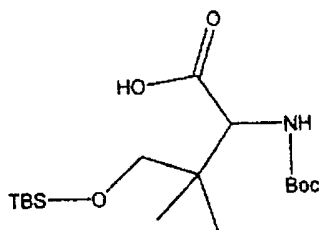
Část A. Do baňky o obsahu 50 ml se vnese dihydro-4,4-dimethyl-2,3-furandion (5,0 g, 39,0 mmol) kyselina octová (10 ml), octan sodný (3,82 g, 39,0 mmol) a hydroxylaminhydrochlorid (2,71 g, 39,0 mmol). Reakční směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti a zkoncentruje se za sníženého tlaku k odstranění většiny kyseliny octové. Zbytek se vlije do
 5 vody (100 ml) a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Organická fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentruje se, čímž se získá bezbarvý olej, který stáním ztuhne.

Část B. Do baňky s kulatým dnem o obsahu 200 ml se vnese pevná látka z odstavce A (@ 39 mmol) a zředí se 80 ml ethanolu a 39 ml 2N kyseliny chlorovodíkové (78 mmol). Do směsi se přidá 1,0 g 5% palladia na uhlí a zbaví se plynu. Baňka se umístí do prostředí vodíku na
 10 dobu osmi hodin. Směs se zfiltruje přes celit a filtrát se koncentruje na bělavou pevnou látku.

Část C. Do baňky s kulatým dnem o obsahu 250 ml vnese pevná látka z odstavce B a zředí se tetrahydrofuranem (50 ml) a vodou (15 ml). Směs se zpracovává di-*tert*-butylkarbonátem (12,7 g, 117 mmol), hydrogenuhlíčanem sodným (10,0 g, 117 mmol). Směs se míchá čtyři ho-
 15 diny, zředí se 50 ml etheru a 50 ml vody. Vrstvy se oddělí a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se. Zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití systému 30 % ethylacetátu v hexanech za získání 2,0 g (22 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé pevné látky.

20

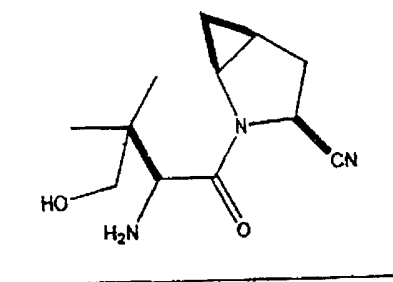
Stupeň 2



Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 1 (1,0 g, 3,8 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se při teplotě místnosti v prostředí dusíku přidá hydrát hydroxidu lithného (0,16 g, 3,8 mmol) a následně voda (5 ml). Reakční směs se míchá po dobu půl hodiny při teplotě 40 °C a ochladí se
 25 na teplotu místnosti. Směs se odpaří k suchu a zbytek se stripuje z tetrahydrofuranu (2 x), z toluenu (2 x) a z tetrahydrofuranu (1 x). Zbylé sklo se zředí 5 ml tetrahydrofuranu a zpracuje se imidazolem (0,63 g, 9,19 mmol) a následně *tert*-butyldimethylsilylchloridem (1,26 g, 8,36 mmol). Reakční směs se míchá přes noc a reakce se ukončí přidáním 10 ml methanolu. Re-
 30 akční směs se míchá po dobu jedné hodiny a zkoncentruje se. Získaný olej se zředí etherem a 0,1N kyselinou chlorovodíkovou (hodnota pH 2). Vrstvy se nechají oddělit a vodná vrstva se odvede. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje se, čímž se získá 1,25 g (83 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bezbarvého skla.

35

Stupeň 3



Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací karboxylové kyseliny ze stupně 2 s aminem podle příkladu 6, stupeň 3, následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny podle obecného způsobu C. MS (M+H) 238.

5 Obecný způsob F

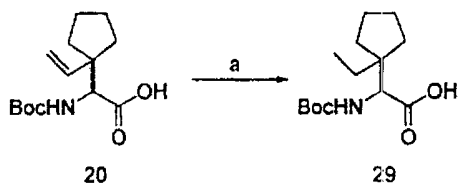
Katalytická hydrogenace vinylového substituentu

10 Jak je patrné ze schéma 8, chráněná, vinylovou skupinou substituovaná, aminokyselina vzorce 20 se transformuje na odpovídající nasycený analog vzorce 29 katalytickou hydrogenací za použití 10% palladia na uhlí a vodíku za tlaku okolí.

Schéma 8

15

Obecný způsob F, příklady 50 až 56



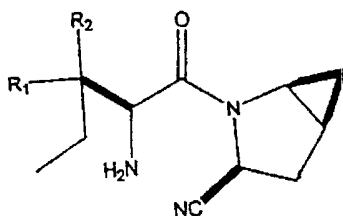
a. 10% Pd/C, 0,1 MPa H₂, MeOH, 12 h, 100%

20 Stupeň 1

25 N-(terc-Butyloxykarbonyl)(1'-vinylcyklopentyl)glycin (2,23 g, 8,30 mmol) se rozpustí v 50 ml methanolu a vnese se do hydrogenační nádoby propláchnuté argonem. Do této směsi se přidá 10% palladium na uhlí (224 mg, 10%, hmotnost/hmotnost) a reakční směs se míchá v prostředí vodíku 0,1 MPa při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Reakční směs se zfiltruje přes celit, zkoncentruje se a čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití systému 1:9 methanol/dichlormethan za získání žádané sloučeniny v podobě skla (FAB MH+ 272).

30 Sloučeniny podle příkladu 50 až 56 se připraví peptidovou kopulací aminokyselin (kde se vinylový substituent hydrogenuje obecným způsobem F), následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C.

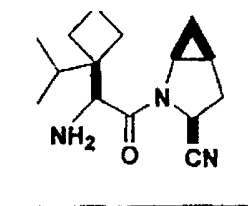
Tabulka IV



35

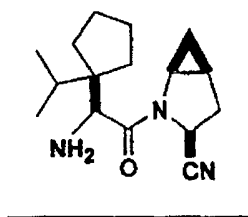
Příklad	R1, R2	MS [M + H]
50	Cyklopentyl	262
51	cyklobutyl	248
52	cykloheptyl	290
53	4-pyranyl	278
54	methyl, methyl	236
55	ethyl, ethyl	264
56	methyl, ethyl	250

Příklad 57



5 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací isopropylcyklobutanaminokyseliny (kde se olefinový substituent hydrogenuje obecným způsobem F) následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C.

Příklad 58



10

Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací isopropylcyklopentanaminokyseliny (kde se olefinový substituent hydrogenuje obecným způsobem F) následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 276.

15 Obecný způsob G

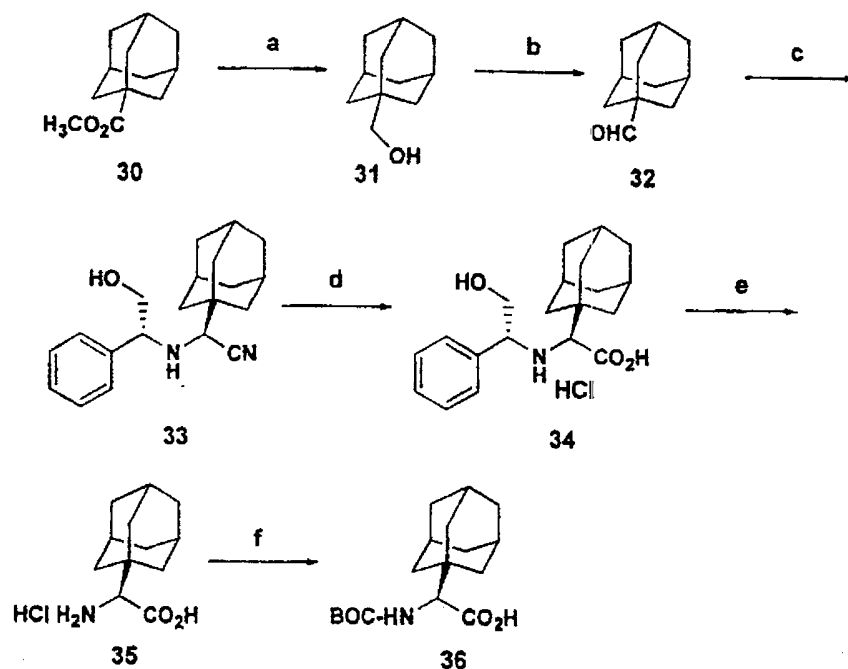
L-Aminokyseliny syntetizované asymetrickou Streckerovou reakcí

20 Obchodně dostupná adamantylkarboxylová kyselina se esterifikuje buď v methanolu v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové při teplotě zpětného toku nebo použitím trimethylsilyldiazomethanu v systému diethylether/methanol za získání sloučeniny vzorce 30. Ester se redukuje na alkohol vzorce 31 použitím lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a pak se podrobuje Swernově oxidaci za získání aldehydu vzorce 32. Aldehyd vzorce 32 se transformuje na sloučeninu vzorce 33 za asymetrických Streckerových podmínek za použití kyanidu draselného, hydro-

gensířičitanu sodného a R-(–)-2-fenylglycinolu. Nitril vzorce 33 se hydrolyzuje za silně kyselých podmínek za použití 12M kyseliny chlorovodíkové v kyselině octové za získání sloučeniny vzorce 34. Chirální pomoc se odstraní katalytickou redukcí za použití Pearlmanova katalyzátoru v kyselém methanolu za tlaku vodíku 345 Pa za získání sloučeniny vzorce 35 a rezultující amino-

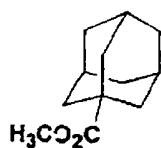
Schéma 9

10 Obecný způsob G, příklad 59 až 64



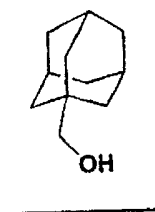
a. LAH, THF, 0 °C až RT, 96%; b. ClCOCOCI, DMSO, CH₂Cl₂, –78 °C, 98%; c. R-(–)-2-fenylglycinol, NaHSO₃, KCN; d. 12M HCl, HOAc, 80 °C, 16h, 78%; e. 20% Pd(OH)₂, 345 Pa H₂, MeOH:HOAc, 5:1; f. (Boc)₂O, K₂CO₃, DMF, 92%, 2 stupně.

Stupeň I



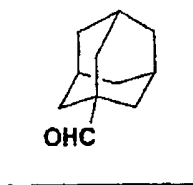
Adamantan-1-karboxylová kyselina (10,0 g, 55 mmol, 1 ekv.) se rozpustí ve směsi diethyletheru (160 ml) a methanolu (40 ml) a zpracuje se trimethylsilyldiazomethanem (2,0 M v hexanu, 30 ml, 60 mmol, 1,1 ekv.) míchá se po dobu tří hodin při teplotě místnosti. Těkavé podíly se odstraní na rotační odparce a produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 15 cm) za použití jako elučního činidla systému 40 % dichlormethanu/hexany za získání 10,7 g (100 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé krystalické látky.

Stupeň 2



Sloučenina ze stupně 1 (10,7 mg, 0,055 mmol, 1 ekv.) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (150 ml) v prostředí argonu a zpracuje se roztokem lithiualuminiumhydridu (1M v tetrahydrofuranu, 69 ml, 69 mmol, 1,25 ekv.). Reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodin při teplotě místnosti, ochladí se na teplotu 0 °C a postupně se přidává voda (5,1 ml), 15% vodný roztok hydroxidu sodného (5,1 ml) a voda (10,2 ml). Reakční směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě místnosti, suspenze se filtruje za vakua a pevné produkty se promyjí ethylacetátem (2 x 100 ml). Filtrát se zkoncentruje na rotační odparce a zbylá pevná látka se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 15 cm) za použití jako elučního činidla systému 10 % ethylacetátu/dichlormethan za získání 8,74 g (96 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé pevné látky.

Stupeň 3

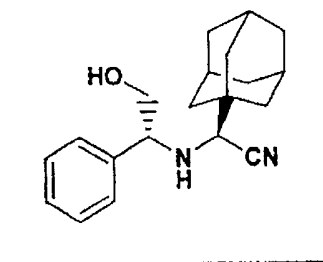


15

V pícce vysušená tříhrdlá baňka vybavená 125 ml dávkovací nálevkou se naplní bezvodým dichlormethanem (150 ml) a bezvodým DMSO (10,3 ml, 0,145 mol, 2,5 ekv.) v prostředí argonu a ochladí se na teplotu -78 °C. Pomalu po kapkách se přidává oxalylchlorid (6,7 ml, 0,0768 mol, 1,32 ekv.) a reakční směs se míchá po dobu 15 minut, za získání aktivovaného DMSO aduktu. Tento produkt se zpracovává roztokem sloučeniny ze stupně 2 (9,67 g, 58,2 mmol, 1 ekv.) v suchém dichlormethanu (75 ml) a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Do bílé reakční směs se přidává po kapkách triethylamin (40,5 ml, 0,291 mol, 5 ekv.). Po 30 minutách se chladicí lázeň odstraní a do reakční směsi se postupně přidává studený 20% vodný roztok kaliumdihydrogenfosfátu (25 ml) a studená voda (150 ml). Reakční směs se míchá po dobu 15 minut, při teplotě místnosti, zředí se diethyletherem (400ml) a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje studeným 10% vodným roztokem kaliumdihydrogenfosfátu (3 x 150 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml). Organická fáze se vysuší (síranem sodným), zfiltruje se a zkoncentruje se. Zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 10 cm) za použití jako elučního činidla dichlormethanu za získání 9,40 g (98 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé pevné látky.

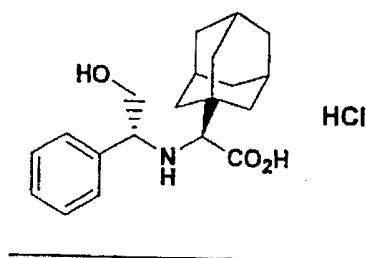
30

Stupeň 4



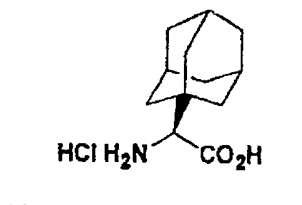
Sloučenina ze stupně 3 (9,40 mg, 57 mmol, 1 ekv.) se suspenduje ve vodě (145 ml) a ochladí se na 0 °C. Směs se zpracuje hydrogensířičitanem sodným (5,95 g, 57 mmol, 1 ekv.) kyanidem draselným (4,0 g, 59 mmol, 1,04 ekv.) a roztokem (R)–(–)fenylglycinolu (8,01 g, 57 mmol, 1 ekv.) v methanolu (55 ml). Reakční směs se míchá po dobu hodin při teplotě místnosti a pak se vaří pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 200 ml ethylacetátu. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a vrstvy se oddělí. Vodná frakce se extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí solankou (50 ml), vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltrují se a filtrát se zkoncentruje. Produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 6,4 x 20 cm) za použití jako elučního činidla systému 20 % ethylacetátu/hexany za získání 11,6 g (37,4 mmol) (65 % teorie) (R,S) produktu v podobě bílé pevné látky. MS m/e 311 (M+H)⁺.

Stupeň 5



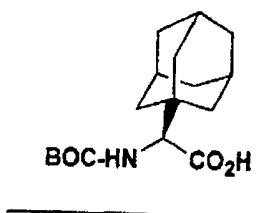
15 Nitril (5,6 g, 18 mmol) ze stupně 4 se zahříváním v koncentrované kyselině chlorovodíkové (120 ml) a octové (30 ml) udržuje na teplotě 80 °C po dobu 18 hodin, načež se reakční směs ochladí na ledové lázni. Vakuovou filtrací vzniklé sraženiny se získá žádaný produkt v podobě bílé pevné látky (5,21 g, 14 mmol, 78 % teorie). MS m/e 330 ($M+H$)⁺.

20 Stupeň 6



25 Sloučenina ze stupně 5 (5,21 g, 14 mmol) se rozpustí v methanolu (50 ml) a kyselině octové (10 ml) a hydrogenuje se vodíkem (345 Pa) v přítomnosti Pearlmanova katalyzátoru (20% hydroxid palladnatý, 1,04 g, 20% hmotnost/hmotnost) po dobu 18 hodin. Reakční směs se zfiltruje přes PTFE membránový filtr a katalyzátor se promyje methanolem (3 x 25 ml). Filtrát se zkoncentruje na rotační odparce za získání bílé pevné látky. Produkt se používá ve stupni 7 bez dalšího čištění.

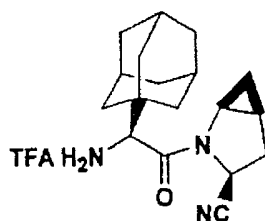
Stupeň 7



30 Surová sloučenina (@ 14 mmol) ze stupně 6 se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (50 ml) v prostředí argonu a zpracuje se uhlíčitanem draselným (5,9 g, 42 mmol, 3 ekv.) a di-*tert*-butyldikarbonátem (3,14 g, 14 mmol, 1 ekv.) v prostředí argonu při teplotě místnosti. Po 19 hodinách se dimethylformamid odstraní na rotační odparce (čerpadlo) a zbytek se dále suší za sníženého

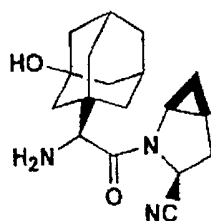
- tlaku. Zbytek se smísí s vodou (100 ml) a s diethyletherem (100 ml), vrstvy se oddělí a alkalická vodná fáze se promyje diethyletherem (2 x 100 ml) k odstranění vedlejších produktů hydrogenolýzy. Vodná fáze se ochladí na 0 °C, zředí se ethylacetátem (200 ml) a míchá se intenzivně za pečlivého okyselení vodné fáze na hodnotu pH 3 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou.
- 5 Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí solankou (50 ml), vysuší se (síranem sodným), zfiltrují se a filtrát se zkoncentruje na rotační odparce. Zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 12 cm) za použití jako elučního činidla systému 5 % methanolu/dichlormethan + 0,5 % kyseliny octové. Produkt se zpracovává hexany za získání 4,07 g (13 mmol, 92 % teorie)
- 10 žádaného produktu v podobě bílé pěny. MS m/e 310 (M+H)⁺.

Příklad 59

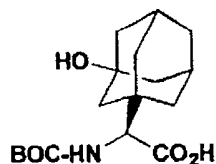


- 15 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací sloučeniny ze stupně 7 obecného způsobu G, následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS m/e 300 (M+H)⁺.

20 Příklad 60



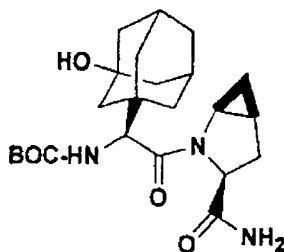
Stupeň 1



- 25 Roztok manganistanu draselného (337 mg, 2,13 mmol, 1,1 ekv.) ve 2% vodném roztoku hydroxidu draselného (6 ml) se zahřeje na teplotu 60 °C a sloučenina ze stupně 7 obecného způsobu G (600 mg, 1,94 mmol, 1 ekv.) se přidá po částech a teplota reakční směsi se zahřátím zvýší na 90 °C. Po 1,5 hodinách se reakční směs ochladí na 0 °C, přidá se ethylacetát (50 ml) a směs se pečlivě okyselí na hodnotu pH 3 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou, vysuší se
- 30 síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují. Zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 3,8 x 15 cm) za použití jako elučního činidla gradientu 2% (200 ml), 3% (200 ml), 4% (200 ml) a 5% (500 ml) methanol/dichlormethan + 0,5% kyselina octová. Po izolaci

produktu se produkt zpracovává hexany za získání 324 mg (51 % teorie) produktu v podobě bílé pevné látky. MS m/e 326 (M+H)⁺.

Stupeň 2

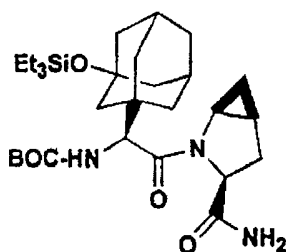


5

Sloučenina ze stupně 1 (404 mg, 1,24 mmol, 1 ekv.) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (10 ml) v prostředí argonu a ochladí se na teplotu 0 °C. Následně se postupně přidá: sůl podle příkladu 6, stupeň 3 (328 mg, 1,37 mmol, 1,1 ekv.), HOBT (520 mg, 3,85 mmol, 3,1 ekv.), EDAC (510 mg, 2,61 mmol, 2,1 ekv.) a TEA (0,54 ml, 3,85 mmol, 3,1 ekv.). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti přes noc a dimethylformamid se odstraní na rotační odparce (čerpadlo). Zbytek se dále usuší ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (100 ml), promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se na rotační odparce. Produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 3,8 x 15 cm) za použití jako elučního činidla gradientu 6% (200 ml), 7% (200 ml) a 8% (500 ml) methanol/dichlormethan za získání 460 mg (1,06 mmol, 85 % teorie) produktu v podobě bílé pevné látky. MS m/e 434 (M+H)⁺.

15

Stupeň 3

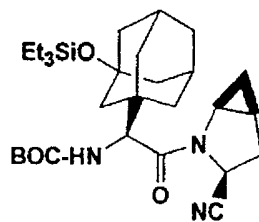


20

Sloučenina ze stupně 2 (95 mg, 0,22 mmol, 1 ekv.) se rozpustí v bezvodém dichlormethanu (2,5 ml) v prostředí argonu a ochladí se na -78 °C. Směs se zpracuje diisopropylethylaminem (65 µl, 0,37 mmol, 1,7 ekv.) a triethylsilyltriflátem (75 µl, 0,33 mmol, 1,5 ekv.) a míchá se při teplotě 0 °C po dobu 1,5 hodin. Reakční směs se smísí s methanolem (0,5 ml), se silikagelem (200 mg) a s vodou (2 kapky) a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce a zbytek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 2,5 x 10 cm) za použití jako elučního činidla systému 4 % methanolu/dichlormethan za získání 92 mg (0,17 mmol, 77 % teorie) produktu. MS m/e 548 (M+H)⁺.

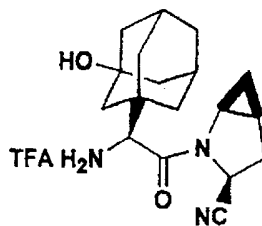
25

Stupeň 4



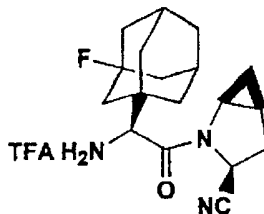
Sloučenina ze stupně 3 (90 mg, 0,16 mmol, 1 ekv.) se rozpustí v bezvodém pyridinu (2 ml) v prostředí argonu a ochladí se na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se zpracuje imidazolem (24 mg, 0,35 mmol, 2,1 ekv.) a oxychloridem fosforečným (66 μl , 0,67 mmol, 4,1 ekv.) a v míchání se pokračuje při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 45 minut za získání husté suspenze. Těkavé podíly se odstraní na rotační odparce a koláč se dále suší za sníženého tlaku. Produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 2,5 x 10 cm) za použití jako elučního činidla systému 7 % ethylacetátu/dichlormethan za získání 76 mg (87 % teorie) produktu v podobě bílé pěny. MS m/z 530 ($M+H$)⁺.

Stupeň 5

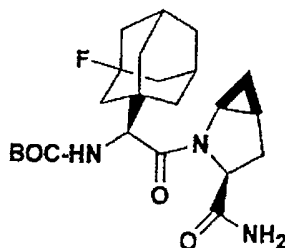


Sloučenina ze stupně 4 (76 mg, 0,14 mmol) se rozpustí v bezvodém dichlormethanu (1 ml), ochladí se na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zpracuje se trifluoroctovou kyselinou (1 ml) a vodou (2 kapky). Reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodin při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce a zbytek se zpracuje toluenem (5 ml) a vysuší se za sníženého tlaku. Triturací s diethyletherem se získá 54 mg (88 % teorie) produktu v podobě bílé pevné látky. MS m/e 316 ($M+H$)⁺.

Příklad 61

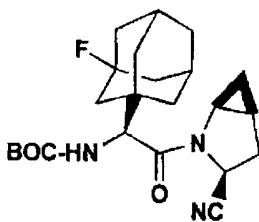


Stupeň 1



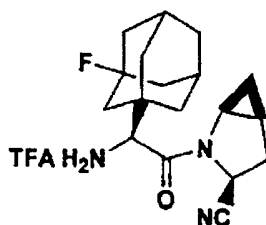
- Do baňky vysušené v píce, promyté argonem se vnese bezvodý dichlormethan (3 ml) a ochladí se na -78°C . Přidá se trifluorid diethylaminosíry (DAST, 60 μl , 0,45 mmol, 1,5 ekv.), následně
 5 roztok sloučeniny podle příkladu 60, stupeň 2 (131 mg, 0,30 mmol, 1 ekv.) v suchém dichlormethanu (3 ml). Po 15 minutách se reakční směs vlije do dělicí nálevky obsahující nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (25 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná frakce se extrahuje dichlormethanem (25 ml), spojené organické extrakty se promyjí solankou (10 ml), vysuší se (síranem sodným), zfiltrují se a zkoncentrují. Produkt se čistíbleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 2,5 x 10 cm) za použití jako elučního činidla systému 5% methanol/dichlormethan za získání 124 mg (0,29 mmol, 94 % teorie) žádané sloučeniny MS m/e 436 (M+H)⁺.
 10

Stupeň 2



- 15 Fluorovaný amid ze stupně 1 (151 mg, 0,37 mmol, 1 ekv.) se rozpustí v bezvodém pyridinu (4 ml) v prostředí argonu a ochladí se na -30°C . Směs se zpracuje imidazolem (54 mg, 0,77 mmol, 2,1 ekv.) a oxychloridem fosforečným (143 μl , 1,52 mmol, 4,1 ekv.) a v míchání se pokračuje při teplotě -30°C po dobu 40 minut. Rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce
 20 a zbytek se dále suší za sníženého tlaku. Produkt se čistíbleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 2,5 x 10 cm) za použití jako elučního činidla systému 5 % ethylacetátu/dichlormethan za získání 126 mg (82 % teorie) produktu v podobě bílé pěny. MS m/e 418 (M+H)⁺.

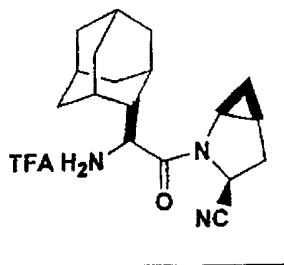
Stupeň 3



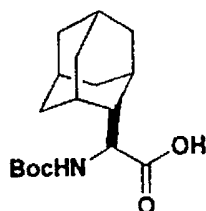
- 25 Sloučenina ze stupně 2 (125 mg, 0,30 mmol) se rozpustí v systému trifluoroctová kyselina/-dichlormethan (1:1, objem/objem, 2 ml) a míchá se při teplotě místnosti. Po 30 minutách se rozpouštědlo odstraní na rotační odparce, zbytek se zpracuje toluenem (2 x 5 ml) a suší se za sniže-

ného tlaku. Triturováním s diethyletherem se získá 93 mg (0,21 mmol, 72 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé pevné látky. MS m/e 318 (M+H)⁺.

5 Příklad 62

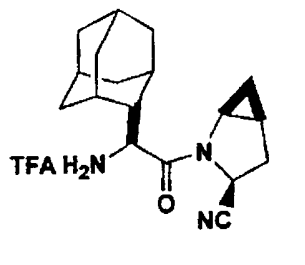


Stupeň 1



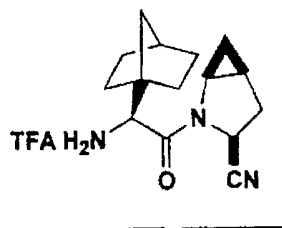
10 Tato sloučenina se připravuje tak, že se vychází ze 2-adamantanalu, který se zpracovává na homochirální Boc-aminokyselinu asymetrickou Streckerovou syntézou obecným způsobem G.

Stupeň 2

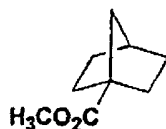


15 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací 2-adamantylaminokyseliny ze stupně 1, následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 300.

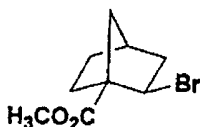
Příklad 63



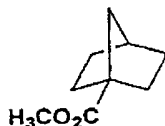
Stupeň 1



- Do baňky, vysušené v pícce, vybavené chladičem a vysoušecí trubicí, se vnese norbornan-2-karboxylová kyselina (4,92 g, 35 mmol, 1 ekv.) a zpracuje se bromem (2,1 ml, 41 mmol, 1,15 ekv.) a chloridem fosforitým (0,135 ml, 1,8 mmol, 0,05 ekv.). Reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě 85 °C po dobu sedmi hodin chráněna před světlem. Přidá se další brom (0,4 ml, 7,8 mmol, 0,22 ekv.) a v zahřívání se pokračuje po dobu další jedné hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se diethylether (100 ml). Směs se promyje 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), vodou (2 x 50 ml) a solankou (25 ml). Etherová frakce se vysuší (síranem sodným), zfiltruje se a zkoncentruje se na rotační odparce. Produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 15 cm) za použití jako elučního činidla systému 2 % až 4 % methanolu/dichlormethan + 0,5 % kyseliny octové. Produkt se zpracuje hexany k odstranění zbytkové kyseliny octové. Izolovaný produkt sestává ze dvou neoddělitelných látek (4,7 g), kterých se používá bez čištění v dalším stupni



- Surový produkt, shora připravený, exo-2-bromnorbenan-1-karboxylová kyselina (4,7 g, nečistá) v diethyletheru (80 ml) a methanolu (20 ml) se smísí s trimethylsilyldiazomethanem (2,0 M v hexanu, 11,8 ml, 23,6 mol) a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce a olej se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 18 cm) za použití jako elučního činidla gradientu dichlormethan/hexany (600 ml, každý 20 % a 30 %) následně dichlormethanu za získání 3,97 g (0,017 mol, 79 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé pevné látky. MS m/e 233/235 (M+H)⁺



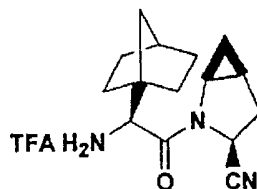
- Methylexo-2-bromnorbornan-1-karboxylát (2,0 g, 8,58 mmol, 1 ekv.) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) v tříhrdlé baňce, vysušené v pícce, vybavené chladičem a propláchnuté argonem. Směs se zpracuje AIBN (288 mg, 1,71 mmol, 0,2 ekv.) a tributylcínhydridem (3,6 ml, 12,87 mmol, 1,5 ekv.) a zahříváním se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Baňka se ochladí na teplotu místnosti, tetrahydrofuran se odstraní na rotační odparce za získání surového produktu. Produkt se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu (sloupec 5 x 10 cm) za použití jako elučního činidla systému 5% ethylacetát/hexany. Získaný produkt se používá v dalším stupni bez čištění.

Stupeň 2



Tato sloučenina se připravuje z 1-norbornylmethylkarboxylátu, který se zpracovává homochirální Boc-aminokyselinou asymetrickou Streckerovou syntézou obecným způsobem G.

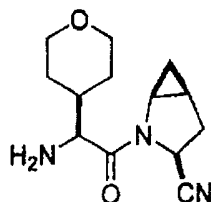
Stupeň 3



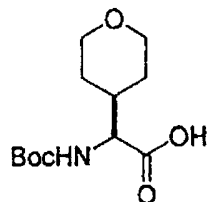
5

Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací 1-norbornylaminokyseliny ze stupně 2, následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 260.

10 Příklad 64

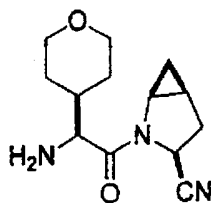


Stupeň 1



15 Tato sloučenina se připravuje ze 4-formylpyranu, který se zpracovává na homochirální Boc-aminokyselinu asymetrickou Streckerovou syntézou obecným způsobem G.

Stupeň 2



20 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací 4-pyranylamínokyseliny ze stupně 2, následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 250.

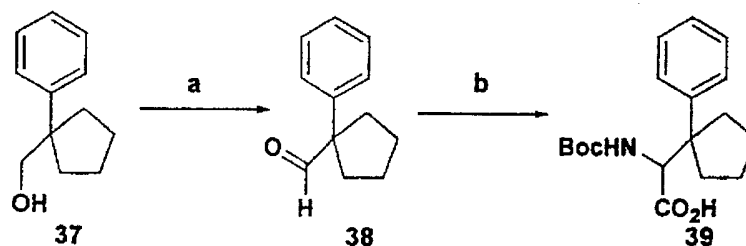
Obecný způsob H

Streckerova syntéza racemických aminokyselin

5

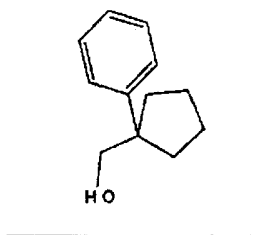
Schéma 10

Obecný způsob H, příklady 65 až 66



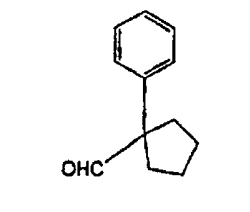
- 10 a. celit, PCC, CH_2Cl_2 , RT, 91%; b. NH_4Cl , NaCN, MeOH; 12M HCl, HOAC; $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, DMF.

Stupeň 1



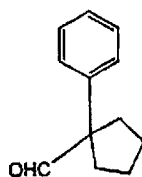
- 15 Do míchaného roztoku 1-fenylcyclo-1-pentankarboxylové kyseliny (5,00 g, 26,3 mmol) ve 25 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá lithiualuminiumhydrid (52 ml, 52 mmol, 1M) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se pomalu zahřeje na teplotu místnosti a pak se vaří pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Reakce se ukončí Fieserovým způsobem: pečlivě se přidají 2 ml vody; 6 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného; a 2 ml vody. Dvoufázová směs se zředí 100 ml etheru a odfiltruje se granulovitá pevná látka. Etherová frakce se vysuší síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 4,30 g (93 % teorie) žádané sloučeniny.
- 20

Stupeň 2



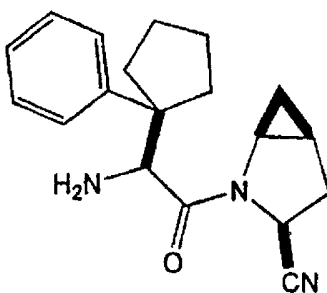
- 25 Do míchaného roztoku sloučeniny ze stupně 1 (0,80 g, 4,50 mmol) v 15 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá celit (5 g) a PCC (1,95 g, 5,00 mmol). Reakční směs se míchá po dobu tří hodin, zředí se 40 ml dichlormethanu a filtruje se přes celit. Filtrát se zfiltruje ještě jednou přes silikagel, čímž se získá bezbarvý filtrát. Dichlormethanová frakce se odpaří, čímž se získá 0,72 g (91 % teorie) aldehydu v podobě bezbarvého oleje.
- 30

Stupeň 3



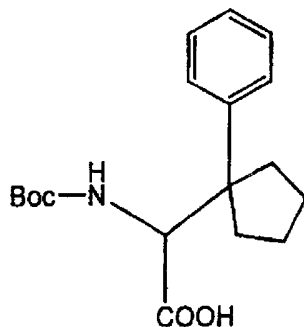
- Do baňky s kulatým dnem o obsahu 50 ml, obsahující sloučeninu ze stupně 2 (0,72 g, 4,20 mmol) v 8 ml vody se při teplotě místnosti přidá kyanid sodný (0,20 g, 4,20 mmol) a chlorid amonný (0,20 g, 4,20 mmol) a chlorid amonný (0,20 g, 5,00 mmol). Do této reakční směsi se přidá methanol (8 ml) a směs se nechá míchat přes noc. Reakční směs se extrahuje etherem (2 x 15 ml), vysuší se (síranem hořečnatým) a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá surový Streckerův produkt.
- Do baňky s kulatým dnem o obsahu 100 ml obsahující surový Streckerův produkt se přidá 10 ml kyseliny octové a 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Směs se zkoncentruje za sníženého tlaku za získání žluté pevné látky. Pevná látka se trituruje s 5 ml systému 1:1 ether/hexany. Bílá pevná látka se zpracuje triethylaminem (1,4 ml, 9,99 mmol) a di-*tert*-butyldikarbonátem (1,0 g, 4,60 mmol) v 50 ml dimethylformamidu. Po čtyřech hodinách se hodnota pH směsi upraví na 9 nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Po dalších třech hodinách míchání se směs extrahuje systémem 1:1 ether/hexany a vodná frakce se okyslí na hodnotu pH 2 za použití 5% roztoku hydrogensířičitanu draselného. Vodná fáze se promyje etherem (2 x 40 ml), organická fáze se vysuší (síranem hořečnatým) a odpaří se za získání oleje, který se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 8:92 methanol/dichlormethan, za získání 0,3 g (23 % teorie) Boc-ochráněné aminokyseliny v podobě lehkého oleje (M-H 318).

Příklad 65



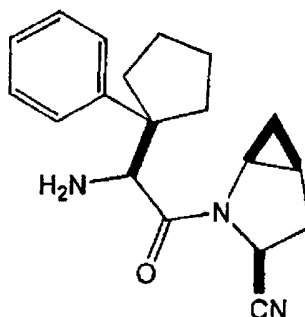
25

Stupeň 1



Tato sloučenina se připravuje obecným způsobem H pro Streckerovu syntézou racemických aminokyselin.

Stupeň 2

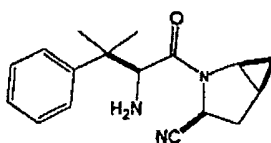


5

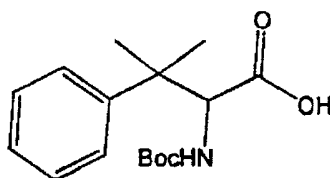
Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací cyklopentylfenylaminokyseliny ze stupně 1 a obecným způsobem H s následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 310.

10

Příklad 66

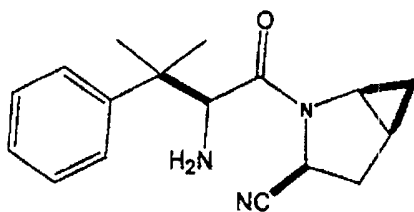


Stupeň 1



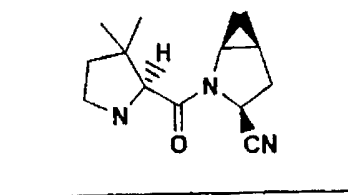
15 Tato sloučenina se připravuje způsobem racemické Streckerovy syntézy obecným způsobem H ze 2,2-dimethylfenyloctové kyseliny.

Stupeň 2



20 Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací dimethylfenylaminokyseliny ze stupně 1 a následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 284.

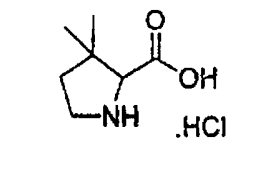
Příklad 67



Stupeň 1

- 5 N-(Benzyloxykarbonyl)sukcinimid (5,6 g, 22,4 mmol) se rozpustí v dichlormethanu (25 ml) a roztok se přidá do ochlazeného (0 °C) a míchaného roztoku diethylaminomalonáthydrochloridu (5,0 g, 23,6 mmol) a triethylaminu (13,4 ml, 95 mmol) v dichlormethanu (125 ml). Reakční směs se míchá po dobu 10 minut při teplotě 0 °C a pak jednu hodinu při teplotě místnosti. Roztok se promyje 10% kyselinou citronovou (2 x 50 ml), 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml) a vodu (50 ml), vysuší se (síranem sodným) a odpaří se za získání diethyl-N-benzyl-
10 oxykarbonylaminomalonátu v podobě bezbarvého oleje, který stáním při teplotě 0 °C vykrystaluje (6,3 g). LC/MS + ion) : 310 (M+H).

Stupeň 2

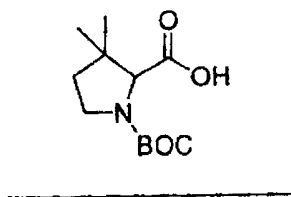


15

- Sloučenina ze stupně 1 (6,14 g, 20 mmol) se rozpustí v suchém ethanolu (30 ml) a přidá se do roztoku ethoxidu sodného (2,85 g, 8,8 mmol, 21% hmotnost/hmotnost roztok v ethanolu, 6 ml). Přidá se roztok 3-methyl-2-butenalu (1,68 g, 20 mmol) v ethanolu (12 ml) a roztok se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Přidá se kyselina octová (0,56 ml a roztok se hydrogenuje za
20 tlaku 345 Pa po dobu 24 hodin v přítomnosti 10% palladia na uhlí (2 g) jako katalyzátoru. Roztok se zfiltruje, odpaří a zbytek se chromatografuje na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému 9:1 dichlormethan/ethylacetát za získání 1,6 g 2,2-dikarboethoxy-3,3-dimethylpyrrolidinu. LC/MS + ion): 244 (M+H).

- 25 Tento diester (850 mg) se vaří pod zpětným chladičem v 5M kyselině chlorovodíkové (10 ml) a trifluoroctové (1 ml) po dobu osm hodin za získání po odpaření práškovité bílé pevné látky. Krystalizací ze systému methanol/ether se získá 3,3-dimethyl-di-prolinhydrochlorid (190 mg) v podobě bílých krystalů o teplotě tání 110 až 112 °C.

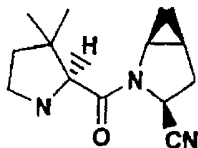
30 Stupeň 3



- Sloučenina ze stupně 2 (173 mg, 0,97 mmol) se rozpustí v systému dimethylformamid (3 ml)/voda (3 ml). Do tohoto čirého roztoku se přidá triethylamin (0,46 ml, 3,18 mmol) a di-*tert*-butyldikarbonát (0,23 g, 1,06 mmol). Reakční směs se míchá po dobu pět hodin při teplotě místnosti. Roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci oxidu křemičitého za použití jako
35

elučního činidla systému 9:1 dichlormethan/methanol za získání *tert*-butyloxykarbonyl-3,3-dimethyl-dl-prolinu (200 mg) v podobě oleje. LC/MS + ion): 244 (M+H).

Stupeň 4



5

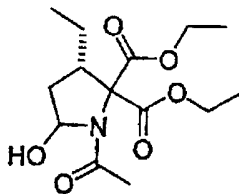
Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací *tert*-butyloxykarbonyl-3,3-dimethyl-dl-prolinaminokyseliny ze stupně 3 a následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 220.

10

Příklad 68

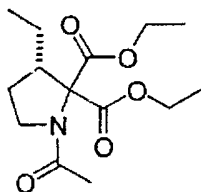


Stupeň 1



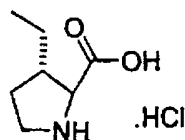
- 15 Ethoxid sodný (940 mg hmotnostně 21% roztoku v ethanolu, 2,9 mmol) v ethanolu (2 ml) se přidá do míchaného roztoku diethylacetamidomalonátu (4,31 g, 19,8 mmol) v ethanolu (23 ml) při teplotě místnosti v prostředí argonu. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se trans-2-pentenal (1,51 g, 18,0 mmol) po kapkách za udržování nižší teploty než 5 °C. Po ukon-
- 20 čeném přidávání se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se po dobu čtyř hodin a reakce se ukončí přidáním kyseliny octové (460 µl). Roztok se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (25 ml), promyje se 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml), solankou a vysuší se (síranem hořečnatým). Roztok se zfiltruje a zkoncentruje na objem 10 ml, zahřeje se na teplotu zpětného toku a zředí se hexanem (20 ml). Po ochlazení na teplotu místnosti se žádaná sloučenina vysráží a shromáždí se, čímž se získá 3,0 g (50 % teorie) žádané
- 25 sloučeniny o teplotě tání 106 až 109 °C. LC/MS: + ionty, 324 (M+Na).

Stupeň 2



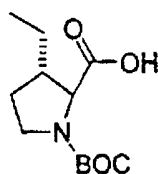
- Do roztoku sloučeniny ze stupně 1 (2,87 g, 9,5 mmol) a triethylsilanu (2,28 ml, 14,3 mmol) v di-
 chlormethanu (30 ml) v prostředí argonu se přidá trifluorooctová kyselina (7,35 ml, 95,3 mmol) po
 5 kapkách za míchání za udržování teploty kolem 25 °C použitím ledové lázně. Reakční směs se
 míchá po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti a roztok se zkoncentruje. Zbytek se zředí dichlor-
 methanem (100 ml), přidá se voda (50 ml) a pevný uhličitán sodný za intenzivního míchání až do
 dosažení zásadité reakce směsi. Organická vrstva se oddělí, vysuší se (síranem sodným), zfiltruje
 se a zkoncentruje se, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě žlutého oleje, kterého se použije
 10 bez dalšího čištění. LC/MS + ionty, 308 (M+Na).

Stupeň 3



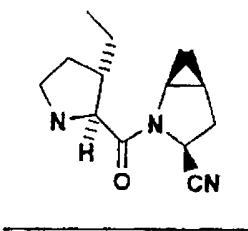
- Sloučenina ze stupně 2 (3,73 g, 9,5 mmol) se suspenduje v 6N kyselině chlorovodíkové (20 ml)
 15 a octové (5 ml) a směs se vaří se pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Reakční směs se
 ochladí, promyje se ethylacetátem (20 ml), zkoncentruje se za získání oleje, který vykrystaluje po
 triturování s etherem za získání žádané sloučeniny (1,2 g, 70,6 % teorie). LC/MS + ion,
 144 (M+H).

20 Stupeň 4



- Sloučenina ze stupně 3 (692 mg, 3,76 mmol) se rozpustí ve směsi acetonu (12 ml) a vody
 (12 ml). Do tohoto čirého roztoku se přidá triethylamin (1,9 ml, 12,8 mmol) a di-*tert*-butyl-
 dikarbonát (928 mg, 4,24 mmol). Reakční směs se míchá po dobu hodin 18 při teplotě místnosti.
 25 Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na oxidu křemičitém za použití jako eluční-
 ho činidla systému 1:9 methanol/dichlormethan za získání žádané sloučeniny v podobě oleje.
 LC/MS: + ion, 266 (M+Na).

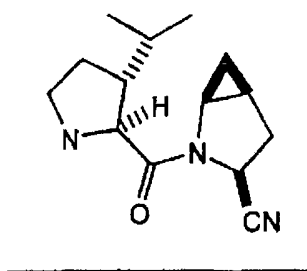
Stupeň 5



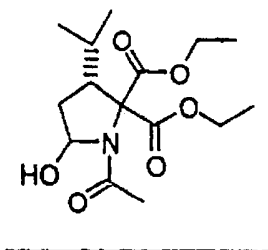
Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací aminokyseliny ze stupně 4 a následnou dehydrací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 234.

5

Příklad 69



Stupeň 1

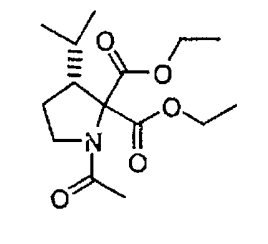


10

Ethoxid sodný (940 mg, 2,9 mmol; 21% roztok hmotnost/hmotnost v ethanolu) v ethanolu (2 ml) se přidá do míchaného roztoku diethylacetamidomalonátu (4,31 g, 19,8 mmol) v ethanolu (23 ml) při teplotě místnosti v prostředí argonu. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se trans-2-pentenal (1,77 g, 18,0 mmol) po kapkách za udržování nižší teploty než 5 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se po dobu čtyř hodin a reakce se ukončí přidáním kyseliny octové (460 µl). Roztok se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (25 ml), promyje se 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml), solankou a vysuší se (síranem hořečnatým). Roztok se zfiltruje a zkoncentruje na objem 10 ml, zahřeje se na teplotu zpětného toku a zředí se hexanem (20 ml). Po ochlazení na teplotu místnosti se žádaná sloučenina vysráží a shromáždí se, čímž se získá 3,3 g žádané sloučeniny. LC/MS: + ion, 338 (M+Na).

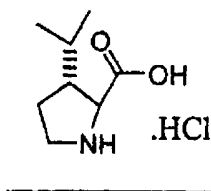
20

Stupeň 2



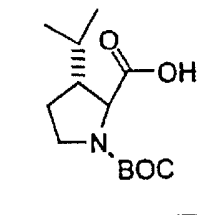
Do roztoku sloučeniny ze stupně 1 (3,00 g, 9,5 mmol) a triethylsilanu (2,28 ml, 14,3 mmol) v dichlormethanu (30 ml) v prostředí argonu se přidá trifluoroctová kyselina (7,35 ml, 95,3 mmol) po kapkách za míchání za udržování teploty kolem 25 °C použitím ledové lázně. Reakční směs se míchá po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti a roztok se zkoncentruje. Zbytek se zředí dichlormethanem (100 ml), přidá se voda (50 ml) a pevný uhličitán sodný za intenzivního míchání až do dosažení zásadité reakce směsi. Organická vrstva se oddělí, vysuší se (síranem sodným), zfiltruje se a zkoncentruje se, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě oleje, kterého se použije bez dalšího čištění. LC/MS: + ionty, 300 (M+H).

10 Stupeň 3



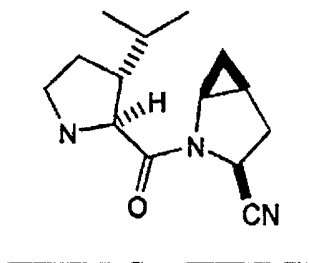
Sloučenina ze stupně 2 (3,80 g, 9,5 mmol) se suspenduje v 6N kyselině chlorovodíkové (20 ml) a octové (5 ml) a směs se vaří se pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Reakční směs se ochladí, promyje se ethylacetátem (20 ml), zkoncentruje se za získání oleje, který vykrystaluje po triturování s etherem za získání žádané sloučeniny (1,4 g, 76,0 % teorie). LC/MS: + ionty, 158 (M+H).

Stupeň 4



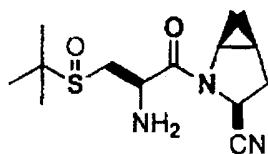
Sloučenina ze stupně 3 (728 mg, 3,76 mmol) se rozpustí ve směsi 1:1 acetonu a vody (24 ml). Do tohoto čirého roztoku se přidá triethylamin (1,9 ml, 12,8 mmol) a di-*tert*-butyldikarbonát (928 mg, 4,24 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci oxidu křemičitého za použití jako elučního činidla systému 9:1 dichlormethan/methanol za získání žádané sloučeniny v podobě oleje. LC/MS: + ion, 258 (M+H).

Stupeň 5

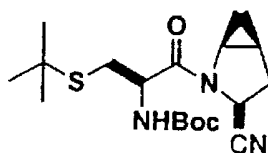


Tato sloučenina se připravuje peptidovou kopulací aminokyseliny ze stupně 4 a následnou dehydratací a odstraněním chránicí skupiny obecným způsobem C. MS (M+H) 248.

Příklad 70

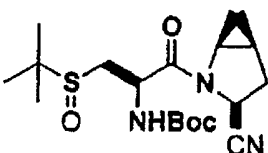


Stupeň 1



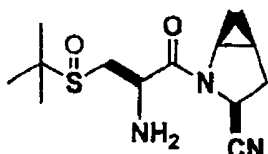
- 5 Tato sloučenina se připravuje obecným způsobem C z N-Boc-S-*tert*-butylcysteinu.

Stupeň 2



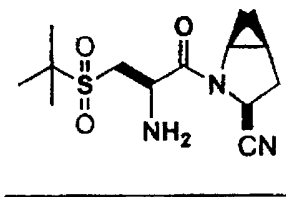
- 10 Do baňky s kulatým dnem o obsahu 25 ml, vybavené magnetickou míchací tyčinkou a vstupem pro dusík, se dává sloučenina ze stupně 1 (78 mg, 0,21 mmol) a chloroform 3 ml). Směs se ochladí na teplotu 0 °C a zpracuje se *m*-chlorperoxybenzoovou kyselinou (85 mg, 0,44 mmol) v trichlormethanu (2 ml). Po třech hodinách se roztok zředí trichlormethanem (7 ml), promyje se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml) a vodou a vysuší se síranem sodným. Od-
- 15 straněním rozpouštědla se získá surový sulfoxid (100 mg, kterého se v dalším stupni používá bez čištění. LC/MS: + ionty, 384 (M+H).

Stupeň 3

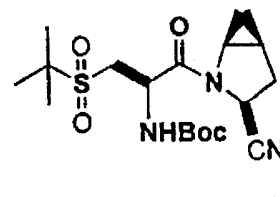


- 20 Trifluoroctová kyselina (1,5 ml) se přidá do studeného (0 °C) roztoku sloučeniny ze stupně 2 (100 mg, 0,26 mmol) v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1,5 hodin, zředí se dichlormethanem (5 ml) a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá hustý olej. Produkt se čistí reverzní fázovou preparativní sloupcovou chromatografií na YMC S5 ODS 20 x 100 cm sloupci, čímž se získá žádaná sloučenina, 17 mg (16 % teorie). Podmínky čištění: gradient elučního činidla od 10 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny do 90 %
- 25 methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny v průběhu 15 minut s 5 minutovou prodlevou na 90 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny. Průtoková rychlost: 20 ml/min. Detekce při vlnové délce: 220. Retenční doba 10 minut. LC/MS: + ion, 284 (M+H).

Příklad 71

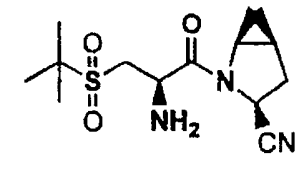


Stupeň 1



- 5 Do baňky s kulatým dnem o obsahu 25 ml, vybavené magnetickou míchací tyčinkou a vstupem pro dusík, se dává sloučenina podle příkladu 70, stupeň 1 (78 mg, 0,21 mmol) v chloroformu (3 ml). Směs se ochladí na teplotu 0 °C a zpracuje se m-chlorperoxybenzoovou kyselinou (144 mg, 0,84 mmol) v trichlormethanu (2 ml). Po 30 minutách na teplotě místnosti se roztok zředí trichlormethanem (7 ml), promyje se 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 10 ml)
- 10 a vodou a vysuší se síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získá surový sulfon (100 mg), kterého se v dalším stupni používá bez čištění. LC/MS: + ion, 344 (M+H).

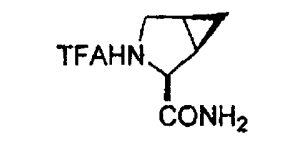
Stupeň 2



- 15 Trifluoroctová kyselina (1,5 ml) se přidá do studeného (0 °C) roztoku sloučeniny ze stupně 1 (100 mg, 0,26 mmol) v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, zředí se dichlormethanem (5 ml) a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá hustý olej. Produkt se čistí reverzní fázovou preparativní sloupcovou chromatografií na YMC S5 ODS 20 x 100 cm sloupci, čímž se získá žádaná sloučenina, 14 mg (17 % teorie). Podmínky čištění: gradient elučního činidla od 10 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny do 90 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny v průběhu 15 minut s 5 minutovou prodlevou na 90 % methanolu/voda/0,1 % trifluoroctové kyseliny. Průtoková rychlost: 20 ml/min. Detekce při vlnové délce: 220. Retenční doba 10 minut. LC/MS: + ion, 300 (M+H).

25

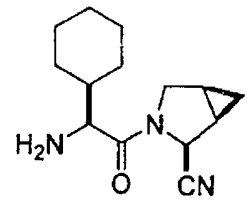
Příklad 72



- Tato sloučenina se připravuje způsobem popsaným v literatuře (Sasaki a kol., Tetrahedron Lett. 36, str. 3149, 1995; Sasaki a kol., Tetrahedron 50, str. 7093, 1994) pro přípravu (2S,3R,4S)-N-Boc-3,4-methano-L-prolinkarboxylátu. Odpovídající amid se připravuje obecným způsobem A
- 30

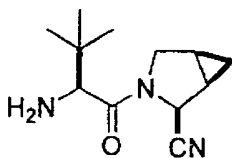
a chránicí skupina se odstraňuje použitím trifluoroctové kyseliny, čímž se získá sůl trifluoroctové kyseliny také obecným způsobem A.

5 Příklad 73



10 Tato sloučenina se připravuje kopulací (2S,3R,4S)-3,4-methano-L-prolinkarboxamid-N-trifluoracetátu, popsaného v příkladu 72, s L-cyklohexylglycinem a pak dehydrací na amid se systémem oxychlorid fosforečný/imidazol a s odstraněním chránicí skupiny (N-koncového dusíku) použitím trifluoroctové kyseliny obecným způsobem C. (FAB MH+ 248).

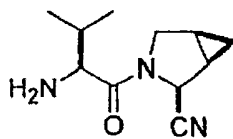
Příklad 74



15 Tato sloučenina se připravuje kopulací (2S,3R,4S)-3,4-methano-L-prolinkarboxamid-N-trifluoracetátu, popsaného v příkladu 72, s L-*tert*-butylglycinem a pak dehydrací na amid se systémem oxychlorid fosforečný/imidazol a s odstraněním chránicí skupiny (N-koncového dusíku) použitím trifluoroctové kyseliny obecným způsobem C. (FAB MH+ 222).

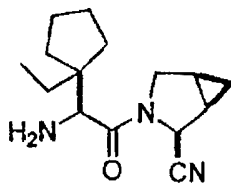
20

Příklad 75



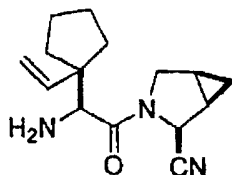
25 Tato sloučenina se připravuje kopulací (2S,3R,4S)-3,4-methano-L-prolinkarboxamid-N-trifluoracetátu, popsaného v příkladu 72, s L-valínem a pak dehydrací na amid se systémem oxychlorid fosforečný/imidazol a s odstraněním chránicí skupiny (N-koncového dusíku) použitím trifluoroctové kyseliny obecným způsobem C. (FAB MH+ 207).

Příklad 76



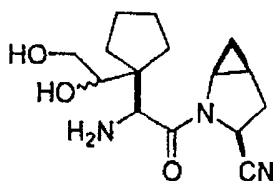
Tato sloučenina se připravuje kopulací (2S,3R,4S)-3,4-methano-L-prolinkarboxamid-N-tri-
fluoracetátu, popsaného v příkladu 72, s N-(*tert*-butyloxykarbonyl)(1'-ethylcyclopentyl)-
glycinem obecným způsobem B a pak dehydrací na amid se systémem oxychlorid fosforečný/-
imidazol a s odstraněním chránicí skupiny (N-koncového dusíku) použitím trifluoroctové kyseli-
ny obecným způsobem C. (FAB MH+ 262).

Příklad 77



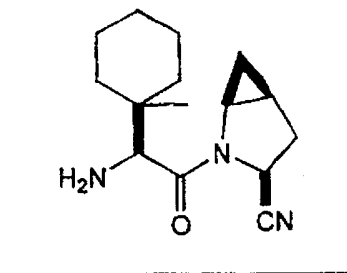
Tato sloučenina se připravuje kopulací (2S,3R,4S)-3,4-methano-L-prolinkarboxamid-N-tri-
fluoracetátu, popsaného v příkladu 72, s N-(*tert*-butyloxykarbonyl)(1'-vinylcyclopentyl)glyci-
nem obecným způsobem B a pak dehydrací na amid se systémem oxychlorid fosforečný/imidazol
a s odstraněním chránicí skupiny (N-koncového dusíku) použitím trifluoroctové kyseliny obec-
ným způsobem C. (FAB MH+ 260).

Příklad 78



N-[(*S*)-cyklopentylvinyl]-N-*tert*-butoxykarbonylglycinyl]-(2S,4S,5S)-2-kyano-4,5-
methano-L-prolylamid (70 mg, 0,19 mmol), popsaný v obecném způsobu C, stupeň 2, se rozpus-
tí ve směsi 2 ml *tert*-butanolu a 3 ml tetrahydrofuranu a přidá se N-methylmorpholin-N-oxid (33
mg, 0,28 mmol) a následně oxid osmičelý (0,1 mmol, 50 mol %). Reakce se ukončí přidáním
1 ml 10% vodného roztoku siřičitanu sodného a reakční směs se vyjme do ethylacetátu a promyje
se 5 ml vody, vysuší se (síranem sodným), zfiltruje se, odpaří a čistí na silikagelu bleskovou
chromatografií (za použití jako elučního činidla systému 5 % methanolu/dichlormethan, čímž se
získá 41 mg (55 % teorie) chráněného diolu v podobě oleje. Žádaná sloučenina se získá odstraně-
ním chránicí skupiny z aminoskupiny použitím trifluoroctové kyseliny obecným způsobem C.
(FAB MH+ 294).

Příklad 79



Obecný způsob I

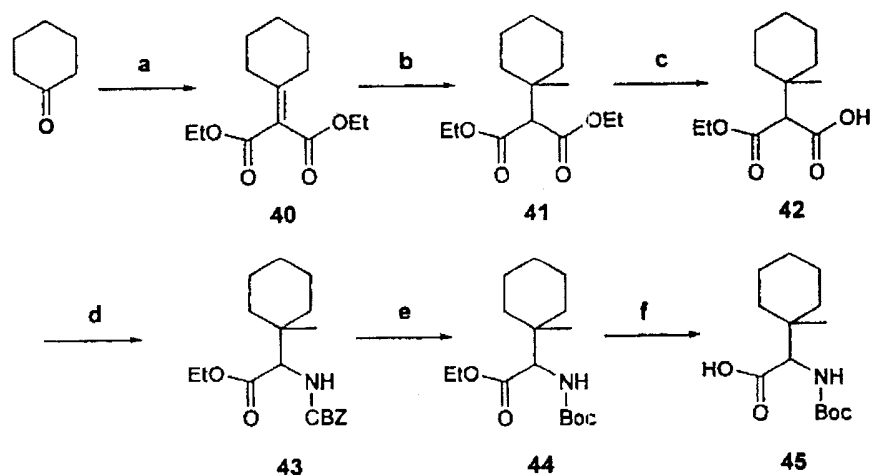
- 5 Způsob přípravy kvarterních aminokyselin Michaelovou adicí na malonáty následovanou selektivní hydrolýzou a Curtiusovým přeskupením. Příklady 79 až 84

10 Cyklohexanon a dimethylmalonát se podrobuje Knoevenagelově kondenzaci zprostředkované chloridem titaničitým v tetrahydrofuranu a tetrachlormethanu za získání sloučeniny vzorce 40. Jednomocná měď zprostředkovaná Grignardovou adicí ethylmagnesiumbromidu za získání sloučeniny vzorce 42, která se selektivně zmýdelňuje za získání sloučeniny vzorce 42. Curtiusovým přeskupením za odlučování benzylalkoholu se získá sloučenina vzorce 43, která se převádí na sloučeninu vzorce 44 o sobě známým způsobem odstraňování chránicí skupiny. Ester vzorce 44 se zmýdelňuje za získání kvarterní aminokyseliny vzorce 45.

15

Schéma 11

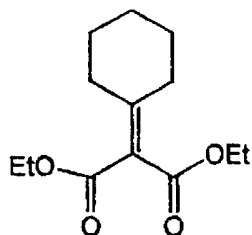
Obecný způsob I



20

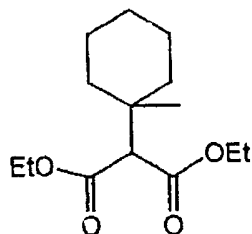
a. THF, CCl_4 , TiCl_4 , diethylmalonát, 0°C ; pyridin, THF, 0°C až RT 72 h; b. MeMgBr , CuI , Et_2O , 0°C ; c. 1N NaOH , EtOH , RT 6 dní, Ph_2PON_3 , TEA, RT až teplota zpětného toku až RT, BnOH ; e. 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOAc ; $(\text{Boc})_2\text{O}$, K_2CO_3 , THF; f. 1N NaOH , dioxan.

Stupeň 1



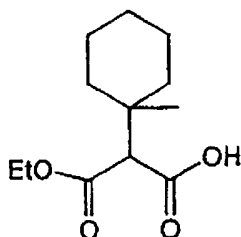
Způsobem popsaným v literatuře (Tetrahedron 29, str. 435, 1973) se směs v suchém tetrahydrofuranu (400 ml) a v suchém tetrachlormethanu (50 ml) ochladí na teplotu 0 °C (v lázni ledu a soli) a zpracuje se chloridem titaničitým (22,0 ml, 0,2 mol). Získaná žlutá suspenze se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 minut a zpracuje se postupně cyklohexanonem (10,3 ml, 0,1 mmol) a destilovaným diethylmalonátem (15,2 ml, 0,1 mol) a míchá se při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se zpracuje roztokem suchého pyridinu (32 ml, 0,40 mol) v suchém tetrahydrofuranu (60 ml) a míchá se při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny a při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Do reakční směsi se přidá voda (100 ml), směs se míchá po dobu 5 minut a extrahuje se etherem (2 x 200 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml) a solankou (100 ml), vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují. Bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému 5 % ethylacetátu/hexan se získá žádaná sloučenina v podobě světle žlutého oleje ve výtěžku 5,25 (22 % teorie). MS (M + Na) 263.

Stupeň 2



Způsobem popsaným v literatuře (Org. Syn. VI, str. 442, 1988; Liebigs Ann. Chem. str. 748, 1981) se směs 3,0 M methylmagnesiumjodidu (3,1 ml, 9,36 mmol) a chloridu měďného (9,0 mg) míchá při teplotě 0 °C (vodní lázeň ledu a soli), zpracovává se roztokem sloučeniny ze stupně 1 (1,5 g, 6,24 mmol) v suchém etheru (1,8 ml) po dobu 5 minut a míchá se při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny a pak při teplotě místnosti po dobu 40 minut. Reakční směs se pomalu přidává do suspenze ledu a vody (15 ml), přikapává se 10% kyselina chlorovodíková (3,7 ml) a nakonec se směs extrahuje ethylacetátem (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty se promyjí 1% roztokem thiosulfátu (2,0 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2 ml), vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují. Bleskovou chromatografií na silikagelovém sloupci za použití jako elučního činidla systému 5 % etheru/hexan (1,0 l) se získá žádaná sloučenina v podobě čirého sirupu ve výtěžku 1,09 g (68 % teorie). MS (M + H) 257.

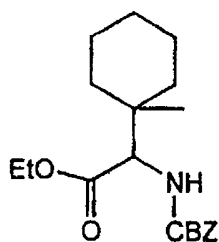
Stupeň 3



Roztok sloučeniny ze stupně 2 (1,09 mg, 4,03 mmol) ve směsi methanolu (5,4 ml) a vody (2,7 ml) se zpracovává 1N roztokem hydroxidu sodného (4,84 ml, 4,84 mmol nebo 1,2 ekv.) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu šesti dnů. Reakční směs stále ještě vykazuje přítomnost výchozí látky, takže se přidá tetrahydrofuran (4 ml) a směs jako celek se míchá po dobu dalších dvou dnů. Roztok se odpaří k suchu a získaný sirup se rozdělí mezi vodu (8 ml) a ether (15 ml). Vodná vrstva se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou (4,8 ml) na hodnotu pH 2 až 3 a extrahuje se ethylacetátem (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (10 ml), vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují za získání žádané sloučeniny v podobě hustého sirupu ve výtěžku 875 mg (95,1 % teorie). MS (M + H) 229.

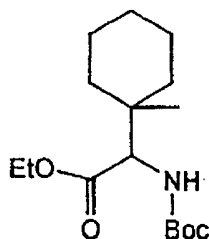
Je také možno roztoky diesteru ve směsi ethanolu, tetrahydrofuranu, dioxanu a vody nebo směsi těchto složek hydrolyzovat použitím hydroxidu sodného.

Stupeň 4



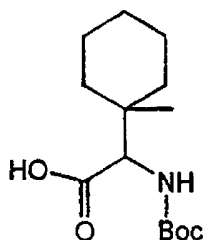
Způsobem popsáním v literatuře (J. Org. Chem. 59, str. 8215, 1994) se zpracovává sloučenina ze stupně 3 (0,875 g, 3,83 mmol) v suchém benzenu (4,0 ml) triethylaminem (0,52 ml, 3,83 mmol) a difenylfosforylazidem (0,85 ml, 3,83 mmol), vaří se pod zpětným chladičem v prostředí dusíku po dobu jedné hodiny a ochladí se na teplotu místnosti. Reakční směs se zpracuje benzylalkoholem (0,60 ml, 5,75 mmol nebo 1,5 ekv.), vaří se pod zpětným chladičem po dobu 17 hodin, ochladí se a zředí se etherem (40 ml). Roztok se promyje 10% vodnou kyselinou citronovou (2 x 3 ml), zpět se extrahuje kyselinou citronovou a promyje se etherem (40 ml). Spojené organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 3 ml), vysuší se (síranem hořečnatým), zfiltrují se a zkoncentrují. Bleskovou chromatografií na silikagelu surového produktu za použití jako elučního činidla systému 10 % ethylacetátu/hexan (1,0 l) se získá žádaná sloučenina v podobě čirého hustého sirupu ve výtěžku 1,15 g (90 % teorie). MS (M + H) 334.

Stupeň 5



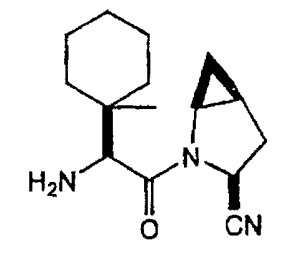
- Do roztoku sloučeniny ze stupně 4 (1,15 g, 3,46 mmol) v ethylacetátu (60 ml) se přidá hydroxid palladnatý na uhlí (298 mg) a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Směs se zfiltruje přes vrstvu celitu a vrstva se dobře promyje ethylacetátem (3 x 25 ml) a filtrát se zkoncentruje za získání volného aminu. Roztok aminu v tetrahydrofuranu (12 ml) a vodě (12 ml) se zpracovává di-*tert*-butyldikarbonátem (1,0 g, 4,58 mmol nebo 1,48 ekv.) a uhličitánem draselným (854 mg, 6,18 mmol nebo 2,0 ekv.) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi vodu (8 ml) a diethylether (3 x 40 ml), spojené organické extrakty se promyjí solankou (8 ml), vysuší se (síranem hořečnatým), zfiltrují se a zkoncentrují. Bleskovou chromatografií surového produktu za použití jako elučního činidla systému 10 % ethylacetátu/hexan (1,0 l) se získá žádaná sloučenina v podobě čirého hustého sirupu ve výtěžku 1,18 g (100 % teorie). MS (M + H) 300.
- Ke stejnému cíli se mohou použít také jiné způsoby například způsob podle Tetrahedron Lett. 29, str. 2983, 1988, podle kterého se roztok benzylkarbamátu v ethanolu může zpracovávat triethylsilanem (2 ekv.) di-*tert*-butyldikarbonátem (1,1 ekv.), octanem palladia jako katalyzátorem a triethylaminem (0,3 ekv.) za získání Boc-chráněného aminu způsobem „v jedné nádobě“.
- Nebo je také možné hydrogenolyzovat roztoky benzylkarbamátu v methanolu v přítomnosti di-*tert*-butyldikarbonátu za získání Boc-chráněného aminu způsobem „v jedné nádobě“.

Stupeň 6



- Roztok sloučeniny ze stupně 5 (1,18 g, 3,09 mmol) v dioxanu (0,8 ml) se zpracovává 1N roztokem hydroxidu sodného (9,1 ml, 9,1 mmol nebo 3,0 ekv.). Reakční směs se míchá při teplotě 60 °C (olejová lázeň) po dobu 28 hodin. Reakční směs se zkoncentruje za získání sirupu, který se rozpustí ve vodě (15 ml) a extrahuje se etherem (25 ml). Vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 2 až 3 použitím 1N kyseliny chlorovodíkové (9,2 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší se (síranem hořečnatým), zfiltrují se a zkoncentrují se za získání žádané sloučeniny v podobě bělavé pevné látky ve výtěžku 808 mg (96 % teorie). MS (M + H) 272.

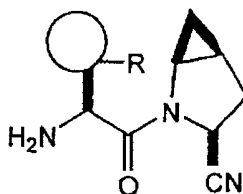
Stupeň 7



Tato sloučenina se připravuje ze sloučeniny ze stupně 6 obecným způsobem C, přičemž se aminokyselina kopuluje, amid se dehydruje a chránicí skupina se odstraní za získání žádané sloučeniny. MS (M + H) 262.

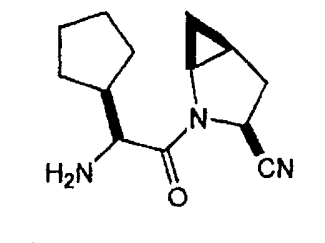
Sloučeniny podle příkladu 90 až 100 se připravují obecným způsobem I a obecným způsobem C, přičemž se výchozí látky volí ze souboru zahrnujícího cyklohexanon, cyklopentanon, cyklobutanon a za použití methyl-, ethyl-, allyl- a propylmagnesiumhalogenidů jakožto Grignardových činidel.

Tabulka V

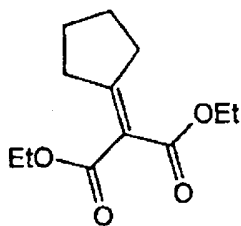


Příklad	Cycloalkan	R	MS Data M+H
79	cyklohexan	Methyl	262
80	cyklohexan	Ethyl	276
81	cyklopentan	Methyl	248
82	cyklopentan	Allyl	274
83	cyklopentan	Propyl	276
84	cyklobutan	Methyl	234

Příklad 85

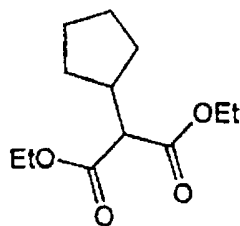


Stupeň 1



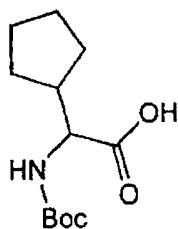
Postupuje se způsobem podle příkladu 79. Směs suchého tetrachlormethanu (50 ml) se ochladí na teplotu 0 °C (v lázni ledu a soli) a zpracuje se chloridem titaničitým (11,0 ml, 0,1 mol). Získaná žlutý suspenze se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 minut a zpracuje se postupně cyklopentanone (4,42 ml, 0,05 mol) a destilovaným diethylmalonátem (7,6 ml, 0,05 mol) a míchá se při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se zpracuje roztokem suchého pyridinu (16 ml, 0,20 mol) v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) a míchá se při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny a při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Do reakční směsi se přidá voda (50 ml), směs se míchá po dobu 5 minut a extrahuje se etherem (2 x 100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a solankou (50 ml), vysuší se (síranem hořečnatým), zfiltrují se a zkoncentrují. Bleskovou chromatografií za použití jako elučního činidla systému 5 % ethylacetátu/hexan se získá žádaná sloučenina v podobě světle žlutého oleje ve výtěžku 7,67 g (68 % teorie). MS (M + Na) 226.

Stupeň 2



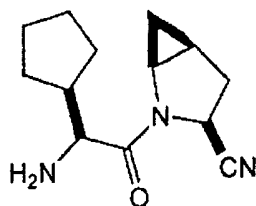
Do roztoku sloučeniny ze stupně 1 (1,00 g, 4,42 mmol) v methanolu (50 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (20 g, 10 mol%) a hydrogenuje se (za tlaku v nádobě) při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Směs se zředí methanolem a filtruje se přes vrstvu celitu. Filtrát se zkoncentruje a čistí se bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 7 % ethylacetátu/hexany za získání 0,84 g (91 % teorie) žádané sloučeniny. MS (M + H) 229.

Stupeň 3



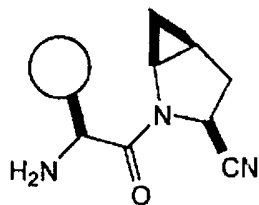
Tato sloučenina se připravuje obecným způsobem H, přičemž se ester podrobuje hydrolyze, Curtiisovu přeskupení, výměně chránicí skupiny a opět konečné hydrolyze esteru.

Stupeň 4



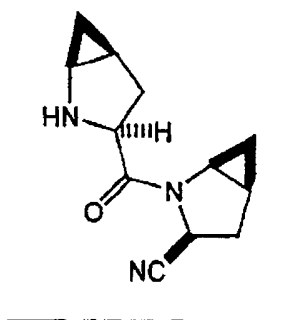
Tato sloučenina se připravuje ze sloučeniny ze stupně 3 obecným způsobem C, přičemž se aminokyselina kopuluje, amid se dehydruje a chránicí skupina se odstraní za získání žádané sloučeniny. MS (M + H) 234.

Sloučeniny podle příkladu 86 až 87 se připravují způsobem podle příkladu 85 za použití jako výchozí látky cyklohexanonu nebo cyklobutanonu.

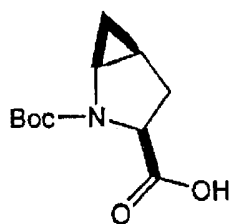


Příklad	Cykloalkan	Mass Spec M+H
85	cyklopentyl	234
86	cyklohexyl	248
87	cyklobutyl	220

10 Příklad 89

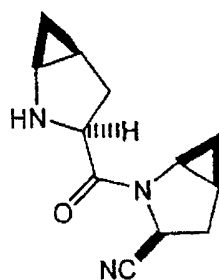


Stupeň 1



Tato sloučenina se připravuje způsobem podle příkladu 6, stupeň 1.

5 Stupeň 2



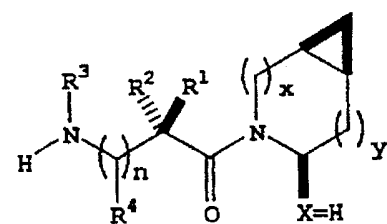
Tato sloučenina se připravuje ze sloučeniny ze stupně 1 obecným způsobem C, přičemž se karboxylová kyselina podrobuje peptidové kopulaci, amid se dehydruje a chránicí skupina se odstraní. MS (M + H) 218.

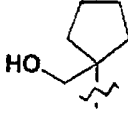
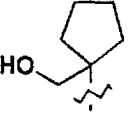
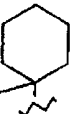
10

Příklad 90 až 99

Shora popsány způsoby se mohou připravovat sloučeniny podle příkladu 90 až 99 přičemž X znamená atom vodíku.

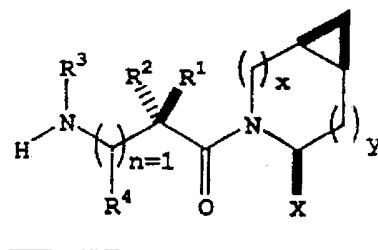
15

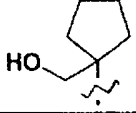
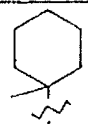
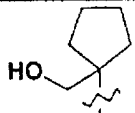
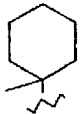


Příklad	n	x	y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
90	0	0	1	<i>t</i> -Bu	H	H	-
91	0	0	1	adamantyl	H	H	-
92	0	0	1		H	H	-
93	0	0	1		H	Me	-
94	0	1	0	<i>t</i> -Bu	H	H	-
95	0	1	0	adamantyl	H	H	-
96	0	1	0		H	H	-
97	0	1	0		H	Me	-
98	1	0	1	H	H	H	<i>t</i> -Bu
99	1	1	0	Me	H	H	<i>t</i> -Bu

Příklad 100 až 109

Shora popsanými způsoby se mohou připravovat sloučeniny podle příkladu 100 až 109 přičemž
 5 n znamená 1.



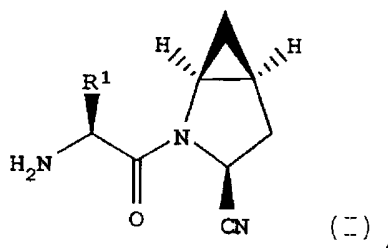
Příklad	X	x	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
100	CN	0	1	H	H	H	<i>t</i> -Bu
101	CN	0	1	H	H	H	adamantyl
102	CN	0	1	H	Me	H	
103	CN	0	1		H	Me	H
104	CN	1	0	<i>t</i> -Bu	H	H	H
105	CN	1	0	adamantyl	H	H	Me
106	CN	1	0		Et	H	H
107	CN	1	0	H	H	Me	
108	H	0	1	<i>t</i> -Bu	H	H	H
109	H	1	0	Me	H	H	<i>t</i> -Bu

Průmyslová využitelnost

5 Derivát cyklopropylu kondenzovaného s pyrrolidinem pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování diabetických onemocnění, zvláště diabetu typu II.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R^1 je alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, bicykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, tricykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, alkyl-cykloalkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, hydroxycykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkyl-cykloalkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxybicykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku nebo hydroxy-tricykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku,

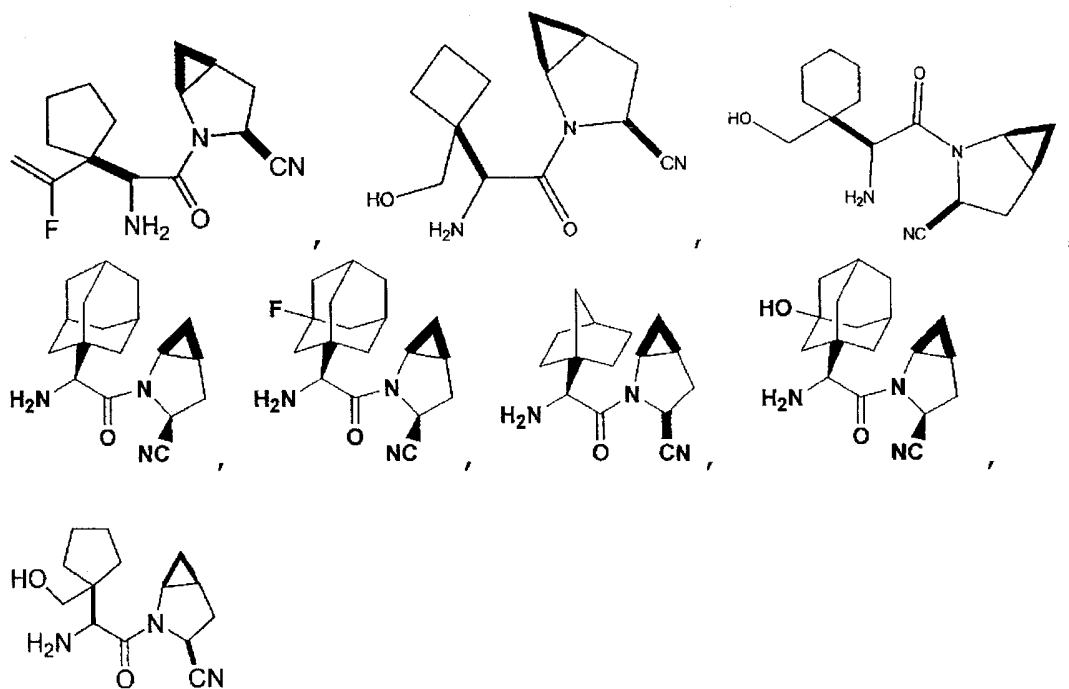
příčemž jsou všechny tyto skupiny popřípadě substituovány na dostupných atomech uhlíku jednou, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti skupinami ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, halogenalkyl s 1 až 20 atomy uhlíku a 2 až 9 atomy halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, halogenalkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, halogenalkoxy skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku a 2 až 9 atomy halogenu, alkoxykarbonyl s alkoxylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 20 atomy uhlíku, alkinyl se 2 až 20 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 20 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, heteroarylamino skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, kde heteroaryl má 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru sestávajícího z dusíku, kyslíku a síry, arylamino skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloheteroalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku, kde cykloheteroalkyl má 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry, cykloheteroalkyl-alkyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloheteroalkylovou částí s 5 až 7 atomy uhlíku, kde cykloheteroalkyl má 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku nebo síry, hydroxy skupinu, hydroxyalkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, nitro skupinu, kyanoskupinu, amino skupinu, alkylamino skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, dialkylamino skupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, thiolovou, alkylthio skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkyl-C(O)-cykloalkyl-C(O)- s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, bicykloalkyl-C(O)- s bicykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, tricykloalkyl-C(O)- s tricykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, alkylcykloalkyl-C(O)- s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkyl-C(O)- s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, hydroxycykloalkyl-C(O)- s cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxyalkylcykloalkyl-C(O)- s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku a cykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxybicykloalkyl-C(O)- s bicykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, hydroxytricykloalkyl-C(O)- s tricykloalkylovou částí se 3 až 20 atomy uhlíku, alkoxy-karbonyl s alkoxylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, aminokarbonyl, alkinylaminokarbonyl s alkinylovou částí se 2 až 20 atomy uhlíku, alkylaminokarbonyl s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenylaminokarbonyl s alkenylovou částí se 2 až 20 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyskupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylkarbonylamino skupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, arylkarbonylamino skupinu s arylovou částí se 6 až 10 atomy uhlíku, alkylsulfonylamino skupinu s alkylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamino skupinu s alkoxylovou částí s 1 až 20 atomy uhlíku, alkylsulfonyl

s 1 až 20 atomy uhlíku, aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfinyl s 1 až 20 atomy uhlíku, sulfonylamidoskupinu nebo sulfonyl;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5

2. 2-Azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina podle nároku 1, mající strukturu



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

3. 2-Azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina podle nároku 2, kde farmaceuticky přijatelnou solí je hydrochloridová sůl nebo sůl trifluoroctové kyseliny.

4. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilovou sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

15

5. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím**, že obsahuje DP 4 inhibitorovou sloučeninu podle nároku 1 a antidiabetické činidlo jiné než je inhibitor DP 4 pro ošetřování diabetu a příbuzných nemocí, činidlo proti obezitě a/nebo modulátor lipidů.

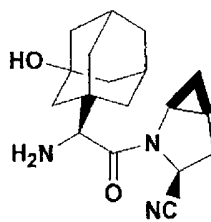
6. Farmaceutická kombinace podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že obsahuje uvedenou DP 4 inhibitorovou sloučeninu a antidiabetické činidlo.

7. Kombinace podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že, antidiabetickým činidlem je jedna, dvě, tři nebo více sloučenin ze souboru zahrnujícího biguanid, sulfonylmočovinu, inhibitor glukózydázy, PPAR γ agonistu, PPAR α/γ duálového agonistu, SGLT2 inhibitor, aP2 inhibitor, inhibitor glykogenfosforylázy, inhibitor AGE, insulinový senzitizer, glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) nebo jeho mimetika, insulin a/nebo meglitinid.

8. Kombinace podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že antidiabetickým činidlem je jedna, dvě, tři nebo více sloučenin ze souboru zahrnujícího metformin, glyburid, glymepýrid, glipizid, chlorpropamid a gliclazid, acarbose, miglitol, pioglitazon, troglitazon, rosiglitazon, insulin, (S)-2-(2-benzoylfenylamino)-3-(4-(2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazol-4-yl)ethoxy)-fenyl)propanovou kyselinu, isaglitazon, 4-[4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethoxy]-benzyl]-3,5-isoxazoldiendion, balaglitazon, 2-(2-(2-(4-fenoxy-2-propylfenoxy)ethyl)-1H-

- indol-5-yl)octovou kyselinu, (Z)-1,4-bis{4-[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl)methyl]-fenoxy}but-2-en, (+/-)-5-[4-(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy)benzyl]thiazolin-2,4-dion hydrochlorid, ((3-((2R)-((2R)-3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)-1H-indol-7-yloxy)octovou kyselinu, repaglinid, nateglinid, mitiglinid, tesaglitazar, (2S)-3-[4-[2-(5-methyl-2-fenyl-1,3-oxazol-4-yl)ethoxy]fenyl]-2-[(4-oxo-4-fenylbutan-2-yl)amino]propanové kyseliny, 5-((2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)methyl)-2-methoxy-N-((4-trifluormethyl)fenyl)-methyl)benzamid, Exendin-4, glukagonu podobného peptid-1(7-37)OH, liraglutid a/nebo des-HAEGTFTSDVSSYLEGQAA-Arg26-EFIAWLV-Lys(oktanoyl)GRG.
9. Kombinace podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že uvedená sloučenina je přítomna v hmotnostním poměru k anti-diabetickému činidlu v rozmezí od 0,01 : 1 do 100 : 1.
10. Kombinace podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že činidlem proti obezitě je beta 3 adrenergický agonista, inhibitor lipasy, inhibitor reuptake serotonin (a dopamin), thyroid receptorová beta sloučenina, anorektické činidlo a/nebo upregulátor oxidace mastné kyseliny.
11. Kombinace podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že činidlem proti obezitě je orlistat, celistat, ((3-((2R)-((2R)-3-chlorfenyl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)-1H-indol-7-yloxy)octová kyselina, N-[4-[2-[3-(6-aminopyridin-3-yloxy)-2(S)-hydroxypropylamino]ethyl]fenyl]-4-isopropylbenzensulfonamid, 4-(2-(2-(6-aminopyridin-3-yl)-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy)fenyl)octová kyselina, sibutramin, topiramát, axokin, dexamfetamin, fentermin, fenylpropanolamin, famoxin a/nebo mazindol.
12. Kombinace podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že činidlem modulujícím lipid je MTP inhibitor, inhibitor HMG CoA reduktázy, inhibitor skvalen syntetázy, derivát kyseliny fibrové, upregulátor LDL receptorové aktivity, inhibitor lipoxigenázy, ACAT inhibitor, inhibitor cholesterylesterového transferového proteinu nebo inhibitor ATP citrátové lyázy.
13. Kombinace podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že činidlem modulujícím lipid je pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, nisvastatin, visastatin, fenofibrát, gemfibrozil, clofibrát, implitapid, torcetrapib, avasimib, N-(2,6-dipropan-2-ylfenyl)-2-tetradecylsulfanylacetamid, 3-(13-hydroxy-10-oxotetradecyl)-5,7-dimethoxy-1(3H)-isobenzofuranon a/nebo 4-(2-propenyl)-(3a,4a,5a)-cholestan-3-ol.
14. Kombinace podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že DP 4 inhibitor je přítomen ve hmotnostním poměru k činidlu modulujícímu lipid v rozmezí od 0,01 : 1 do 100 : 1.
15. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím**, že obsahuje DP 4 inhibitorovou sloučeninu podle nároku 1, a činidlo pro ošetřování neplodnosti, činidlo pro ošetřování polycystického ovariálního syndromu, činidlo pro ošetřování poruchy růstu a/nebo chatrného zdraví, činidlo pro ošetřování artritidy, činidlo pro prevenci odmítání štěpů při transplantaci, činidlo pro ošetřování autoimunní nemoci, činidlo pro ošetřování AIDS, činidlo pro ošetřování zánětlivého střevního onemocnění nebo syndromu, činidlo pro ošetřování anorexia nervosa, činidlo pro ošetřování osteoporózy a/nebo činidlo pro ošetřování obezity.
16. Použití 2-azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilové sloučeniny podle nároku 1 pro výrobu léku pro ošetřování diabetu, insulinové rezistence, hyperglykemie, hyperinsulinemie, zvýšené hladiny volných mastných kyselin nebo glycerolu v krvi, obezity, syndromu X, dysmetabolického syndromu, diabetických komplikací, hypetriglyceridemie, hyperinzulinemie, aterosklerózy, zhoršené glukózové homeostázy, zhoršené glukosové tolerance, neplodnosti, polycystického ovariálního syndromu, poruch růstu, chatrného zdraví, artritidy, odmítání štěpů při transplantaci, autoimunní nemoci, AIDS, střevních nemocí, zánětlivého střevního syndromu, nervózy, osteoporózy, imunomodulačních poruch nebo chronického zánětlivého střevního onemocnění.
17. Použití podle nároku 16, pro výrobu léku pro ošetřování diabetu typu II a/nebo obezity.

18. 2-Azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina podle nároku 1 mající strukturu



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

- 5 19. 2-Azabicyklo[3.1.0]hexan-3-karbonitrilová sloučenina podle nároku 18, kde farmaceuticky přijatelnou solí je hydrochloridová sůl nebo sůl trifluoroctové kyseliny.

10

Konec dokumentu
