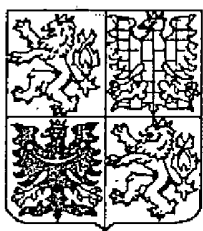


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 02.11.92

(32) 08.11.91

(31) 91/292884

(33) JP

(40) 15.12.94

(21) 1126-94

(13) A3

5(51)

C 07 D 237/04

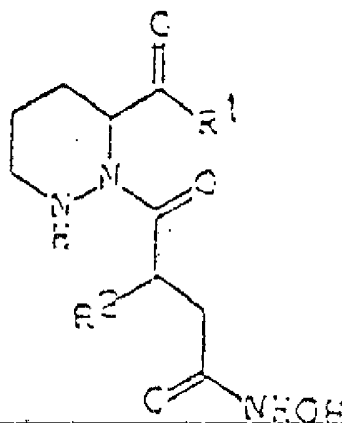
A 61 K 31/50

(71) Sankyo Company Limited, Tokyo, JP;

(72) Sugimura Yukio, Tokyo, JP;
Tamaki Kazuhiko, Tokyo, JP;
Kobayashi Tomowo, Tokyo, JP;
Tanzawa Kazuhiko, Tokyo, JP;

(54) Deriváty piperazinkarboxylových kyselin
a způsob jejich výroby

(57) Řešení se týká derivátů piperazinkarboxylových kyselin obecného vzorce I, které mají inhibiční účinnost proti enzymu kolo-genáze typu IV a je možno je použít k léčení angiogenese, infiltrace zhoubným bujením nebo k zábraně tvorby metastáz zhobných nádorů. Řešení se týká také způsobu výroby uvedených látek.



(I)

Deriváty piperazinkarboxylových kyselin a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Vynález se vztahuje k novým derivátům piperazin-karboxylových kyselin majících výtečnou inhibiční účinnost na kolagenázu a ke způsobu jejich výroby.

Dosavadní stav techniky

Kolagenázy rozkládají kolagen, který je jednou z hlavních složek pojivových tkání. Jedna z kolagenáz, kolagenáza typu IV rozkládá kolagen typu IV, který je hlavní složkou basálních membrán. Je známo, že účinnost kolagenázy typu IV je zvýšena v době angiogenese doprovázející rakovinný růst a v době invaze rakoviny a metastáz, a že tyto enzymy hrají důležitou úlohu v rozkladu basálních membrán /William G. Stetler-Stevenson, Cancer et Metastasis Reviews, sv. 9, 289 - 303, 1990/. Souhlasně s tím, může být kolagenázový inhibitor užitečný pro prevenci a léčení takových nemocí.

Až dosud byly podávány zprávy, týkající se látek s nízkou molekulovou hmotností s inhibičními účinky na kolagenazu, včetně peptidových sloučenin obsahujících merkaptoskupinu /Robert D. Gray, Hossain H., Saneli a Arno F. Spatola, Biochemical and Biophysical Research Communications, sv. 101, č. 4, 1251 - 1258, 1981/, Charles F. Vencill, David Rasnick, Katherine V. Crumley, Norikazu Nishino a James C. Powers, Biochemistry, sv. 24, 3149 - 3157, 1985, popsány byly také peptidové sloučeniny obsahující karboxylovou skupinu /Jean-Marie Delaisse, Yves Eeskhout, Christopher Sear, Alan Galloway, Keith McCullagh a Gilbert Vaes,

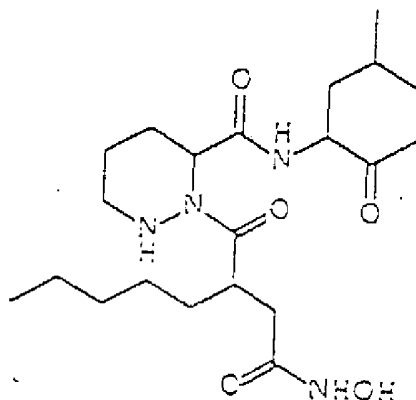
Biochemical and Biophysical Research Communications, sv. 133, 483 - 490, 1985/, kyselina benzyl benzyloxykarbonyl-propylleucylglycylhydroxamOV8 /William m. Moore a Curtis A. Spilburg, Biochemical and Biophysical Research Communications, sv. 136, 390 - 395, 1986/, a hydroxylaminové deriváty, Japonská patentová přihláška Kokai Hei. č. 1-160 997..

Mimoto bylo uváděno, že SC 44463 /Reuven Reich, Erik W. Thompson, Yukihide Iwamoto, George R. Martin, James R. Deason, George G. Fuller a Ruth Miskin, Cancer Research, sv. 48, 3307-3312, 1988/, je inhibitor relativně specifický na typ IV kolagenázy SC 44463, a bylo potvrzeno, že vykazuje inhibiční účinky na rakovinné metastázy v pckusech na zvířatech. Svrchu uvedené sloučeniny jsou však syntetické a nejsou ještě uvedeny do praktického použití.

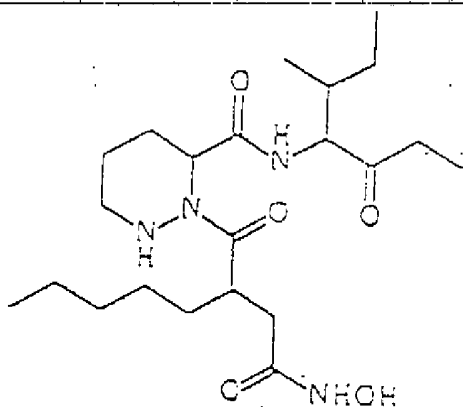
~~Na druhé straně jsou tkáňové inhibitory metallo-~~
proteínázy (TMP) a příbuzné látky známy jako kolagenázové inhibitory proteinového typu. Je možné připravit TIMP ve velkém měřítku, rekombinantní DNA technologií, ale tyto látky nebyly ještě uvedeny do praktického použití /A. J. F. Docherty, A. Lyons, B. J. Smith, E. J. Wright, P. E. Stephens, T. J. R. Harris, G. Murghy a J. J. Reynolds, Sequence of human tissue inhibitor of metalloproteinases and its identity to erythroid-potentiating activity, Nature, sv. 318, 66 až 69, 1985/.

Jako sloučenina mající hydroxylamino-substituovanou strukturu kyseliny 2-pentyljantarové, byl z kultivačního filtrátu aktinomycet izolován aktinonin. Bylo popsáno, že tato sloučenina inhibuje aminopeptidázu M v nízkých koncentracích /H. Umezawa, T. Aoyagi, T. Tanaka, T. Suda, A. Okuyama, H. Naganawa, M. Hamda a T. Takeuchi, J. Antibiotics, sv. 38, 1629 - 1630, 1985/, avšak nebylo zkoumáno zda inhibuje kolagenesy typu IV nebo nikoliv.

Mimoto byl izolován přirozený produkt mající následující chemickou strukturu z kmene, který patří ke streptomycetám a je známo, že má antibakteriální a kolagenasu inhibující účinky, japonská patentová Kokai přihláška č. Hei-3-157 372.



Nad to byla v japonské patentové Kokai přihlášce č. Hei-3-53 891 popsána sloučenina vzorce:



a sloučenina je popisována jako sloučenina mající antibakteriální aktivitu, avšak není zde žádný průkaz její inhibiční aktivity na kolagenasy typu IV.

$\text{-NHCH(R}^6\text{)COR}^7$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^7 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, $\text{-NHCH(R}^6\text{)COOR}^8$, kde R^6 má svrchu uvedený význam a R^8 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo $\text{-NHCH(R}^6\text{)CONR}^9\text{R}^{10}$, kde R^6 má svrchu uvedený význam a R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo NR^9R^{10} spolu znamená heterocyklickou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 3 až 16 atomů uhlíku nebo aralkylovou skupinu obsahující popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Avšak vyloučeny jsou takové sloučeniny, ve kterých R^1 znamená skupinu vzorce $\text{-NHCH(R}^{6a}\text{)COR}^{7a}$, kde R^{6a} a R^{7a} značí isobutylovou a methylovou skupinu nebo ethylovou a sek.butylovou skupinu a R^2 znamená pentylovou skupinu.

V uvedeném vzorci I, pojem "alkyl", užitý ve spojení s alkylovou skupinou obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, reprezentovaný R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} spadají pod definici R^1 , alkylový zbytek alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku reprezentované R^4 a R^5 a alkylový zbytek obsahující 1 až 4 atomy uhlíku aralkylové skupiny spadající pod definici R^2 , značí alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek.butylová nebo terc.butylová skupina, výhodně, v případě R^6 spadají pod definici R^1 , methylová, isopropylová, isobutylová nebo sek.butylová skupina, a v případě

ostatních symbolů R, alkylová skupina obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku.

V uvedeném vzorci I, kde R^2 znamená aralkylovou skupinu, příklady substituentů na fenylovém zbytku zahrnují alkylovou skupinu jako methylovou nebo ethylovou skupinu, alkoxyskupinu, jako methoxy- nebo ethoxyskupinu, a atom halogenu, jako chlor nebo brom.

V uvedeném vzorci I, kde R^2 znamená aralkylovou skupinu, výhodné příklady úplných aralkylových skupin zahrnují nesubstituovanou benzylovou nebo fenethylovou skupinu.

V uvedeném vzorci I, kde R^1 znamená heterocyklickou skupinu representovanou NR^9R^{10} , příklady takových heterocyklických skupin zahrnují dusík obsahující heterocyklické skupiny, jako pyrrolidin-1-ylové, imidazolin-1-ylové, pyrazolidin-1-ylové, pyrazolin-1-ylové, piperidinové, piperazin-1-ylové a morfolinové skupiny, výhodně pyrrolidin-1-ylové, piperidinové a morfolinové skupiny.

V uvedeném vzorci I, kde R^2 znamená alkylovou skupinu obsahující 3 až 16 atomů uhlíku, jde o přímou nebo větvenou alkylovou skupinu, jako n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, terc.butyl, n-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, n-heptyl, 1-methylhexyl, 2-methylhexyl, 3-methylhexyl, 4-methylhexyl, 5-methylhexyl, 1-propylbutyl, 4,4-dimethylpentyl, n-oktyl, 1-methylheptyl, 2-methylheptyl, 3-methylheptyl, 4-methylheptyl, 5-methylheptyl, 6-methylheptyl, 1-propylpentyl, 2-ethylhexyl, 5,5-dimethylhexyl,

n-nonyl, 3-methyloktyl, 4-methyloktyl, 5-methyloktyl, 6-methyloktyl, 1-propylhexyl, 2-ethylheptyl, 6,6-dimethylheptyl, n-decyl, 1-methylnonyl, 3-methylnonyl, 8-methylnonyl, 3-ethyloktyl, 3,7-dimethyloktyl, 7,7-dimethyloktyl, undecyl, 4,8-dimethylnonyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, 3,7,11-trimethyldodecyl, hexadecyl, 4,8,12-trimethyltridecyl, 1-methylpentadecyl, 14-methylpentadecyl nebo 13,13-dimethyltetradecyl, výhodná je alkylová skupina obsahující 4 až 12 atomů uhlíku, a mnohem výhodnější alkylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku.

Výhodné sloučeniny jsou takové, ve kterých:

2) R^1 znamená skupinu vzorce

$-OR^3$, kde R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$-NHCH(R^6)COR^7$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a R^7 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

$-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$, kde R^6 má svrchu uvedený význam, a R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo NR^9R^{10} společně znamená heterocyklickou skupinu, a

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 3 až 16 atomů uhlíku nebo aralkylovou skupinu tvo-

řenou popřípadě substituovanou fenylovou skupinu
a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

3) R^1 znamená skupinu vzorce:

$-OR^3$, kde R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou
skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každý
znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahu-
jící 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

$-NHCH(R^6)COR^7$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo alky-
lovou skupinu, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
a R^7 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4
atomy uhlíku, a

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující
3 až 16 atomů uhlíku nebo aralkylovou skupinu sestá-
vající z popřípadě substituované fenylové skupiny
a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

4) R^1 znamená skupinu vzorce

$-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každý
znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahují-
cí 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 znamená alkylovou skupinu obsahující 3 až 16 atomů
uhlíku nebo aralkylovou skupinu tvořenou popřípadě
substituovanou fenylovou skupinou a alkylovou sku-
pinou obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, a

5) R^1 znamená skupinu vzorce:

$-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každý

znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

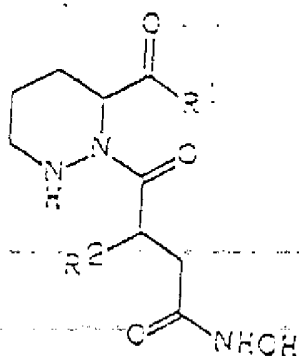
R^2 znamená alkylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku.

Sloučeniny vzorce 1 podle vynálezu mohou existovat v různých stereoisomerních formách v důsledku přítomnosti asymetrických atomů uhlíku majících R- a/nebo S-konfiguraci. Ačkoliv všechny z těchto isomerů jsou zde vyjádřeny jediným vzorcem, vynález pokrývá nejen směsi isomerů, ale také každý z jednotlivých isomerů.

Příklady sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 1. Takové příklady nejsou konstruovány jako pro vynález limitující. V tabulce 1 použité zkratky mají následující význam.

Me:	methylová skupina
Et:	ethylová skupina,
Pr:	propylová skupina,
iPr:	isopropylová skupina,
sBu:	sek.butylová skupina,
iBu:	isobutylová skupina,
Pen:	pentylová skupina,
Hex:	hexylová skupina,
Hep:	heptylová skupina,
Oct:	oktylová skupina,
Dec:	decylová skupina,
Ph:	fenylová skupina,
PhE:	fenetylová skupina,
Am:	amylová skupina,
Pyrd:	pyrrolidin-1-ylová skupina,
Imid:	imidazolidin-1-ylová skupina,
Pyzr:	pyrazolidin-1-ylová skupina,
Pyz:	pyrazolin-1-ylová skupina,

Pipe: piperidinová skupina,
Pipr: piperazin-1-yllová skupina a
Mor: morfolinová skupina.



~ 1

Tabulka 1

sloučenina

sloučenina č.	R ¹	R ²
1	OMe	Pen
2	OMe	iBu
3	OMe	Oct
4	OMe	H
5	OtBu	Pen
6	OtBu	iBu
7	OtBu	Oct
8	OtBu	Hex
9	OtBu	Hep
10	OtBu	Dec
11	OtBu	PhE
12	OtBu	H
13	HNMe	Pen
14	HNMe	iBu
15	HNMe	Oct
16	HNMe	Hex
17	HNMe	Hep
18	HNMe	Dec
19	HNMe	PhE
20	HNMe	Et
21	HNMe	Me
22	HNMe	Pr
23	HNMe	Bu
24	N(Me) ₂	Pen
25	N(Me) ₂	iBu
26	N(Me) ₂	Oct
27	N(Me) ₂	Hex
28	N(Me) ₂	Hep
29	N(Me) ₂	Dec
30	N(Me) ₂	PhE
31	N(Me) ₂	Et

32	N(Me) ₂	H
33	N(Me)OMe	Pen
34	N(Me)OMe	iBu
35	N(Me)OMe	Oct
36	N(Me)OMe	Et
37	N(Me)OMe	H
38	NHOMe	Pen
39	NHOMe	iBu
40	NHOMe	Oct
41	NHOMe	Et
42	NHOMe	H
43	NHPh	Pen
44	NHPh	iBu
45	NHPh	Oct
46	NHPh	Et
47	NHPh	H
48	NHCH ₂ Ph	Pen
49	NHCH ₂ Ph	iBu
50	NHiBu	Pen
51	NHiBu	iBu
52	NHiAm	Pen
53	NHiAm	iBu
54	HNCH(iPr)COEt	Pen
55	HNCH(iPr)COEt	iBu
56	HNCH(iPr)COEt	Oct
57	HNCH(iPr)COEt	Et
58	HNCH(iPr)COEt	H
60	HNCH(iBu)COEt	iBu
61	HNCH(iBu)COEt	Oct
62	HNCH(iBu)COEt	Et
63	HNCH(iBu)COEt	H
64	HNCH(sBu)COEt	iBu
65	HNCH(sBu)COEt	Oct
66	HNCH(sBu)COEt	Et
67	HNCH(sBu)COEt	H
68	HNCH(iPr)COOMe	Pen
69	HNCH(iPr)COOMe	iBu

70	HNCH(iPr) COOMe	Oct
71	HNCH(iPr) COOMe	Et
72	HNCH(iPr) COOMe	H
73	HNCH(iPr) CONHMe	Pen
74	HNCH(iPr) CONHMe	iBu
75	HNCH(iPr) CONHMe	Oct
76	HNCH(iPr) CONHMe	Et
77	HNCH(iPr) CONHMe	H
78	HNCH(iPr) COOtBu	Pen
79	HNCH(iPr) COOtBu	iBu
80	HNCH(iPr) COOtBu	Oct
81	HNCH(iPr) COOtBu	H
82	HNCH(iPr) CON(Me) OMe	Pen
83	HNCH(iPr) CON(Me) OMe	iBu
84	HNCH(iPr) CON(Me) OMe	Oct
85	HNCH(iPr) CON(Me) OMe	H
86	HNCH ₂ COOMe	Pen
87	HNCH ₂ COOMe	iBu
88	HNCH ₂ COOMe	Oct
89	HNCH ₂ CONHMe	Pen
90	HNCH ₂ CONHMe	iBu
91	HNCH ₂ CONHMe	Oct
92	HNCH ₂ CON(Me) ₂	Pen
93	HNCH ₂ CON(Me) ₂	iBu
94	HNCH ₂ CON(Me) ₂	Oct
95	HNCH(Me) COOMe	Pen
96	HNCH(Me) COOMe	iBu
97	HNCH(Me) COOMe	Oct
98	HNCH(Me) CONHMe	Pen
99	HNCH(Me) CONHMe	iBu
100	HNCH(Me) CONHMe	Oct
101	N(Me) CH ₂ COOMe	Pen
102	N(Me) CH ₂ COOMe	iBu
103	N(Me) CH ₂ COOMe	Oct
104	N(Me) CH ₂ CONHMe	Pen
105	N(Me) CH ₂ CONHMe	iBu
106	N(Me) CH ₂ CONHMe	Oct

107	HNCH (Ph) COOMe	Pen
108	HNCH (Ph) COOMe	iBu
109	HNCH (Ph) COOMe	Oct
110	HNCH (Ph) CONHMe	Pen
111	HNCH (Ph) CONHMe	iBu
112	HNCH (Ph) CONHMe	Oct
113	HNCH (CH ₂ Ph) COOMe	Pen
114	HNCH (CH ₂ Ph) COOMe	iBu
115	HNCH (CH ₂ Ph) COOMe	Oct
116	HNCH (CH ₂ Ph) CONHMe	Pen
117	HNCH (CH ₂ Ph) CONHMe	iBu
118	HNCH (CH ₂ Ph) CONHMe	Oct
119	HNCH (iPr) CONH ₂	Pen
120	HNCH (iPr) CONH ₂	iBu
121	HNCH (iPr) CONH ₂	Oct
122	HN-c-Hx	Pen
123	HN-c-Hx	Oct
124	HN-c-Hx	iBu
125	HNCH (CH ₂ OMe) COOMe	Pen
126	HNCH (CH ₂ OMe) COOMe	iBu
127	HNCH (CH ₂ OMe) COOMe	Oct
128	HNCH ₂ CONH ₂	Pen
129	HNCH ₂ CONH ₂	iBu
130	HNCH ₂ CONH ₂	Oct
131	HNMe	H
132	HNMe	H
133	N (Me) OMe	H
134	NHOMe	H
135	NHPh	H
136	Pyrd	Pen
137	Pyrd	iBu
138	Pyrd	Oct
139	Pyrd	Hex
140	Pyrd	Hep
141	Pyrd	Dec
142	Imid	Pen
143	Imid	iBu

144	Imid	Oct
145	Imid	Hex
146	Imid	Hep
147	Imid	Dec
148	Pyzr	Pen
149	Pyzr	iBu
150	Pyzr	Oct
151	Pyzr	Hex
152	Pyzr	Hep
153	Pyzr	Dec
154	Pyz	Pen
155	Pyz	iBu
156	Pyz	Oct
157	Pyz	Hex
158	Pyz	Hep
159	Pyz	Dec
160	Pipe	Pen
161	Pipe	iBu
162	Pipe	Oct
163	Pipe	Hex
164	Pipe	Hep
165	Pipe	Dec
166	Pipr	Pen
167	Pipr	iBu
168	Pipr	Oct
169	Pipr	Hex
170	Pipr	Hep
171	Pipr	Dec
172	Mor	Pen
173	Mor	iBu
174	Mor	Oct
175	Mor	Hex
176	Mor	Hep
177	Mor	Dec

Ze sloučenin ilustrovaných ve svrchu uvedené tabulce jsou výhodné sloučeniny č. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 74, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 101, 104 a 107. Výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny č. 1, 2, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 54, 55, 56, 60 a 64. Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou:

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinkarboxylové,

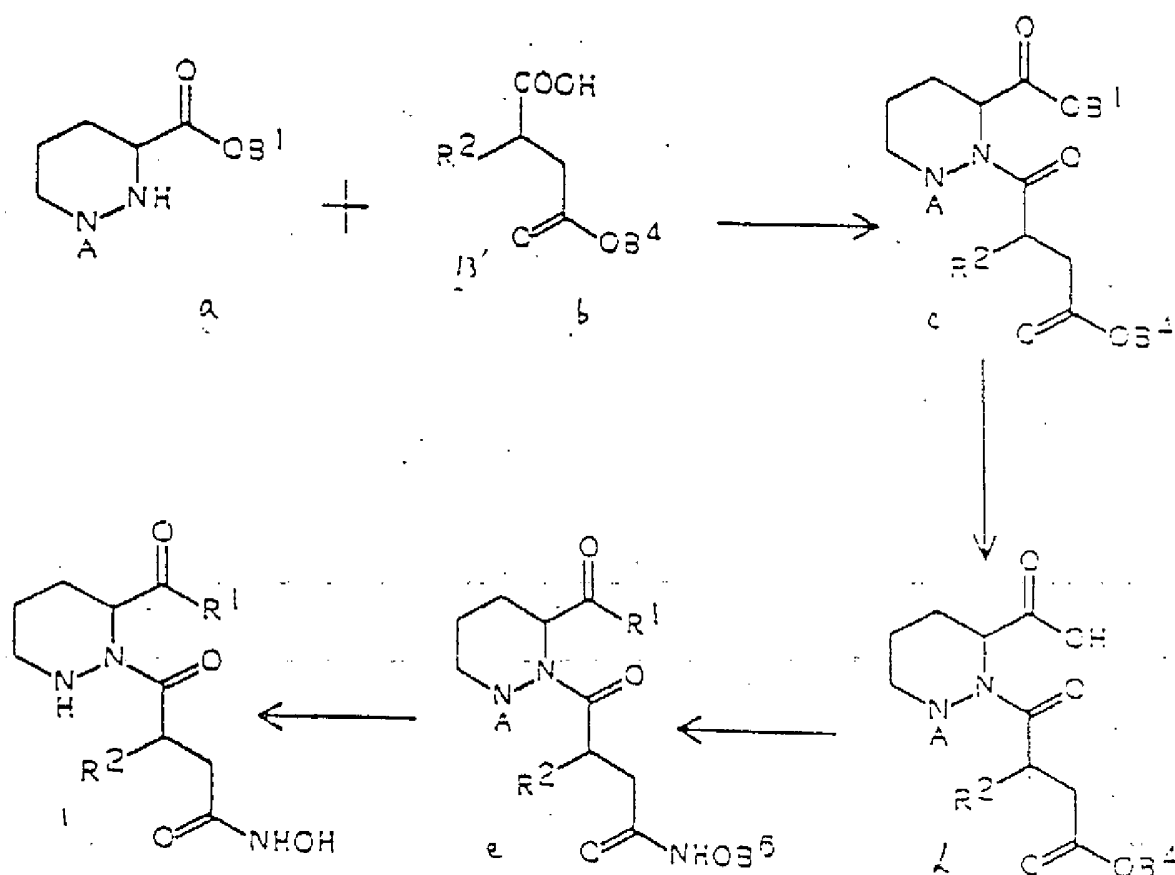
N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinkarboxylové a

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinkarboxylové.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vyrobeny postupem shrnutým v následujícím schematu.

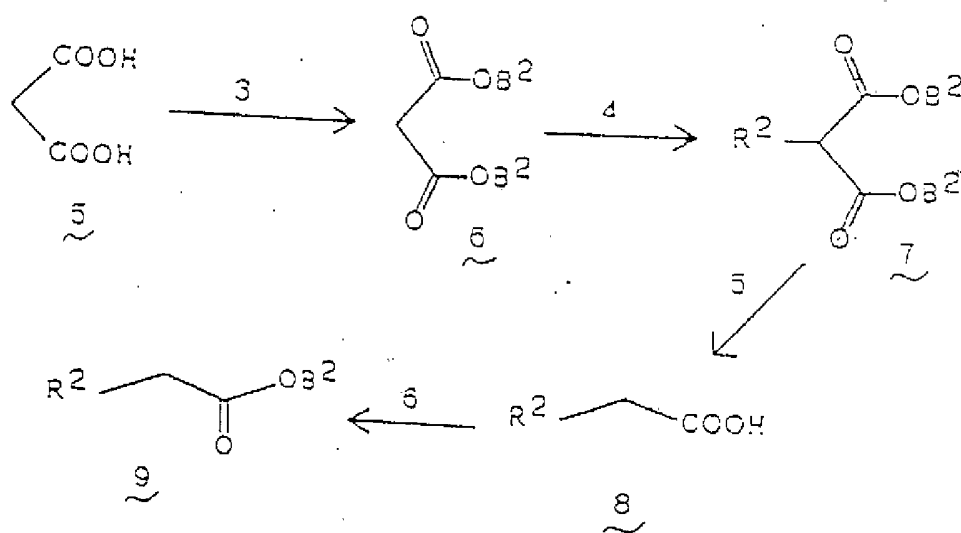
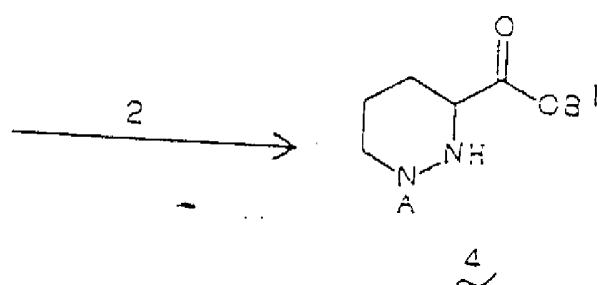
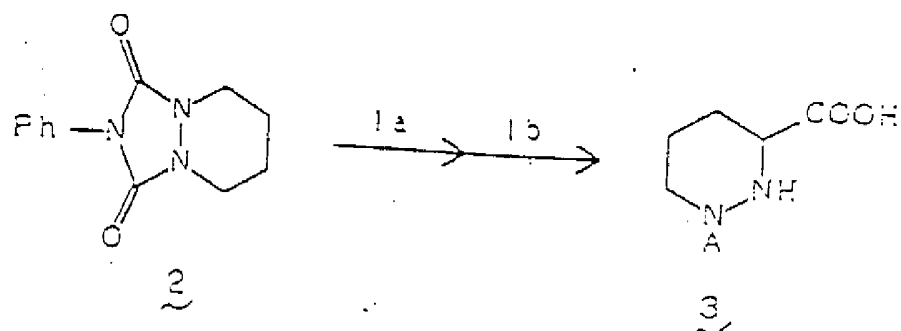
Sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu je možno vyrobit tak, že se

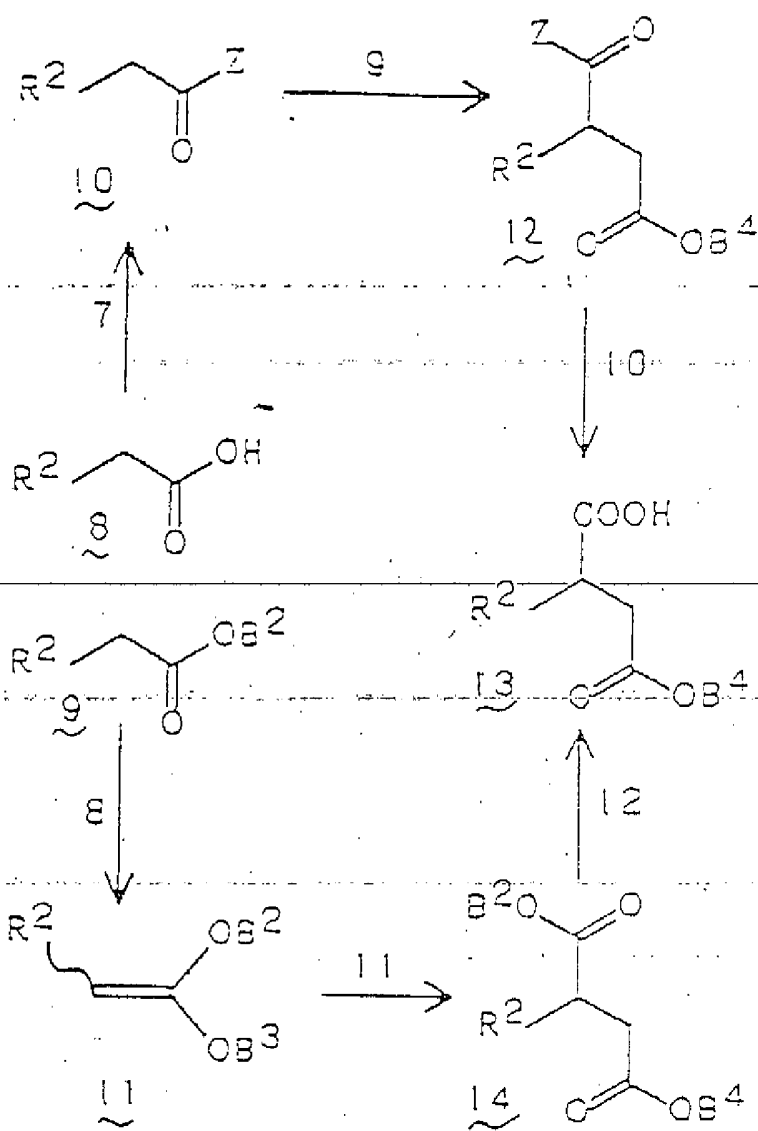
- 1) uvede do reakce sloučenina a), která je klíčovým meziproduktem, se sloučeninou b) v přítomnosti kondenzačního činidla za vzniku sloučeniny c),
- 2) odstraní se ochranná skupina, B^4 , ze sloučeniny c) za vzniku sloučeniny d),
- 3) uvede se do reakce sloučenina d) s alkoholem nebo aminem, R^1H , a pak se odstraní ochranné skupiny, B^4 , produkt se uvede do reakce s hydroxylaminem, B^6ONH_2 za vzniku sloučeniny e), a
- 4) odstraní se ochranné skupiny A a B^6 .

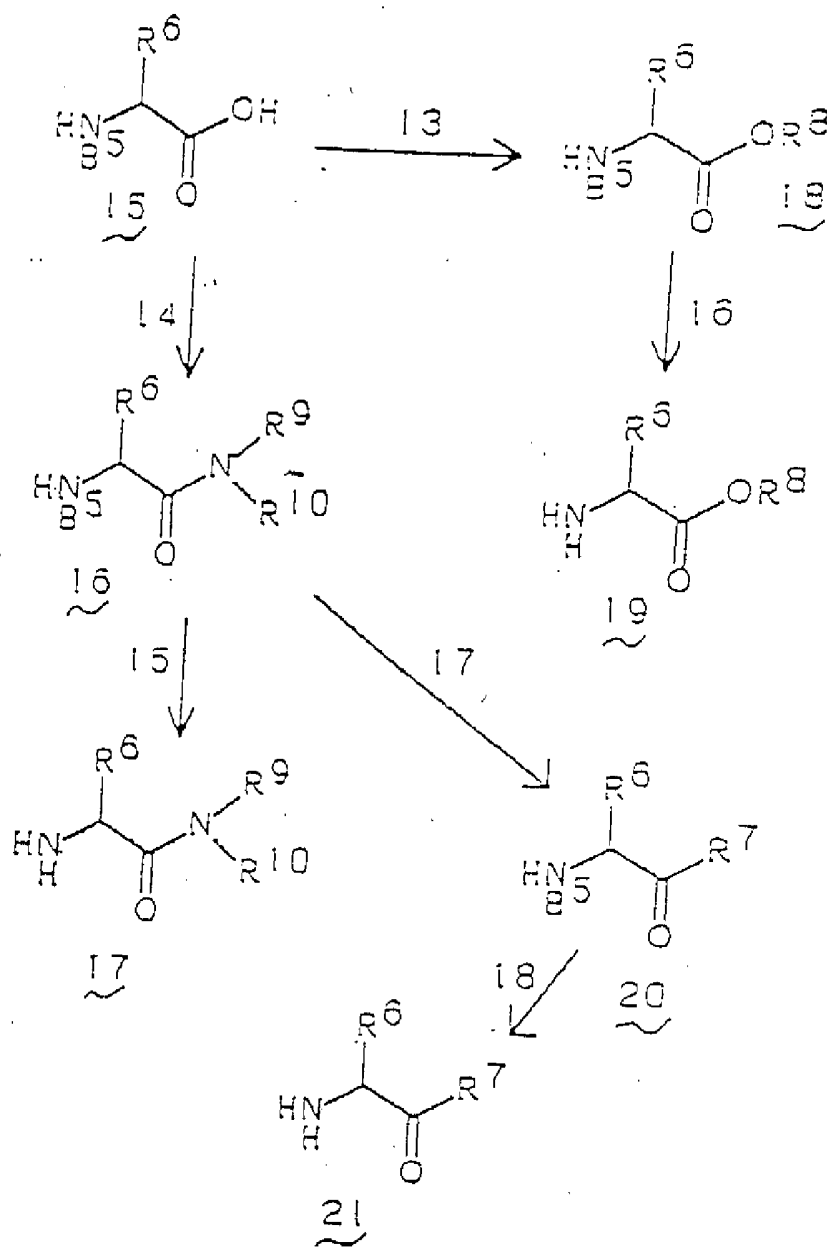


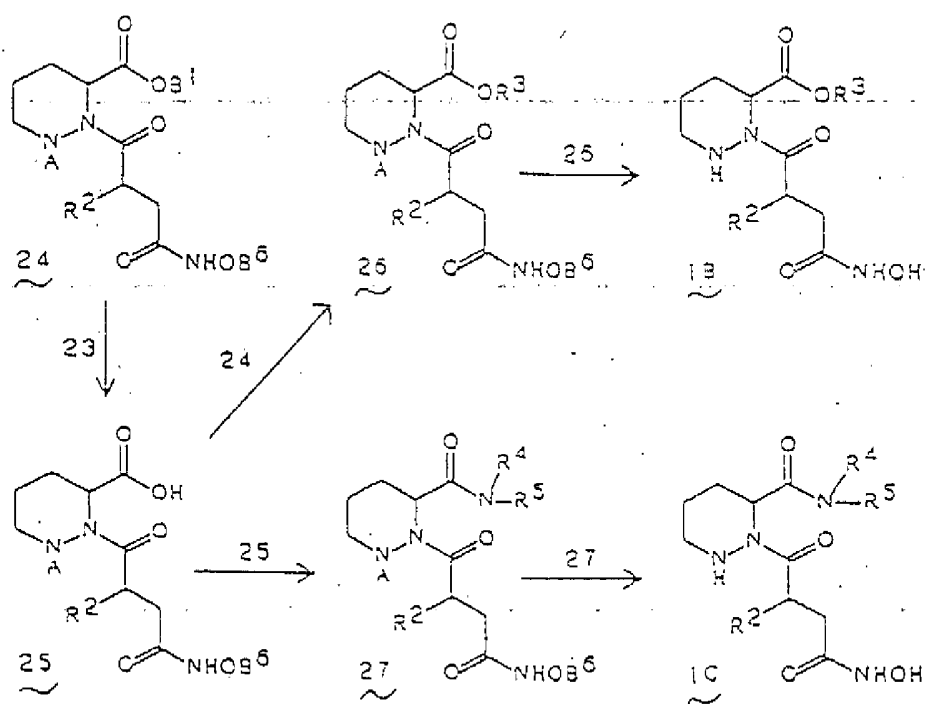
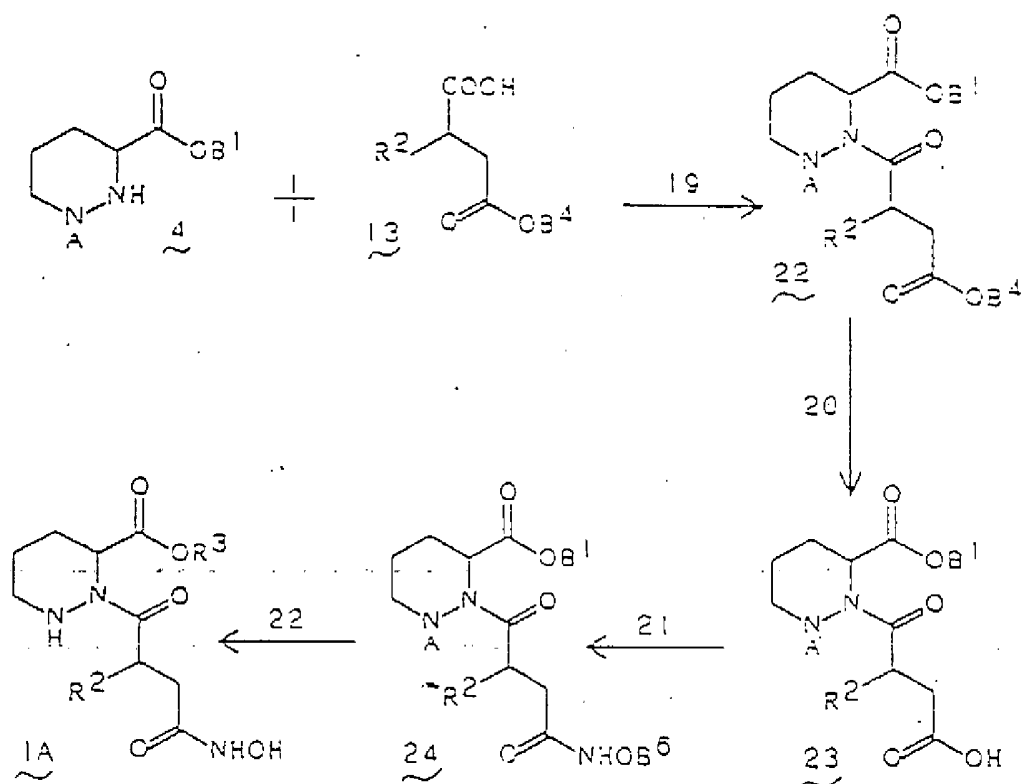
Ve vzorcích svrchu uvedeného reakčního schématu mají R^1 a R^2 svrchu uvedený význam a význam A , B^1 , B^4 a B^6 bude vyložen později.

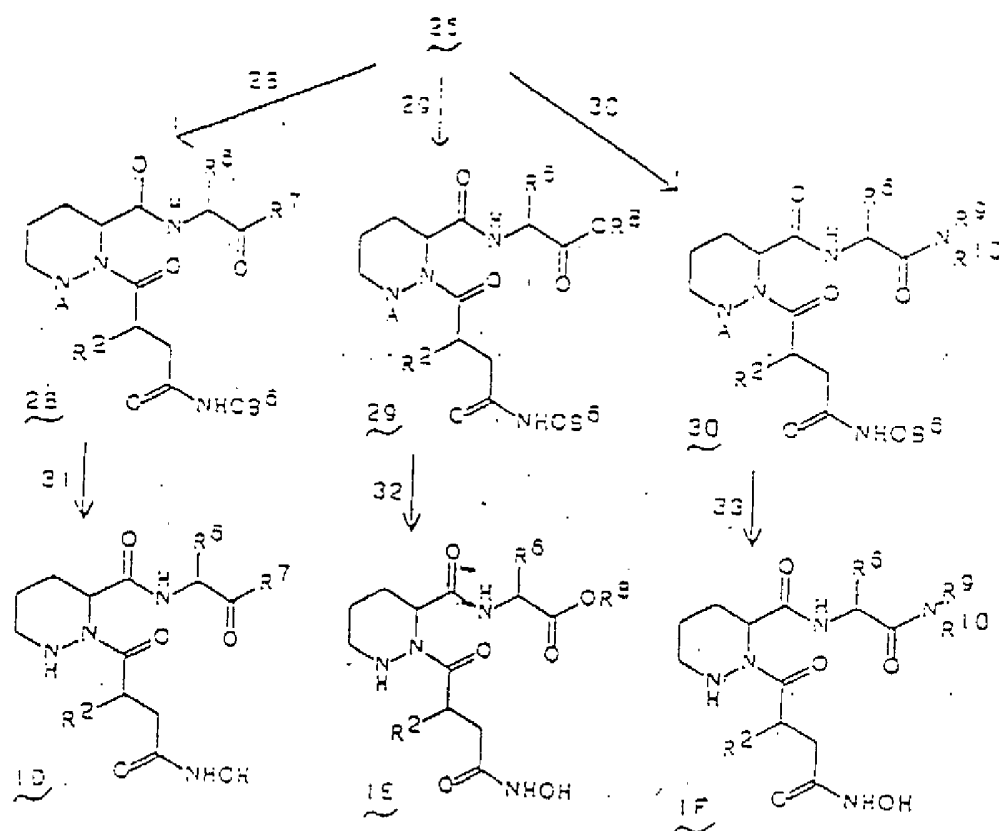
Mimoto budou metody pro přípravu sloučenin podle vynálezu vysvětleny detailněji.











Ve vzorcích svrchu uvedeného reakčního schématu R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ mají svrchu uvedený význam, A znamená ochrannou skupinu na aminoskupině, výhodně benzyloxykarbonylovou skupinu, B¹ znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, výhodně terc.butylovou nebo benzylovou skupinu, B² znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, výhodně methylovou nebo ethylovou skupinu, B³ znamená trisubstituovanou silylovou skupinu, výhodně trimethylsilylovou skupinu, B⁴ znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, výhodně benzylovou, terc.butylovou, trichlorethylovou nebo tribromethylovou skupinu, B⁵ znamená ochrannou skupinu na aminoskupině, výhodně benzyloxykarbonylovou, terc.butoxykarbonylovou, allyloxykarbonylovou nebo

trichlorethoxykarbonylovou skupinu, B⁶ znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu, výhodně benzylovou skupinu, a Z znamená opticky aktivní 2-oxo-oxazolidinylovou skupinu. Sloučenina 4) je buď známá z práce Massall C. M., Johnson M. a Theobald C. J., J. Chem. Soc. Perkin I., 1971, 1451, nebo může být připravena podle stupňů 1a, 1b a 2 popsaných níže.

Stupeň 1a

Tento stupeň zahrnuje hydrolýzu sloučeniny 2), která je známa ze Synthetic Communications 1988, 2225, v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakci a může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady, takových rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin, nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkohol, diethylen glykol, glycerol, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolvát, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isophoron nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo amid kyseliny hexamethylfosforečné a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan, výhodně alkoholy.

Není žádné určité omezení pokud jde o povahu použité zásady za předpokladu, že může být užita jako zásada v běžných reakcích. Příklady takových zásad zahrnují: uhličitan alkalických kovů, jako uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo uhličitan lithnu, hydrogenuhličitan alkalických kovů, jako hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný nebo hydrogenuhličitan lithnu, hydridy alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý nebo hydroxid lithný, výhodně hydroxidy alkalických kovů.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 20 do 200 °C, výhodně 50 až 130 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako je povaha výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v období od 2 do 72 hodin, výhodně od 5 do 24 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi, například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle užít v následující reakci bez dalšího čištění, ale, je-li to požadováno, může být čištěn běžnými prostředky jako chromatografie nebo rekrystalizace.

Stupeň 1b

Tento stupeň sestává z ochrany aminoskupiny v poloze 1 kyseliny piperazinkarboxylové, připravené ve stupni 1a v inertním rozpouštědle k získání sloučeniny 3).

Jako výhodné ochranné skupiny na aminoskupině přicházejí v úvahu aralkyloxykarbonylové skupiny, jako benzyloxykarbonylová skupina.

Reakce se může uskutečnit použitím reakčního činidla pro přípravu karbamátů, výhodně benzyloxykarbonylchloridu, který je komerčně dostupný nebo může být snadno připraven v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivé účinky na reakci a že může alespoň do určité míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkoholy, diethylenglykol, glycerol, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, voda a směsi vody a jednoho nebo více z těchto organických rozpouštědel, výhodně směs vody a odpovídajícího alkoholu.

Není žádné určité omezení pokud jde o povahu zásady, jež má být užita za předpokladu, že může být užita v běžných reakcích. Příklady takových zásad zahrnují: anorganické zásady, včetně uhličitánů alkalických kovů, jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný

a hydrid draselný, a hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý nebo hydroxid lithný a organické zásady, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazobicyklo/4,3,0/non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo/2,2,2/-óktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo organické zásady.

Reakce se obvykle uskutečňuje při teplotě od 0 do 50 °C, výhodně od 0 do 20 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako je povaha výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle dokončena v průběhu období od 1 do 24 hodin, výhodně od 1 do 3 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaný produkt izolován z reakční směsi například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzen, ether nebo ethylacetát, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle použit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li třeba, může být čištěn běžnými prostředky, jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Stupeň 2

V tomto stupni může být výrobeno sloučenina 4) tak, že se 1) uvede do reakce sloučenina 3) s alkoholem, B^1OH ,

zejména benzyl alkoholem nebo terc.butylalkoholem v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla nebo se 2) uvede do reakce sloučenina 3) s esterifikačním činidlem v inertním rozpouštědle.

Ve způsobu 1, není kritická povaha užitého rozpouštědla za předpokladu, že rozpouštědlo nemá žádný nepříznivý účinek na reakci a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako mravenčan ethylnatý, ethylacetát, propylacetát, butylacetát, nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykoldimethylether, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo amid kyseliny hexamethylfosforečné, a sulfidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan, výhodně aromatické uhlovodíky, ethery, halogenované uhlovodíky, nitrily nebo amidy.

Příklady užitých kondenzačních činidel zahrnují například: di(nižší alkyl)azodikarboxylát-tri-fenylfosfin, jako diethylazodikarbonylát-tri-fenylfosfin, N-(nižší alkyl)-5-arylisoxazolium-3'-sulfonáty, jako N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonát, N,N'-dicykloalkylkarbodiimidy, jako N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diheteroaryldiselenidy, jako dipyridyldiselenid, fosfiny, jako diethylfosforylkyanid (DEPC), arylsulfonyltriazolidy, jako p-nitrobenzen-

sulfonyltriazolid, 2-halogen-1-(nižší alkyl)pyridinium-halogenidy, jako 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid, diaryl-fosforylazidy, jako difenylfosforylazid, imidazolové deriváty, jako N,N'-karbodiimidazol (CDI), benzotriazolové deriváty, jako 1-hydroxybenzotriazol (HOBT), dikarboxamidové deriváty, jako N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid (HONB), a karbodiimidy, jako 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)karbodiimid (EDAPC), výhodně karbodiimidy; zejména DCC a DEPC.

Reakce se obvykle uskutečňuje při teplotě 0 až 100°C, výhodně od 10 do 50 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, takových jako povaha výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná během období od 1 do 48 hodin, s výhodou od 1 do 12 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaný produkt izolován z reakční směsi, například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, odfiltrováním nerozpustných materiálů, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může obvykle být použit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to žádáno, může být čištěn běžnými prostředky jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Ve způsobu 2 může být žádaná sloučenina připravena reakcí s esterifikačním činidlem, výhodně isobutenem, v inertním rozpouštědle v přítomnosti kyseliny.

Příklady užitých rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether,

aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chlorbenzen, nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylmravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan, výhodně ethery, zejména dioxan.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užité kyseliny jako katalyzátoru za předpokladu, že může být užit jako katalyzátor v běžných reakcích. Výhodné příklady takových katalyzátorů zahrnují Bronstedtovy kyseliny včetně anorganických kyselin, jako kyselina chlorovodíková, bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá nebo kyselina fosforečná, a organické kyseliny, jako kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina trifluoroctová nebo trifluormethansulfonová kyselina, nebo Lewisovy kyseliny, jako chlorid zinečnatý, chlorid cíničitý, chlorid boritý, fluorid boritý, nebo bromid boritý, výhodně anorganické kyseliny, a mnohem výhodněji silné anorganické kyseliny, zejména kyselina chlorovodíková.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 50 °C, výhodně od 0 do 25 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a ostatních faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 48 hodin, výhodně od 1 do 24 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle použit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to třeba, může být čištěn běžnými způsoby jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Stupeň 3

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 6) tak, že se 1) uvede do reakce aktivovaný derivát, to je halogenidu kyseliny nebo anhydridu kyseliny, kyseliny malonové 5) s odpovídajícím alkoholem, B^2OH , zejména methanolem, v přítomnosti zásady nebo se 2) uvede do reakce kyselina malonová 5) s odpovídajícím alkoholem, B^2OH , v přítomnosti kondenzačního činidla.

Ve způsobu 1 žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a může alespoň v jisté míře rozpouštět výchozí materiál. Příklady takových rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylmračenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril

nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan, výhodně alkoholy, aromatické uhlovodíky nebo halogenované uhlovodíky.

Jako halogenovaný zbytek použitých halogenidů kyselin padají do úvahy chlor, brom a jod, výhodně chlor nebo brom.

Nezáleží příliš na povaze zásady užitě v této reakci za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Příklady takových zásad zahrnují anorganické zásady solí včetně uhličitů alkalických kovů, jako uhličit sodný, uhličit draselný nebo uhličit lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličit sodný, hydrogenuhličit draselný nebo hydrogenuhličit lithný, hydridy alkalických kovů, jako lithiumhydrid, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný nebo hydroxid barnatý; nebo organické zásady, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo/4,3,0/non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo/2,2,2/oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo organické zásady.

Reakce se uskutečňuje obvykle při teplotě od 0 do 60 °C, výhodně od 0 do 30 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je úplná během období od 1 do 24 hodin, výhodně od 1 do 6 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaný produkt izolován z reakční směsi, například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být užit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to žádáno, může být čištěn běžnými prostředky jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Ve způsobu 2), není kritická zejména povaha rozpouštědla za předpokladu, že nemá účinek na reakci a že může alespoň do určité míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady takových rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichloroethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylmravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol, dimethylether, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril a amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid, výhodně halogenované uhlovodíky, zejména dichlormethan, ethery, zejména tetrahydrofuran nebo aromatické uhlovodíky, zejména benzen.

Výhodné příklady užitých kondenzačních činidel zahrnují: DCC (dicyklohexylkarbodiimid), CDI (N,N'-karbonyldi-

imidazol), DPPA (difebykfisfirykazid), HOBT (1-hydroxybenzotriazol), HONB (N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid) a EDAPC /1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid/.

V případě, kde je užito kondenzační činidlo, reakce je mnohem efektivněji uskutečněna v případě jako kombinace s deacidifikačním činidlem.

Výhodné příklady užitých deacidifikačních činidel zahrnují organické aminy, jako pyridin, dimethylaminopyridin nebo pyrrolidinopyridin. V případě, kdy je užito uvedené kondenzační činidlo, je reakce zrychlena užitím těchto aminů.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 60 °C, výhodně od 0 do 30 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze, výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 48 hodin, výhodně od 1 do 12 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi, oddělena a čištěna různými prostředky ve vhodné kombinaci. Příklad jedné takové techniky tvoří: vlití reakční směsi do vody, přidání s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako benzenu, etheru nebo ethylacetátu, od-filtrování nerozpustného materiálu, je-li nějaký, oddělení vrstvy organického rozpouštědla, promytí extraktu zředěnou kyselinou chlorovodíkovou nebo vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a nakonec oddestilováním rozpouštědla. Takto získaný žádaný produkt může být, je-li třeba, čáštěn běžnými prostředky, jako absorpcí nebo chromatografií na iontoměniči při použití různých nosičů, jako jsou aktivované

uhlí nebo silikagel, gelovou filtrací přes sephadex, nebo rekrystalizací z organického rozpouštědla, jako je ether, ethylacetát nebo chloroform.

Stupeň 4)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina vzorce 7) tak, že se uvede do reakce sloučenina 6) s alkyhalogenidem R^2X , kde X znamená atom halogenu, výhodně chlor nebo brom, v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci, a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady takových rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormetha, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylmračenčan, ethylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkohol, diethylen glykol, glycerol, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isophoron nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitrily nebo isobutylisocyantrily, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo amid kyseliny hexamethylfosforečné, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan, výhodně ethery, zejména diethylether nebo tetrahydrofuran, amidy, zejména dimethylformamid.

Povaha užitá zásada není velmi kritická za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Příklady zásad zahrnují anorganické zásadité sole, včetně uhličitánů alkalických kovů, jako uhličitán sodný, uhličitán draselný, nebo uhličitán lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, alkoxidy alkalických kovů, jako methoxid sodný, ethoxid sodný nebo butoxid draselný, a hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý, nebo hydroxid lithný, organické zásady; jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo/5,4,0/non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo(2,2,2)oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), výhodně hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů nebo organické zásady.

Jako halogenovaný zbytek užitého alkylhalogenidu připadá do úvahy chlor, brom a jod, výhodně chlor nebo brom.

Reakce se obvykle uskutečňuje při teplotě -20 až do 100 °C, výhodně od -10 do 50 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako je povaha výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 48 hodin, výhodně od 1 do 15 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaný produkt izolován z reakční směsi a čištěn různými prostředky ve vhodné

kombinaci. Příklad takové techniky tvoří vlití reakční směsi do vody, přidání s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako benzenu, etheru nebo ethylacetátu, odfiltrování nerozpustných materiálů, jsou-li ořítomny, oddělení vrstvy organického rozpouštědla, promytí extraktu zředěnou kyselinou chlorovodíkovou nebo vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a nakonec oddestilováním rozpouštědla. Takto získaný žádaný produkt může být, je-li třeba, čištěn běžnými prostředky, jako adsorpcí nebo chromatografií na iontoměničích při použití různých nosičů, jako jsou aktivované uhlí nebo silikagel, gelovou filtrací přes sephadex, nebo rekrystalizací z organického rozpouštědla, jako etheru, ethylacetátu nebo chloroformu.

Stupeň 5)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 8 hydrolýzou sloučeniny vzorce 7 působením zásady v inertním rozpouštědle s následnou dekarboxylací.

Příklady užitých rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkohol, diethylen glykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isophoron nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid,

sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolán, a směs vody a jednoho nebo více z těchto organických rozpouštědel, výhodně směs alkoholů a vody.

Povaha užití zásady není velmi kritická za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Příklady užitých zásad zahrnují: anorganické zásadité soli, včetně alkalických uhličitánů kovů, jako uhličitan sodný, uhličitan draselný, nebo uhličitan lithný, hydrogenuhlíčitany alkalických kovů, jako hydrogenuhlíčitan sodný, hydrogenuhlíčitan draselný nebo hydrogenuhlíčitan lithný, hydridy alkalických kovů, nebo hydrid lithný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, a hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý nebo hydroxid lithný, nebo organické zásady, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo/4,3,0/non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo/2,2,2-oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo organické zásady.

Reakce se obvykle uskutečňuje při teplotě od 0 do 120 °C, výhodně od 20 do 120 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědel, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období 1 až 48 hodin, výhodně 1 do 16 hodin.

V tomto stupni je hydrolýza malonátového derivátu obecně doprovázena dekarboxylací. Avšak kde pokračuje pouze hydrolýza a dekarboxylace je neúplná, reakce může být uskutečněna přidáním organické zásady, jako kollidinu nebo lutidinu, s následným zahříváním na 100 °C až 120 °C.

Po ukončení reakce může být žádaný produkt izolován z reakční směsi, oddělen a čištěn různými způsoby ve vhodné kombinaci. Příklad jedné takové techniky tvoří: vlití reakční směsi do vody, okyselení kyselinou chlorovodíkovou, atd., přidání s vodou nemísitelného rozpouštědla, jak benzenu, etheru nebo ethylacetátu, odfiltrování nerozpustných materiálů, jsou-li nějaké, oddělení vrstvy organického rozpouštědla, promytí extraktu zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a nakonec oddestilování rozpouštědla. Žádaný takto získaný produkt, je-li třeba může být čištěn běžnými způsoby, jako adsorpce nebo chromatografie na iontoměničích přes různé nosiče, jako je aktivované uhlí nebo silikagel, gelová filtrace přes sephadexový sloupec, nebo rekrystalizace z organického rozpouštědla, jako etheru, ethylacetátu nebo chloroformu.

Stupeň 6)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 9 ze sloučeniny 8, která je připravena ve stupni 5) nebo která je obchodně dostupná, a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako reakce ve stupni 3).

Stupeň 7)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 10 tak, že se uvede do reakce halogenid kyseliny, připravený reakcí sloučeniny 8 s reakčním činidlem pro halogenaci karboxylové kyseliny, opticky aktivním oxazolidinem ZH v inertním rozpouštědle v přítomnosti n-butyllithia.

Povaha rozpouštědla užitého v halogenační reakci není kritické za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí

materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrol-ether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylene, a halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen.

Příklady reakčních složek užitých pro halogenaci zahrnují thionylhalogenidy, jako thionylchlorid nebo thionylbromid, a fosforečné sloučeniny, jako chlorid fosforitý, bromid fosforitý, chlorid fosforečný nebo oxychlorid fosforečný.

Reakce se obvykle uskutečňuje při teplotě od 0 do 50 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze, výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období 0,2 až 5 hodin, výhodně 0,2 až 1 hodina.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina z reakční směsi izolována oddestilováním rozpouštědla. Takto získaný produkt může být v následující reakci užit bez dalšího čištění.

Povaha rozpouštědla užitého v reakci s 2-oxazolidinovým derivátem není kritická za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady zvláště výhodných rozpouštědel zahrnují ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol-dimethylether.

Příklady opticky aktivních 2-oxazolidinových derivátů zahrnují (4S)-isopropyl-2-oxazolidinon, (4R)-isopropyl-2-oxazolidinon, (4S)-benzyl-2-oxazolidinon a (4R)-benzyl-2-oxazolidinon.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od -78 do 20 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaha výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 0,2 do 5 hodin, výhodně od 0,2 do 2 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, ethylacetátem nebo etherem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být v následující reakci užít bez dalšího čištění, ale je-li třeba, může být čištěn běžnými prostředky, jako chromatografie nebo rekrytalizace.

Stupeň 8)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 11 tak, že se uvede do reakce sloučenina 9 s tri(substituovaným)-silylhalogenidem, B^3X , kde X má svrchu uvedený význam, v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakce a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady takových rozpouštědel

zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykol-dimethylether a nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril.

Povaha užitá zásady není silně kritická za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Příklady výhodných zásad zahrnují: uhličitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo lithný, uhličitán alkalických kovů, hydrogenuhličitany jako sodný hydrogenuhličitán, draselný hydrogenuhličitán nebo hydrogenuhličitán lithný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, organické zásady, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methyl-morfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo/4,3,0/-non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo/2,2,2/oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU) a organické zásady kovů, jako butyllithium nebo diisopropylamid lithný.

Příklady užitých trialkylsilylhalogenidů zahrnují trimethylsilylchlorid nebo terc.butyldimethylsilylchlorid, výhodně trimethylsilylchlorid.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od -78 do 20 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 10 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina získána z reakční směsi například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle v následující reakci užít bez dalšího čištění, ale je-li třeba, může být čištěn běžnými způsoby jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Stupeň 9) .

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 12 tak, že se uvede do reakce sloučenina 10 s alfa-halogenacetátem XCH_2-COOB^4 , ve kterém X má svrchu uvedený význam, v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakci a že může rozpouštět alespoň do jisté míry výchozí materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin, nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykol-dimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, npropanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamyl-alkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid a sulfoxidy,

jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan, výhodně ethery.

Povaha užití zásady není zásadně kritická za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Výhodné příklady výhodných zásad zahrnují: uhličitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný, nebo hydrid draselný, alkoxidy alkalických kovů, jako methoxid sodný, ethoxid sodný, terc.-butoxid draselný nebo methoxid lithný, merkaptidy alkalických kovů, jako methylmerkaptid sodný nebo ethylmerkaptid sodný, organické zásady, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo/4,3,0/non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo-/2,2,2/oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), a organické zásady kovů, jako butyllithium nebo lithium diisopropylamid, výhodně lithium diisopropylamid (v tetrahydrofuranu).

Jako halogenidový zbytek beta-halogenacetátu přichází do úvahy chlor, brom nebo jod.

Jako esterový zbytek alfa-halogenacetátu přichází do úvahy methyl, ethyl, benzyl a terc.butyl.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od -78 do 10 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v období od 1 do 10 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi, například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být v následující reakci užít bez dalšího čištění, ale je-li třeba, může být čištěn konvenčními způsoby, jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Stupeň 10)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 13 hydrolýzou sloučeniny 12 v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady k odstranění opticky aktivního 2-oxazolidinového derivátu.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin, nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, nebo xylen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan, diethylenglykol nebo diethylenglykoldimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isophoron nebo cyklohexanon, nitrosloučeniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid

nebo hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan.

Povaha užití zásady není vcelku kritická za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Příklady výhodných zásad zahrnují uhličitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný, hydrid alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý, nebo hydroxid lithný, alkoxidy alkalických kovů, jako methoxid sodný, ethoxid sodný, terc.butoxid draselný nebo methoxid lithný, merkaptidy alkalických kovů, jako methylmerkaptid sodný nebo ethylmerkaptid sodný, a organické zásady, jako triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo/4,3,0/non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo/2,2,2/-oktan (DABCO) nebo 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU).

V tomto stupni je nejvýhodnější, aby reakce byla uskutečněna s užitím hydroxidu lithného ve směsi s tetrahydrofuranem a vodou v přítomnosti peroxidu vodíku.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 100 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a ostatních faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v období od 1 do 24 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina z reakční směsi oddělena například oddestilováním rozpouštědla,

vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem; jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být použit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to žádáno, může být čištěn pomocí běžných prostředků jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Stupeň 11)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 14 reakcí sloučeniny vzorce 11 s alfa-halogenkarboxylátem XCH_2-COOB^4 , ve kterém X má svrchu uvedený význam, v inertním rozpouštědle.

Není žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorobenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako mravenčan ethylnatý, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykoldimethylether, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan.

Jako halogenovaný zbytek alfa-halogenkarboxylátů užívaných v reakci, připadají do úvahy chlor, brom a jod,

výhodně chlor nebo brom. Jako esterový zbytek alfa-halogenkarboxylátů užívaných v reakci připadají v úvahu methyl, ethyl, terc.butyl a benzyl.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od -78 do 30 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaha výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 0,5 do 10 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina z reakční směsi izolována například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle použit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to požadováno, může být čištěn běžnými prostředky, jako chromatografie nebo rekrystalizace.

Stupeň 12)

V tomto stupni se může vyrobit sloučenina 13 hydrolyzou sloučeniny 14 v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásady.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen

nebo xylen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen-glykoldimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid, nebo hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan.

Povaha užití zásady v reakci není zejména kritická za předpokladu, že může být užitá jako zásada v běžných reakcích. Příklady výhodných zásad zahrnují uhličitany alkalických kovů, jako uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo uhličitán lithný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný nebo hydrogenuhličitán lithný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid lithný, hydrid sodný nebo hydrid draselný, hydroxidy alkylických kovů, jako hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý nebo hydroxid lithný, alkoxidy alkalických kovů, jako methoxid sodný, ethoxid sodný, terc.butoxid draselný nebo methoxid lithný.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 100 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 24 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například oddestilováním rozpouštědla,

Vlžití reakční směsi do vody, oxyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle použit v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to žádáno, může být nahrazena jinou ochrannou skupinou. Tato výměna reakce je uskutečněna běžnou transesterifikací nebo po chránění volných skupin kyselinou karboxylovou v molekule, je ochranná skupina, B⁴ odštěpena podle postupu popsaného ve stupni 20) a pak se zavade žádaná ochranná skupina, načež se uvolní karboxylová skupina.

Stupen 13)

V tomto stupni může být vyrobeno sloučenina 18 tak, že se uvede do reakce sloučenina 15, která je získána chráněním aminoskupiny komečně dostupné alfa-amínokyseliny běžnými prostředky, s alkoholem R⁸OH v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzčního činidla. Reakce je uskutečněna podobným způsobem jako ve stupni 2).

Stupen 14)

V tomto stupni může být vyrobeno sloučenina 16 tak, že se uvede do reakce sloučenina 15 s aminem, R⁹R¹⁰NH, v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzčního činidla.

Není žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a může rozpouštět, alespoň do jisté míry výchozí materiál. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylnatý mravenčan, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykoldimethylether, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrosloučeninu, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo hexamethylfosforamid, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolan.

Příklady vhodných kondenzačních činidel zahrnují di(nižší alkyl)azodikarboxylát-trifenylfosfíny, jako diethylazodikarboxylát-trifenylfosfín, N-(nižší alkyl)-5-aryliso-xazolium-3'-sulfonáty, jako N-ethyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonát, N,N'-dicykloalkylkarbodiimidy, jako N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), diheteroaryl diselenidy, jako 2,2'-dipyridyl diselenid, fosfíny, jako diethylfosforylkyanid (DEPC), arylsulfonyltriazolidy, jako p-nitrobenzen-sulfonyltriazolid, 2-halogen-1-(nižší alkyl)pyridinium-halogenidy, jako 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid, diarylfosforylazidy, jako difenylfosforylazid (DPPA), imidazolové deriváty, jako N,N'-karbodiimidazol (CDI), benzotriazolové deriváty, jako 1-hydroxybenzotriazol (HOBT), dikarboximidové deriváty, jako N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid (HONB) a karbodiimidové deriváty, jako 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid (EDAPC), zvláště diarylfosforylazid.

Reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 150 °C, výhodně od 20 do 100 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 100 hodin, výhodně od 2 do 24 hodin.

Po ukončení reakce může být žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například vhodnou neutralizací reakční směsi, odfiltrováním nerozpustných materiálů, pokud jsou přítomny, přidáním vody a s vodou nemísitelného organického rozpouštědla, jako ethylacetát, oddělením organické vrstvy, promytím extraktu vodou a oddestilováním rozpouštědla z extraktu po sušení pomocí sušicího činidla, jako je bezvodý síran hořečnatý.

Stupeň 15)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 17 tak, že se uvede do reakce sloučenina 16 s reakční složkou pro deprotekcí aminoskupiny v inertním rozpouštědle.

Postup užitý pro deprotekcí závisí na povaze skupiny chránící aminoskupinu, ale reakce se uskutečňuje následujícím způsobem.

Kde je ochrannou skupinou na aminoskupině silylová skupina, může být odštěpena působením sloučeniny schopné vytvořit fluoridovaný anion, například tetrabutylmonium-fluoridu.

Reakční teplota a čas potřebný pro reakci nejsou kritické, ale reakce je obvykle uskutečněna při okolní teplotě za období 10 až 18 hodin.

Kde ochrannou skupinou na aminoskupině je alkoxykarbonylová skupina nebo substituovaná methylenová skupina, schopná vytvoření Schiffovy zásady, může být odštěpena působením kyseliny ve vodě rozpustném rozpouštědle.

Pokud jde o povahu užití kyseliny, není zde žádné určité omezení za předpokladu, že může být obvykle použita jako kyselina v běžných reakcích a že nemá žádné nepříznivé účinky na reakci. Příklady výhodných kyselin zahrnují anorganické kyseliny, jako kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou nebo kyselinu bromovodíkovou.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že může být použito v běžné hydrolýze. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují vodu, organická rozpouštědla včetně alkoholů, jako methanol, ethanol, nebo n-propanol, a etherů, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo směs vody a jednoho nebo více z těchto organických rozpouštědel.

Reakční teplota a čas potřebný pro reakci se mění v závislosti na povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, stejně jako povaze užití kyseliny nebo zásady. Ačkoliv zde není žádné určité omezení, reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 150 °C, po období 1 až 10 hodin, aby byly potlačeny vedlejší reakce.

Kde je ochrannou skupinou na aminoskupině aralkylová nebo aralkyloxykarbonylová skupina, může být výhodně odstraněna uvedením do kontaktu s redukčním činidlem (výhodně

katalytickou redukcí při teplotě okolí v přítomnosti katalyzátoru) nebo s oxidačním činidlem v rozpouštědle.

V případě deprotekce katalytickou redukcí, není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci. Příklady výhodných rozpouštědel zahrnují alkoholy, jako methanol, ethanol nebo isopropanol, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, alifatické uhlovodíky, jako hexan nebo cyklohexan, estery, jako ethylacetát nebo propylacetát, mastné kyseliny, jako kyselina octová a směs jedné nebo více z těchto organických rozpouštědel a vody.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého katalyzátoru za předpokladu, že může být užit jako katalyzátor v běžných katalytických redukcích. Příklady výhodných katalyzátorů zahrnují paladium na aktivním uhlí, Raneyův nikl, oxid platičitý, platinová čern, rhodium na oxidu hlinitém, trifenyfosfinrhodiumchlorid a paladium na síranu barnatém.

Není žádné omezení pokud jde o užitý tlak a reakce je obvykle uskutečněna při atmosférickém tlaku až desetinásobku atmosférického tlaku.

Reakční teplota a čas potřebný pro reakci se mění v závislosti na povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 100°C po období od 5 minut do 24 hodin.

V případě deprotekce oxidací není užitě rozpouštědlo pro deprotekci kritické za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci. Výhodným rozpouštědlem je vodné organické rozpouštědlo.

Výhodné příklady takových rozpouštědel zahrnují ketony, jako aceton, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform nebo tetrachlormethan, nitrily, jako acetonitril, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako dimethylformamid, dimethylacetamid nebo amid kyseliny hexamethylfosforečné, a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid,

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého oxidačního činidla za předpokladu, že může být použito v běžných oxidacích. Příklady výhodných oxidačních činidel zahrnují persíran draselný, persíran sodný, cerium-nitrát amonný (CAN) a 2,3-dichlor-5,6-dikyano-p-benzochinon (DDQ).

Ačkoliv se reakční teplota a čas potřebný pro reakci mění v závislosti na povaze výchozího materiálu a rozpouštědla stejně jako na typu užitého katalyzátoru, reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 150 °C, po období od 10 minut do 24 hodin.

Kde ochranná skupina na aminoskupině je alkenyloxy-karbonylová skupina, může být obvykle odstraněna působením zásady podobným způsobem jako tam, kde ochranná skupina na aminoskupině je alifatická acylová, aromatická arylová nebo alkoxykarbonylová skupina nebo substituovaná methylenová skupina schopná vytváření Schiffovy zásady.

Kde je ochranná skupina na aminoskupině aryloxy-karbonylová skupina, může být jednoduše odštěpena s použitím paladia na trifenylofosfinu nebo tetrakarbonylniklu a vedlejší reakce jsou potlačeny.

Reakční teplota závisí na povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, stejně jako na typu reakčního činidla,

jež má být užito, ale reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od 0 do 150 °C, výhodně od 20 do 100 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období od 1 do 100 hodin, výhodně 2 až 24 hodin.

Po ukončení reakce je žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například neutralizací reakční směsi, od-filtrováním nerozpustného materiálu, je-li přítomen, přidá-ním vody a ve vodě nemísitelného organického rozpouštědla, jako ethylacetátu, oddělením organické vrstvy, promytím ex-traktu vodou, sušením nad sušícím činidlem jako bezvodým síranem hořečnatým a oddestilováním rozpouštědla. Takto zís-kaný žádaný produkt může být čištěn, je-li třeba běžnými způsoby, jako rekrystalizace, reprecipitace nebo chroma-tografie.

Stupeň 16

V tomto stupni je vyrobena sloučenina 19 uvedením sloučeniny 18 do reakce s reakčním činidlem pro deprotekcí ochranné skupiny na aminoskupině v inerním rozpouštědle a reakce je uskutečněna způsobem podobným způsobu ve stup-ni 15).

Stupeň 17)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 30 tak, že se uvede do reakce sloučenina 16, za předpokladu, že jak R^9 nebo R^{10} je methoxyskupina, a druhá skupina je methylová skupina, s reakčním činidlem R^7M , kde M znamená alkalické kovy, jako lithium nebo Grignardovo činidlo (MgBr nebo MgCl) v inerním rozpouštědle.

Není zde žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci a může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady takových rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylen, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorbenzen nebo dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylen glykoldimethylether.

Reakční teplota závisí na povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, stejně jako typu užitého reakčního činidla, ale reakce je obvykle uskutečněna při teplotě od -70°C do 50°C , výhodně -40 až do 30°C .

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a rozpouštědla, ale reakce je úplná v průběhu období od 5 minut do 24 hodin, výhodně od 30 minut do 3 hodin.

Po ukončení reakce je žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například neutralizací reakční směsi, od-filtrováním nerozpustných materiálů, jsou-li přítomny, přidáním vody a s vodou nemísitelného organického rozpouštědla, jako ethylacetátu, oddělením organické vrstvy, promytím extraktu vodou, sušením nad sušícím činidlem, jako bezvodým síranem hořečnatým a oddestilováním rozpouštědla.

Takto získaný žádaný produkt může být, je-li třeba, čištěn běžnými prostředky jako rekrystalizace, reprecipitace nebo chromatografie.

Stupeň 18)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 21 tak, že se uvede do reakce sloučenina 20 s reakčním činidlem pro deprotekcí skupiny chránící aminoskupinu v inertním rozpouštědle, a reakce je uskutečněna způsobem podobným popsanému způsobu ve stupni 15.

Stupeň 19)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 22 uvedením do reakce sloučenina 4 se sloučeninou 13 v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla, a reakce je uskutečněna způsobem podobnému způsobu ve stupni 14.

Stupeň 20)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 23 odstraněním ochranné skupiny, B⁴, ze sloučeniny 22 v inertním rozpouštědle.

Deprotekční postupy závisí na povaze užití ochranné skupiny, ale mohou být uskutečněny podle metody dobře známé v této oblasti oboru.

Kde ochranná skupina na karboxyskupině je terc.-butyl nebo benzhydrylová skupina, je možno ji odštěpit působením kyseliny trifluoroctové, kyseliny bromovodíkové v kyselině octové nebo kyseliny chlorovodíkové v dioxanu.

Kde skupina chránící karboxylovou skupinu je tri-chlorethylová skupina, je odštěpena reakcí se zinkovým práškem ve směsi kyseliny octové nebo v roztoku fosfátového pufru (pH = 4,27 - 7,2) a etherů, jako tetrahydrofuran.

Kde ochranná skupina chrání karboxylovou skupinu je aralkylová skupina, jako benzylová skupina, je odštěpena stykem s redukčním činidlem v rozpouštědle (výhodně katalytickou redukcí při teplotě okolí v přítomnosti katalyzátoru).

Stupeň 21)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 24 reakcí sloučeniny 23 s hydroxylaminem B^6ONH_2 , v inertním rozpouštědle a reakce je uskutečněna způsobem podobným popsanému ve stupni 19).

Stupeň 22)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 1A odstraněním ochranných skupin, A a B^6 ze sloučeniny 24 v inertním rozpouštědle s výhradou, že R^1 má stejný význam jako R^3 .

V tomto stupni jsou uskutečňovány různé metody v závislosti na povaze ochranných skupin.

Například v případě sloučeniny 24, ve které B^6 znamená benzylovou skupinu a A znamená benzyloxykarbonylovou skupinu, takové ochranné skupiny mohou být odstraněny katalytickou redukcí, která je uskutečněna ve vhodném rozpouštědle jako alkoholu, etheru nebo kyselině octové v přítomnosti katalyzátoru, jako paladia na aktivním uhlí nebo platiny v proudu vodíku. Kde A i B^6 znamenají terc.butoxykarbonylovou skupinu, odštěpení ochranné skupiny může být dosaženo za kyselých podmínek s užitím kyseliny trifluor-octové, kyseliny bromovodíkové v kyselině octové nebo

kyseľiny chlorovodíkové v dioxanu. Ve všetkých prípadoch môžu byť deprotektce uskutočnená za bežne užívaných podmienok pro deprotektci ochranných skupina na aminoskupine alebo hydroxylove skupine.

Není žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý účinek na reakci a že může alespoň do jisté míry rozpouštět výchozí materiál. Příklady takových rozpouštědel zahrnují alifatické uhlovodíky, jako hexan, heptan, ligroin, nebo petrolether, aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xylén, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, dichlorethan, chlorobenzen nebo dichlorbenzen, estery, jako ethylformát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát nebo diethylkarbonát, ethery, jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo diethylenglykoldimethylether, alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc.butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolve, ketony, jako aceton, methylethyleketon, methylišobutyleketon, isoforon nebo cyklohexanon, nitrosoučenniny, jako nitroethan nebo nitrobenzen, nitrily, jako acetonitril nebo isobutyronitril, amidy, jako formamid, dimethylformamid nebo hexamethylfosforamid, sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo sulfolany.

Reakce je uskutečněna při teplotě od -20 do 100 °C, výhodně od 0 do 40 °C.

Čas potřebný pro reakci závisí na reakční teplotě a dalších faktorech, jako povaze výchozího materiálu a užitého rozpouštědla, ale reakce je obvykle úplná v průběhu období 0,5 až 48 hodin, výhodně od 1 do 5 hodin.

Po ukončení reakce je žádaná sloučenina izolována z reakční směsi například oddestilováním rozpouštědla, vlitím reakční směsi do vody, okyselením anorganickou kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako benzenem, etherem nebo ethylacetátem, a oddestilováním rozpouštědla z extraktu. Takto získaný produkt může být obvykle užít v následující reakci bez dalšího čištění, ale je-li to žádáno, může být čištěn běžnými způsoby, jako chromatografií nebo rekrystalizací.

Stupeň 23)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 25 odštěpením ochranné skupiny, B^1 za sloučeniny 24 v inertním rozpouštědle a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako ve stupni 20).

Stupeň 24)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 26 reakcí sloučeniny 25 s alkoholem, R^3OH , v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla, a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako je popsáný v postupu 2 ve stupni 3.

Stupeň 25)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 27 reakcí sloučeniny 25 s aminem, R^4R^5NH , v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako ve stupni 14).

Stupeň 26)

V tomto stupni je vyrobena sloučenina 1B odstraněním ochranných skupin A a B⁶ ve sloučenině 26 v inertním rozpouštědle a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako ve stupni 22).

Stupeň 27)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 1C odstraněním ochranných skupin A a B⁶, ve sloučenině 27 v inertním rozpouštědle, a reakce je uskutečněna způsobem podobným tomu, jako ve stupni 22).

Stupeň 28)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 28 reakcí sloučeniny 25 se sloučeninou 21, která je komerčně dostupná nebo vyrobená ve stupni 18) v inertním rozpouštědle a reakce je uskutečněna způsobem podobným jako ve stupni 25).

Stupeň 29)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 29 reakcí sloučeniny 25 se sloučeninou 19, která je komerčně dostupná nebo vyrobená ve stupni 16), v inertním rozpouštědle a reakce je uskutečněna způsobem podobným jako ve stupni 25).

Stupeň 30)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 30, reakcí sloučeniny 25 se sloučeninou 17, která je komerčně dostupná nebo vyrobená ve stupni 15), v inertním rozpouštědle a reakce je uskutečněna způsobem podobným způsobu ze stupně 25).

Stupeň 23)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 1D, reakcí sloučeniny 28 s reakčním činidlem pro deprotektaci v inertním rozpouštědle, a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako ve stupni 22).

Stupeň 32)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 1E reakcí sloučeniny 29 s reakčním činidlem pro deprotektaci v inertním rozpouštědle, a reakce je uskutečněna podobným způsobem jako ve stupni 22).

Stupeň 33)

V tomto stupni může být vyrobena sloučenina 1F reakcí sloučeniny 30 s reakčním činidlem pro deprotektaci v inertním rozpouštědle, a reakce je uskutečněna podobným způsobem, jako je popsán ve stupni 22).

/Účinek vynálezu/

Farmakologický příklad 1

Inhibiční účinky na kolagenázu typu IV.

Účinky na kolagenázu typu IV byly stanoveny podle metody Salo a další, J. Biol. Chem., sv. 258, 3058 - 3063, 1983.

V deilech byla aktivita stanovena měřením štěpení kolagenu užitím kolagenázy typu IV připravené z bezsérového kultivačního media lidských melanomových buněk a kolagenu typu IV připraveného z myšího EHS tumoru značeného radiem jako substrátu.

Inhibiční aktivita na kolagenázu typu IV byla měřena na vypočtením procenta inhibice enzymové reakce, ve které zkušební vzorky byly přidány k reakční směsi.

Výsledky vyjádřené jako I_{50} jsou uvedeny níže.

T a b u l k a 2

sloučenina č.	IC_{50} (nmol/ml)
příklad 3	0,33
příklad 4	0,35
příklad 5	0,36
příklad 14	0,082
Příklad 16	0,042

sloučenina č.	IC ₅₀ (nmol/ml)
příklad 17	0,27
příklad 18	0,027
příklad 19	0,080
příklad 20	0,073
příklad 21	0,28
příklad 27	0,16
příklad 29	0,25
příklad 30	0,24
příklad 32	0,75
příklad 33	0,064
příklad 34	0,037
příklad 35	0,20
příklad 108	1,4
příklad 109	4,3
příklad 110	18,5

Využitelnost v průmyslu

Sloučeniny podle vynálezu mají výtečné inhibiční účinky na typ IV kolagenázy, a jsou užitečné jako inhibitory angiogeneze, jako inhibitory rakovinné invaze nebo inhibitory rakovinných metastáz.

Jsou-li sloučeniny podle vynálezu užívány jako inhibitory angiogenesy, jako inhibitory rakovinné invaze nebo jako inhibitory rakovinných metastáz, mohou být tyto sloučeniny aplikovány v různých formách. Jako způsob aplikace mohou být uvedeny například orální aplikace pomocí tablet, kapslí, prášků, granulí nebo sirupů, nebo parenterální aplikace injekcemi (intravenosními, intramuskulárními, subkutánními), očními kapkami nebo čípky.

Tyto lékové formy mohou být připraveny běžnými způsoby tak, že hlavní složka se mísí s jakýmkoliv přídatnými prostředky obvykle používanými v technologické oblasti farmaceutických přípravků, jako jsou nosná prostředí, pojiva, desintegrační látky, kluzné látky a korigentia, solubilizátory, suspendující činidla a/nebo povlakové látky. Ačkoliv dávkování se může měnit v závislosti na symptomech nemocného, jeho věku, tělesné hmotnosti, aplikační cestě a formě přípravků, obvykle se podává množství od 50 mg do 1000 mg dospělému pacientu na den.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(4S)-5-methyl-3-oxohexan-4-ylamid N^2 -/2-(R)-(hydroxyamino-karbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny

Roztok 75 mg (4S)-5-methyl-3-oxohexan-4-ylamidu kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 16, ve 3 ml methanolu byl za přítomnosti 8 mg 10% paladia na aktivním uhlí katalyticky redukován v atmosféře vodíku. Po 1,8 hodině míchání při teplotě místnosti byl katalyzátor odstraněn filtrací a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru 10 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 28 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,77 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,84 (3H, t, $J = 7,3$ Hz),
0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,09 (3H, t, $J = 7,3$ Hz),
1,13 - 2,68 (15H, komplex), 2,57 (2H, q, $J = 7,3$ Hz),
2,70 - 3,18 (2H, komplex), 3,98 (1H, široký d, $J = 5,9$ Hz),
4,64 (1H, dd, $J = 8,6, 4,6$ Hz), 4,85 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,37 (1H, široký s), 7,64 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 9,91 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3300 (m), 2940 (m), 1715 (m), 1660 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 426.2851$

(C₂₁H₃₈N₄O₅), vypočteno 426.2842

$[\alpha]_D^{26} = -30,6^\circ$ (c = 1,00, EtOH).

Příklad 2

(4S)-6-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid N²-/2-(R)-(hydroxyamino-karbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny

Roztok 24 mg (4S)-6-methyl-3-oxoheptan-4-ylamidu N¹-benzylóxykarbonyl-N²-/2-(R)-benzylóxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 16, ve 3 ml methanolu byl za přítomnosti 8 mg 10% paladia na aktivním uhlí katalyticky redukován v atmosféře vodíku k odstranění ochranných skupin. Po 1,8 hodině míchání při teplotě místnosti byl katalyzátor odstraněn filtrací a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsi ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 10 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,78 - 0,98 (9H, komplex), 1,09 (3H, t, J = 6,9 Hz),
1,12- 2,11 (15H, komplex), 2,18 - 2,50 (2H, m),
2,59 (2H, m), 2,70 - 3,12 (2H, komplex), 4,00 (1H, m),
4,65 (1H, široký d, J = 5,3 Hz), 4,87 (1H, široký d, J =
11,9 Hz), 5,28 (1H, široký s), 7,68 (1H, široký d, J = 5,3 Hz),
9,90 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

3300 (m), 2945 (m), 1720 (m), 1660 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^{+} = 441.3069$$

$$(C_{22}H_{41}M_4O_5), \text{ vypočteno: } 441.3077$$

$$/alpha/D^{26} = -32,5^{\circ} (c = 1,00, CHCl_3).$$

Příklad 3

M-methyl-N-methoxyamid kyseliny 2-(S)-N²-/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperaziny/amino-isovalerové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladu 1 za použití 39 mg N-methyl-1-N-methoxamidu kyseliny 2-(S)-N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-nemzyloxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperaziny/a, imo isovařerové; jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 24, ochranné skupiny byly odstěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vývíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 17 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 18 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,69 - 1,06 (9H, komplex), 1,10 - 2,44 (14H, komplex),
2,57 (1H, t, J = 12,5 Hz), 2,82 (1H, m),
3,00 (1H, široký d, J = 12,5 Hz), 3,26 (3H, s),
3,85 (3H, s), 3,97 (1H, široký d, J = 6,6 Hz),
4,95 (1H, široký t, J = 7,5 Hz), 5,08 (1H, d, J = 11,9 Hz),
5,47 (1H, s), 8,16 (1H, široký d, J = 8,6 Hz),
10,6 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3300 (m), 2945 (m), 1630 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 457.2868$

$(\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6)$, vypočteno: 457.2836

$[\alpha]_D^{26} = -43,8^\circ$ ($c = 1,01$, EtOH).

Příklad 4

Methyl 2-(S)- N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-
-oxoheptyl/-(S)-piperaziny/aminoisovalerát

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladu 1 za použití 49 mg 2-(S)- N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperaziny/aminoisovalerát, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 25, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 10 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 20 : 1 dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 20 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,67 - 1,02 (9H, komplex), 1,04 - 2,60 (15H, komplex),
2,82 (1H, m), 3,01 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz),
3,77 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,57 (1H, dd, $J = 9,7$ a
5,3 Hz), 4,92 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,38 (1H, s),
7,74 (1H, široký d, $J = 7,3$ Hz), 9,82 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3300 (m), 2940 (m), 1730 (m), 1660 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 428.2631$.

$(\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6)$, vypočteno: 428.2635.

$[\alpha]_D^{26} = -27,0^\circ$ ($c = 1,02$, EtOH).

--- Příklad 5

terc.butyl-2-(S)- N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-
1-oxoheptyl/-(S)-piperaziny/aminoisovalerát

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití 42 mg terc.butyl-2-(S)- N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperaziny/aminoisovalerát, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 26, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 10 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 20 : 1 dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 16 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,72 - 0,97 (9H, komplex), 1,11 - 2,38 (14H, komplex),
1,48 (9H, s), 2,49 (1H, dd, $J = 12,5$ a $11,2$ Hz),
2,83 (1H, m), 3,01 (1H, široký d, $J = 11,9$ Hz),
3,96 (1H, m), 4,47 (1H, m), 4,89 (1H, d, $J = 11,2$ Hz),
5,38 (1H, široký s), 7,54 (1H, široký d, $J = 7,9$ Hz),
9,86 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3320 (m), 2945 (m), 1720 (w), 1665 (m), 1630 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 470.3110$.

$(\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6)$: vypočteno: 470.3104

$[\alpha]_D^{26} = -36,6^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Příklad 6

terc.butylester kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití 34 mg terc.butylesteru N^1 -benzyloxy-karbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové kyseliny, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 29, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na sílikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 20 : 1 dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 14 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvé krystaly o teplotě tání 110 až 111 $^\circ\text{C}$, které vznikly rekrytalizací ze směsi hexanu a ethylacetátu.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 - 2,04 (11H, komplex),
1,48 (9H, s), 2,18 - 2,49 (3H, komplex), 2,71 (1H, m),
3,07 (1H, široký d, $J = 13,2$ Hz), 4,00 (1H, m),

4,16 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,19 (1H, d, J = 4,0 Hz),
9,03 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3240 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1630 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 371.2397$

($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$), vypočteno: 371.2419

$[\alpha]_D^{26} = +30,4^\circ$ (c = 0,50, EtOH).

Příklad 7

terc.butylester kyseliny N^2 -(3-hydroxyaminokarbonylpropionyl)-
-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití 84 mg terc.butylesteru N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-benzyloxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinové kyseliny, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 35, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 20 : 1 dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 36 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

1,41 (1H, m, překrývající se s 1,48), 1,48 (9H, s),
1,61 (1H, m), 1,86 (1H, m), 2,18 (1H, široký d, J = 13,2 Hz),

2,33 - 2,58 (2H, komplex), 2,66 - 3,12 (4H, komplex),
4,28 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz), 5,14 (1H, dd, $J = 4,6$
a $1,3$ Hz), 7,6 - 8,6 (1H, široký s), 9,59 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3250 (m), 2945 (m), 1725 (s), 1640 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 301.1631$

($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$), vypočteno: 301.1636

$[\alpha]_D^{26} = -12,9^\circ$ ($c = 1,01$, EtOH).

Příklad 8

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N^2 -(3-
-hydroxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v pří-
kladě 1 za použití 111 mg (4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-
-ylamid- N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-benzyloxyaminokarbonyl-
propionyl)-(S)-piperazinové kyseliny, jehož příprava je po-
psána v referenčním příkladě 37, ochranné skupiny byly od-
štěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativ-
ní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel
(velikost 20 x 20 cm, šíře 0,25 mm, dvě desky). Při eluci
směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 1 : 1 bylo
vyroběno 53 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,07 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (1H, m), 1,42 - 2,23
(6H, komplex), 2,34 - 2,52 (2H, komplex),

2,55 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,75 (1H, m), 2,85 - 3,13 (3H, komplex), 4,58 (1H, dd, $J = 7,9$ a $5,3$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,31 (1H, m), 8,12 - 8,83 (1H, široký s), 9,83 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3280 (s), 2965 (s), 1715 (s), 1635 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H - OH/^+ = 354.2261$.

$(C_{17}H_{30}N_4O_4)$ vypočteno: 354.2266.

$[\alpha]_D^{26} = -12,2^\circ$ ($c = 1,97$, CHCl_3).

Příklad 9

Methylester kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Do roztoku 34 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladu 13 ve 2,0 ml ethylacetátu se během chlazení v lázni vody a ledu přidal roztok diazomethanu tak dlouho, až se přestal vyvíjet plynný dusík. Rozpouštědlo bylo odstraněno destilací za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, síře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 30 : 1. Bylo vyrobeno 36 mg výsledné sloučeniny. Podle postupu uvedeného v příkladě 1 byly ochranné skupiny odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromato-

fii na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 10 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 25 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 4,2 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,83 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 2,01 (11H, komplex),
2,22 (1H, m), 2,30 (1H, dd, $J = 14,2$ a 3,6 Hz),
2,54 (1H, dd, $J = 14,2$ a 11,2 Hz), 2,73 - 3,14 (2H, komplex),
3,77 (3H, s), 3,95 (1H, m), 4,20 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,34 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,35 - 8,20 (1H, m), 9,18 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3245 (m), 2950 (s), 1735 (s), 1630 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 329.1965$

$(\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5)$, vypočteno: 329.1950.

$[\alpha]_D^{26} = -15^\circ$ ($c = 0,35$, EtOH).

Příklad 10

Terc.butylester kyseliny N^2 -2-(R)-(oxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1, při použití 127 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl-(S)-piperazinové, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 12, ochranné skupiny byly odštěpeny

katalytickou redukcí. Vzniklo 63 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,11 - 1,70 (10H, komplex),
1,48 (9H, s), 1,89 (1H, m), 2,03 - 2,38 (2H, komplex),
2,52 (1H, m), 2,82 - 3,13 (2H, komplex), 3,98 (1H,
široký s), 4,28 (1H, široký d, $J = 10,6$ Hz), 5,20 (1H, s).

IR-ansorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3225 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1640 (široký s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 372.2517$

$(\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5)$, vypočteno: 372.2499

$/\alpha/\text{D}^{26} = -10,7^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Příklad 11

Terc.butylester kyseliny N^2 -/2-(R)-(oxyaminokarbonyl)methyl-
-4-methyl-1-oxopentyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v pří-
kladě 1, za použití 20 mg terc.butyl- N^1 -benzyloxykarbonyl-
- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-4-methyl-1-oxopen-
tyl/-(S)-piperazinkarboxylátu, jehož příprava je popsána
v referenčním příkladě 46, ochranné skupiny byly odštěpeny
katalytickou redukcí. Vzniklo 11 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,89 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,10 - 1,70 (4H, komplex), 1,48 (9H, s), 1,88 (1H, m),

2,19 (1H, široký d, $J = 11,6$ Hz), 2,30 (1H, široký d, $J = 11,6$ Hz), 2,50 (1H, m), 2,71 - 3,12 (3H, komplex), 4,03 (1H, široký d, $J = 5,9$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,20 (1H, široký s), 9,39 (1H, s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3240 (s), 2960 (s), 1725 (s), 1630 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 357.2270$

($\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$), vypočteno: 357.2264

$[\alpha]_D^{26} = -12,3^\circ$ ($c = 0,51$, EtOH).

Příklad 12

Terc.butyl- N^1 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl-(S)-piperazinkarboxylát

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1. Za použití 32 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxodecyl-(S)-piperazinové, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 58, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Vzniklo 15 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 - 1,70 (16H, komplex), 1,49 (9H, s), 1,88 (1H, m), 2,18 (1H, široký d, $J = 11,7$ Hz), 2,30 (1H, široký d, $J = 11,7$ Hz), 2,53 (1H, m), 2,75 - 3,36 (2H, komplex), 3,93 (1H, m), 4,27 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,20 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3230 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1635 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 413.2903$

$(\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5)$: vypočteno: 413.2890

$[\alpha]_D^{26} = -11,9^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Příklad 13

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití 14 mg N-methylamidu N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 60, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 10 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 9 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,05 - 2,15 (18H, komplex),
2,30 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,80 (3H, d, $J = 4,6$ Hz),
2,83 (1H, m), 3,03 (1H, široký d, $J = 11,9$ Hz),
3,84 (1H, m), 4,64 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 5,05 (1H,
široký s), 6,55 /široký s), 9,2 - 9,8 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3260(s), 2930 (s), 1650 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 352.2466$

$(\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4)$, vypočteno: 352.2466

$[\alpha]_D^{26} = -3,4^\circ$ ($c = 0,82$, EtOH).

Příklad 14

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinkarboxylové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1, za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl kondenzací methylaminu se 45 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 70, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagelu (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1, dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 10 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,5$ Hz), 0,99 - 1,95 (13H, komplex),
2,05 (1H, široký d, $J = 10,6$ Hz), 2,29 (1H, dd, $J = 13,9$ a
3,3 Hz), 2,52 (1H, široký t, $J = 13,9$ Hz), 2,79 (3H, d,
 $J = 4,6$ Hz), 2,81 (1H, překrývající se s 2,79 ppm),

3,02 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,88 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,06 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 9,52 - 9,91 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3271 (m), 2929 (s), 1648 (s), 1626 (s).

Hmotové spektrum: $M^+ = 324$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 342.2256$.

($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$), vypočteno: 342.2267.

$[\alpha]_D^{26} = -9,3^\circ$ ($c = 0,90$, EtOH).

Příklad 15

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N,N-dimethylamidové sloučeniny, která vznikla kondenzací dimethylaminu se 45 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 70, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1, dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 21 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 - 2,07 (14H, komplex),
2,29 (1H, dd, $J = 13,9$ a 4,0 Hz), 2,53 (1H, dd, $J = 13,9$
a 12,2 Hz), 2,70 - 3,19 (překrývající se 2H, 3,06 ppm a
2,94 ppm), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,92 (1H, m),
5,26 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,51 (1H, široký s),
8,01 - 8,5 (1H, široký s), 9,41 - 9,70 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3249 (m), 2929 (s), 1645 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum: $M^+ = 356$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 357.2511$

$(\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4)$, vypočteno: 357.2502

$[\alpha]_D^{26} = +5,9^\circ$ ($c = -1,0$, EtOH).

Příklad 16

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v pří-
kladě 1 a za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl
kondenzací methylaminu se 46 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-
-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazi-
nové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním pří-
kladě 80, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou re-
dukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na ten-
ké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm,
šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloro-

formu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 20 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,00 - 1,95 (15H, komplex),
2,05 (1H, široký d, $J = 3,3$ Hz), 2,28 (1H, široký d,
 $J = 3,3$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 13,9$ a 11,2 Hz),
2,78 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 2,82 (1H, m), 3,02 (1H, široký
d, $J = 12,5$ Hz), 3,87 (1H, m), 4,73 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,06 (1H, široký s), 6,93 (1H, m), 9,91 - 10,12 (1H,
široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3268 (m), 2928 (s), 1652 (s), 1626 (s).

Hmotové spektrum: $M + H^+ = 357$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 357.2493$

($\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$), vypočteno: 357.2502.

$[\alpha]_D^{26} = -9,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Příklad 17

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v
příkladě 1 za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který
vznikl kondenzací dimethylaminu se 49 mg N^1 -benzyloxykarbo-
nyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-

-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 80, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 10 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,83 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,05 - 1,78 (14H, komplex),
1,80 - 2,04 (2H, komplex), 2,26 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz),
2,50 (1H, široký t, $J = 12,5$ Hz), 2,72 - 3,12 (2H, komplex),
2,93 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,90 (1H, m), 5,24 (1H, d,
 $J = 11,9$ Hz), 5,53 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3260 (m), 2940 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum: $M + H^+ = 371$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 371.2677$

($\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$) vypočteno: 371.2658

$[\alpha]_D^{26} = +7,2^\circ$ ($c = 0,81$, EtOH).

Příklad 18

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxodecyl/-(S(-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl kondenzací methylaminu s 52 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 90, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13:1. Při eluci směsí ethylácetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 7 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,04 - 2,12 (22H, komplex),
2,19 - 2,63 (2H, komplex), 2,79 (3H, d, $J = 3,3$ Hz),
2,80 (1H, m), 3,03 (1H, široký d, $J = 13,2$ Hz),
3,85 (1H, m), 4,64 (1H, široký d, $J = 11,9$ Hz),
5,05 (1H, široký s), 6,68 (1H, m), 9,48 - 9,76 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3267 (m), 2855 (s), 1652 (s), 1625 (s)-

Hmotové spektrum $M^+ = 398$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M - H_2O^+ = 380.2809$

($C_{20}H_{36}N_4O_3$) vypočteno: 380.2787

$[\alpha]_D^{26} = -8,9^\circ$ ($c = 0,61$, EtOH).

Příklad 19

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který vznikl kondenzací dimethylaminu s 50 mg N^1 -benzyloxy-karbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 90, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagelu (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1, bylo vyrobeno 27 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,06 - 1,78 (20H, komplex),
1,80 - 2,02 (2H, komplex), 2,29 (1H, dd, $J = 14,5$ a 4,0 Hz),
2,52 (1H, dd, $J = 14,5$ a 10,9 Hz), 2,70 - 3,12 (2H, komplex),
2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,92 (1H, m), 5,26 (1H, d,
 $J = 11,9$ Hz), 5,50 (1H, široký s), 7,92 - 8,77 (1H, široký m),
9,59 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3262 (m), 2926 (s), 1649 (s), 1627 (s).

Hmotové spektrum: $M^+ = 412$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 412.3036$

(C₂₁H₄₀N₄O₄) vypočteno: 412.3049

$[\alpha]_D^{26} = +6,8^\circ$ (c = 1,0, EtOH).

Příklad 20

N-methylamid kyseliny N²-/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxofenylbutyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla výrobená podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl kondenzací methylaminů se 45 mg N¹-benzyloxykARBONYL-N²-/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 100, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 17 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

1,37 - 2,09 (6H, komplex), 2,32 (1H; dd, J = 14,2 a 4,3 Hz),
2,43 - 2,90 (4H, komplex), 2,76 (3H, d, J = 4,6 Hz),
2,97 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,92 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,82 (1H, široký d, J = 4,0 Hz), 7,05 - 7,31 (5H, komplex), 9,69 - 10,10 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm⁻¹:

3440 (m), 3270 (m), 2939 (m), 1640 (s), 1629 (s).

Hmotové spektrum /M + H/⁺ = 363.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M/^{+} = 362.1947$$

$$(C_{18}^{12}H_{26}N_4O_4), \text{ vypočteno: } 362.1954$$

$$/alpha/^{26}_D = +1,0^{\circ} \quad (c = 1,0, \text{ EtOH}).$$

Příklad 21

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který vznikl kondenzací dimethylaminu s 50 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 100, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 9 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

1,37 - 2,04 (6H, komplex), 2,32 (1H, m), 2,48 - 2,69 (3H, komplex), 2,71 - 3,12 (2H, komplex), 2,92 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,97 (1H, m), 5,26 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz), 5,52 (1H, široký d, $J = 2,6$ Hz), 7,08 - 7,30 (5H, komplex)

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3250 (m), 2925 (m), 1625 (s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3265 (m), 2990 (s), 1635 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum: $M^+ = 342$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 342.2284$

($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$), vypočteno: 342.2267.

Příklad 23

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -(4-hydroxyamino-1,4-dioxybutyl)-
-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který vznikl kondenzací dimethylaminu se 70 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 --(3-benzyloxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 36, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 25 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

1,47 - 1,79 (2H, komplex), 1,82 - 2,03 (2H, komplex),
2,29 - 2,56 (2H, komplex), 2,62 - 3,18 (4H, komplex),
2,94 (3H, s), 3,07 (3H, s), 5,18 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,45 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), 9,50 - 9,89 (1H, široký s),

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3260 (m), 2942 (m), 1630 (s).

Hmotové spektrum $/M/^{+} = 272$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M/^{+} = 272.1471$

$(\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_4)$, vypočteno: 272.1484

$[\alpha]_D^{26} = +4,0^{\circ}$ ($c = 1,0$, EtOH).

Příklad 24

N-methylamid kyseliny N^2 -(4-hydroxyamino-1,4-dioxybutyl)-
-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl kondenzací methylaminu s 82 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-benzyloxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinkarboxylové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 36, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 24 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

1,41 - 1,65 (2H, komplex, 1,80 (1H, m), 2,21 (1H, široký d, $J = 13,1$ Hz), 2,37 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,65 - 2,88 (2H, komplex), 2,76 (3H, s), 2,90 - 3,01 (2H, komplex),

5,03 (1H, dd, J = 4,0 a 3,0 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3265 (m), 2941 (m), 1641 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 258$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 258.1332$

$(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4)$, vypočteno: 258.1328.

$[\alpha]_D^{26} = -33,5^\circ$ (c = 1,0, EtOH).

Příklad 25

Pyrrolidinyamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 a za použití pyrrolidinyamidového derivátu, který vyznikal kondenzací pyrrolidinu se 42 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagelu (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 15 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,01 - 2,08 (16H, m),
2,30 (dd, $J = 13,9$ a $4,0$ Hz), 2,53 (1H, dd, $J = 13,9$ a
10,9 Hz), 2,83 (1H, m), 3,03 (1H, široký d, $J = 13,2$ Hz),
3,29 - 3,71 (4H, m), 3,91 (1H, m), 5,30 (1H, m),
5,32 (1H, široký s), 7,88 - 8,44 (1H, široký s),
9,28 - 9,70 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3250 (m), 2940 (s), 1655 (m), 1620 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 368.2404$

($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$), vypočteno: 368.2424

Příklad 26

N,N-diethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v pří-
kladě 1 a za použití N,N-diethylamidového derivátu, který
vznikl kondenzací diethylaminu se 42 mg N^1 -benzyloxykarbo-
nyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-
-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v re-
ferenčním příkladě 13, ochranné skupiny byly odštěpeny ka-
talytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chroma-
tografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost
20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita
směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při
eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1
bylo vyrobeno 19 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,85 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,11 (3H, t, $J = 6,9$ Hz),
1,13 - 2,08 (15H, komplex), 2,29 (1H, dd, $J = 14,5$ a
4,0 Hz), 2,52 (1H, dd, $J = 14,5$ a 11,0 Hz), 2,81
(1H, dd, $J = 13,9$ a 11,9 Hz), 3,04 (1H, široký d,
 $J = 13,9$ Hz), 3,08 - 3,47 (3H, komplex), 3,53 (1H, m),
3,90 (1H, m), 5,32 (1H, d; $J = 11,2$ Hz), 5,43 (1H, d,
 $J = 5,3$ Hz), 7,97 - 8,62 (1H, široký s), 9,25 - 9,69 (1H,
široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3255 (m), 2940 (m), 1620 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 370$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 370.2584$.

($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$), vypočteno: 370.2580

Příklad 27

N-ethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v
příkladě 1 za použití N-ethylamidového derivátu, který vznikl
kondenzací ethylaminu se 45 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-
-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piper-
azinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním
příkladě 13, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou
redukci. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na
tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20
cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs

chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 19 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 7,3$ Hz),
1,15 - 1,95 (11H, komplex), 2,05 (1H, m), 2,28 (1H, dd,
 $J = 13,9$ a $3,3$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 13,9$ a $11,2$ Hz),
2,85 (1H, m), 3,02 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz),
3,26 (2H, m), 3,91 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,05 (1H, s), 6,74 (1H, široký s), 9,73 - 10,12 (1H,
široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3255 (m), 2910 (m), 1645 (s), 1605 (s).

Hmotové spektrum: $/M - \text{NHET}/^+ = 298$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M - \text{NHRT}/^+ = 298.1771$.

$(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4)$, vypočteno: 298.1767.

Příklad 28

Piperazinylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití N-benzylpiperazinylamidového derivátu, který vznikl kondenzací ethylaminu se 43 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn prepara-

tivní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 6 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 - 1,77 (10H, komplex),
1,79 - 2,02 (2H, komplex), 2,20 - 2,63 (7H, komplex),
2,80 (1H, m), 3,02 (1H, široký d, $J = 13,2$ Hz),
3,32 - 3,78 (4H, komplex), 3,88 (1H, m), 5,17 (1H, d,
 $J = 11,5$ Hz), 5,50 (1H, dd, $J = 5,6$ a $2,3$ Hz),
9,00 - 9,44 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3250 (m), 2920 (s), 1630 (s), 1620 (s).

Hmotové spektrum $/M - \text{H}_2\text{O}/^+ = 365$.

Příklad 29

Amid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-
-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití amidového derivátu, který vznikl kondenzací amoniaku se 46 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu

a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 10 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CD_3OD), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,17 - 1,78 (10H, komplex), 1,97 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,15 (1H, dd, $J = 13,9$ a 5,9 Hz), 2,38 (1H, dd, $J = 13,9$ a 9,2 Hz), 2,78 - 3,08 (2H, komplex), 3,94 (1H, m), 5,13 (1H, široký d, $J = 5,1$ Hz).

IR-absorpční spektrum (KBr, pelety):

3267 (m), 2930 (s), 1683 (s), 1628 (s).

Hmotové spektrum $/M - \text{NH}_2/^{+} = 298$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M - \text{NH}_2/^{+} = 298.1758$.

$(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4)$, vypočteno: 298.1766.

$[\alpha]_D^{26} = +6,4^{\circ}$ ($c = 0,41$, EtOH).

Příklad 30

N-isobutylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové.

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití amidového derivátu, který vznikl kondenzací N-isobutylamidu se 42 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagelu, (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs

chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 18 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (6H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,04 - 2,09 (13H, komplex), 2,23 (1H, m), 2,47 (1H, m),
2,69 - 3,08 (3H, komplex), 3,16 (1H, m), 3,88 (1H, m),
4,75 (1H, široký d, $J = 10,6$ Hz), 5,09 (1H, široký s),
7,01 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (KBr, pelety):

3276 (m), 2958 (s), 2031 (s), 1645 (s), 1629 (s).

Hmotové spektrum $/M - \text{H}_2\text{O}/^+ = 352$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M/^+ = 370.2583$

($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_4$), vypočteno: 370.2580

Příklad 31

terc.butylester kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití s 32 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 69, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla

použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1 dvakrát. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 17 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,16 - 1,70 (12H, komplex),
1,48 (9H, s), 1,86 (1H, m), 2,19 (1H, široký d, $J = 14,4$
Hz), 2,32 (1H, dd, $J = 13,9$ a $3,7$ Hz), 2,56 (1H, široký dd,
 $J = 13,9$ a $11,0$ Hz), 2,84 (1H, široký t, $J = 15,0$ Hz), 3,01
(1H, široký d, $J = 14,4$ Hz), 3,90 (1H, m), 4,15 - 4,47 (1H,
široký s), 5,20 (1H, d, $J = 3,9$ Hz).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3233 (m), 2931 (s), 1728 (s), 1633 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 385$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 385.2576$

($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$), vypočteno: 385.2577

$[\alpha]_D^{26} = -11,4^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH)

Teplota tání = 61 až 63 $^\circ\text{C}$.

Příklad 32

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxo-4-methylpentyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v
příkladě 1 za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který
vznikl kondenzací dimethylaminu se 49 mg N^1 -benzyloxykarbonyl-

-N²-2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-methylpentyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 101, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 20 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,88 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (1H, m), 1,38 - 1,78 (4H, komplex), 1,80 - 2,04 (2H, komplex), 2,28 (1H, dd, J = 13,9 a 4,0 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 13,9 a 11,2 Hz), 2,70 - 3,17 (2H, komplex, překrývající 3,06 ppm a 2,94 ppm), 2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,04 (1H, m), 5,26 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,52 (1H, široký s), 8,15 - 8,61 (1H, široký s), 9,42 - 9,74 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm⁻¹:

3363 (m), 2954 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum /M + H/⁺ = 329.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

/M + H/⁺ = 329.2195

(C₁₅H₂₉N₄O₄), vypočteno: 329.2189.

/alfa/_D²⁶ = +3,1° (c = 1,0, EtOH).

Příklad 33

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který vznikl kondenzací dimethylaminu s 50 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 59, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 25 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,02 - 1,78 (16H, komplex),
1,81 - 2,04 (2H, komplex), 2,29 (1H, dd, $J = 14,5$ a 4,0 Hz),
2,52 (1H, dd, $J = 14,5$ a 10,9 Hz), 2,70 - 3,11 (2H, komplex),
2,94 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,93 (1H, m), 5,26 (1H, d,
 $J = 11,2$ Hz), 5,51 (1H, široký s), 8,09 - 8,62 (1H, široký s),
9,50 - 9,72 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3250 (w), 2910 (s), 1635 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 384$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 384.2738$

($C_{19}H_{36}N_4O_4$), vypočteno: 384.2737.

Příklad 34

N-ethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití N-ethylamidového derivátu, který vznikl kondenzací ethylaminu se 46 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 90, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 20 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$): ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 7,3$ Hz),
1,13 - 1,64 (15H, komplex), 1,66 - 1,93 (2H, komplex),
2,04 (1H, m), 2,28 (1H, široký dd, $J = 13,4$ a 2,6 Hz),
2,51 (1H, široký t, $J = 12,5$ Hz), 2,85 (1H, m), 3,02 (1H,
široký d, $J = 12,5$ Hz), 3,14 - 3,40 (2H, komplex),
3,96 (1H, m), 4,71 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,04 (1H, široký s),
6,73 (1H, široký s), 9,68 - 10,11 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3273 (m), 2928 (s), 1650 (s), 1626 (s).

Hmotové spektrum $/M + H_2O/^{+} = 366$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H_2O/^+ = 366.2625$$

$$(C_{19}H_{34}N_4O_3): \text{ vypočteno: } 366.2631$$

$$/alpha/_D^{26} = -5,4^0 \quad (c = 1,0, \text{ EtOH}).$$

Příklad 35

N,N-diethylamid kyseliny N²-2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití N,N-diethylamidového derivátu, který vznikl kondenzací diethylaminu se 47 mg N¹-benzyloxykarbonyl-N²-2-(R)-benzyloxyaminokarbonylmethyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 59, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 8 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,87 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,12 (3H, t, J = 6,6 Hz),
1,12 - 2,05 (21H, komplex), 2,31 (1H, dd, J = 13,9 Hz a 3,6 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 13,9 a 10,6 Hz), 2,79 (1H, m),
3,22 - 3,44 (2H, komplex), 3,04 (1H, široký d, J = 13,9 Hz),
3,16 (1H, dq, J = 13,9 a 6,9 Hz), 3,55 (1H, dq, J = 14,5 a 7,3 Hz), 3,87 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,43
(1H, d, J = 4,6 Hz), 7,40 - 8,03 (1H, široký s),
9,10 - 9,43 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3254 (s), 2856 (s), 1622 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 412$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 412.3034$

$(\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4)$: vypočteno: 412.3050

$[\alpha]_D^{26} = -11,8^\circ$ ($C = 0,39$, EtOH).

Příklad 36

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxo-4-methylpentyl/--(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl kondenzací methylaminu se 33 g N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-methylpentyl/--(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 101, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1, bylo vyrobeno 11 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,89 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 0,93 (3H, d, $J = 5,9$ Hz),
1,22 (1H, m), 1,36 - 1,97 (5H, komplex), 2,05 (1H, m),
2,28 (1H, dd, $J = 13,2$ a 2,6 Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 13,2$
a 7,9 Hz), 2,77 - 3,11 (2H, komplex), 2,78 (3H, d, $J = 4,0$ Hz),

3,96 (1H, široký d, $J = 5,3$ Hz), 4,71 (1H, d, $J = 6,9$ Hz),
5,06 (1H, široký d, $J = 1,3$ Hz), 6,85 (1H, široký s),
9,58 - 10,20 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :
3270 (m), 2960 (m), 1650 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 315$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 315.2019$

($\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$), vypočteno: 315.2032

$/\alpha/\text{D}^{26} = -10,6^\circ$ ($c = 1,0$. EtOH).

Příklad 37

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v
příkladě 1 za použití N-methylamidového derivátu, který
vznikl kondenzací ethylaminu s 59 mg N^1 -benzyloxykarbonyl-
- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-
-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenč-
ním příkladě 30, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou
redukci. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na
tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm,
šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloro-
formu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí
ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno
19 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,01 - 1,80 (11H, komplex),
2,28 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz), 2,33 - 2,90 (3H, komplex),
2,77 (3H, široký s), 3,05 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz),
3,99 (1H, m), 4,20 (1H, široký d, $J = 11,2$ Hz), 5,11 (1H,
široký s), 7,64 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3255 (m), 2929 (s), 1637 (s).

Hmotové spektrum: $M^+ = 328$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 328.2108$.

$(\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{M}_4\text{O}_4)$, vypočteno: 328.2110

$[\alpha]_D^{26} = +70,9^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Příklad 38

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v
příkladě 1 za použití N,N-dimethylamidového derivátu, který
vznikl kondenzací dimethylaminu se 42 mg N^1 -benzyloxykarbo-
nyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-
-(R)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v re-
ferenčním příkladě 30, ochranné skupiny byly odštěpeny ka-
talytickou redukcí. Zbytek byl čištěn preparativní chromato-
grafií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost
20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita

směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 18 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,14 - 1,75 (10H, komplex), 1,81 - 2,05 (2H, komplex), 2,28 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,70 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,11 (1H, m, překrývající se 3,09 ppm), 4,10 (1H, m), 4,95 (1H, dd, $J = 11,2$ a $1,3$ Hz), 5,43 (1H, dd, $J = 5,3$ a $3,3$ Hz), 7,53 - 7,82 (1H, široký s), 8,68 - 8,92 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3261 (a), 2920 (s), 1622 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 342$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 342.2250$

$(\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4)$, vypočteno: 342.2267

$[\alpha]_D^{26} = +25,6^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Příklad 39

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(S)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití N-methylamidového derivátu, který vznikl kondenzací ethylaminu s 41 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 30, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou

redukci. Zbytek byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě při absorpci na silikagel (velikost 20 x 20 cm, šíře 0,5 mm). Jako vyvíjecí roztok byla použita směs chloroformu a methanolu v poměru objemů 13 : 1. Při eluci směsí ethylacetátu a methanolu v poměru objemů 10 : 1 bylo vyrobeno 8 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,03 - 2,05 (11H, komplex),
2,18 - 2,91 (4H, komplex), 2,81 (3H, d, $J = 4,0$ Hz),
3,06 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 3,79 - 4,12 (2H, komplex),
5,12 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 4,0$ Hz),
9,02 - 9,53 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3250 (m), 2930 (s), 1635 (s).

Hmotové spektrum $/M - \text{H}_2\text{O}/^+ = 310$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M - \text{H}_2\text{O}/^+ = 310.2006$

$(\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3)$, vypočteno: 310 2005

$[\alpha]_D^{26} = -70,2^\circ$ ($c = 0,28$, EtOH).

Příklad 40

Terc.butylester kyseliny N^2 -2-(S)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxopentyl/-(S)-piperazinové

Sloučenina byla vyrobena podle postupu uvedeného v příkladě 1 za použití 40 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(S)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-

pentyl/-(S)-piperazinové, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 105, ochranné skupiny byly odštěpeny katalytickou redukcí. Produkt byl čištěn preparativní chromatografií na silikagelu (20 x 20 cm, šíře 0,5 mm) při použití směsi chloroformu a methanolu 13 : 1 jako vyvíjecího rozpouštědla a směsi ethylacetátu a methanolu 10 : 1 jako elučního činidla, bylo získáno 16 mg výsledného produktu.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,17 - 1,98 (11H, komplex), 1,48 (9H, s), 2,05 - 2,50 (3H, komplex), 2,72 (1H, dq, $J = 2,3$ a 12,9 Hz), 3,08 (1H, dd, $J = 13,7$ a 1,9 Hz), 4,00 (1H, m), 4,16 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,78 - 9,33 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3245 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1650 (s), 1630 (s)

Hmotové spektrum $M^+ = 371$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 371.2408$

($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$), vypočteno: 371.2421

$[\alpha]_D^{26} = -30,2^\circ$ ($c = 0,48$, EtOH).

Referenční příklad 1.

N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucin (N-methyl-N-methoxy)amid

Roztok 15 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu ve 200 ml dichlormethanu byl zchlazen na teplotu 0 °C a do roztoku se přidalo 5,8 g N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu, 11,7 g dicyklohexylkarboaminu (DCC), 10 ml diisopropylethylaminu a 70 ml 4-dimethylaminopyridinu. Směs se při teplotě 0 °C míchá 2,3 hodin. Po filtraci precipitátu se reakční směs vlije do kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku byl zbytek čištěn chromatografií po absorpci na sloupec silikagelu při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemu: 5 : 2. Vzniklo 16,9 g výsledné sloučeniny v podobě bezbarvých krystalů. Rekrystalizací z vodného methanolu vznikly bezbarvé krystaly o teplotě tání 64 až 66 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,93 (3H, d, J = 6,8 Hz),
1,12 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,73 (1H, m), 3,22 (3H, s),
3,79 (3H, s), 4,67 (1H, široký t, J = 8,1 Hz),
5,06 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,13 (1H, d, J = 12,5 Hz),
5,35 (1H, široký d, J = 9,8 Hz), 7,23 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

3306 (m), 1719 (s), 1654 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

/M + H/⁺ = 309.1804

(C₁₆H₂₅N₂O₄), vypočteno: 309.1813

/alfa/_D²⁶ = -4,68° (c = 2,01, CHCl₃).

Referenční příklad 2

(4S,5S)-4-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-3-oxoheptan

Do roztoku 1,71 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucin (N-methyl-N-methoxy)amidu ve 40 ml tetrahydrofuranu chlazeného na teplotu -15°C se po kapkách přidá k 16 ml 0,99 M tetrahydrofuranového roztoku magnesiumbromidu v atmosféře dusíku. Vzniklá směs se míchá 0,6 hodiny a při teplotě místnosti 0,6 hodiny. Reakční směs se vlije do 5% vodného roztoku hydrogensulfátu draselného a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku byl zbytek čistěn chromatografií po absorpci na sloupec silikagelu při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 4 : 1 a 2 : 1. Vzniklo 861 mg, 56,2 % výsledné sloučeniny. Z eluátu se získá zpět 508 mg N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucin-(N-methyl-N-methoxy)amidu. Rekrystalizací z vodného methanolu vznikly bezbarvé krystaly o teplotě tání 57 až 58°C .

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,98 (3H, d, $J = 6,8$ Hz),
1,08 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,27 (1H, m), 1,90 (1H, m),
2,52 (1H, dd, $J = 7,3$ a $3,9$ Hz), 4,36 (1H, dd, $J = 8,5$
a $4,6$ Hz), 5,09 (2H, s), 5,36 (1H, široký d, $J = 8,3$ Hz),
7,24 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3270 (w), 1710 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^{+} = 278.1750$

$(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3)$, vypočteno: 278.1756.

Referenční příklad 3

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxoheptyl-2-oxazolidinon

Roztok 5,04 g 4-(S)-isopropyl-2-oxazolidinonu ve 125 ml tetrahydrofuranu je chlazen v atmosféře dusíku na teplotu -78°C . Do roztoku se po kapkách přidá 16 ml 1,65M n-butyllithia v hexanu. Do vzniklé směsi se přidá 6,4 ml heptanoylchloridu během 10 minut a vzniklý roztok se míchá další 1,5 hodiny při stejné teplotě. Reakční směs se vlije do 5% vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku byl zbytek čistěn chromatografií po absorpci na sloupec cilikagelu při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 8 : 1. Vznikne 9,69 g výsledné sloučeniny jako bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,82- 0,97 (3H, t, překrývající se s 0,92 ppm), 0,87 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,22 - 1,45 (6H, komplex), 1,58 - 1,75 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, $J = 3,4$ a 6,8 Hz), 2,77 - 3,06 (2H, komplex), 4,19 (1H, dd, $J = 8,3$ a 3,4 Hz), 4,26 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 4,43 (1H, dt, $J = 8,3$ a 3,4 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1784 (s), 1703 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 241.1675$

($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$), vypočteno: 241.1677.

Referenční příklad 4

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl--1-
-oxoheptyl/-2-oxazolidinon

Roztok 519 mg 4-(S)-isopropyl-3-(1-oxoheptyl-2-oxazolidinonu v 15 ml tetrahydrofuranu je chlazen na teplotu -15°C a v atmosféře dusíku se do směsi přidá 39 ml 0,58M roztoku diisopropylamidu lithného v tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se míchá 10 minut při teplotě -178°C . Do reakční směsi se přidá 1,7 ml terc.butylbromacetátu v 5 ml tetrahydrofuranu a směs se nechá během 5,5 hodin míchání přivést k teplotě -55°C . Reakční směs se vlije do 5% vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku je zbytek čištěn chromatografií po absorpci na sloupec silikagelu při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 10 : 1. Vzniklo 697 mg výsledné sloučeniny. Rekrystalizací z vodného methanolu vzniknou bezbarvé krystaly o teplotě tání 51 až 53°C .

NMR-spektrum (270 MHz , CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,4\text{ Hz}$), 0,91 (3H, d, $J = 6,3\text{ Hz}$),
0,93 (3H, d, $J = 6,3\text{ Hz}$), 1,14 - 1,51 (7H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,62 (1H, m), 2,38 (1H, d, hep, $J = 3,4$
a $6,3\text{ Hz}$), 2,43 (1H, dd, $J = 16,6$ a $4,9\text{ Hz}$), 2,74 (1H, dd,
 $J = 16,6$ a $10,3\text{ Hz}$), 4,15 (1H, m), 4,20 (1H, dd, $J = 7,9$
a $3,4\text{ Hz}$), 4,25 (1H, t, $J = 7,9\text{ Hz}$), 4,43 (1H, dt, $J = 7,9$
a $3,4\text{ Hz}$).

IR-absorpční spektrum (KBr pelety) cm^{-1} :

1763 (s), 1730 (s), 1702 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^+ = 356.2449$$

$$(C_{19}H_{34}NO_5), \text{ vypočteno: } 356.2437$$

$$/alpha/D^{26} = +50,8^{\circ} \quad (c = 1,03, CHCl_3).$$

Referenční příklad 5

2-(R)-(terc.butoxykarbonylmethyl)heptanová kyselina

Roztok 691 mg 4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxy-karbonylmethyl-1-oxoheptyl-2-oxazolidinonu, jehož příprava je uvedena v příkladě 4, ve 40 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru objemů 3 : 1 se zchladí na teplotu 0 °C a do směsi se přidá 165 mg hydrátu hydroxidu lithného a 1,0 ml 31% vodného roztoku peroxidu vodíku. Vzniklá směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě 0 °C a následně se do směsi přidá 1,5N vodného roztoku sulfitu sodného. Po několika minutách míchání se reakční směs vlije do 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a promyje se dichlormethanem. Po přidání 1N kyseliny chlorovodíkové, při kterém vznikne pH vodné vrstvy 1 - 1 se směs extrahuje ethylacetátem. Extrakt se suší nad sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku je zbytek čištěn chromatografií po absorpci na sloupec silikagelu při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 8 : 1. Vznikne 452 mg, 95,1 % výsledné sloučeniny jako bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,21 - 1,41 (6H, komplex),
1,43 (9H, s), 1,52 (1H, m), 1,65 (1H, m), 2,38 (1H,
dd, $J = 16,5$ a 5,3 Hz), 2,62 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,2 Hz),
2,80 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1734 (s), 1709 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 245.1752$

$(\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_4)$, vypočteno: 245.1752

$/\alpha/_D^{26} = +14,5^\circ$ ($c = 1,97$, EtOH).

Referenční příklad 6

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyloktanoát

Do roztoku 440 mg 2-(R)-(terc.butoxykarbonylmethyl)-heptanové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 5, v 18 ml dimethylformamidu, DMF, se přidá 305 mg hydrogenuhličitanu sodného a 1,0 ml benzylbromidu. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku byl zbytek čištěn chromatografií po absorpci na sloupec silikagelu při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 20 : 1. Vzniklo 476 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,85 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,17 - 1,32 (6H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,50 (1H, m), 1,61 (1H, m), 2,36 (1H,
dd, $J = 16,5$ a 5,3 Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,2 Hz),
2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,18 (1H, d,
 $J = 12,5$ Hz), 7,24 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} : 1731 (s)

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^+ = 335.2230$$

($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$), vypočteno: 335.2223

$$/\alpha/\text{D}^{26} = +0,22^\circ \quad (c = 7,9, \text{CHCl}_3).$$

Referenční příklad 7

3-(R)-benzyloxykarbonyloktanová kyselina

Do 983 mg terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyloktanoátu, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 6, se přidá 15 ml 4M roztoku kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a vzniklá směs se míchá přes noc. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku se zbytek čistí chromatografií po absorpci na sloupec silikagelu při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 30 : 1. Vzniklo 838 mg výsledné sloučeniny jako bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,85 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 1,38 (6H, komplex),
1,42 - 1,77 (2H, komplex), 2,48 (1H, dd, $J = 16,5$ a 4,6 Hz),
2,78 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,2 Hz), 2,88 (1H, m), 5,14 (2H, s),
7,23 - 7,48 (5H, komplex), 7,60 - 9,50 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1735 (s), 1712 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M/^{+} = 278.1527$$

$$(C_{16}H_{22}O_4), \text{ vypočteno: } 278.1518$$

$$/alpha/^{26}_D = +2,4^{\circ} \quad (c = 0,99, EtOH).$$

Referenční příklad 8

2,2,2-trichlórethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyloktanoát

Do roztoku 671 mg 3-(R)-benzyloxykarbonyloktanové kyseliny v 10 ml benzenu, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 7, byly přidány 2 ml oxalylchloridu v atmosféře dusíku a vzniklá směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 60 °C.

Po přidání benzenu byla směs zahuštěna za sníženého tlaku.

Destilací se odstraní oxalylchlorid a zbytek se rozpustí ve 13 ml tetrahydrofuranu v atmosféře dusíku. Roztok se zchladí na teplotu -15 °C a pak se přidá 1,7 ml trichlor-ethanolu a 0,23 ml pyridinu. Reakční směs se míchá při teplotě -15 °C 3,3 hodiny a pak se nalije do 0,5 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem a extrakt se suší nad bezvodým sulfátem sodným. Po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku se zbytek čistí po adsorpci na sloupec silikagelu chromatografií při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 15 : 1. Vzniklo 793 mg bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,85 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 - 1,39 (6H, komplex),
1,47 - 1,79 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J = 15,5$ a 3,3 Hz),
2,89 (1H, dd, $J = 15,5$ a 9,2 Hz), 4,64 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
4,72 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,18 (1H, d, $J = 11,9$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1757 (s), 1736 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 409.0734$

$(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Cl}_3)$, vypočteno: 409.0740.

$/\alpha/\text{D}^{26} = -1,0^\circ$ ($c = 6,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 9

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptanová kyselina

V 8 ml methanolu se rozpustí 924 mg 2,2,2-trichlor-ethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyloktanoátu, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 8. Za přítomnosti 52 mg 10% paladia na aktivním uhlí v atmosféře vodíku se směs míchala 2 hodiny a po proběhlé katalytické redukci byl katalyzátor odstraněn filtrací přes celit. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn po adsorpci na sloupec silikagelu chromatografií při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 30 : 1. Vzniklo 678 mg bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,89 (3H, t, $J = 6,5$ Hz), 1,18 - 1,47 (6H, komplex),
1,47 - 1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J = 15,2$ a 2,9 Hz),
2,88 (1H, dd, $J = 15,2$ a 9,3 Hz), 2,94 (1H, m), 4,72 (1H,
d, $J = 12,0$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 12,0$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1758 (s), 1709 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^+ = 319.0261$$

$$(C_{11}H_{18}O_4Cl_3), \text{ vypočteno: } 319.0271$$

$$/alpha/D^{26} = +11,1^{\circ} \quad (c = 3,96, EtOH).$$

Referenční příklad 10

terc.butylester N^1 -Benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-2-(R)-2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny

K roztoku 573 mg kyseliny 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptanové v 10 ml benzenu, příprava kyseliny je popsána v referenčním příkladě 9, se přidá pod dusíkem 0,6 ml oxalylchloridu a vzniklá směs byla 2 hodiny míchána při teplotě 50 °C. Po přidání suchého benzenu se směs zahusť za sníženého tlaku odstraněním přebytku oxalylchloridu. Zbytek se rozpustí ve 4 ml tetrahydrofuranu a roztok se po kapkách přidá do roztoku 584 mg terc.butylesteru kyseliny (S)- N^1 -benzyloxykarbonylpiperazinové a 0,37 ml N-ethylmorpholinu v 7 ml tetrahydrofuranu po zchlazení na teplotu -15 °C v atmosféře dusíku. Vzniklá směs se míchá přes noc a během této doby se teplota směsi postupně zvyšuje na teplotu místnosti. Reakční směs se nalije do 0,2 N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad bezbarvým sulfátem sodným a odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku byl zbytek po adsorpci na sloupec silikagelu chromatografován při eluci směsí hexanu a ethylacetátu v poměru objemů 6 : 1. Vzniklo 1004 mg bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,80 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,85 - 2,12 (12H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,61 (1H, dd, $J = 17,2$ a $3,3$ Hz),
2,94 (1H, dd, $J = 17,2$ a $10,0$ Hz), 3,13 (1H, m),
3,42 (1H, m), 4,28 (1H, široký d, $J = 11,3$ Hz),
4,61 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,27 (1H, dd, $J = 4,6$ a $3,9$ Hz), 7,22 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1739 (s), 1676 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 620.1799$

$(\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cl}_3)$, vypočteno: 620.1822

$\alpha_D^{26} = -7,5^\circ$ ($c = 2,04$, CHCl_3).

Referenční příklad 11

terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinová

Do roztoku 920 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyl-
oxykarbonyl- N^2 -1-oxo-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-
methylheptyl/-(S)-piperazinové, jejíž příprava je popsána
v referenčním příkladu 10, v tetrahydrofuranu bylo přidáno
2,5 ml 1N vodného roztoku acetátu amonného a 1,93 g zinku
a vzniklá směs se důkladně 4 hodiny míchala. Po proběhlé
reakci se zinek odstraní filtrací a filtrát se vlije do 5%
vodného roztoku hydrogensulfátu draselného a roztok se ex-
trahuje ethylacetátem. Po promytí vodou a nasyceným vodným
roztokem chloridu sodného se reakční směs suší nad bezvodým

sulfátem sodným. Destilací se odstraní rozpouštědlo a zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 20 : 1. Vzniklo 632 mg bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,80 (3H, t, $J = 6,3$ Hz), 0,85 - 2,12 (12H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 17,2$ a 4,0 Hz),
2,82 (1H, dd, $J = 17,2$ a 11,1 Hz), 3,09 (1H, m),
3,42 (1H, m), 4,25 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,21 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,27 (1H, dd, $J = 4,6$ a 4,0 Hz),
7,19 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1737 (s), 1714 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 491.2724$

($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7$), vypočteno: 491.2756

$[\alpha]_D^{26} = -23,1^\circ$ ($c = 1,03$ EtOH)

Referenční příklad 12

terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/- (S)-piperazinové

Ve 20 ml směsi tetrahydrofuranu a DMF v poměru objemů 3 : 1 bylo rozpuštěno 598 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -
-/2-(R)-karboxymethyl-1-oxoheptyl/- (S)-piperazinové, jejíž
příprava je popsána v referenčním příkladě 11. Roztok se
zchladí na teplotu -15°C a pak se do roztoku přidá 202 mg
O-benzylhydroxylaminu, 0,28 ml diethylkyanofosfonátu, DEPC,

a 0,34 ml triethylaminu. Vzniklá směs se míchá 2,1 hodiny a do reakční směsi se přidá 1N kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší nad bezvodým sulfátem sodným a po odstranění rozpouštědla destilací za sníženého tlaku byl zbytek po adsorpci na sloupec silikagelu chromatografován při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 60 : 1. Vzniklo 452 mg výsledné sloučeniny a 164 mg nezreagované výchozí sloučeniny (ester kyseliny piperazinové).

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,79 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 0,82 - 2,10 (12H, komplex),
1,42 (9H, s), 2,10 - 2,46 (2H, komplex), 3,19 (1H, m),
3,42 (1H, m), 4,24 (1H, široký dm $J = 11,7$ Hz),
4,82 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,89 (1H, d, $J = 11,2$ Hz),
5,12 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 12,2$ Hz),
5,26 (1H, t, $J = 3,9$ Hz), 7,20 - 7,48 (10H, komplex),
7,99 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} : 3426 (m), 1734 (s), 1674 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^+ = 596.3328$$

($\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$), vypočteno: 596.3335

$$/\alpha/\text{D}^{26} = -30,7^\circ \quad (c = 1,03, \text{CHCl}_3).$$

Referenční příklad 13

Kyselina N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinová

Do 421 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové v dichlormethanu, bylo přidáno 1,5 ml kyseliny trifluoroctové. Vzniklá reakční směs se míchala 2,6 hodin při teplotě místnosti. Po přidání toluenu do reakční směsi se směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se po adsorpci na sloupec silikageli čistí chromatografií při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 15 : 1. Vzniklo 351 mg bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,50 - 3,40 (17H, komplex), 4,11 (1H, m), 4,81 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,99 - 5,38 (3H, komplex), 7,05 - 7,55 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3224 (m), 1719 (s), 1672 (s).

Referenční příklad 14

N-benzyloxykarbonyl-L-valin (N-methyl-N-methoxy)amid

Syntéza se prováděla podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 1 za použití 2,11 g N-benzyloxykarbonyl-L-valinu jako výchozí sloučeniny. Vzniklo 2,21 g výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,97 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
2,01 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,63 (1H, dd,
 $J = 9,2$ a $7,3$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,13
(1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,42 (1H, široký d, $J = 9,2$ Hz),
7,24 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3310 (m), 2975 (m), 1720 (s), 1655 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +4,4^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Referenční příklad 15

4-(S)-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-3-oxohexan

Za použití 2,21 g N-benzyloxykarbonyl-L-valin-(N-methyl-N-methoxy)amidu jako výchozí sloučeniny, bylo podle postupu uvedeném v příkladě 2 vyrobeno 0,882 g výsledné sloučeniny, teplota tání 40 až 50 °C po rekrystalizaci z hexanu.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) ppm:

0,77 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,00 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,06 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,18 (1H, m), 2,50 (2H, m),
4,36 (1H, dd, $J = 8,6$ a $4,0$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,11 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,53 (1H, široký d, $J = 8,6$ Hz),
7,23 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3342 (m), 2967 (m), 1712 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$[M + H]^+ = 264.1609$

(C₁₅H₂₂NO₃), vypočteno: 264.1600

$[\alpha]_D^{26} = +74,9^\circ$ (c = 0,66, CHCl₃).

Referenční příklad 16

(4S)-5-methyl-3-oxohexan-4-ylamid kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Ve 2,0 ml tetrahydrofuranu bylo rozpuštěno 61 mg 4-(S)-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-3-oxohexanu, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 15, za přítomnosti 6 mg 10% paladia na aktivním uhlí byl roztok 40 minut míchán v atmosféře dusíku. Po odstranění katalyzátoru filtrací se filtrát zahustí za sníženého tlaku za vzniku 4-(3)-amino-5-methyl-3-oxohexanu jako surového produktu.

V 6,4 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru objemů 5 : 3 bylo rozpuštěno 46 mg N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13. Po zchlazení na teplotu 0 °C se do roztoku přidá 0,06 ml DEPC a 4,0 ml roztoku surového 4-(S)-amino-5-methyl-3-oxohexanu v tetrahydrofuranu a vzniklá směs se míchá 4,7 hodin. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým sulfátem sodným. Ze směsi se odstraní rozpouštědlo destilací za sníženého tlaku a zbytek se po adsorpci na sloupec silikagelu (20 x 20 cm, šířka 2 mm) čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 10 : 1. Vzniklo 75 ng výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,66 - 0,93 (9H, komplex), 1,03 (3H, t, $J = 7,4$ Hz),
1,08 - 2,60 (17H, komplex), 3,13 (1H, m), 3,73 (1H, m),
4,12 (1H, m), 4,40 (1H, široký dd, $J = 7,8$ a $5,6$ Hz),
4,82 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 4,89 (1H, d, $J = 12,6$ Hz),
4,95 (1H, m), 5,18 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 5,25 (1H, d,
 $J = 12,3$ Hz), 7,24 - 7,38 (10H, komplex), 7,95 - 8,22
(2H, komplex).

Referenční příklad 17

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N^1 -benzyloxy-
karbonyl- N^2 -/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-
heptyl/-(S)-piperazinové

Za použití 83 mg (4S,5S)-4-benzyloxykarbonylamino-
-5-methyl-3-oxoheptanu a 115 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -
-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-
-piperazinové kyseliny a podle postupu uvedeného v referenč-
ním příkladě 16, bylo vyrobeno 85 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,66 - 2,12 (23H, komplex), 1,02 (3H, t, $J = 7,3$ Hz),
1,34 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,28 (1H, m), 2,46 (2H, široký
q, $J = 7,3$ Hz), 3,12 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,21 (1H, t,
 $J = 7,0$ Hz), 4,82 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,87 (1H, d,
 $J = 12,2$ Hz), 4,92 (1H, m), 5,17 (1H, d, $J = 11,7$ Hz),
5,25 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,24 - 7,48 (10H, komplex),
8,12 (1H, m), 8,27 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3303 (m), 1714 (m), 1667 (s), 1626 (s), 1530 (m).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^{+} = 665.3897$$

$$(C_{37}H_{53}N_4O_7), \text{ vypočteno: } 665.3913$$

Referenční příklad 18

N-benzyloxykarbonyl-D-isoleucin (N-methyl-N-methoxy)amid

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 1 a za použití 1,65 g N-benzyloxykarbonyl-D-isoleucinu jako výchozí sloučeniny se připraví 1,56 g bezbarvých krystalů výsledné sloučeniny o teplotě tání 64 až 66 °C, po rekrytalizací z vodného methanolu.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,93 (3H, d, $J = 6,8$ Hz),
1,12 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,73 (1H, m), 3,22 (3H, s),
3,79 (3H, s), 4,67 (1H, dd, $J = 9,8$ a 8,1 Hz), 5,06
(1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,35
(1H, široký d, $J = 9,8$ Hz), 7,23 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3306 (m), 2965 (m), 1719 (s), 1654 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^{+} = 309.1804$$

$$(C_{16}H_{25}N_2O_4), \text{ vypočteno: } 309.1813$$

$$/alpha/^{26}_D = +4,54^{\circ} (c = 2,05, CHCl_3)$$

Referenční příklad 19

(4R,5R)-4-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-3-oxoheptan

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 2 a za použití N-benzyloxykarbonyl-D-isoleucin-(N-methyl-N-methoxy)amidu jako výchozí sloučeniny se připraví 0,675 g výsledné sloučeniny s teplotou tání 57 až 58 °C, po rekrytalizaci z vodného methanolu.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,98 (3H, d, $J = 6,8$ Hz),
1,04 (1H, m), 1,08 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,27 (1H, m),
1,90 (1H, m), 2,52 (2H, m), 4,36 (1H, dd, $J = 8,3$ a 4,6 Hz),
5,09 (2H, s), 5,36 (1H, široký d, $J = 8,3$ Hz), 7,24 - 7,40
(5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film), cm^{-1} :

3270 (w), 2966 (m), 1710 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 278.1750$

$(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3)$, vypočteno: 278.1756

$[\alpha]_D^{26} = -72.2^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 20

(4R,5R)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 16 a za použití 82 mg (4R,5R)-4-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-

-3-oxoheptanu, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 19, a 95 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)--(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 13, se připraví 42 mg výsledné sloučeniny. Výsledná sloučenina obsahuje malé množství nečistot, které není třeba pro použití v následující syntéze (referenční příklad 109) odstraňovat.

Referenční příklad 21

N-benzyloxykarbonyl-L-leucin-(N-methyl-N-methoxy)amid

Za použití 2,45 g N-benzyloxykarbonyl-L-leucinu jako jeho výchozí sloučeniny a podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 1 se vyrobí 2,61 g výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,97 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,47 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,72 (1H, m), 3,20 (3H, s),
3,79 (3H, s), 4,79 (1H, m), 5,06 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,12 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz),
7,23 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3306 (m), 2958 (m), 1720 (s), 1660 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 308.1742$

($C_{16}H_{24}N_2O_4$), vypočteno: 308.1736

$[\alpha]_D^{26} = -8,4^\circ$ ($c = 1,01$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 22

4-(S)-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-3-oxoheptan

Za použití 2,49 g N-benzyloxykarbonyl-L-leucin-(N-methyl-N-methoxy)amidu a podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 2 se připraví 1,36 g výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,98 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,08 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (1H, ddd, $J = 14,3$,
9,5 a 5,0 Hz), 1,55 (1H, ddd, $J = 14,3$, 9,2 a 4,1 Hz),
1,71 (1H, m), 2,54 (2H, m), 4,42 (1H, m), 5,09 (2H, s),
5,37 (1H, široký d, $J = 7,3$ Hz), 7,24 - 7,45 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3337 (m), 2959 (m), 1713 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}/^+ = 220.1358$

$(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2)$, vypočteno: 220.1338

$/\alpha/\text{D}^{26} = +32,9^\circ$ ($c = 0,99$, CHCl_3).

Referenční příklad 23

(4S)-6-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 16 a za použití 57 mg 4-(S)-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-3-

-oxoheptanu, jehož příprava je uvedena v referenčním příkladě 22, a 42 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13, jako výchozích sloučenin se připraví 25 mg výsledné sloučeniny, která obsahuje malé množství nečistot, které nejsou překážkou k použití v následující reakci (příklad 2).

Referenční příklad 24

N-methyl-N-methoxyamid kyseliny 2-(S)-/ N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinyl/aminoisovalerové

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 16 a za použití 96 mg N-benzyloxykarbonyl-L-vali-(N-methyl-N-methoxy)amidu, jehož příprava je popsána v referenčním příkladě 14, a 48 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinkarboxylové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13, se vyrobí 40 mg výsledné sloučeniny. Sloučenina obsahovala malé množství nečistot, ale může se použít bez dalšího čištění v následující reakci (příklad 3).

Referenční příklad 25

Methyl 2-(S)-/ N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinyl/aminoisovalerát

Ve 3,6 ml směsi tetrahydrofuranu a dimethylformamidu v poměru objemů 3 : 1, bylo rozpuštěno 41 mg N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-

-(S)-piperazinové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13. Roztok byl zchlazen na teplotu 0 °C a v atmosféře dusíku se do roztoku přidá 39 mg methyl-esteru hydrochloridu L-valin, 0,025 ml triethylaminu a 0,04 ml DEPC a vzniklá reakční směs se míchá přes noc. Při míchání se teplota nechá postupně zvyšovat na teplotu místnosti. Po proběhlé reakci se reakční směs nalije do 5% vodného roztoku hydrogensulfátu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým sulfátem sodným. Rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se po adsorpci na silikagelu (velikost 20x20 cm, 0,6 mm) čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě při eluci směsí chloroformu a methanolu v poměru objemů 15:1. Vzniklo 49 mg požadované sloučeniny, která obsahuje malé množství nečistot, které nebyly překážkou k použití v následující reakci (příklad 4).

Referenční příklad 26

terc.butyl-2-(S)-/N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinyl/amino-isovalerát

Sloučenina se vyrobí podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 25 za použití 45 mg hydrochloridu terc.-butylestervalinu a 37 mg N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazin-karboxylové kyseliny, jejíž příprava je popsána v referenčním příkladě 13 se vyrobí 42 mg výsledné sloučeniny. Malé množství nečistot, které obsahovala výsledná sloučenina, nebyly překážkou k použití v následující reakci (příklad 5).

Referenční příklad 27

terc.butylester N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonylmethyl)heptyl/-(R)-piperazinové kyseliny

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 10 a za použití 246 mg 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonylmethyl)-heptanové kyseliny a 246 mg terc.butylesteru (R)- N^1 -benzyloxykarbonylpiperazinové kyseliny, jako výchozích sloučenin bylo vyrobeno 267 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,85 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 0,97 - 2,14 (12H, komplex),
1,43 (3H, s), 2,50 (1H, dd, $J = 17,5$ a 4,9 Hz),
2,95 (1H, dd, $J = 17,5$ a 9,9 Hz), 2,97 (1H, m),
3,28 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,58 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
4,85 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,10 (1H, q, $J = 12,5$ Hz),
5,21 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,29 (1H, široký d, $J = 4,3$ Hz),
7,22 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2931 (m), 1735 (s), 1677 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 620.1833$

$(C_{28}H_{39}N_2O_7^{35}Cl_3)$, vypočteno: 620.1823

Referenční příklad 28

terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-karboxymethyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 11 a za použití 694 mg terc.butylesteru N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -
-/1-oxo-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonylmethyl)heptyl/-
-(R)-piperazinové, jejíž příprava je popsána v referenčním
příkladě 27. Vzniklo 533 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,84 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,94 - 2,17 (12H, komplex),
1,42 (9H, s), 2,37 (1H, m), 2,80 - 3,09 (2H, komplex),
3,18 (1H, m), 4,39 (1H, m), 5,00 - 5,36 (3H, komplex),
7,18 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3190 (w), 2932 (s), 1735 (s), 1679 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H - H_2O/^+ = 473.2672$

($C_{26}H_{37}N_2O_6$), vypočteno: 473.2652

Referenční příklad 29

terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/--(R)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním
příkladě 12, ale bylo užito terc.butylesteru kyseliny N^1 -
-benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-karboxymethyl-1-oxoheptyl/--(R)-
-piperazinové (517 mg), připraveného v referenčním příkladě
28, a O-benzylhydroxyaminu (203 mg) jako výchozích látek.
Byla získána požadovaná sloučenina (421 mg).

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,93 - 2,38 (14H, komplex),

1,42 (9H, s), 2,81 - 3,32 (2H, komplex), 4,32 (1H, m),
4,75 - 4,95 (2H, komplex), 5,10 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,20 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,27 (1H, m), 7,22 - 7,46
(10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (lapalný film) cm^{-1} :

3252 (m), 2931 (s), 1735 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 596.3327$

($\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$), vypočteno: 596.3335

$/\alpha_D^{26} = +37,1^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 30,

Kyselina N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-(benzyloxyamino-
karbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním
příkladu 13, ale bylo užito 56 mg terc.butyl- N^1 -benzyloxy-
karbonyl- N^2 -/2-(R)-(2-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-
heptyl/-(R)-piperazinkarboxylátu, připraveného v referenčním
příkladu 29. Bylo získáno 43 mg výsledné sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,83 (3H, t, $J = 5,8$ Hz), 0,97 - 2,20 (15H, komplex),
3,14 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,70 - 4,95 (2H, široký s),
5,02 - 5,33 (3H, komplex), 7,18 - 7,48 (10H, komplex),

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3230 (w), 2940 (m), 1720 (s), 1655 (s).

$/\alpha_D^{26} = +31,4^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 31

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N¹-benzyl-oxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu uvedeného v referenčním příkladu 16, ale bylo užito (4S,5S)-4-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-3-oxoheptanu (61 mg), připraveného v referenčním příkladu 2, a 74 mg kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové, připravené v referenčním příkladu 30, jako výchozích látek. Byla získána požadovaná sloučenina (67 mg) s malým množstvím nečistot. Bylo ji však možno použít pro další reakci (referenční příklad 110) bez dalšího čištění.

Referenční příklad 32

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N¹-benzyl-oxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 16, ale bylo užito 55 mg (4S,5S)-4-benzyloxykarbonylamino-5-methyl-3-oxoheptanu, připraveného v referenčním příkladu 19, a 72 mg kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(R)-piperazinové, připravené v referenčním příkladu 30, jako výchozích látek. Byla získána požadovaná sloučenina (54 mg) s malým množstvím nečistot. Bylo ji však možno použít pro další reakci (referenční příklad 111) bez dalšího čištění.

Referenční příklad 33

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)propionyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 10, ale bylo užito 0,253 g mono-2,2,2-trichlorethyl sukcinátu a 0,323 g terc.butylesteru kyseliny (S)- N^1 -benzyloxykarbonylpiperazinové, jako výchozích látek. Bylo získáno 0,582 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

1,41 (9H, s), 1,48 - 2,13 (4H, komplex), 2,38 - 3,21 (5H, komplex), 4,66 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,92 - 5,42 (3H, komplex), 7,25 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2977 (m), 1731 (s), 1683 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 550.1028$

$(C_{23}H_{29}N_2O_7^{35}Cl_3)$, vypočteno: 550.1040

$\alpha_D^{26} = -21,1^\circ$ ($C = 1,01$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 34

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-karboxypropionyl)-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 11, ale bylo užito terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)-propionyl)-(S)-piperazinové (0,543 g). připraveného v referenčním příkladu 33, jako výchozí látky. Byla získána požadovaná sloučenina (0,381 g).

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$): ppm:

1,41 (9H, s), 1,55 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,88 - 2,11 (2H, komplex), 2,33 - 2,89 (5H, komplex), 3,01 (1H, m), 4,91 - 5,44 (3H, komplex), 7,22 - 7,45 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3195 (m), 2978 (m), 1730 (s), 1683 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 421.2019$

($C_{21}H_{29}N_2O_7$), vypočteno: 421.1975.

Referenční příklad 35

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-benzyl-oxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 12, ale bylo užito 350 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-karboxypropionyl)-(S)-piperazinové, připraveného v referenčním příkladu 34, a 161 mg O-benzylhydroxylaminu jako výchozích látek. Byla získána požadovaná sloučenina (458 mg) obsahující malé množství nečistot. Bylo ji však možno užít v dalších reakcích (příklad 7 a referenční příklad 36) bez dalšího čištění.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

1,42 (9H, s), 1,50 - 2,12 (4H, komplex), 2,48 (2H, m),
2,80 (2H, m), 3,09 (2H, m), 4,87 (2H, s), 4,96 - 5,41
(3H, komplex), 7,21 - 7,47 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3240 (m), 2990 (m), 1725 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 526.2546$

($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_7$), vypočteno: 526,2552.

Referenční příklad 36

Kyselina N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-benzyloxyaminokarbonyl-propionyl)-(S)-piperazinová

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 13, ale bylo užito 369 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -(3-karboxypropionyl)-(S)-piperazinové, připraveného v referenčním příkladu 34 jako váchozí látky. Bylo získáno 299 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

1,60 (1H, m), 1,69 - 2,60 (6H, komplex), 2,68 - 2,98
(2H, komplex), 3,31 (1H, m), 4,87 (2H, široký s),
3,10 - 3,32 (3H, komplex), 7,18 - 7,47 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3250 (m), 1720 (s), 1670 (s).

$[\alpha]_D^{26} = -12,8^\circ$ ($c = 2,01$, EtOH).

Referenční příklad 37

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid kyseliny N¹-benzyl-oxykarbonyl-N²-(3-benzyloxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 16, ale bylo užito (4S,5S)-4-benzyloxykarbonyl-amino-5-methyl-3-oxoheptanu (110 mg) a kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-(3-benzyloxyaminokarbonylpropionyl)-(S)-piperazinové (159 mg), připravené v referenčním příkladu 36. Bylo získáno 128 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,86 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,01 - 2,00 (7H, komplex),
1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz),
2,02 - 2,69 (4H, komplex), 2,48 (2H, q, J = 7,2 Hz),
2,81 (1H, m), 3,32 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,3 a 6,6 Hz),
4,89 (2H, s), 5,10 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 12,5 Hz),
5,25 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,25 - 7,50 (10H, komplex),
7,98 (1H, široký d, J = 8,0 Hz), 8,65 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

3320 (m), 2975 (m), 1720 (s), 177 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

/M + H/⁺ = 595.3134

(C₃₂H₄₃N₄O₇), vypočteno: 595.3131.

Referenční příklad 38

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxo-4-methylpentyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaneho v referenčním příkladu 3, ale bylo užito 3,46 g 4-(S)-isopropyl-2-oxazolidonu a 3,98 g isokaproylchloridu, jako výchozích látek. Bylo získáno 5,12 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3): ppm:

0,83 - 1,00 (12H, komplex), 1,45 - 1,72 (3H, komplex),
2,37 (1H, d, $J = 4,0$ a $7,9$ Hz), 2,78 - 3,08 (2H, komplex),
4,21 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz a $4,0$ Hz), 4,27 (1H, t, $J = 7,9$ Hz),
4,44 (1H, dt, $J = 7,9$ a $4,0$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2970 (s), 1780 (s), 1700 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 227.1522$

$(\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3)$, vypočteno: 227.1521.

$[\alpha]_D^{26} = +76,3^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Příklad 39

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxo-4-methylpentyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaneho v referenčním příkladu 4, ale bylo užito 5,17 g 4-(S)-isopropyl-3-(1-oxo-4-methylpentyl)-2-oxazolidonu, připraveného v referenčním příkladu 38, a 18,5 g terc.butylbromacetátu, jako

výchozích látek. Po rekrystalizaci z vodného methanolu bylo získáno 6,16 g požadované sloučeniny s teplotou tání 143 až 144 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 - 0,97 (12H, komplex), 1,30 (1H, m), 1,42 (9H, s),
1,45 - 1,66 (3H, komplex), 2,38 (1H, m), 2,44 (1H, dd,
 $J = 16,5$ a $5,3$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,6$ Hz a $9,9$ Hz),
4,18 - 4,31 (2H, komplex), 4,42 (1H, dt, $J = 7,9$ a $4,0$ Hz).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

2960 (m), 1764 (s), 1732 (s), 1700 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 342.2270.$

($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_5$), vypočteno: 342.2280.

$/\alpha/\text{D}^{26} = +41,6^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Referenční příklad 40

Kyselina 2-(R)-(terc.butoxykarbonylmethyl)-4-methylpentanová

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 5, ale bylo užito 6,14 g 4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxo-4-methylpentyl/-2-oxazolidinu, připraveného v referenčním příkladu 39, jako výchozí látky. Bylo získáno 3,99 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,94 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,29 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,53 - 1,77 (2H, komplex),

2,37 (1H, dd, $J = 16,3$ a $5,3$ Hz), 2,59 (1H, dd, $J = 16,3$ a $9,2$ Hz), 2,85 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2960 (s), 1731 (s), 1710 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +14,1^\circ$ ($c = 1,00$, ETOH).

Referenční příklad 41

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-methylhexanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 6, ale bylo užito 2,88 g 2-(R)-(terc.butoxykarbonylmethyl)-4-methylpentanové kyseliny, připraveného v referenčním příkladu 40, jako výchozí látky. Bylo získáno 2,17 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3): ppm:

0,86 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,29 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,49 - 1,68 (2H, komplex), 2,35 (1H, dd, $J = 16,6$ a $5,9$ Hz), 2,62 (1H, dd, $J = 16,6$ a $8,4$ Hz), 2,90 (1H, m), 5,10 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,25 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2959 (m), 1732 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 321.2051$.

($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$), vypočteno: 321.2051

$[\alpha]_D^{26} = +2,4^\circ$ ($c = 4,96$, CHCl_3).

Referenční příklad 42

Kyselina 3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-methylhexanová

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 8, ale bylo užito 2,10 g terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-methylhexanoátu, připraveného v referenčním příkladu 41, jako výchozí látky. Bylo získáno 1,73 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,31 (1H, m), 1,48 - 1,69 (2H, komplex), 2,48 (1H, dd, $J = 17,0$ a 4,6 Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 17,0$ a 9,6 Hz), 2,94 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 7,23 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film cm^{-1} :

2959 (m), 1736 (s), 1713 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 264.1350$

($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$), vypočteno: 264.1362

$[\alpha]_D^{26} = +6,8^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 43

2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-methylhexanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 8, ale bylo užito 2,10 g 3-(R)-benzyloxykarbo-

nyl-5-methylhexanové kyseliny, připraveného v referenčním příkladě 42, jako výchozí látky. Bylo získáno 2,20 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,38 (1H, m), 1,48 - 1,72 (2H, m), 2,67 (1H, m),
2,87 (1H, m); 3,01 (1H, m), 4,64 (1H, d, $J = 12,9$ Hz),
4,74 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 13,2$ Hz),
5,16 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,23 - 7,43 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2958 (m), 1758 (s), 1736 (s).

$[\alpha]_D^{26} = +1,9^\circ$ ($c = 4,03$, CHCl_3).

Referenční příklad 44

Kyselina 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-methylpentanová

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 9, ale bylo užito 1,79 g 2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-methylhexanoátu, připraveného v referenčním příkladu 43, jako výchozí látky. Bylo získáno 1,12 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,96 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,40 (1H, m), 1,55 - 1,79 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd,
 $J = 16,5$ a $4,6$ Hz), 2,85 (1H, dd, $J = 16,5$ a $9,2$ Hz),
2,97 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,79 (1H, d,
 $J = 12,2$ Hz).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

2960 (m), 1758 (s), 1710 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 305.0100$

$(\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4^{35}\text{Cl}_3)$, vypočteno: 305.0114.

$/\alpha/\text{D}^{26} = +11,4^\circ$ ($c = 1,08$, EtOH).

Referenční příklad 45

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-karboxymethyl-4-methyl-1-oxopentyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 11, ale jako výchozí látky bylo užito 625 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-methylpentyl/-(S)-piperazinové, připraveného v referenčním příkladu 107. Bylo získáno 477 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,83 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,11 - 1,62 (4H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,70 - 2,12
(3H, komplex), 2,52 (1H, dd, $J = 17,8$ a 3,3 Hz), 2,77
(1H, dd, $J = 17,8$ a 10,6 Hz), 3,17 (1H, široký t,
 $J = 10,6$ Hz), 3,36 (1H, široký t, $J = 10,9$ Hz),
4,24 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,20 (1H, d,
 $J = 12,2$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J = 4,6$ a 4,0 Hz),
7,22 - 7,46 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3186 (w), 2958 (m), 1736 (s), 1677 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$$/M + H/^+ = 477.2612$$

(C₂₅H₃₇N₂O₇) vypočteno: 477.2601.

$$/alpha/_D^{26} = -19,6^{\circ} \quad (c = 1,01, EtOH).$$

Referenční příklad 46

----- Terc.butylester kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-
-(benzyloxyaminokarbonyl)-methyl-4-methyl-1-oxopentyl/-
-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 12, ale bylo užito 459 mg terc.butylesteru kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-karboxymethyl-4-methyl-1-oxopentyl/-(S)-piperazinové, připraveného v referenčním příkladu 45, a O-benzylhydroxylaminu (161 mg) jako výchozích látek. Bylo získáno 427 mg požadované sloučeniny obsahující malé množství nečistot. Bylo ji však možno užít v dalších reakcích (příklad 11) bez dalšího čištění.

Referenční příklad 47

N-methylamid kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-
-(benzyloxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazin-
karboxylové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 25, ale bylo užito 39 mg N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-
-(benzyloxykarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny a 17 mg methylaminu hydrochloridu, jako výchozích látek. Bylo získáno 14 mg požadované sloučeniny obsahující malé množství nečistot. Bylo ji však možno užít v dalších reakcích (referenční příklad 48) bez dalšího čištění.

Referenční příklad 48

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinová

Podle postupu popsaného v příkladu 1, byla katalytickou redukcí odstraněna ochranná skupina N-methylamidu kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-(benzyloxykarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové (14 mg). Produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (rozměr 20 x 20 cm, tloušťka 0,5 mm) za dvojího použití chloroformu a methanolu v poměru 15 : 1 jako vyvíjejícího rozpouštědla. Byla získána požadovaná sloučenina (5,0mg).

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,00 - 2,13 (12H, komplex),
2,30 (1H, m), 2,52 (1H, široký t, $J = 12,5$ Hz),
2,79 (3H, d, $J = 4,5$ Hz), 2,82 (1H, m), 3,02 (1H,
široký d, $J = 13,2$ Hz), 3,85 (1H, m), 4,61 (1H, d,
 $J = 11,9$ Hz), 5,05 (1H, široký s), 6,59 (1H, široký s),

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3270 (m), 2940 (m), 1655 (s), 1625 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 328$

$[\alpha]_D^{26} = -8,8^\circ$ ($c = 0,45$, EtOH).

Referenční příklad 49

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxodecyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 3, ale jako výchozích látek bylo užito 4-(S)-isopropyl-2-oxazolidinu (4,74 g a dekanoyl chloridu (7,35g). Byla získána požadovaná sloučenina (9,85 g).

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,17 - 1,43 (12H, komplex),
1,59 - 1,73 (2H, komplex), 2,37 (1H, d.hep, $H = 3,3$ Hz
a 6,6 Hz), 2,78 - 3,05 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd,
 $J = 9,2$ a 3,3 Hz), 4,26 (1H, dd, $J = 9,2$ a 7,9 Hz), 4,44
(1H, d, t, $J = 7,9$ a 3,3 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2927 (s), 1785 (s), 1730 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 283,2144$

$(\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3)$, vypočteno 283,2147

$[\alpha]_D^{26} = +61,4^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Referenční příklad 50

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxo-
decyl/-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 4, ale jako výchozích látek bylo užito 4-(S)-

-isopropyl-3-(1-oxodecyl)-2-oxazolidinu (9,05 g), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 49, a terc.-butylbromacetátu (25,4 ml). Bylo získáno 9,17 g požadované sloučeniny s teplotou tání 58 až 59 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,13 - 1,37 (12H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,53 - 1,70 (2H, komplex), 2,38 (1H, d.hep,
 $J = 3,3$ a $6,6$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 16,6$ a $4,7$ Hz),
2,74 (1H, dd, $J = 16,6$ a $10,6$ Hz), 4,08 - 4,30 (3H, komplex),
4,44 (1H, dt, $J = 7,3$ a $3,3$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2925 (m), 1764 (s), 1730 (s), 1702 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 398.2910$

($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_5$). vypočteno: 398.2907

$[\alpha]_D^{26} = +46,6^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Referenční příklad 51

2-(R)-(terc.butoxykarbonylmethyl)dekanová kyselina

Bylo postupováno podle postupů popsaného v referenčním příkladu 5, ale jako výchozí látky bylo užito 9,08 g 4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxodecyl-/2-oxazolidonu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 50. Bylo získáno 6,14 g požadované sloučeniny.

NMT-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,18 - 1,40 (12H, komplex),
1,43 (9H, s), 1,51 (1H, m), 1,67 (1H, m), 2,38 (1H,
dd, $J = 16,5$ a $5,3$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 16,5$ a $9,2$ Hz),
2,80 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2858 (s), 1733 (s), 1709 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 287.2213$

$(\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4)$, vypočteno: 287.2223

$/\alpha/\text{D}^{26} = +14,2^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 52

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonylundekanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 6, ale jako výchozí látky bylo užito 4,64 g 2-(R)-(terc.butoxykarbonylmethyl)dekanové kyseliny, připravené jak je popsáno v referenční příkladě 51. Bylo získáno 5,69 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 1,34 (12H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,50 (1H, m), 1,61 (1H, m), 2,36 (1H, dd,
 $J = 16,2$ a $5,3$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,2$ a $9,2$ Hz),
2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,17 (1H, d,
 $J = 12,5$ Hz), 7,28 - 7,44 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2956 (m), 1733 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 377.2658$.

$(\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_4)$, vypočteno: 377.2692.

$/\alpha/\text{D}^{26} = +1,1^\circ$ ($C = 1,00$, CHCl_3).

Referenční příklad 53

3-(R)-benzyloxykarbonylundekanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 7, ale jako výchozí látky bylo užito terc.butyl 3-(R)-benzyloxykarbonylundekanoátu (5,62 g), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 52. Bylo získáno 4,07 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 1,38 (12H, komplex),
1,44 - 1,73 (2H, komplex), 2,49 (1H, dd, $J = 16,2$ a 4,3 Hz),
2,79 (1H, dd, $J = 16,2$ a 9,6 Hz), 2,87 (1H, m), 5,12 (1H,
d, $J = 13,2$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,13 - 7,43
(5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2927 (s), 1737 (s), 1713 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M/^+ = 320.1989$

(C₁₉H₂₈O₄), vypočteno: 320.1987

$[\alpha]_D^{26} = +3,3^\circ$ (c = 1,00, EtOH).

Referenční příklad 54

2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonylundekanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 8, ale jako výchozí látky bylo užito 3,68 g 3-(R)-benzyloxykarbonylundekanové kyseliny, připravené jak je popsáno v referenčním příkladě 53. Bylo získáno 3,18 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,88 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,14 - 1,38 (12H, komplex),
1,48 - 1,79 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, J = 15,2 a
4,0 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 15,2 a 9,2 Hz), 2,96 (1H, m),
4,65 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,73 (1H, d, J = 12,9 Hz),
5,10 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 12,2 Hz),
7,28 - 7,43 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (film) cm⁻¹:

2927 (s), 1737 (s), 1713 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 452.1099$

(C₂₁H₂₉O₄³⁵Cl₂³⁷Cl), vypočteno: 452.1102

$[\alpha]_D^{26} = -0,44^\circ$ (c = 5,00, CHCl₃).

Referenční příklad 55

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldekanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 9, ale jako výchozí látky bylo užito 3,08 g 2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonylundekanoátu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 54. Bylo získáno 1,87 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,17 - 1,46 (12H, komplex),
1,51 - 1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J = 15,1$ a
3,0 Hz), 2,81 - 3,10 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, $J = 12,2$
Hz), 4,79 (1H, d, $J = 12,2$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2928 (s), 1759 (s), 1710 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 361.0736$.

$(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4^{35}\text{Cl}_3)$, vypočteno: 361.0740.

$/\alpha/\text{D}^{26} = +11,5^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 56

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldecyl/- (S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 10, ale jako výchozí látky bylo užito 583 mg

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldekanové kyseliny, připravené, jak je popsáno v referenčním příkladě 55 a 490 mg terc.butylesteru kyseliny (S)-N¹-benzyloxykarbonyl-piperazinové. Bylo získáno 704 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,88 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,93 - 2,14 (18H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,60 (1H, dd, J = 17,5 a 3,6 Hz), 2,95
(1H, dd, J = 17,5 a 10,9 Hz), 3,14 (1H, m), 3,42 (1H,
široký t, J = 11,3 Hz), 4,27 (1H, široký d, J = 12,5 Hz),
4,61 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,78 (1H, d, J = 12,2 Hz),
5,14 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,21 (1H, d, J = 11,9 Hz),
5,27 (1H, t, J = 4,3 Hz), 7,23 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

2929 (m), 1740 (s), 1677 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

/M + H/⁺ = 664.2264

(C₃₁H₄₅O₇³⁵Cl₃), vypočteno: 664.2263

/alfa/_D²⁶ = -6,8° (c = 1,00, CHCl₃)..

Referenční příklad 57

Terc.butylester kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxydecyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsáného v referenč-
ním příkladu 11, ale jako výchozí látky bylo užito 645 mg
terc.butylesteru kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldecyl/-(S)-pi-
perazinové, připravené jak je popsáno v referenčním příkla-
du 56. Bylo získáno 704 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,93 - 2,11 (18H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,49 (1H, dd, $J = 17,2$ a $3,3$ Hz),
2,82 (1H, dd, $J = 17,2$ a $11,2$ Hz), 3,09 (1H, m),
3,32 (1H, dd, $J = 14,2$ a $10,7$ Hz), 4,25 (1H, široký d,
 $J = 8,5$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,20 (1H, d,
 $J = 12,5$ Hz), 5,27 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,20 - 7,40
(5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3189 (w), 2929 (m), 1736 (s), 1678 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M^+ + H^+ = 533.3249$

$(\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4)$, vypočteno: 533.3227

$/\alpha_D^{26} = -21,3^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 58

N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxydecyl/-(S)-piperazinkarboxylát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 12, ale jako výchozí látky bylo užito 437 mg
terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové, připravené
jak je popsáno v referenčním příkladě 57. Bylo získáno
490 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,92 - 2,52 (18H, komplex),

1,43 (9H, s), 2,10 - 2,46 (2H, komplex), 3,20 (1H, m),
3,41 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J = 11,6$ Hz),
4,89 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,20 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,27 (1H, t, $J = 2,4$ Hz),
7,22 - 7,48 (10H, komplex), 8,12 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3255 (w), 2928 (s), 1733 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H - tBu/^+ = 581.3104$

($\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$), vypočteno: 581.3101

$/\alpha/\text{D}^{26} = -34,30^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

Referenční příklad 59

N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxydecyl/- (S)-piperazinová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito 433 mg
terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/- (S)-piperazinové,
připravené jak je popsáno v referenčním příkladě 58. Bylo
získáno 379 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,92 - 2,59 (20H, komplex),
2,51 - 3,18 (2H, komplex), 4,10 (1H, široký d, $J = 12,5$
Hz), 4,83 (1H, t, $J = 4,5$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 11,2$ Hz),
5,00 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 5,01 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,18 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 7,14 (1H, široký s), 7,20 -
7,51 (10H, komplex), 12,3 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (FT film) cm^{-1} :

3228 (w), 2927 (s), 1705 (s), 1672 (s), 1604 (s)

$[\alpha]_D^{26} = -29,0^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 60

N-methylamid kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxydecyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 25, ale jako výchozí látky bylo užito 44 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové, připravené jak je popsáno v referenčním příkladě 59. Bylo získáno 15 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,98 - 2,59 (20H, komplex),
2,70 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,08 (1H, m), 3,67 (1H, m),
4,11 (1H, m), 4,83 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,88 (1H, d,
 $J = 11,2$ Hz), 5,13 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,21 (2H, s),
7,25 - 7,49 (10H, komplex), 7,71 (1H, m), 8,18 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (film) cm^{-1} :

3345 (m), 3225 (m), 2945 (s), 1695 (s), 1670 (s).

Hmotové spektrum m/z $[M - \text{H}_2\text{O}]^+ = 576$

Referenční příklad 61

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxooktyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 3, ale jako výchozích látek bylo užito 5,06 g 4-(S)-isopropyl-2-oxazolidinonu a 6,67 g oktanoyl chloridu . Bylo získáno 9,39 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3): ppm:

0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (3H, t, překrývající se s 0,87 ppm a 0,92 ppm), 0,92 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,09 - 1,42 (8H, komplex), 1,50 - 1,73 (2H, komplex), 2,38 (1H, m), 2,70 - 3,06 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd, $J = 9,2$ a $3,3$ Hz), 4,26 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 4,44 (1H, dt, $J = 9,2$ a $3,3$ Hz),

IR-absorpční spektrum (tekutý film) cm^{-1} :

2929 (m), 1784 (s), 1702 (s).

Hmotové spektrum $/M/^{+} = 255$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M/^{+} = 255.1832$

($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$), vypočteno: 255.1835

$/\alpha_D^{26} = +74,9^{\circ}$ ($C = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 62

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxooktyl/-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 4, ale jako výchozích látek bylo užito 5,51 g 4-(S)-isopropyl-3-(1-oxooktyl)-2-oxazolidinonu, připraveného podle referenčního příkladu 61, a 17 ml terc.butylbromacetátu. Bylo získáno 4,13 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,3$ Hz),
0,93 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,15 - 1,50 (9H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,62 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,42 (1H, dd,
 $J = 16,6$ a $4,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 16,6$ a $10,3$ Hz),
4,08 - 4,30 (3H, komplex), 4,43 (1H, dt, $J = 7,6$ a $3,7$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film, kBr pelety):

2931 (m), 1764 (s), 1730(s), 1703 (s).

Hmotové spektrum: $/M + H/^+ = 370$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 370.2587$

($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_5$), vypočteno: 370.2593

teplota tání: 50 až 51 °C (H_2O - MeOH).

$/\alpha_D^{26} = +51,9^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 63

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonylnonanoát

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-
-1-oxooktyl/-2-oxazolidinon (3,98 g), připravený podle re-
ferenčního příkladu 62, byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu.
Roztok byl zchlazen na 0 °C a byl k němu přidán roztok
lithiumbenzyloxidu (42 ml), který byl připraven za chlaze-
ní ledem z tetrahydrofuranu (30 ml), benzylalkoholu (2,4
ml) a 1,66 M roztoku (9,8 ml) n-butyllithia v hexanu. Vý-
sledná směs byla míchána 40 minut při 0 °C. Reakční směs
byla vlita do 5% vodného roztoku hydrogensíranu draselné-
ho a extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl po-

stupně promyt vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a sušen nad síranem sodným. Pak bylo rozpouštědlo odestilováno za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu za použití eluční směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 20 : 1. Byla získána požadovaná sloučenina (3,86 g) ve formě bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 1,72 (10H, komplex),
1,41 (9H, s), 2,36 (1H, dd, $J = 16,2$ a $5,3$ Hz),
2,64 (1H, dd, $J = 16,2$ a $9,2$ Hz), 2,83 (1H, m),
5,09 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
7,26 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2931 (m), 1732 (s).

Hmotové spektrum $/M + H - t\text{Bu}/^+ = 292$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H - t\text{Bu}/^+ = 292.1677$

$(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4)$, vypočteno: 292.1675

$/\alpha_D^{26} = +0,38^\circ$ ($c = 6,9$, CHCl_3).

Referenční příklad 64

3-(R)-benzyloxykarbonylnonanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 7, ale jako výchozí látky bylo užito 3,86 g 3-(R)-benzyloxykarbonylnonanoátu, připraveného podle referenčního příkladu 63. Bylo získáno 2,73 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,09 - 1,37 (8H, komplex),
1,41 - 1,78 (2H, komplex), 2,49 (1H, dd, $J = 16,3$ a
4,4 Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 6,3$ a 9,3 Hz), 2,88 (1H, m),
5,12 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 12,2$ Hz),
7,23 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2930 (m), 1736 (s), 1712 (s)

Hmotové spektrum $/M/^{+} = 292$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M/^{+} = 292.1679$

$(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4)$, vypočteno: 292.1675

$/\alpha/_{\text{D}}^{26} = +2,0^{\circ}$, ($c = 2,0$, EtOH).

Referenční příklad 65

2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonylnonanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 8, ale jako výchozí látky bylo užito 2,7 g 3-(R)-benzyloxykarbonylnonanové kyseliny, připravené podle referenčního příkladu 64. Bylo získáno 3,17 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) ppm:

0,86 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,11 - 1,37 (8H, komplex),
1,48 - 1,78 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J = 15,9$ a
3,7 Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 15,9$ a 9,0 Hz), 2,96 (1H, m),

4,65 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 12,4$ Hz, 7,25 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2930 (m), 1758 (s), 1736 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 422$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 422.0826$

($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4$), vypočteno: 422.0819

$[\alpha]_D^{26} = -0,99^\circ$ ($c = 5,9$, EtOH).

Referenční příklad 66

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyloktanová
kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 9, ale jako výchozí látky bylo užito 3,12 g 2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonylnonanoátu, připraveného podle referenčního příkladu 65. Bylo získáno 2,39 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,18- 1,45 (8H, komplex), 1,49 - 1,81 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J = 15,1$ a 2,9 Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 15,1$ a 9,3 Hz), 2,94 (1H, m), 4,72 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 12,2$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2930 (m), 1759 (s), 1710 (s).

Hmotové spektrum ($M + H^+ = 333$)

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H^+ = 333.0453$

$(C_{12}H_{20}O_4(^{35}Cl_3)_3)$, vypočteno: 333,0428

$/\alpha_D^{26} = -11,7^\circ$ ($c = 4,0$, EtOH).

Referenční příklad 67

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyloktyl/-(S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 10, ale jako výchozích látek bylo užito 464 mg
chloridu 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyloktanové
kyseliny, připravené podle referenčního příkladu 66, a
terc.butylesteru kyseliny (S)- N^1 -benzyloxykarbonylpipera-
zinové. Bylo získáno 772 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$) ppm:

0,84 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,90 - 2,12 (14H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,60 (1H, dd, $J = 17,2$ a 4,0 Hz), 2,97
(1H, dd, $J = 17,2$ a 9,2 Hz), 3,13 (1H, m), 4,28 (1H, m),
4,61 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,27 (1H, dd, $J = 4,6$ a 4,0 Hz), 7,24 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2931 (m), 1736 (s), 1677 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 634$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 636.1935$

$(\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{N}_2({}^{35}\text{Ck})_2({}^{37}\text{Cl}))$, vypočteno: 636.1950

$[\alpha]_D^{26} = -6,9^\circ$ ($c = 2,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 68

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxooktal/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 11, ale jako výchozí látky bylo užito 765 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -1-oxo-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyloktyl/-(S)-piperazinové, připravené podle referenčního příkladu 67. Bylo získáno 495 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,83 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,96 - 2,12 (14H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 17,2$ a 3,6 Hz), 2,82
(1H, dd, $J = 17,2$ a 10,6 Hz), 3,08 (1H, m), 3,12 (1H, m),
4,25 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,20 (1H, d,
 $J = 12,2$ Hz), 5,27 (1H, dd, $J = 4,6$ a 4,0 Hz), 7,22 -
7,48 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3186 (w), 2931 (m), 1736 (s), 1678 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 505$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 505.2913$

$(C_{27}H_{41}O_7N_2)$, vypočteno: 505.2914

$/\alpha_D^{26} = -23,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 69

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-benzylaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 12, ale jako výchozí látky bylo užito 485 g terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové, připravené podle referenčního příkladu 68 a O-benzylhydroxylaminu. Bylo získáno 577 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,83 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,88 - 2,08 (15H, komplex),
1,42 (9H, s), 2,30 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,43 (1H, m),
4,24 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 4,88 (1H, d,
 $J = 11,6$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,20 (1H, d,
 $J = 12,2$ Hz), 5,25 (1H, široký t, $J = 4,0$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3251 (w), 2931 (m), 1735 (s), 1675 (s)

Hmotové spektrum $/M/^+ = 609$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M/^+ = 609.3395$

(C₃₄H₄₇O₇N₃), vypočteno: 609.3414

$\alpha_D^{26} = -37,8^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Referenční příklad 70

Terc.butylester kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-2-(R)-
-benzylaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito 565 mg
terc.butylesteru kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-2-(R)-
-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové ,
připravené podle referenčního příkladu 60. Bylo získáno
458 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,87 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,92 - 2,62 (16H, komplex),
2,82 - 3,29 (2H, komplex), 4,10 (1H, m), 4,71 - 5,40
(5H, komplex), 7,00 - 7,58 (10H, komplex), 8,02 (1H,
široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

3227 (m), 2930 (s), 1718 (s), 1672 (s), 1608 (s).

Hmotové spektrum /M - C₆H₅/⁺ 476

$\alpha_D^{26} = -17,3^\circ$ (c = 1,0, EtOH).

Referenční příklad 71

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxononyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 3, ale jako výchozí látky užito (4-(S)-isopropyl-2-oxazolidinonu (4,99 g) a nonanoylchloridu (7,16 g). Bylo získáno 10,12 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz),
0,92 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 - 1,45 (12H, komplex),
1,56 - 1,75 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, $J = 3,3$ a
7,3 Hz), 2,78 - 3,07 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd,
 $J = 9,2$ a 3,3 Hz), 4,26 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 4,44 (1H,
dt, $J = 7,9$ a 3,3 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2928 (m), 1785 (s), 1703 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 269$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 269.2001$

($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$), vypočteno: 269.1991

$[\alpha]_D^{26} = +67,4^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 72

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxo-nonyl/-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 4, ale jako výchozí látky bylo užito 10,09 g 4-(S)-isopropyl-3-(1-oxononyl)-2-oxazolidinonu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 71 a 30 ml terc.-butylbromacetátu. Bylo získáno 12,62 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,17 - 1,50 (11H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,60 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,43 (1H,
dd, $J = 16,5$ a 4,0 Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,9 Hz),
4,09 - 4,31 (3H, komplex), 4,43 (1H, dt, $J = 7,9$ a 4,0 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film, KBr pelety):
2925 (m), 1763 (s), 1731 (s), 1704(s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 384$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 384.2752$

($\text{C}_{12}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}$), vypočteno: 384.2750

Teplota tání: 49 až 51 °C (H_2O - MeOH)

$[\alpha]_D^{26} = +48,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 73

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyldekanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 63, ale jako výchozí látky bylo užito 12,44 g 4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxononyl)-2-oxazolidinonu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 72. Bylo získáno 10,88 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,14 - 1,33 (10H, komplex),
1,40 (9H, s), 1,49 (1H, m), 1,62 (1H, m), 2,36 (1H,
dd, $J = 16,5$ a 6,5 Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,3 Hz),

2,84 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 7,29 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2929 (s), 1736 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 363$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 363.2525$

($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_4$), vypočteno: 363.2535.

Referenční příklad 74

4-(R)-benzyloxykarbonyldekanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 7, ale jako výchozí látky bylo užito 10,50 g 3-(R)-terc.butylbenzyloxykarbonyldekanoátu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 73. Bylo získáno 8,29 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 1,38 (10H, komplex), 1,42 - 1,77 (2H, komplex), 2,48 (1H, dd, $J = 16,2$ a 4,6 Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,2 Hz), 2,88 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,25 - 7,42 (5H, komplex).

$[\alpha]_D^{26} = +3,0^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 75

2,2,2-trichlorethyl-3(R)-benzyloxykarbonyldekanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 8, ale jako výchozí látky bylo užito 8,26 g 3-(R)-benzyloxykarbonyldekanové kyseliny, připravené jak je popsáno v referenčním příkladu 74. Bylo získáno 11,44 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,10 - 1,39 (10H, komplex),
1,46 - 1,82 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J = 15,2$ a
4,0 Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 15,2$ a 9,2 Hz), 2,96 (1H, m),
4,65 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 12,2$ Hz),
5,10 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
7,25 - 7,45 (5H, komplex).

Hmotové spektrum $M^+ = 436$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 436.0992$

$(\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4(^{35}\text{Cl})_3)$, vypočteno: 436.0974

$[\alpha]_D^{26} = -0,69^\circ$ ($c = 4,1$, CHCl_3).

Referenční příklad 76

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylnonanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 9, ale jako výchozí látky bylo užito 11,39 g

2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyldekanoátu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 65. Bylo získáno 7,66 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,15 - 1,45 (10H, komplex),
1,50 - 1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J = 15,1$ a
3,4 Hz), 2,80 - 3,01 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, $J = 11,7$
Hz), 4,79 (1H, d, $J = 11,7$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2929 (s), 1759 (s), 1710 (s).

Hmotové spektrum $/M + H^+ = 347$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H^+ = 347.0604$

$(\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4(^{35}\text{Cl})_3)$, vypočteno: 347.0584

$/\alpha_D^{26} = +11,8^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 77

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylnonyl/- (S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 10, ale jako výchozí látky bylo užito 376 mg chloridu 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylnonanové kyseliny, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 76 a 349 mg terc.butyl-(S)- N^1 -benzyloxykarbonylpiperazin-karboxylátu. Bylo požadováno 542 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,95 - 1,68 (13H, komplex),
1,43 (9H, s), 1,73 - 2,16 (3H, komplex), 2,60 (1H, dd,
 $J = 17,2$ a $3,6$ Hz), 2,94 (1H, dd, $J = 17,2$ a $10,6$ Hz),
3,12 (1H, m), 3,43 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,61 (1H, d,
 $J = 12,0$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,14 (1H, d,
 $J = 12,5$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,27 (1H, t,
 $J = 4,3$ Hz), 7,24 - 7,41 (5H, komplex)...

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2930 (s), 1733 (s), 1678 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 648$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 648.2146$

$(\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}_2(^{35}\text{Cl})_3)$, vypočteno: 648.2136

$[\alpha]_D^{26} = -7,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3)

Referenční příklad 78

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 11, ale jako výchozí látky bylo užito 541 mg
terc.butyl- N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -1-oxo-2-(R)-(2,2,2-
-trichlorethoxykarbonyl)methylnonyl/-(S)-piperazinkarbo-
xylátu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkla-
du 77. Bylo získáno 304 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,86 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,91 - 2,11 (16H, komplex),

1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 17,2$ a $3,3$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 17,2$ a $10,6$ Hz), 3,06 (1H, m), 3,32 (1H, široký t, $J = 11,2$ Hz), 4,24 (1H, m), 5,13 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,27 (1H, široký t, $J = 4,0$ Hz), 7,23 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3184 (m), 2929 (s), 1733 (s), 1640 (s).

Hmotové spektrum $M^+ + H^+ = 519$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M + H^+ = 519.3064$

($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}_2$), vypočteno: 519.3070

Referenční příklad 79

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 12, ale jako výchozí látky bylo užito 300 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-karboxymethyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové, připravené jak je popsáno v referenčním příkladu 78. Bylo získáno 347 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) ppm:

0,86 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 0,90 - 2,08 (16H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,10 - 2,50 (2H, komplex), 3,20 (1H, m),
3,42 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J = 11,2$ Hz),
4,89 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 12,4$ Hz),
5,20 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J = 4,4$ a $3,4$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3252 (m), 2929 (s), 1735 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 624$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 624.3658$

$(\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{N}_3)$, vypočteno: 624.3648.

$/\alpha/\text{D}^{26} = -41,8^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 80

N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito 339 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové, připravené jak je popsáno v referenčním příkladu 79. Bylo získáno 249 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,89 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 0,92 - 2,07 (16H, komplex),
2,10 - 2,52 (2H, komplex), 2,88 - 3,22 (2H, komplex),
4,10 (1H, m), 4,68 - 5,33 (5H, komplex), 7,00 - 7,50
(10H, komplex), 12,30 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3220 (m), 2928 (s), 1713 (s), 1672 (s), 1601 (s)

Hmotové spektrum $/M - \text{NHOBn}/^+ = 445$

$[\alpha]_D^{26} = -23,1^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 81

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxododecyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 3, ale jako výchozí látky bylo užito 4-(S)-isopropyl-2-oxazolidinonu (5,39 g) a dodekanoylchloridu (9,46 g). Bylo získáno 11,3 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (3H, t, $J = 0,87$ ppm a 0,92 ppm překrývající se), 0,92 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,17 - 1,43 (16H, komplex), 1,53 - 1,78 (2H, komplex), 2,38 (1H, d, hep, $J = 3,3$ a 6,9 Hz), 2,77 - 3,07 (2H, komplex), 4,20 (1H, dd, $J = 8,6$ a 3,3 Hz), 4,26 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,44 (1H, dt, $J = 8,6$ a 3,3 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2925 (s), 1785 (s), 1704 (s).

Hmotové spektrum $/M + \text{H}/^+ = 312$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + \text{H}/^+ = 312.2532$

($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}$), vypočteno: 312.2539

$[\alpha]_D^{26} = +54,1^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 82

4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxo-
dodecyl/-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 4, ale jako výchozí látky bylo užito 11,27 g
4-(S)-isopropyl-3-(1-oxododecyl)-2-oxazolidinonu, připra-
veného v referenčním příkladu 81 a 30 ml terc.butylbromace-
tátu. Bylo získáno 14,10 g požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,11 - 1,51 (17H, komplex),
1,41 (9H, s), 1,61 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,42 (1H, dd,
 $J = 16,6$ a $4,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 16,6$ a $10,3$ Hz),
4,09 - 4,30 (3H, komplex), 4,43 (1H, dt, $J = 7,8$ a $3,7$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film KBr pelety) cm^{-1} :

2922 (s), 1764 (s), 1730 (s), 1700 (s).

Hmotové spektrum $/M + H - \text{tBu}/^+ = 369$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H - \text{tBu}/^+ = 369.2505$

($\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}$), vypočteno: 369.2515

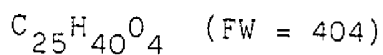
teplota tání: 42 až 43 $^{\circ}\text{C}$ ($\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$)

$/\alpha_D^{26} = +45,0^{\circ}$ ($c = 1,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 83

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyltridekanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 63, ale jako výchozí látky bylo užito 13,67 g 4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxododecyl/-2-oxazolidinonu, připraveného v referenčním příkladu 82. Bylo získáno 11,92 g požadované sloučeniny.



NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,15 - 1,71 (18H, komplex), 1,40 (9H, s), 2,36 (1H, dd, $J = 16,2$ a 5,3 Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,2$ a 9,2 Hz), 2,83 (1H, m), 5,09 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,27 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2927 (s), 1734 (s).

Hmotové spektrum $/M + H - t\text{Bu}/^+ = 348$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H - t\text{Bu}/^+ = 348.2318$

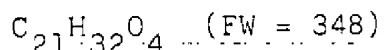
$(\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4)$, vypočteno: 348.2301

$[\alpha]_D^{26} = +0,76^\circ$ ($c = 5,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 84

3-(R)-benzyloxykarbonyltridekanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 7, ale jako výchozí látky bylo užito 11,62 g terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyltridekanoátu, připraveného v referenčním příkladu 83. Bylo získáno 0,41 g požadované sloučeniny.



NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,12 - 1,35 (16H, komplex),
1,40 - 1,75 (2H, komplex), 2,49 (1H, dd, $J = 16,1$ a
4,4 Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,1$ a 9,3 Hz), 2,88 (1H, m),
5,12 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 12,7$ Hz),
7,25 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2926 (s), 1737 (s), 1713 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 348$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 348.2308$

$(\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4)$, vypočteno: 348.2300

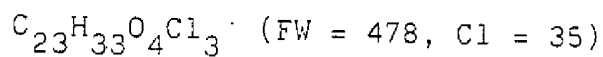
$[\alpha]_D^{26} = +2,8^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 85

2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyltridekanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 8, ale jako výchozí látky bylo užito 9,35 g 3-(R)-benzyloxykarbonyltridekanové kyseliny, připraveného v referenčním příkladu 84 a 11,0 ml trichlorethanolu.

Bylo získáno 10,86 g požadované sloučeniny.



NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,13 - 1,39 (16H, komplex),
1,48 - 1,79 (2H, komplex), 2,60 (1H, dd, $J = 15,1$ a $3,4$ Hz),
2,81 - 3,02 (2H, komplex), 4,65 (1H, d, $J = 12,0$ Hz),
4,72 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 12,4$ Hz),
5,18 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 7,28 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2926 (s), 1759 (s), 1737 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 478$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 478.1428$

$(\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{H}_4(^{35}\text{Cl})_3)$, vypočteno: 478.1445

$[\alpha]_D^{26} = -0,57^\circ$ ($c = 3,0$, CHCl_3).

Referenční příklad 86

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldodekanová
kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 9, ale jako výchozí látky bylo užito 10,78 g
2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyltridekanoátu,
připraveného v referenčním příkladu 65. Bylo získáno 7,01 g
požadované sloučeniny.

$C_{16}H_{27}O_4Cl_3$ (FW = 388, Cl = 35).

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,15 - 1,45 (16H, komplex),
1,50 - 1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, J = 15,2 a 3,2 Hz),
2,80 - 3,01 (2H, komplex), 4,72 (1H, d, J = 11,9 Hz),
4,79 (1H, d, J = 11,9 Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2927 (s), 1759 (s), 1710 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 389$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 389.1036$

$(C_{16}H_{28}O_4(^{35}Cl)_3)$, vypočteno: 389.1053

$/\alpha/D^{26} = +11,7^\circ$ (c = 1,0, EtOH).

Referenční příklad 87

Terc.butylester kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldodecyl/-(S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 10, ale jako výchozí látky bylo užito 329 mg
chloridu 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldodeka-
nové kyseliny, připraveného v referenčním příkladu 66, a
terc.butyl-(S)-N¹-benzyloxykarbonylpiperazinkarboxylátu.
Bylo získáno 492 mg požadované sloučeniny.

C₃₃H₄₉O₇N₂Cl₃ (FW = 690, Cl = 35)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,88 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,94 - 1,39 (18H, komplex),
1,43 (9H, s), 1,49 - 1,71 (2H, komplex), 1,78 - 2,13
(2H, komplex), 2,60 (1H, dd, J = 17,5 a 3,6 Hz),
2,94 (1H, dd, J = 17,5 Hz a 10,9 Hz), 3,14 (1H, m),
3,43 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 11,9 Hz),
4,77 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,14 (1H, d, J = 11,9 Hz),
5,21 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,27 (1H, t, J = 4,0 Hz),
7,23 - 7,41 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

2927 (s), 1740 (s), 1677 (s).

Hmotové spektrum /M/⁺ = 690

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

/M/⁺ = 690.2598

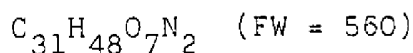
(C₃₃H₄₉O₇N₂(³⁵Cl)₃), vypočteno: 690.2606

/alfa/_D²⁶ = -7,0° (c = 2,0, CHCl₃).

Referenční příklad 88

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-karbonylmethyl-1-oxododecyl/- (S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenč-
ním příkladu 11. ale jako výchozí látky bylo užito 489 mg
terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-
-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyldodecyl/- (S)-
-piperazinové, připravené v referenčním příkladu 87. Bylo
získáno 407 mg požadované sloučeniny:



NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,94 - 2,11 (22H, komplex),
1,43 (9H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 17,5$ a 3,6 Hz),
2,82 (1H, dd, $J = 17,5$ Hz a 10,9 Hz), 3,07 (1H, m),
3,31 (1H, široký t, $J = 10,1$ Hz), 4,25 (1H, m), 5,13
(1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,27
(1H, dd, $J = 5,3$ a 3,3 Hz), 7,23 - 7,40 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3185 (w), 2927 (s), 1736 (s), 1678 (s).

Hmotové spektrum $/M - tBuO/^+ = 487$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M - tBuO/^+ = 487.2820$

($C_{27}H_{39}O_6N_2$), vypočteno: 487.2808

$/\alpha_D^{26} = -20,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 89

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-
-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaneho v referenč-
ním příkladu 12, ale jako výchozí látky bylo užito terc.-
butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-karboxy-
methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové (403 mg), připravené
v reakčním příkladu 88, a O-benzylhydroxylaminu. Bylo zís-
káno 463 mg požadované sloučeniny.

$C_{38}H_{55}O_7N_3$ (FW = 665)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$) ppm:

0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,94 - 2,45 (24H, komplex),
1,42 (9H, s), 3,21 (1H, m), 3,46 (1H, m), 4,23 (1H, m),
4,82 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 11,2$ Hz),
5,13 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,24 (1H, m), 7,20 - 7,49 (10H, komplex), 8,41 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3252 (w), 2927 (s), 1733 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 666$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 666.4136$

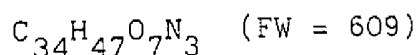
$(C_{36}H_{56}O_7N_3)$, vypočteno: 666.4118

$/\alpha_D^{26} = -36,2^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 90

N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito 457 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové, připraveného v referenčním příkladu 89. Bylo získáno 370 mg požadované sloučeniny:



NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,88 (3H, t), 0,96 - 1,38 (16H, komplex), 1,38 - 1,69 (3H, komplex), 1,82 - 2,06 (2H, komplex), 2,21 - 2,59 (2H, komplex), 2,90 - 3,18 (3H, komplex), 4,11 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz), 4,85 (1H, široký s), 4,89 - 5,08 (3H, komplex), 5,17 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 7,02 - 7,51 (11H, komplex), 12,32 (1H, s).

IR-absorpční spektrum (kapalný KBr pelety):

3231 (w), 2926 (s), 1710 (s), 1672 (s), 1604 (s).

$[\alpha]_D^{26} = -28,1^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 91

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxo-4-fenylbutyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 3, ale jako výchozí látky bylo užito 6,88 g 4-(S)-isopropyl-2-oxazolidinonu a 4-fenylbutyrylchloridu (6,88 g). Bylo získáno 10,23 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

$C_{16}H_{21}O_3N$ (FW = 275)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,86 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,85 - 2,21 (2H, komplex), 2,36 (1H, d, hep, $J = 6,6$ Hz
a 4,0 Hz), 2,69 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,91 (1H, dt,
 $J = 17,2$ a 7,3 Hz), 3,02 (1H, dt, $J = 17,2$ a 7,3 Hz),
4,18 (1H, dd, $J = 8,6$ a 4,0 Hz), 4,24 (1H, t, $J = 8,6$ Hz),
4,41 (1H, dt, $J = 8,6$ a 4,0 Hz), 7,12 - 7,36 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2964 (m), 1781 (s), 1701 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 275$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:
 $M^+ = 275.1507$

$(C_{16}H_{21}O_3N)$, vypočteno: 275.1522

$[\alpha]_D^{26} = +60,6^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 92

4-(S)-isopropyl-3-(1-oxo-4-fenylbutyl)-2-oxazolidinon

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 4, ale jako výchozí látky bylo užito 4-(S)-isopropyl-3-(1-oxo-4-fenylbutyl)-2-oxazolidinonu (8,83 g), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 91, a 25,0 ml terc.butylbromacetátu. Bylo získáno 7,35 g požadované sloučeniny.

$C_{22}H_{31}NO_5$ (FW = 389)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,89 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 6,9$ Hz),
1,42 (9H, s), 1,78 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,35 (1H, m),
2,47 (1H, dd, $J = 16,5$ a 4,6 Hz), 2,57 - 2,74 (2H, komplex),
2,81 (1H, dd, $J = 16,5$ a 9,9 Hz), 4,08 - 4,37 (4H, komplex),
7,11 - 7,32 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (KBr peleta)

2978 (w), 1767 (s), 1730 (s), 1691 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 389$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 389.2208$

($C_{22}H_{31}O_5N$), vypočteno: 389.2202

Teplota tání: 64 - 66 °C (H_2O - MeOH)

$[\alpha]_D^{26} = +51,6^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 93

Terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-fenylpentanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 63; ale jako výchozí látky bylo užito 5,11 g 4-(S)-isopropyl-3-/2-(R)-terc.butoxykarbonylmethyl-1-oxo-4-fenylbutyl)-2-oxazolidinonu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 92. Bylo získáno 4,45 g požadované sloučeniny.

$C_{23}H_{28}O_4$ (FW = 368)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

1,40 (9H, s), 1,83 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 16,5$ a $3,3$ Hz), 2,52 - 2,64 (2H, komplex), 2,69 (1H, dd; $J = 16,5$ a $8,6$ Hz), 2,89 (1H, m), 5,11 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 7,06 - 7,44 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2978 (m), 1731 (s), 1604 (w).

Hmotové spektrum $M^+ = 368$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 368.1997$

($C_{23}H_{28}O_4$), vypočteno: 368.1988

$[\alpha]_D^{26} = +13,0^\circ$ ($c = 4,2$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 94

3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-fenylpentanová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 7, ale jako výchozí látky bylo užito 4,40 g terc.butyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-fenylpentanoátu, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 93. Bylo získáno 3,17 g požadované sloučeniny.

$C_{19}H_{20}O_4$ (FW = 312)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

1,77 - 2,10 (2H, komplex), 2,53 (1H, dd, $J = 15,5$ a $3,6$ Hz),

2,55 - 2,70 (2H, komplex), 2,83 (1H, dd, $J = 15,5$ a $9,2$ Hz);
2,92 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 5,18 (1H, d, $J =$
 $= 12,5$ Hz), 7,06 - 7,42 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3031 (m), 1736 (s), 1710 (s), 1604 (w).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 313$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 313.1462$

($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$), vypočteno: 313.1440

$/\alpha/_{\text{dD}}^{26} = +16,0^\circ$ ($c = 1,4$, EtOH).

Referenční příklad-95

2,2,2-trichlorethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-fenylpentanoát

Bylo postupováno podle postupu popsaneho v referenčním příkladu 8, ale jako výchozí látky bylo užito 3,13 g 3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-fenylpentanové kyseliny, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 94. Bylo získáno 4,07 g požadované sloučeniny.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Cl}_3$ (FW = 442, Cl = 35)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

1,80 - 2,12 (2H, komplex), 2,51 - 2,83 (3H, komplex),
2,88 - 3,09 (2H, komplex), 4,66 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
4,71 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 12,5$ Hz),
5,19 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,04 - 7,45 (10H, komplex),

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2958 (w), 2947 (w), 1754 (s), 1733 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 442$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$M^+ = 442.0498$

$(C_{21}H_{21}O_4(^{35}Cl)_3)$, vypočteno: 442.0505

$\alpha_D^{26} = +9,8^\circ$ ($c = 3,1$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 96

2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-fenylmásečná kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 9, ale jako výchozí látky bylo užito 2,2,2-trichlor-ethyl-3-(R)-benzyloxykarbonyl-5-fenylpentanoátu (4,01 g), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 95. Bylo získáno 2,54 g požadované sloučeniny.

$C_{14}H_{15}O_4Cl_3$ (FW = 352, Cl = 35)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

1,92 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,56 - 2,80 (3H, komplex),
2,83 - 3,08 (2H, komplex), 4,72 (1H, d. $J = 12,2$ Hz),
4,78 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 7,11 - 7,38 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film, KBr peleta) cm^{-1} :

3221 (m), 2951 (m), 1754 (s), 1731 (s), 1694 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 352$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností $M^+ = 352.0013$

$(C_{14}H_{15}O_4(^{35}Cl)_3)$, vypočteno: 352.0035

2-(S)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptanové kyseliny, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 102 a terc.butylchloridu kyseliny (S)-N¹-benzyloxykarbonylpiperazinové (420 mg). Bylo získáno 675 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) ppm:

0,85 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,97 - 2,14 (12H, komplex), 1,43 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 17,5 a 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,5 a 9,9 Hz), 2,97 (1H, m), 3,28 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,85 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,10 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,29 (1H, široký d, J = 4,3 Hz), 7,22 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

2931 (m), 1735 (s), 1677 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

/M/⁺ = 620.1833

(C₂₈H₃₉N₂O₇³⁵Cl₃), vypočteno: 620.1823.

Referenční příklad 104

Terc.butylester kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-2-(S)-karboxymethyl-1-oxo-heptyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 11, ale jako výchozí látky bylo užito terc.butylesteru kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-1-oxo-2-(S)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptyl/-(S)-piperazinové (670 mg), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 103. Bylo získáno 489 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

0,84 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,94 - 2,17 (12H, komplex),

Teplota tání: 59 až 61 °C (H₂O-MeOH)

$[\alpha]_D^{26} = +21,1^\circ$ (c = 1,7, EtOH).

Referenční příklad 97

Terc.butylester kyseliny N¹-benzyloxykarbonyl-N²-/1-oxo-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 10, ale jako výchozí látky bylo použito 2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-fenylmásečné kyseliny (353 mg), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 96 a terc.butylesteru kyseliny (S-(N¹-benzyloxykarbonylpiperazinové (8 mg). Bylo získáno 492 mg požadované sloučeniny.

C₃₁H₃₇O₇Cl₃ (FW = 654)

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃), ppm:

1,42 (9H, s), 1,47 - 2,19 (6H, komplex), 2,31 - 2,60 (2H, komplex), 2,65 (1H, dd, J = 17,2 a 4,0 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,2 a 10,6 Hz), 3,22 (1H, m), 3,38 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,16 (2H, s), 5,27 (1H, m), 7,05 - 7,42 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

2955 (m), 1735 (s), 1676 (s).

Hmotové spektrum /M + H/⁺ = 655

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

/M + H/⁺ = 655.1721

$(C_{31}H_{38}O_7N_2(^{35}Cl)_3)$; vypočteno: 655.1745

$[\alpha]_D^{26} = -16,4^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$).

Referenční příklad 98

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-karboxymethyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 11, ale jako výchozí látky bylo užito terc.butyl- N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -1-oxo-2-(R)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinkarboxylátu (330 mg), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladu 97. Bylo získáno 231 mg požadované sloučeniny.

$C_{29}H_{36}O_7N_2$ ($F = 524$)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

1,42 (9H, s), 1,43 - 2,19 (6H, komplex), 2,27 - 2,73 (2H, komplex), 2,52 (1H, dd, $J = 17,2$ a $3,6$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 17,2$ a $10,6$ Hz), 3,02 - 3,47 (2H, komplex), 4,20 (1H, m), 5,15 (2H, s), 5,26 (1H, široké dd, $J = 4,6$ a $3,3$ Hz), 6,79 - 7,41 (10H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

2977 (m), 1733 (s), 1676 (s).

Hmotové spektrum $M^+ = 524$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$M + H^+ = 525.2593$

$(C_{29}H_{37}O_7N_2)$, vypočteno: 525.2601

$[\alpha]_D^{26} = -29,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Referenční příklad 99

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-
-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaneho v referenč-
ním příkladu 12, ale jako výchozí látky bylo užito terc.-
butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-karboxy-
methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové (228 mg, připra-
veného) jak je popsáno v referenčním příkladě 98. Bylo získáno
260 mg požadované sloučeniny.

$C_{36}H_{43}O_7N_3$ (FW = 629)

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$) ppm:

1,30 - 2,78 (10H, komplex), 1,42 (9H, s), 3,14 - 3,54
(2H, komplex), 4,24 (1H, m), 4,83 (1H, d, $J = 11,7$ Hz),
4,88 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,15 (2H, s), 5,26 (1H, m),
7,05 - 7,48 (16H, komplex), 8,15 (1H, m).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3252 (w), 2977 (m), 1732 (s), 1672 (s).

Hmotové spektrum $/M + H/^+ = 630$.

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

$/M + H/^+ = 630.3162$

($C_{36}H_{44}O_7N_3$), vypočteno: 630.3179.

Referenční příklad 100

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-
-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito 260 mg terc.-butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 99. Bylo získáno 230 mg požadované sloučeniny, obsahující malé množství nečistot. Bylo ji však možno použít v další reakci (příklad 20) bez dalšího čištění.

Referenční příklad 101

N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)-
methyl-4-methyl-1-oxopentyl/-(S)-piperazinová kyselina

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito 401 mg terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -2-(R)-benzyloxyaminokarbonyl)methyl-4-methyl-1-oxopentyl/-(S)-piperazinové, připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 46. Bylo získáno 375 mg požadované sloučeniny, obsahující malé množství nečistot. Bylo ji však možno použít v dalších reakcích (příklad 32 a 36) bez dalšího čištění.

Referenční příklad 102

Kyselina 2-(S)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptanová

Požadovaná sloučenina byla syntetizována podle postupu syntézy (referenční příklady 3, 4, 5, 6, 7, 8 a 9) příslušných sloučenin a R-konfigurací za použití 4-(R)-isopropyl-2-oxazolidonu a heptanoylchloridu jako výchozích látek.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3) ppm:

0,89 (3H, t, $J = 6,5$ Hz), 1,18 - 1,47 (6H, komplex),
1,47 - 1,82 (2H, komplex), 2,61 (1H, dd, $J = 15,2$ a $2,9$ Hz),
2,88 (1H, dd, $J = 12,5$ a $9,3$ Hz), 2,94 (1H, m), 4,72 (1H,
d, $J = 12,0$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 12,0$ Hz).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

1758 (s), 1709 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$/M + H/^+ = 319.0261$

$(\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_3)$, vypočteno: 319.0271

$/\alpha_D^{26} = -11,2$ ($c = 3,96$).

Referenční příklad 103

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-
-2-(S)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methylheptyl/- (S)-
-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 10, ale jako výchozí látka bylo užito 413 mg chloridu

1,42 (9H, s), 2,37 (1H, m), 2,80 - 3,09 (2H, komplex), 3,18 (1H, m),
4,39 (1H, m), 5,00 - 5,36 (3H, komplex), 7,18 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3190 (w), 2932 (s), 1735 (s), 1679 (s)

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$/M + H - H_2O/^+ = 437.2672$

$(C_{26}H_{37}N_2O_6)$, vypočteno: 473.2652

Referenční příklad 105

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(S)-(benzyloxyamino-
karbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním
příkladu 12, ale jako výchozí látky bylo užito terc.butyles-
teru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(S)-karboxymethyl-
-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové (489 mg), připraveného jak
je popsáno v referenčním příkladě 104. Byla získána požadova-
ná sloučenina 432 mg.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl_3), ppm:

0,87 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 0,93 - 2,38 (14H, komplex),
1,42 (9H, s), 2,81 - 3,32 (2H, komplex), 4,32 (1H, m),
4,75 - 4,95 (2H, komplex), 5,10 (1H, d, $J = 11,9$ Hz),
5,20 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,27 (1H, m), 7,22 - 7,46
(10H, komplex).

IR-spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3252 (m), 2931 (s), 1735 (s), 1675 (s)

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$$/M + H/^+ = 596.3327.$$

($C_{33}H_{46}N_3O_7$), vypočteno: 596.3335

$$/alpha/_D^{26} = +37,1^{\circ} \quad (c = 1,00, EtOH).$$

Referenční příklad 106

N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(S)-(benzyloxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové kyseliny

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 13, ale jako výchozí látky bylo užito terc.butylesteru kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(S)-(benzyloxykarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové (377 mg), připraveného jak je popsáno v referenčním příkladě 105. Bylo získáno 301 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,83 (3H, t, $J = 5,8$ Hz), 0,97 - 2,20 (15H, komplex),
3,14 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,70 - 4,95 (2H, široký s),
5,02 - 5,33 (3H, komplex), 7,18 - 7,48 (10H, komplex),

IR-absorpční spektrum (kapalný film), cm^{-1} :

3230 (w), 2940 (m), 1720 (s), 1655 (s).

$$/alpha/_D^{26} = + 21,4^{\circ} \quad (c = 1,0, EtOH).$$

Referenční příklad 107

Terc.butylester kyseliny N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/1-oxo-2-
-(S)-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-methylpentyl/-
-(S)-piperazinové

Bylo postupováno podle postupu popsaného v referenčním příkladu 10, ale jako výchozí látky bylo užito 405 mg 2-(R)--(2,2,2-trichlorethoxykarbonyl)methyl-4-methylpentanové kyseliny, připravené jak je popsáno v referenčním příkladě 44 a terc.butylester kyseliny (S)-N¹-benzyloxykarbonylpiperazinové (421 mg). Bylo získáno 632 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, CDCl₃) ppm:

0,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz),
1,10 - 1,71 (4H, komplex), 1,43 (9H, s), 1,73 - 2,15
(3H, komplex); 2,62 (1H, dd, J = 17,2 a 3,8 Hz), 2,91
(1H, dd, J = 17,2 a 10,9 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 10,5 a
7,7 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 12,2 a 9,7 Hz), 4,28 (1H, m),
4,61 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,77 (1H, d, J = 12,5 Hz),
5,14 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,5 Hz),
5,26 (1H, t, J = 4,3 Hz), 7,27 - 7,42 (5H, komplex).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm⁻¹:

2960 (m), 1735 (s), 1675 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$M^+ = 606.1664$

(C₂₇H₃₇N₂O₇³⁵Cl₃), vypočteno: 606.1667

$\alpha_D^{26} = -4,3^\circ$ (c = 1,00, CHCl₃).

Referenční příklad 108

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid N²-/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl-(S)-piperazinové kyseliny

Podle postupu popsaného v referenčním příkladu 1 byla katalytickou redukcí odstraněna ochranná skupina N¹-benzyl-

oxykarbonyl- N^2 -(4S,5S)-5-methyl-1-oxoheptan-4-ylamidu /2-(R)-
-(benzyloxykarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové ky-
seliny (64 mg), připraveného v referenčním příkladu 17. Pro-
dukt byl čištěn chromatografií v reverzní fázi na tenké vrst-
vě silikagelu (rozměr 20 x 20 cm, tloušťka 0,5 mm) za použití
vody a methanolu v poměru 4 : 6, jako vyvíjejícího rozpouš-
tědla a methanolu jako elučního činidla. Po rekrystalizaci
ze směsi hexanu a ethylacetátu bylo získáno 35 mg požadované
sloučeniny s teplotou tání 69 až 72 °C.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,85 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 0,87 (3H, t, $J = 6,1$ Hz), 0,92
(3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,00 - 2,00 (15H, komplex), 1,09 (3H,
t, $J = 7,3$ Hz), 2,31 (1H, dd, $J = 12,0$ a 4,4 Hz), 2,49 (1H,
široký t, $J = 12,0$ Hz), 2,55 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,83 (1H,
m), 3,01 (1H, široký d, $J = 12,8$ Hz), 3,95 (1H, m), 4,64
(1H, dd, $J = 8,5$ a 4,9 Hz), 4,75 (1H, široký d, $J = 12,8$ Hz),
5,31 (1H, široký s), 7,38 (1H, široký s),

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3303 (m), 1714 (m), 1667 (s), 1626 (s),

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$/M + 2H - H_2O/^{+} = 424.3072$

$(C_{22}H_{40}N_4O_4)$, vypočteno: 424.3055

$/\alpha_D^{26} = -30,7^{\circ}$ ($c = 1,01$, EtOH).

Referenční příklad 109

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid N^2 -/2-(R)-(hydroxy-
aminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl-(S)-piperazinové kyseliny

Podle postupu popsaného v referenčním příkladu 1 byla katalytickou redukcí odstraněna ochranná skupina N^1 -benzyl-oxykarbonyl- N^2 (4S,5S)-3-methyl-3-oxoheptan-4-ylamidu /2-(R)-(benzyloxykarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazino-vé kyseliny (37 mg), připraveného v referenčním příkladu 20. Produkt byl čištěn chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (rozměr 20 x 20 cm, tloušťka 0,5 mm) za použití chloroformu a methanolu v poměru 15 : 1, jako vyvíjejícího rozpouštědla a směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla. Bylo získáno 19 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,77 - 0,93 (6H, komplex), 0,97 (3H, d, $J = 6,6$ Hz),
1,06 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,15 - 2,63 (17H, komplex),
2,52 (2H, q), 2,70 - 3,19 (12H? komplex), 3,95 (1H, m),
~~4,47 - 4,73 (2H, komplex), 5,25 (1H, s), 6,81 (1H, d,
 $J = 8,6$ Hz), 7,70 - 8,80 (1H, široký s), 9,54 (1H,
široký s).~~

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3274 (m), 2933 (s), 1718 (m), 1665 (s), 1628 (s),

Hmotové spektrum m/z $/M^+ = 440$

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$/M - H_3NO^+ = 407.2791$

($C_{22}H_{37}N_3O_4$), vypočteno: 407.2784

$/\alpha_D^{26} = +2,7^\circ$ ($c = 0,99$, EtOH).

Referenční příklad 110

(4S,5S)-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl-(R)-piperazinové kyseliny

Podle postupu popsaného v referenčním příkladu 1 byla katalytickou redukcí odstraněna ochranná skupina (4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamidu N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-(benzyloxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl-(R)-piperazinové kyseliny (67 mg), připraveného v referenčním příkladu 31. Produkt byl čištěn chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (rpzměr 20 x 20 cm, tloušťka 0,5 mm) za dvojího použití chloroformu a methanolu v poměru 20 : 1 jako vyvíječícího rozpouštědla a směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla. Byla získána požadovaná sloučenina (41 mg).

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_3$), ppm:

0,80 - 0,92 (6H, komplex), 0,95 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,06 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,10 - 2,87 (15H, komplex), 2,59 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,79 (1H, široký d, $J = 13,9$ Hz), 4,02 (1H, m), 4,35 (1H, široký d, $J = 12,5$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J = 8,2, 5,6$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 17,9$ Hz), 9,43 (1H, široký s),

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3270 (s), 2933 (s), 1716 (s), 1650 (s), 1630 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$M^+ = 440.3032$

($C_{22}H_{40}N_4O_5$), vypočteno: 440.3299

$[\alpha]_D^{26} = +47,2^\circ$ ($c = 1,00$, EtOH).

Referenční příklad 111

(4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamid N^2 -/2-(R)-(2-hydroxy-amino-2-oxoethyl)-1-oxoheptyl-(R)-piperazinové kyseliny

Podle postupu popsaného v referenčním příkladu 1 byla katalytickou redukcí odstraněna ochranná skupina (4S,5S)-5-methyl-3-oxoheptan-4-ylamidu N^1 -benzyloxykarbonyl- N^2 -/2-(R)-(2-benzyloxyamino-2-oxoethyl)-1-oxoheptyl-(R)-piperazinové kyseliny (54 mg), připraveného v referenčním příkladu-32. Produkt byl čištěn chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (rozměr 20 x 20 cm, tloušťka 0,5 mm) za trojího použití chloroformu a methanolu v poměru 25 : 1 jako vyvíjejícího rozpouštědla a směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla. Bylo získáno 29 mg požadované sloučeniny.

NMR-spektrum (270 MHz, $CDCl_2$), ppm:

0,78 - 0,99 (9H, komplex), 1,03 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,11 - 1,84 (13H, komplex), 2,18 (1H, m), 2,30- 2,88 (6H, komplex), 3,10 (1H, široký d, $J = 13,9$ Hz), 3,82 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 4,19 (1H, m), 4,64 (1H, dd, $J = 8,6$ a 7,9 Hz), 5,23 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,18 (1H, široký d, $J = 8,6$ Hz), 7,79 (1H, široký s), 8,84 (1H, široký s).

IR-absorpční spektrum (kapalný film) cm^{-1} :

3275 (m), 2945 (m), 1715 (m), 1655 (s), 1635 (s).

Hmotové spektrum s vysokou rozlišovací schopností

$/M^+ = 440.2991$.

($C_{22}H_{40}N_4O_5$). vypočteno: 440.2998.

$/\alpha_D^{26} = +76,4^\circ$ ($c = 0,28$, EtOH).

Příklad přípravy 1

Tvrdé kapsle

100 mg práškové sloučeniny z příkladu 3, 150 mg laktosy, 50 mg celulosy a 6 mg magnesiumstearátu bylo smícháno a naplněno do standardních tvrdých želatinových kapslí. Uzavřené kapsle byly omyty a sušeny.

Příklad přípravy 2

Tablety

100 mg práškové sloučeniny z příkladu 5, 0,2 mg koloidního oxidu křemičitého, 5 mg magnesiumstearátu, 275 mg jemné krystalické celulosy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktosy bylo smícháno a slisováno do příslušného rozměru a hmotnosti obvyklým způsobem. Bylo-li požadováno, byly tablety povlékány.

Příklad přípravy 3

Injekční forma

Sloučenina z příkladu 21 (1,5 % objemových) byla vmíchána do propylenglykolu (10 % objemových) a směs byla rozpuštěna ve vodě do konstantního objemu pro injekce a sterilizována.

Příklad přípravy 4

Suspenze

100 mg práškové sloučeniny z příkladu 34, 100 mg sodné soli karboxymethylcelulosity, 5 mg benzoátu sodného, 1,0 g sorbitolu (japonský lékopis) a 0,025 ml vanilínu bylo suspendováno v 5 ml vhodného prostředí.

Zastupuje:

Škorpilová
Dr. IDENA ŠKORPILOVÁ

znamená skupinu vzorce $-OR^3$, ve kterém R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, $-NR^4R^5$,
kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
 $-NHCH(R^6)COR^7$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a R^7 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, $-NHCH(R^6)COOR^8$, kde R^6 má svrchu uvedený význam a R^8 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$, kde R^6 má svrchu uvedený význam a R^9 a R^{10} jsou

stejně nebo různé a každý znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, - nebo NR^9R^{10} spolu znamená heterocyklickou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 3 až 16 atomů uhlíku nebo aralkylovou skupinu obsahující popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

s výjimkou sloučenin, v nichž R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{NHCH}(\text{R}^{6a})\text{COR}^{7a}$, v níž kombinace R^{6a} a R^{7a} je tvořena isobutylovou a methylovou skupinou nebo ethylovou a sek.butylovou skupinou a R^2 znamená pentylovou skupinu.

2. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

R^1 znamená skupinu obecného vzorce
 $-\text{OR}^3$, v níž R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 $-\text{NR}^4\text{R}^5$, v níž R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,
 $-\text{NHCH}(\text{R}^6)\text{COR}^7$, v níž R^6 je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a R^7 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo
 $-\text{NHCH}(\text{R}^6)\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, v níž R^6 má svrchu uvedený význam a R^9 a R^{10} , stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo NR^9R^{10} společně tvoří heterocyklický kruh a

R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 3 až 16 atomech uhlíku nebo aralkyl, tvořený případně substituovaným feny-

lovým zbytkem a alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.

3. Deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v nichž

R^1 znamená skupinu obecného vzorce
-OR³, v níž R³ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
-NR⁴R⁵, v níž R⁴ a R⁵, stejné nebo různé znamenají atomy vodíku nebo alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo
-NHCH(R⁶)COR⁷, v níž R⁶ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a R⁷ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 3 až 16 atomech uhlíku nebo aralkyl, tvořený případně substituovanou fenylovou skupinou a alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v nichž

R^1 znamená skupinu obecného vzorce -NR⁴R⁵, v níž R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^2 znamená alkyl o 3 až 16 atomech uhlíku nebo aralkyl, tvořený případně substituovaným fenylovým zbytkem a alkylovou skupinou o 1 nebo 2 atomech uhlíku.

5. Deriváty obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v nichž

R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-NR^4R^5$, v němž R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

R^2 znamená alkyl o 6 až 10 atomech uhlíku.

6. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinová kyselina jako N-methylamid.

7. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové.

8. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové.

9. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové.

10. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové.

11. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N-methylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové.

12. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové.

13. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,
N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové.

14. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,
N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové.

15. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,
N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové.

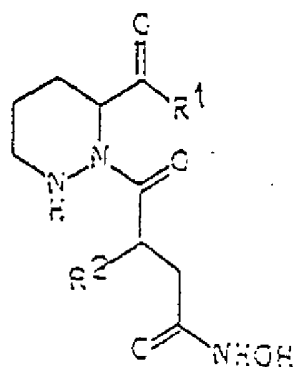
16. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,
N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové.

17. Derivát obecného vzorce I podle nároku 1,
N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-
-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové.

18. Farmaceutický prostředek pro inhibici angiogenese,
zhoubného bujení nebo metastáz zhoubných nádorů, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinnou dávku derivátu
piperazinkarboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároku
1 až 17 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo nosné prostředí.

19. Použití derivátů piperazinkarboxylových kyselin
obecného vzorce I podle nároků 1 až 17 pro výrobu farmaceu-
tického prostředku, určeného pro léčení nebo profylaxi zhoub-
ných nádorů u savců.

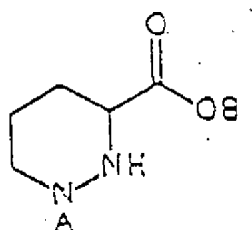
20. Způsob výroby derivátů piperazinkarboxylových
kyselin obecného vzorce I podle nároku 1,



(I)

kde R^1 a R^2 mají význam, uvedený v nároku 1, s výjimkou sloučenin, v nichž R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-NHCH(R^{6a})COR^{7a}$, v němž kombinace symbolů R^{6a} a R^{7a} je isobutyl a methyl nebo ethyl a sek.butyl a R^2 znamená pentyl, vyznačující se tím, že se

a) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce

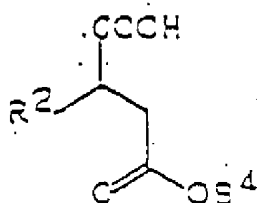


kde

A znamená ochrannou skupinu na aminoskupině a

B^1 znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině,

se sloučeninou obecného vzorce

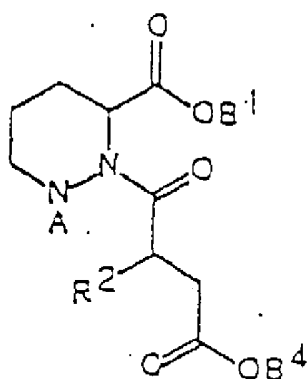


kde

R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 3 až 16 atomech uhlíku nebo aralkyl, tvořený případně substituovaným fenyllovým zbytkem a alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku a

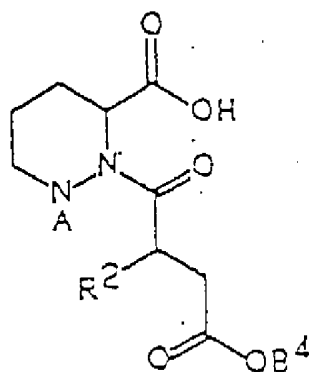
B^4 znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, v inertním rozpouštědle v přítomnosti kondenzačního činidla,

b) odštěpí se ochranná skupina B^1 ve svrchu uvedeném významu z produktu obecného vzorce



kde A, R^2 a B^4 mají svrchu uvedený význam,

c) sloučenina obecného vzorce



kde A, R^2 a B^4 mají svrchu uvedený význam,
s alkoholem obecného vzorce



kde R^1 znamená skupinu obecného vzorce

$-OR^3$, v níž R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

$-NR^4R^5$, v níž R^4 a R^5 , stejné nebo různé znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

$-NHCH(R^6)COR^7$, v níž R^6 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a R^7 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

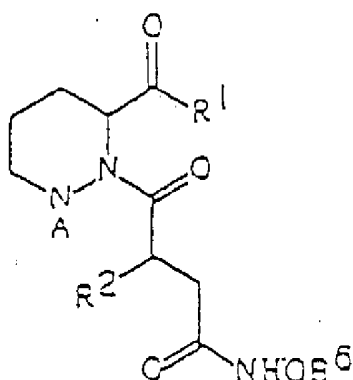
$-NHCH(R^6)COOR^8$, v níž R^6 má svrchu uvedený význam a R^8 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

$-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$, v níž R^6 má svrchu uvedený význam a R^9 a R^{10} , stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo NR^9R^{10} společně tvoří heterocyklickou skupinu,

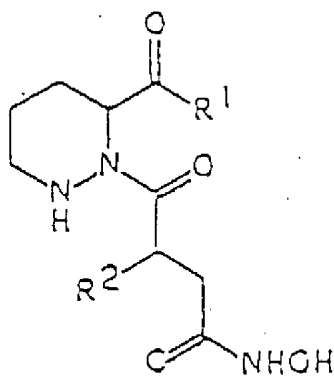
nebo s aminem obecného vzorce R^1H , v němž R^1 má svrchu uvedený význam,

d) z produktu se odstraní ochranná skupina B^4 ve svrchu uvedeném významu,

- e) produkt se uvede do reakce s hydroxylaminem B^6ONH_2 , v němž B^6 znamená ochrannou skupinu na hydroxylové skupině a
- f) odstraní se ochranné skupiny A ve svrchu uvedeném významu a B^6 ve svrchu uvedeném významu z produktu obecného vzorce



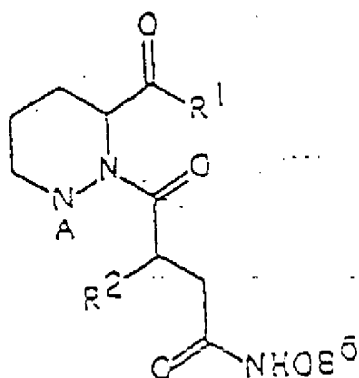
21. Způsob výroby derivátu piperazinkarboxylových kyselin obecného vzorce I podle nároku 1



kde R^1 a R^2 mají význam, uvedený v nároku 1,

s výjimkou sloučenin, v nichž R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-NHCH(R^{6a})COR^{7a}$, v níž kombinace skupin R^{6a} a R^{7a} je isobutyl a methyl nebo ethyl a sek.butyl a R^2 znamená

pentylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odstraní ochranná skupina A na aminoskupině a B⁶ na hydroxylové skupině ve sloučenině obecného vzorce



kde A, R² a B⁴ mají svrchu uvedený význam,
s alkoholem obecného vzorce



kde R¹ znamená skupinu obecného vzorce

-OR³, v níž R³ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

-NR⁴R⁵, v níž R⁴ a R⁵, stejné nebo různé znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

-NHCH(R⁶)COR⁷, v níž R⁶ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a R⁷ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

-NHCH(R⁶)COOR⁸, v níž R⁶ má svrchu uvedený význam a R⁸ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

-NHCH(R⁶)CONR⁹R¹⁰, v níž R⁶ má svrchu uvedený význam a R⁹ a R¹⁰, stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo NR⁹R¹⁰ společně tvoří heterocyklickou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 3 až 16 atomech uhlíku nebo aralkyl, tvořený případně substituovanou fenyllovou skupinou a alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.

22. Deriváty piperazinkarboxylových kyselin obecného vzorce I, připravené způsobem podle nároků 20 nebo 21, ze skupiny

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové,

N-methylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxoheptyl/-(S)-piperazinové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxooktyl/-(S)-piperazinové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-methyl-1-oxononyl/-(S)-piperazinové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxodecyl/-(S)-piperazinové,

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxododecyl/-(S)-piperazinové a

N,N-dimethylamid kyseliny N^2 -/2-(R)-(hydroxyaminokarbonyl)-
methyl-1-oxo-4-fenylbutyl/-(S)-piperazinová.

Zastupuje:

Zdenka Koreňová
Dr. ZDENKA KOREŇOVÁ