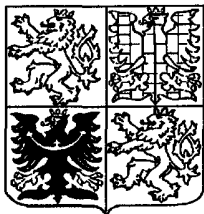


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 07.10.94
(32) 07.10.93, 07.10.93, 02.02.94
(31) 93/133543, 93/133696, 94/190764
(33) US, US, US
(40) 11.09.96

(21) 1004-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 217/26

C 07 D 495/04

C 07 F 9/62

C 07 D 401/06

// (C 07 D 495/04,

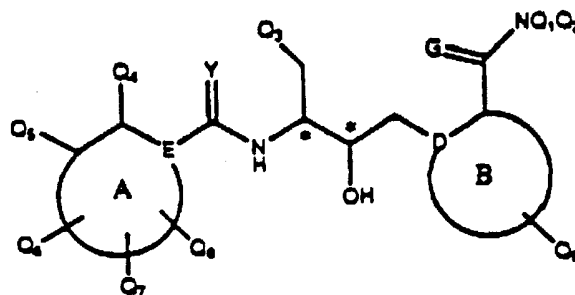
C 07 D 333:00, C 07 D 221:00)

(71) AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., La Jolla, CA, US;

(72) Dressman Bruce A., Indianapolis, IN, US;
Fritz James E., Greenwoode, IN, US;
Hammond Marlys, Pasadena, CA, US;
Hornback William J., Indianapolis, IN, US;
Kaldor Stephen W., Indianapolis, IN, US;
Kalish Vincent J., San Diego, CA, US;
Munroe John E., Indianapolis, IN, US;
Reich Siegfried Heinz, San Diego, CA, US;
Tatlock John H., Poway, CA, US;
Shepherd Timothy A., Indianapolis, IN, US;
Rodriguez Michael J., Indianapolis, IN, US;
Jungheim Louis N., Indianapolis, IN, US;

(54) Inhibitory HIV proteasy

(57) Inhibitory HIV proteasy obecného vzorce I připravitelné chemickými syntésami inhibují nebo blokují biologickou aktivitu enzymu HIV proteasy, což způsobuje ukončení replikace viru HIV. Tyto sloučeniny a rovněž farmaceutické přípravky, které obsahují tyto sloučeniny a případně jiná antivirová činidla jako aktivní složky, jsou vhodné pro léčbu pacientů nebo hostitelů infikovaných virem HIV, o němž je známo že způsobuje AIDS.



č.j.	045080
Došlo	19. VI. 96
URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	Příl.

Inhibitory HIV proteasy

Tato přihláška je pokračování v části každé z patentových přihlášek Spojených států pořadové č.: (i) 08/133.543 a (ii) 08/133.696; obou podaných 7. října 1993.

Oblast techniky

Tento vynález se vztahuje k nové serii chemických sloučenin použitelných jako inhibitory HIV proteasy a k použití takových sloučenin jako antivirových prostředků.

Dosavadní stav techniky

Syndrom získané imunodeficiency ("acquired immune deficiency syndrome") (AIDS) je poměrně nově poznanou chorobou nebo podmínkou. AIDS způsobuje postupný rozpad imunitního systému těla a rovněž progresivní nabourání centrálního a periferního nervového systému. Od svého počátečního rozpoznání na počátku roku 1980 se AIDS rychle rozšířila a nyní dosáhla epidemic- kých rozměrů v poměrně omezené části populace. Intenzivní výzkum vedl k objevu odpovědného činitele, lidského T-lymfotropního retroviru III ("human T-lymphotropic retrovirus III") (HTLV-III), nyní běžně označovaného jako virus lidské imunodeficiency ("human immunodeficiency virus") nebo HIV.

HIV je členem třídy virů známých jako retroviry. Genom retroviru je složen z RNA, která je převedena na DNA reverzní transkripcí. Tato retrovirová DNA je pak stabilně integrována do buněčných chromozomů hostitele a za využití replikačních pochodů hostitelových buněk produkuje nové částice retroviru a infekce pokračuje do dalších buněk. HIV se zdá mít zvláštní afinitu k buňkám lidských T-4 lymfocytů, které mají životní roli v imunitním systému těla. HIV infekce těchto buněk bílých krvinek vyčerpává populaci těchto bílých krvinek. Pří-

padně se imunitní systém stává neoperativním a neúčinným vůči různým případným chorobám, jakými jsou mimo jiné pneumocystická karinální pneumonie, Karposiho sarkom a karcinom lymfatického systému.

Ačkoliv přesný mechanismus vzniku a působení HIV viru dosud není znám, identifikace viru vedla k určitému pokroku v kontrole choroby. Například lék azidothymidin (AZT) byl nalezen být účinným pro inhibici reverzní transkripce retrovirálního genomu HIV viru, což umožňuje kontrolu, nikoliv však vyléčení, pacientů postižených AIDS. Pokračuje hledání léků, které vyléčí nebo přinejmenším poskytnou zvýšený stupeň kontroly nad smrtícím virem HIV.

Replikace retroviru běžně zahrnuje post-translační přeměnu polyproteinů. Této přeměny je dosaženo virově zakódovaným enzymem HIV proteasou. Takto poskytnuté zralé polypeptidy pak následně působí při tvorbě a činnosti infekčních virů. Pokud je tato molekulární přeměna potlačena, je normální produkce HIV ukončena. Tedy inhibitory HIV proteasy mohou působit jako HIV antivirové prostředky.

HIV proteasa je jedním z produktů translace strukturálních proteinů HIV *pol* genu. Tato retrovirová proteasa specificky štěpí jiné strukturální polypeptidy na určených místech za vzniku nových aktivovaných strukturálních proteinů a enzymů a tak provádí kompetitivní replikaci virionu. Jako taková, inhibice HIV proteasy potencionální sloučeninou může předcházet provirální integraci infikovaných T-lymfocytů v průběhu rané fáze životního cyklu HIV-1, a rovněž inhibovat proteolytické přeměny viru v jeho pozdním stupni. Navíc, inhibitory proteasy mohou mít výhody v snazší dostupnosti a delší životnosti ve viru a nižší toxicitě vůči v současnosti dostupným lékům, možné díky jejich specifitě k retrovirální protease.

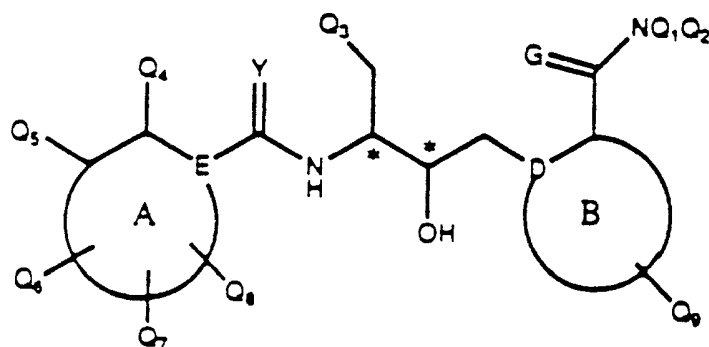
V souladu s tímto vynálezem se zde poskytuje nová třída chemických sloučenin, které mohou inhibovat a/nebo blokovat aktivitu HIV proteasy, což zastavuje bujení HIV viru, farma-

ceutické přípravky obsahující tyto sloučeniny a použití sloučenin jako inhibitorů HIV proteasy.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se vztahuje ke sloučeninám daným vzorcem (I) a jejich farmaceuticky přijatelným solím, které inhibují proteasu zakódovanou virem lidské imunodeficiency (HIV) typu I (HIV-I) nebo typu II (HIV-II). Tyto sloučeniny jsou užitečné při léčení infekce HIV a léčení syndromu získané imunodeficiency (AIDS). Sloučeniny, jejich farmaceuticky přijatelné sole a farmaceutické přípravky předloženého vynálezu mohou být používány samotné nebo v kombinaci s jinými antivirovými prostředky, imunomodulátory, antibiotiky nebo vakcinami. Sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, mohou být také užity jako proléčiva ("prodrugs"). Uvádějí se způsoby léčení AIDS, způsoby léčení infekce HIV a způsoby inhibice HIV proteasy.

Sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, mají vzorec (I)



kde:

skupiny Q₁ a Q₂ jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík a substituovaný a nesubstituovaný alkyl a aryl a Q₁ a Q₂ mohou tvořit cyklus s G,

skupina Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího merkaptoskupinu, a substituovaný a nesubstituovaný alkoxy, aryl-oxyl, thioether, aminoskupinu, alkyl, cykloalkyl, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a aryl,

skupiny Q_4 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, merkaptoskupinu, nitroskupinu, halogen, -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, substituovaný a nesubstituovaný alkoxy, aryloxy, thioether, sulfinyl, sulfonyl, aminoskupinu, alkyl, cykloalkyl, nasycený a částečně nasycený heterocyklus, aryl, a $L_6C(O)L_4$, v němž L_6 je jednoduchá vazba, -O nebo -N a dále v němž L_4 je výhodně alkyl, hydroxyl, alkoxy nebo vodík a dále v němž kterákoliv z Q_4 - Q_8 může být členem spirocyklu a každé dvě z Q_4 - Q_8 mohou být společně články cyklu,

skupiny Y a G jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího kyslík, -NH, -N-alkyl, síru, selen a dva vodíkové atomy,

skupina D je uhlík nebo dusík a přičemž D je vázána jednoduchou vazbou na každý z přidružených atomů cyklu,

skupina E je uhlík nebo dusík,

skupina Q_9 je vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, hydroxyl, merkaptoskupinu, a substituovaný a nesubstituovaný alkoxy, aryloxy, thioether, aminoskupinu, alkyl a aryl, přičemž Q_9 může být článkem cyklu,

skupina A je karbocyklus nebo heterocyklus, který může být popřípadě dále substituován,

a skupina B je karbocyklus nebo heterocyklus, který může být popřípadě dále substituován,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Vynález se zvláště vztahuje k výhodnějším sloučeninám vzorce (I), v němž:

přinejmenším jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl a další tak, jak byly uvedeny výše,

skupina Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího thioether a alkyl,

skupiny Q_4 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, halogen, $-O-J$, kde J je nesubstituovaná nebo substituovaná hydrolyzovatelná skupina, substituovaný a nesubstituovaný alkoxy, aminoskupinu, alkyl a $L_6C(O)L_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, $-O$ nebo $-N$, a dále v němž L_4 je výhodně alkyl, hydroxyl, alkoxy nebo vodík, a dále kde kterýkoliv nebo několik z Q_4 - Q_8 může tvořit součást cyklu,

obě skupiny Y a G jsou kyslík,

skupina D je dusík, a v nichž je D vázána jednoduchou vazbou ke každému z přidružených atomů cyklu,

skupina E je uhlík nebo dusík,

skupina Q_9 je vodík,

skupina A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je aromatický nebo částečně nasycený, 5-7 členný monocyklický, který je volitelně dále substituován,

a skupina B je heterocyklus, který je nasycený nebo částečně nasycený, 8-12 členný polycyklický, který je popřípadě dále substituován,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Vynález se dokonce ještě víc zvláště vztahuje ke sloučeninám vzorce (I), v nichž:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, výhodně t -butyl, a druhou je vodík,

skupina Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího thioaryl a aryl, výhodně thiofenyl a fenyl,

skupina Q_4 je alkyl, výhodně methyl,

Q_5 je hydroxylová skupina nebo $-O-J$, kde J je hydrolyzovatelná skupina, nebo substituovaný nebo nesubstituovaný alkoxy nebo aminoskupina,

skupiny Q_6 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, halogen, $-O-J$, kde J je substituovaná

nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, a nesubstituovaný a substituovaný alkoxy, aminoskupina, alkyl, a $L_6C(O)L_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, -O nebo -N, a dále kde L_4 je výhodně alkyl, hydroxyl, alkoxy nebo vodík, a dále kde kterákoliv nebo kterékoliv ze skupin Q_6-Q_8 mohou být součástí cyklu,

skupiny Y i G jsou atomy kyslíku,

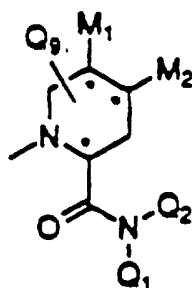
skupinou D je dusík, přičemž D je vázána jednoduchou vazbou ke každému přidruženému uhlíkovému atomu,

skupina E je uhlík,

skupina Q_9 je vodík,

skupina A je karbocyklus, který je aromatický, 5-6 členný monocyklický, výhodně fenyl, který je popřípadě dále substituován,

a skupina B je heterocyklus, který je nasycený, 6-14 členný monocyklický nebo polycyklický a který je popřípadě dále substituován, s výhodou vzorce



v němž skupiny M_1 a M_2 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, merkaptoskupinu, hydroxyl, a substituovaný a nesubstituovaný thioether, alkyl, alkoxy, aryloxy, aminoskupinu, pětičlenný heterocyklus a karbocyklus, sulfinyl, sulfonyl a acyl, a v němž M_1 a M_2 mohou mít případně až 10 členný cyklus, a v němž výhodně M_1 a M_2 nezávisle mají 0 až 8 atomů jiných než vodík;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Výhodnější sloučeniny vzorce (I) zahrnují ty, ve kterých:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je terciární alkyl, výhodně t-butyl, a ostatní jsou vodík,

skupina Q_3 je thiofenyl, fenyl, naftyl nebo thionaftyl,

skupina Q_4 je methyl,

skupina Q_5 je hydroxyl, aminoskupina, nebo -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina,

skupiny Q_6 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, halogen, -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, a substituovaný a nesubstituovaný alkoxy, aminoskupina, alkyl, a $L_6C(O)L_4$, v níž L_6 je dvojná vazba, -O nebo -N, a dále v níž L_4 je výhodně alkyl, hydroxyl, alkoxy nebo vodík, a dále v níž kterákoliv nebo kterékoliv ze skupin Q_6 - Q_8 mohou být součástí cyklu,

obě skupiny Y a G jsou atomy kyslíku,

skupina D je dusík, a v nichž D je vázána jednoduchou vazbou ke každému z přidružených atomů cyklu,

skupina E je uhlík,

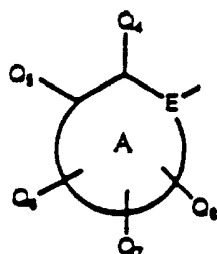
skupina Q_9 je vodík,

skupina A je fenyl, který je případně dále substituován,

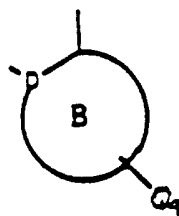
a skupina B je heterocyklus, nasycený, 9-10 členný bicyklický, výhodně dekahydroisochinol~~in~~yl nebo oktahydrothieno[3.2-c]pyridyl,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

V souladu s jistými spojeními část vzorce (I):

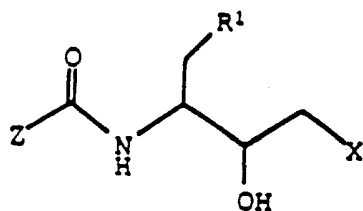


je označována jako Z nebo Z¹ a/nebo část vzorce (I):



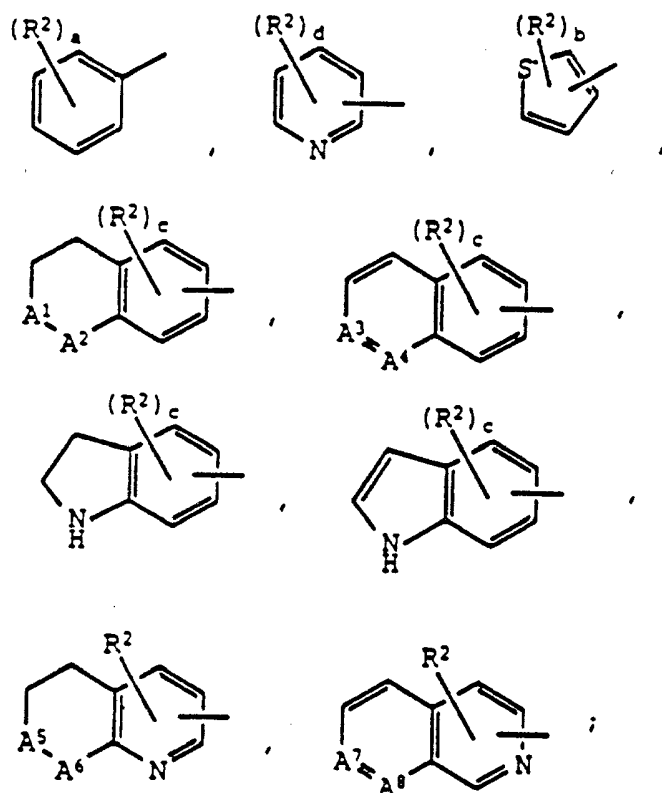
je označována jako X nebo X¹.

Z důvodu upřesnění těchto provedení sloučeniny mají vzorec (IA):



v němž:

Z je skupina , která má strukturu:



kde:

a je 1, 2, 3, 4 nebo 5;

b je 1 nebo 2;

c je 1 nebo 2;

d je 1, 2, 3 nebo 4;

každá skupina R^2 je nezávisle vodík, hydroxyl, thiol, halogen, aminoskupina, C_1 - C_4 alkylamino, $di(C_1$ - $C_4)$ alkylamino, nitroskupina, karboxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, halo(C_1 - C_4) alkyl, hydroxy(C_1 - C_4) alkyl, C_1 - C_6 alk-

ylthio(C₁-C₆) alkyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, karbamoyl, N-(C₁-C₄) alkylkarbamoyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, N,N-di(C₁-C₄) alkylkarbamoyl nebo C₁-C₄ alkylsulfonylamino;

skupiny A¹ a A² jsou nezávisle -CH₂- nebo -N(R⁸)-;

skupiny A³ a A⁴ jsou nezávisle -CH- nebo -N-;

skupiny A⁵ a A⁶ jsou nezávisle -CH₂- nebo -N(R⁹)-;

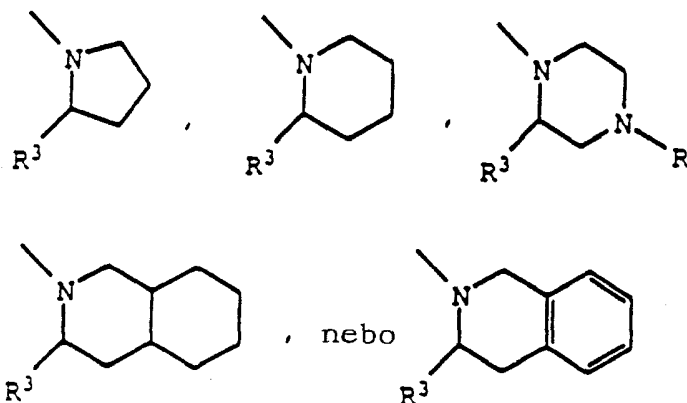
skupiny A⁷ a A⁸ jsou nezávisle -CH- nebo -N-;

skupina R⁸ je vodík nebo C₁-C₄ alkyl;

skupina R⁹ je vodík nebo C₁-C₄ alkyl;

skupina R¹ je aryl nebo -S-aryl;

X je skupina, která má strukturu:

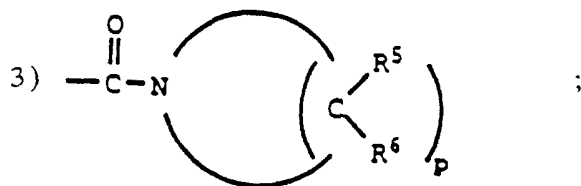
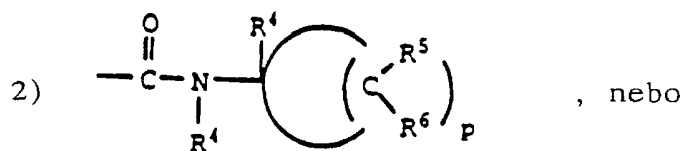


kde:

R je vodík, C₁-C₄ alkyl nebo -CH₂-pyridyl;

R³ je skupina, která má strukturu:

1) - C(O)-NR⁴R⁴,



p je 4 nebo 5;

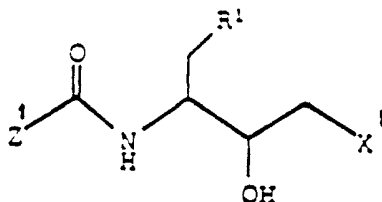
skupina R^4 při každém výskytu je nezávisle vodík, C_1-C_6 alkyl nebo hydroxy (C_1-C_4)alkyl; a

skupiny R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy nebo hydroxy(C_1-C_4) alkyl; s výhradou, že:

- (1) jedna ze skupin A^1 a A^2 musí být $-N(R^8)-$;
- (2) obě skupiny A^1 a A^2 nemohou být $-N(R^8)-$;
- (3) obě skupiny A^3 a A^4 nemohou být $-N-$;
- (4) jedna ze skupin A^5 a A^6 musí být $-N(R^9)-$;
- (5) obě skupiny A^5 a A^6 nemohou být $-N(R^9)-$;
- (6) obě skupiny A^7 a A^8 nemohou být $-N-$;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

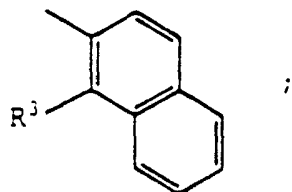
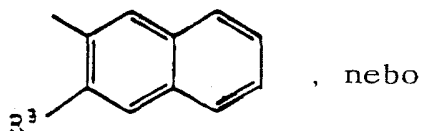
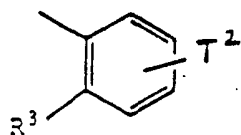
Rovněž z důvodu upřesnění těchto provedení sloučeniny mají vzorec (IB):



v němž:

skupina R^1 je aryl nebo $-S$ -aryl;

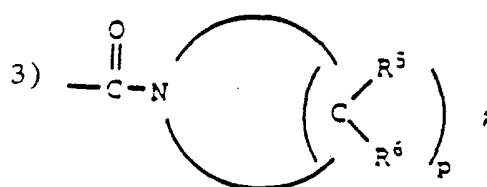
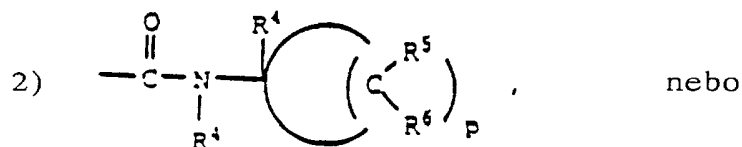
X^1 je skupina, která má vzorec:



T^2 je vodík, halogen nebo C_1 - C_4 alkyl;

R^3 je skupina, která má strukturu:

1) $-C(O)-NR^4R^4$,

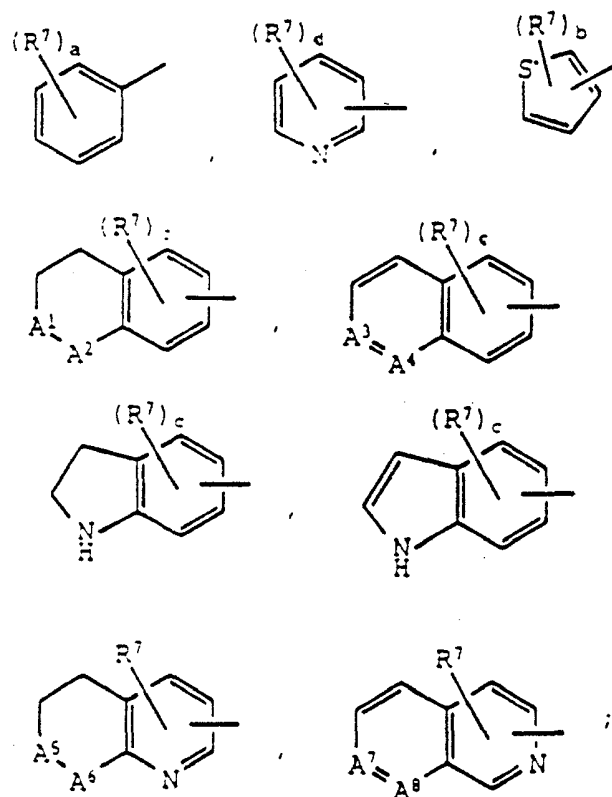


p je 4 nebo 5;

R^4 při každém výskytu je nezávisle vodík, C_1 - C_6 alkyl nebo hydroxy(C_1 - C_4)alkyl; a

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy nebo hydroxy(C_1 - C_4)alkyl;

Z^1 je skupina, která má strukturu:



kde:

a je 1, 2, 3, 4, nebo 5;

b je 1 nebo 2;

c je 1 nebo 2;

d je 1, 2, 3 nebo 4;

každá ze skupin R^7 je nezávisle vodík, hydroxyl, thiol, halogen, aminoskupina, C_1 - C_4 alkylaminoskupina, $di(C_1-C_4)$ alkylaminoskupina, nitroskupina, karboxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxyl, C_1 - C_4 alkylthio, halo(C_1 - C_4)alkyl, hydroxy(C_1 - C_4)alkyl, C_1 - C_4 alkylthio(C_1 - C_4)alkyl, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl, karbamoyl, N-(C_1 - C_4)alkylkarbamoyl, C_1 - C_4 alkylsulfonyl, N,N-di (C_1 - C_4)alkylkarbamoyl nebo C_1 - C_4 alkylsulfonylamino;

skupiny A^1 a A^2 jsou nezávisle $-CH_2-$ nebo $-N(R^8)-$;
skupiny A^3 a A^4 jsou nezávisle $-CH-$ nebo $-N-$;
skupiny A^5 a A^6 jsou nezávisle $-CH_2-$ nebo $-N-$;
skupiny A^7 a A^8 jsou nezávisle $-CH-$ nebo $-N-$;
skupina R^8 je vodík nebo C_1-C_4 alkyl;
skupina R^9 je vodík nebo C_1-C_4 alkyl;
skupina T^2 je vodík nebo C_1-C_4 alkyl;

s výhradou, že:

- (1) jedna ze skupin A^1 a A^2 musí být $-N(R^8)-$;
- (2) obě skupiny A^1 a A^2 nemohou být $-N(R^8)-$;
- (3) obě skupiny A^3 a A^4 nemohou být $-N-$;
- (4) jedna ze skupin A^5 a A^6 musí být $-N(R^9)-$;
- (5) obě skupiny A^5 a A^6 nemohou být $-N(R^9)-$;
- (6) obě skupiny A^7 a A^8 nemohou být $-N-$;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

Výhodnou látkou vzorce (I) je:

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthio-methyl-4'-aza-5'-oxo-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl] dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid a jeho farmaceuticky přijatelné sole, zvláště methansulfonát, a jeho proléková analoga, v nichž je 3'' hydroxylová skupina převedena na -O-J, jak bylo výše definováno, speciálně na dihydrogenfosfát hydrochlorid; a [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3.2-c]pyridine-6-N-t-butylkarboxamid a jeho farmaceuticky přijatelné sole, obzvláště methansulfonát a jeho proléková analoga, v nichž je 3''-hydroxyl převeden na -O-J, jak bylo zavedeno výše.

Předložený vynález dále poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují účinné množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, jako je diluent nebo excipient.

Předložený vynález dále poskytuje způsob léčení AIDS zahrnující podávání účinného množství sloučeniny, která je

předmětem předloženého vynálezu, hostiteli nebo pacientovi, jakým je primát.

Předložený vynález dále poskytuje způsob inhibice replikace HIV zahrnující podávání účinného množství sloučeniny, která je předmětem předloženého vynálezu, do buněk infikovaných HIV, buňkám náchylným k infekci HIV nebo hostiteli či pacientovi, jakým je primát.

Podrobný popis vynálezu

Předložený vynález poskytuje nové sloučeniny odpovídající vzorci (I) uvedenému výše, které jsou užitečné pro léčení infekce HIV a/nebo AIDS.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být proléčiva. Například sloučeniny, v nichž alespoň jedna ze skupin Q_4 - Q_8 je -O-J, která byla definována výše, mohou být použity jako prodrugs, které mohou sloužit ke zlepšení farmaceutických vlastností sloučenin, jako jsou farmakokinetické vlastnosti, například zlepšená biologická dostupnost nebo rozpustnost. Příprava proléčiv může být provedena reakcí sloučeniny vzorce (I), ve které nejméně jedna ze skupin Q_4 - Q_8 je -O-H, s například aktivovanými aminoacylovými, fosforylovými nebo hemisukcinylovými deriváty.

Všechny teplotní údaje zde uvedené jsou ve stupních Celsia ($^{\circ}\text{C}$). Všechny měrové jednotky zde použité jsou jednotky hmotnostní s výjimkou kapalin, kde jsou jednotky objemové.

Termín "alkyl", jak je zde používán, se vztahuje na rovné nebo rozvětvené uhlikaté řetězce, výhodně ty, které mají jeden až osm. Výhodněji jeden až šest, nejvýhodněji pak jeden až čtyři atomy uhlíku. Termín " C_1 - C_6 " alkylová skupina zahrnuje methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, t-butyl, pentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl a podobně. Termín " C_1 - C_6 alkyl" zahrnuje ve svém definičním roz-

sahu termín " C_1 - C_4 alkyl".

Termín "cykloalkyl" představuje nasycené nebo částečně nasycené, mono- nebo polykarbocyklické systémy, které s výhodou mají 5-14 atomů uhlíku v cyklu. Příkladně termín cykloalkyl zahrnuje monocyklické systémy, které mají 3-7, výhodněji 3-6, atomů uhlíku, jakými jsou cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a podobně. Příkladem cykloalkylové skupiny je C_5 - C_7 cykloalkyl, který má nasycený uhlovodíkový cyklický skelet obsahující pět až sedm atomů uhlíku.

Termín "alkoxyl" představuje -O-alkyl. Příkladem alkoxylové skupiny je C_1 - C_6 alkoxyl, který představuje rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až šesti atomy uhlíku navázaný na atom kyslíku. Příkladně C_1 - C_6 alkoxylové skupiny zahrnují methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, sec-butoxyl, t-butoxyl, pentoxyl, hexoxyl a podobně. C_1 - C_6 alkoxyl zahrnuje ve svém definičním rozsahu C_1 - C_4 alkoxyl.

Termín "aryl" jak je zde užíván se vztahuje na karbocyklické nebo heterocyklické, aromatické, 5-14 členné monocyklické nebo polycyklické systémy. Přííkladně arylové skupiny zahrnují fenyl, naftyl, anthryl, fenanthryl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl, isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, benzo[b]thienyl, nafto[2.3-b]thianthrenyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, fenoxathienyl, indoliziny, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, isochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl, chinoxaliny, chinazoliny, benzothiazolyl, benzimidazolyl, tetrahydrochinolyl, cinnoliny, pteridinyl, karbazolyl, beta-carboliny, fenanthridinyl, akridinyl, pterimidinyl, fenanthroliny, fenaziny, isothiazolyl, fenothiaziny a feno-xaziny.

Termín "aryloxyl" představuje skupinu -O-aryl.

Termín "hydrolyzovatelná skupina" je skupina, která

je-li navázána na kyslík, tvoří ester, který může být in vivo hydrolyzován na hydroxylovou skupinu. Příklady hydrolyzovatelných skupin, které mohou být popřípadě substituovány, zahrnují acylové funkce, sulfonátové funkce a fosfátové funkce. Například tyto hydrolyzovatelné skupiny zahrnují blokovaný nebo neblokovaný zbytek aminokyseliny, hemisukcinátový zbytek nebo nikotinátový zbytek.

Termín "halogen" představuje chlor, fluor, brom nebo jod. Termín "halo" představuje chlor, fluor, brom nebo jod.

Termín "karbocyklus" představuje aromatický, nasycený nebo částečně nasycený, 5-14 členný monocyklický nebo polycyklický systém, jako je 5- až 7-členný monocyklický nebo 7- až 10-členný bicyklický systém, v němž všechny atomy vázané v cyklu jsou atomy uhlíku.

Termín "heterocyklus" představuje aromatický, nasycený nebo částečně nasycený, 5-14 členný, monocyklický nebo polycyklický systém, jakým je 5- až 7-členný monocyklický nebo 7- až 10-členný bicyklický systém, který má jeden až tři heteroatomy vybrané ze souboru zahrnujícího dusík, kyslík a síru, a ve kterém jakýkoliv dusíkatý nebo sirný heteroatom může být popřípadě oxidován a kterýkoliv dusíkatý heteroatom může být popřípadě kvarternizován. Heterocyklický systém může být připojen na kterémkoliv vhodném heteroatomu nebo atomu uhlíku. Příklady takových heterocyklů zahrnují dekahydroisochinolyl, oktahydrothieno[3,2-c]pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, isobenzofuranyl, furazanyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, thianthrenyl, triazinyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, chinuklidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, chinolyl, chromenyl, xanthenyl, isochinolyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzthiazolyl, benzazolyl, furyl, tetra-

hydrofuryl, tetrahydropyranyl, thienyl, benzthienyl, benzo[b]thienyl, nafto[2.3-b]thienyl, thiomorfolinyl, thiomorfolinylsulfoxid, thiomorfolinylsulfon, oxadiazolyl, triazolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, fenoxathienyl, indolizinyl, isoindolyl, indazolyl, purinyl, isochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl, chinoxaliny, chinazoliny, tetrahydrochinolyl, cinnoliny, pteridinyl, karbazolyl, beta-karboliny, fenanthridinyl, akridinyl, pterimidinyl, fenanthrolinyl, fenazinyl, isothiazolyl, fenothiazinyl a fenoxazinyl.

Termín "thioether" zahrnuje S-arylové skupiny, jako je fenylthio a naftylthio; S-heterocyklus, který je nasycený nebo částečně nasycený; S-(C₅-C₇) cykloalkyl; a S-alkyl jako je C₁-C₆ alkylthioskupina. Ve thioetheru může být arylová, heterocyklická, cykloalkylová nebo alkylová skupina popřípadě substituována. Příkladem thioetheru je "C₁-C₆ alkylthioskupina", která představuje rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až šesti atomy uhlíku navázaný na atom síry. Příklady C₁-C₆ alkylthioskupin zahrnují methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sek-butylthio, t-butylthio, pentylthio, hexylthio a podobně.

Termín "merkaptoskupina" představuje -SH.

Termín "aminoskupina" představuje -NL₁L₂, kde L₁ a L₂ jsou výhodně nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího kyslík, karbocyklus, heterocyklus, alkyl, sulfonyl a vodík; nebo NC(O)L₃, kde L₃ je výhodně alkyl, alkoxy, vodík nebo -NL₁L₂. Arylové, alkylové nebo alkoxylové skupiny mohou být popřípadě substituovány. Příkladem aminoskupiny je C₁-C₄ alkylaminoskupina, která představuje rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy navázanými na aminoskupinu. Příkladně C₁-C₄ alkylaminoskupiny zahrnují methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, sek-butylamino a podobně. Jiným příkladem aminoskupiny je di (C₁-C₄) aminoskupina, která představuje dva rovné nebo

rozvětvené alkylové řetězce, z nichž každý má jeden až čtyři atomy uhlíku, navázané na běžnou aminoskupinu. Příkladně $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylaminoskupiny}$ zahrnují dimethylamino, ethylmethylamino, methylpropylamino, ethylisopropylamino, butylmethylamino, sec-butylethylamino a podobně. Příkladem aminoskupiny je $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonylaminoskupina, která má rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec, který tvoří jeden až čtyři atomy uhlíku, který je připojen ke sulfonylaminovému zbytku. Příkladně $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylsulfonylaminoskupiny zahrnují methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, propylsulfonylamino, isopropylsulfonylamino, butylsulfonylamino, sek-butylsulfonylamino, t-butylsulfonylamino a podobně.

Termín "acyl" představuje $\text{L}_6\text{C(=O)L}_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, -O nebo -N a kde dále L_4 je výhodně alkylová, aminoskupina, hydroxyl, alkoxylová nebo vodík. Alkylové a alkoxylové skupiny mohou být popřípadě substituovány. Příkladně acylovou skupinou je $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxykarbonyl, v němž rovný nebo rozvětvený alkoxylový řetězec s jedním až čtyřmi atomy uhlíku je připojen ke karbonylovému zbytku. Příkladně $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxykarbonylová skupina zahrnuje methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl a podobně. Jiným příkladem acylové skupiny je karboxyl, v němž L_6 je jednoduchá vazba a L_4 je alkoxylová, vodík nebo hydroxyl. Dalším příkladem acylové skupiny je $\text{N-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkoxykarbamoyl}$ (L_6 je jednoduchá vazba a L_4 je aminoskupina), v němž je rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až čtyřmi atomy uhlíku navázaný na dusíkový atom karbamoylového zbytku. Příkladně $\text{N-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylkarbamoylová}$ skupina zahrnuje N-methylkarbamoyl, N-ethylkarbamoyl, N-propylkarbamoyl, N-isopropylkarbamoyl, N-butylkarbamoyl, N-t-butylkarbamoyl a podobně. Ještě jiným příkladem acylové skupiny je $\text{N,N-di(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylkarbamoyl}$, který má dva přímé nebo rozvětvené alkylové řetězce, z nichž každý má jeden až čtyři atomy uhlíku, navázané na dusíkový atom karbamoylového zbytku. Příkladně $\text{N,N-di(C}_1\text{-C}_4\text{)al-}$

kylkarbamoylové skupiny zahrnují N,N-dimethylkarbamoyl, N,N-ethylmethylkarbamoyl, N,N-methylpropylkarbamoyl, N,N-ethylisopropylkarbamoyl, N,N-butylmethylkarbamoyl, N,N-sek-butylethylkarbamoyl a podobně.

Termín "sulfinyl" představuje $-SO-L_5$, v němž L_5 je výhodně alkyl, aminoskupina, aryl, cykloalkyl nebo heterocyklus. Alkyl, aryl, cykloalkyl a heterocyklus mohou být popřípadě substituovány.

Termín "sulfonyl" představuje $-SO_2-L_5$, v němž L_5 je výhodně alkyl, aryl, cykloalkyl, heterocyklus nebo aminoskupina. Alkyl, aryl, cykloalkyl a heterocyklus mohou být popřípadě substituovány. Příkladem sulfonylové skupiny je C_1-C_4 alkylsulfonyl, v němž je rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až čtyřmi atomy uhlíku navázán na sulfonylový zbytek. Příkladně C_1-C_4 alkylsulfonylové skupiny zahrnují methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, sek-butylsulfonyl, t-butylsulfonyl a podobně.

Jak je naznačeno výše, řada skupin může být popřípadě substituována. Pro všechny vzorce zde uvedené mohou být všechny chemické skupiny substituovány nebo nesubstituovány, pokud vazebné poměry v těchto skupinách dovolují takové substituce, dokonce i když definice chemických skupin explicitně neudávají, že skupina je substituována nebo nesubstituována. Například, je-li skupina jednoduše určena jako alkylová, může se jednat o substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl. Příklady substituentů alkylových nebo arylových skupin zahrnují merkaptoskupinu, thioether, nitroskupinu (NO_2), aminoskupinu, aryloxyl, halogen, hydroxyl, alkoxyl a acyl, rovněž aryl, cykloalkyl a nasycené nebo částečně nasycené heterocykly. Příklady substituentů heterocyklu nebo cykloalkylu zahrnují substituenty uvedené výše pro alkyl nebo aryl, rovněž v případě arylu nebo alkylu.

Příklady substituovaných arylů zahrnují fenyl nebo

naftyl substituovaný jedním nebo více substituenty, výhodně jedním až třemi substituenty, nezávisle vybranými ze souboru zahrnujícího halogen, hydroxyl, morfolino(C_1-C_4), alkoxykarbonyl, pyridyl (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, halo (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxyl, karboxyl, C_1-C_4 alkoxykarbonyl, karbamoyl, N-(C_1-C_4) alkylkarbamoyl, aminoskupinu, C_1-C_4 alkylamino, di(C_1-C_4) alkylamino nebo skupinu se vzorcem $-(CH_2)_a-R^7$, kde a je 1, 2, 3, nebo 4 a R^7 je hydroxyl, C_1-C_4 alkoxyl, karboxyl, C_1-C_4 alkoxykarbonyl, aminoskupina, karbamoyl, C_1-C_4 alkylamino nebo di(C_1-C_4)alkylamino.

Jiným substituovaným alkylem je halo(C_1-C_4)alkyl, který představuje přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až čtyřmi atomy uhlíku s navázanými 1-3 halogenovými atomy. Příkladem halo(C_1-C_4)alkylových skupin zahrnují chlormethyl, 2-bromethyl, 1-chlorisopropyl, 3-fluorpropyl, 2,3-dibrombutyl, 3-chlorisobutyl, jod-t-butyl, trifluormethyl a podobně.

Jiným substituovaným alkylem je hydroxy(C_1-C_4)alkyl, který představuje rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec s jedním až čtyřmi atomy uhlíku s navázanou hydroxylovou skupinou. Příklady hydroxy(C_1-C_4)alkylových skupin jsou hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxyisopropyl, 4-hydroxybutyl a podobně.

Ještě jiným substituovaným alkylem je C_1-C_4 alkylthio(C_1-C_4)alkyl, který je rovnou nebo rozvětvenou alkylovou C_1-C_4 alkylovou skupinou s navázanou C_1-C_4 alkylthioskupinou. Příklady C_1-C_4 alkylthio(C_1-C_4)alkylových skupin zahrnují methylthiomethyl, ethylthiomethyl, propylthiopropyl, sek-butylthiomethyl a podobně.

Ještě jiným příkladem substituovaného alkylu je heterocyklus(C_1-C_4)alkyl, který je rovným nebo rozvětveným alkylovým řetězcem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku s navázaným heterocyklem. Příklady heterocyklus(C_1-C_4)alkylů zahrnují pyrrolylmethyl, chinolylmethyl, 1-indolyethyl, 2-furylethyl, 3-thien-2-ylpropyl, 1-imidazolylisopropyl, 4-thiazolybutyl a

podobně.

Ještě jiným substituovaným alkylem je aryl(C₁-C₄)alkyl, který je rovným nebo rozvětveným alkylovým řetězcem s jedním až čtyřmi atomy uhlíku s navázanou arylovou skupinou. Příklady aryl(C₁-C₄)alkylových skupin zahrnují fenylmethyl, 2-fenylethyl, 3-naftylpropyl, 1-naftylisopropyl, 4-fenylbutyl a podobně.

Heterocyklus může být na příklad substituován 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího halogen, halo(C₁-C₄)alkyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, karboxyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, karbamoyl, N-(C₁-C₄)alkylkarbamoyl, aminoskupinu, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino nebo skupinu se strukturou $-(CH_2)_a-R^7$, kde a je 1, 2, 3 nebo 4 a R⁷ je hydroxyl, C₁-C₄ alkoxy, karboxyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, aminoskupina, karbamoyl, C₁-C₄ alkylamino nebo di(C₁-C₄)alkylamino.

Příklady substituovaných heterocyklů zahrnují 3-N-t-butylkarboxamid dekahydroisochinolyl, 6-N-t-butylkarboxamid oktahydrothieno[3,2-c]pyridinyl, 3-methylthiazolyl, 3-methoxypyridyl, 4-chlorchinolyl, 4-aminothiazolyl, 8-methylchinolyl, 6-chlorchinoxaliny, 3-ethylpyridyl, 6-methoxybenzimidazolyl, 4-hydroxyfuryl, 4-methylisochinolyl, 6,8-dibromchinolyl, 4,8-dimethylnaftyl, 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolyl, N-methylchinolin-2-yl, 2-t-butoxykarbonyl-1,2,3,4-isochinolin-7-yl a podobně.

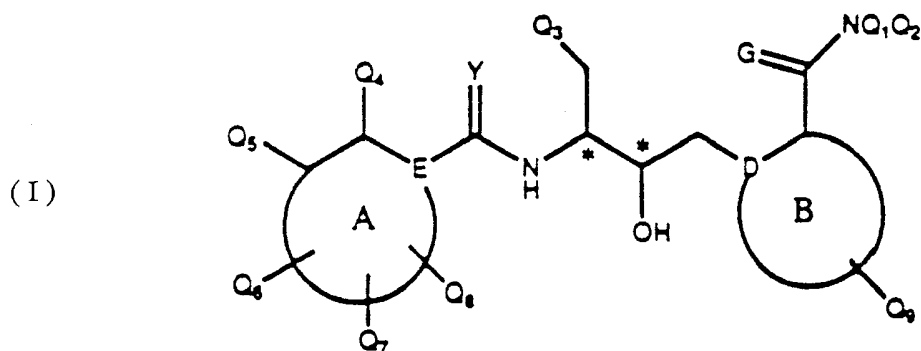
Příklady heterocyklických systémů představovaných A a B zahrnují (1) 5-členné monocyklické systémy jako thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl, isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, thiazolyl a podobně; (2) 6-členné monocyklické systémy jako pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl a podobně; a (3) polycyklické heterocyklické systémy jako dekahydroisochinolyl, oktahydrothieno[3,2-c]pyridinyl, benzo[b]thienyl, nafto[2,3-b]thianthrenyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl a plně nebo

částečně nasycená jejich analoga.

Cykloalkyl může být popřípadě substituován 1, 2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze souboru zahrnujícího halogen, halo(C₁-C₄)alkyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, karboxyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, karbamoyl, N-(C₁-C₄)karbamoyl, aminoskupinu, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino nebo skupinu se strukturou -(CH₂)_a-R⁷, kde a je 1, 2, 3 nebo 4 a R⁷ je hydroxyl, C¹-C₄ alkoxy, karboxyl, C₁-C₄ alkoxykarbonyl, aminoskupinu, karbamoyl, C₁-C₄ alkylamino nebo di(C₁-C₄)alkylamino. Příklady substituovaných cykloalkylových skupin zahrnují 3-methylcyklopentyl, 4-ethoxycyklohexyl, 5-karboxycykloheptyl, 6-chlorocyklohexyl a podobně.

Příklady substituovaných hydrolyzovatelných skupin zahrnují N-benzylglycyl, N-Cbz-L-valyl a N-methyl nikotínát.

Sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, mají nejméně dvě asymetrická centra označená hvězdičkou ve vzorci (I) níže:



V důsledku těchto asymetrických center sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, se mohou vyskytovat v jakékoliv stereoisomerní formě a mohou být užity jako směsi stereoisomerů, které mohou být opticky aktivní nebo racemické nebo mohou být užity samotné jako v podstatě čisté stereoisomery, t.j. přinejmenším 95% čisté. Všechny asymetrické formy, individuální stereoisomery a jejich kombinace jsou v rozsahu předloženého vynálezu.

Individuální stereoisomery mohou být připraveny z jejich odpovídajících prekursorů postupy dále popsány, rozlišením racemických směsí nebo separací diastereoisomerů. Rozlišení může být provedeno v přítomnosti rozlišovacích činidel, chromatografií nebo opakovanou krystalizací nebo některou kombinací těchto technik, jak je známo ze současného stavu techniky. Další podrobnosti týkající se rozlišení mohou být nalezeny v Jacques a spol., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons 1981.

Výhodně sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, jsou v podstatě čisté, t.j. více než 50% čisté. Výhodněji jsou sloučeniny nejméně 75% čisté. Ještě výhodněji jsou sloučeniny více než 90% čisté. Ještě výhodněji jsou sloučeniny alespoň 95% čisté, ještě výhodněji nejméně 97% čisté a nejvýhodněji nejméně 99% čisté.

Jak je uvedeno výše vynález zahrnuje farmaceuticky přijatelné sole sloučenin definovaných vzorcem (I). Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu mohou poskytovat dostatečně kyselé, dostatečně bazické, nebo obě tyto funkční skupiny a odpovídajícím způsobem reagovat s každou z řady anorganických nebo organických bazí, anorganických a organických kyselin, za tvorby farmaceuticky přijatelných solí.

Termín "farmaceuticky přijatelná sůl", jak je zde používán, se vztahuje k solím sloučenin výše uvedeného vzorce, které jsou v podstatě netoxické pro živé organismy. Příklady farmaceuticky přijatelných solí zahrnují ty sole, které byly připraveny reakcí sloučenin, které jsou předmětem předloženého vynálezu, s minerálními nebo organickými kyselinami nebo anorganickými bazemi. Reaktanty jsou obecně kombinovány ve vzájemných rozpouštědlech jakými je diethylether nebo benzen pro adiční sole s kyselinami nebo voda či alkohol pro adiční sole s bazemi. Sole se normálně vysráží z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou být izolovány filtrací ne-

bo jiným běžným způsobem. Tyto sole jsou známy jako adiční sole kyselin nebo adiční sole bazí.

Kyseliny, které mohou být použity k tvorbě adičních solí s kyselinami, jsou anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobně, a organické kyseliny jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina šťavelová, kyselina p-brombenzensulfonová, kyselina uhličitá, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobně.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou sulfát, pyrosulfát, bisulfát, sulfit, bisulfit, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, g-hydroxybutyrát, glykolát, tartarát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, mandelát a podobně.

Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami jsou tvořeny s minerálními kyselinami jako je kyselina chlorovodíková a s organickými kyselinami jako jsou kyselina maleinová a kyselina methansulfonová.

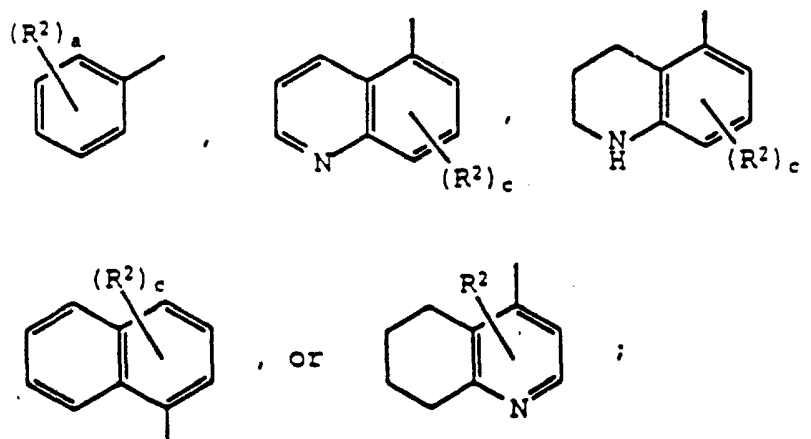
Adiční sole s bazemi zahrnují sole odvozené od anorganických i organických bazí, jako jsou hydroxid amonný, hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, karbonáty, bikarbonáty a podobně. Takové baze použitelné pro přípravu solí zahrnutých v tomto vynálezu tedy zahrnují hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný, uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydrogenuhlíčan sodný, hydrogenuhlíčan

draselný, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý a podobně. Forma draselných a sodných solí je zvláště výhodná.

Je třeba poznat, že doprovodný iont, který tvoří část jakékoliv soli, která je předmětem tohoto vynálezu, není kritickou vlastností, pokud sůl jako celek je farmaceuticky přijatelná a pokud doprovodný iont nepřináší nežádoucí kvality soli jako celku.

Určité sloučeniny jsou takové sloučeniny vzorce (IA) uvedené výše kde:

Z je skupina, která má strukturu:



R^2 je vodík, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, halogen, aminoskupina, nitroskupina nebo trifluoromethyl;

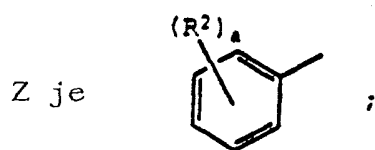
a je 1, 2 nebo 3;

c je 1; a

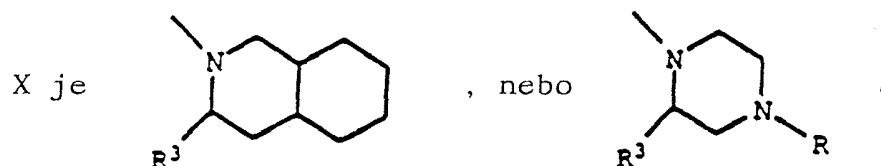
R^3 je $-C(O)NR^4R^4$;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Z těchto sloučenin jsou výhodnější ty sloučeniny, kde:



R^2 je vodík, methyl, ethyl, propyl, chlor, fluor, hydroxyl nebo aminoskupina;



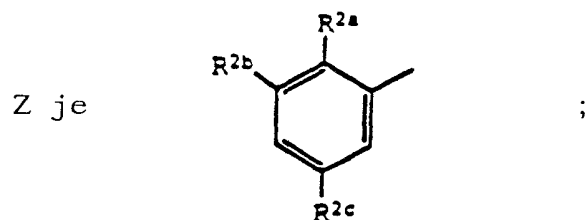
R je $-\text{CH}_2\text{-pyridyl}$;

R^1 je fenyl nebo $-\text{S-fenyl}$; a

R^3 je $-\text{C(O)NH(R}^4\text{)}$;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Z těchto sloučenin jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, kde:

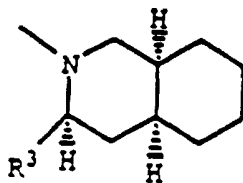


R^{2a} je methyl, ethyl nebo propyl;

R^{2b} je vodík, hydroxyl nebo aminoskupina;

R^{2c} je vodík, hydroxyl nebo aminoskupina;

X je



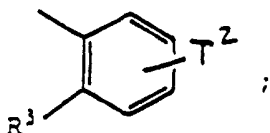
; a

R^3 je $-C(O)NH(t\text{-butyl})$;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

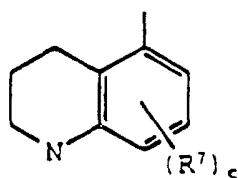
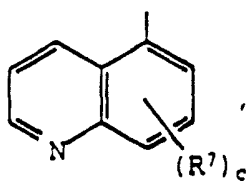
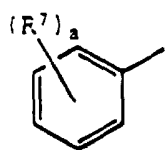
Určité jiné sloučeniny jsou ty sloučeniny výše uvedeného vzorce (IB), v nichž:

X' je

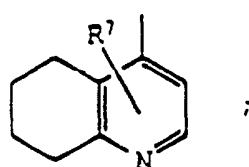


T^2 je vodík nebo methyl;

Z^1 je skupina, která má strukturu:



nebo



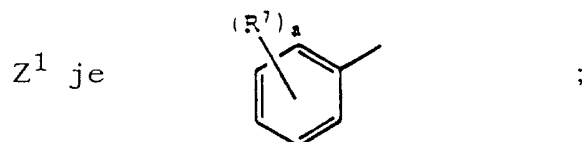
R^7 je vodík, C_1-C_4 alkyl, halogen, nitroskupina, aminoskupina, hydroxyl;

a je 1, 2 nebo 3;

c je 1;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Z těchto sloučenin jsou ještě výhodnější sloučeniny, kde



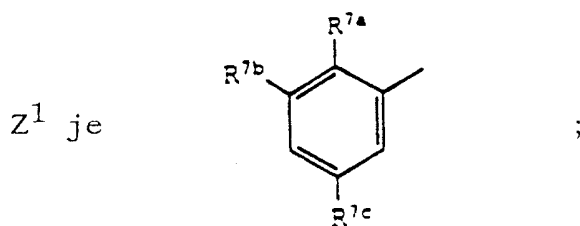
R^7 je vodík, methyl, ethyl, hydroxyl, aminoskupina, chlor;

R^1 je -S-fenyl nebo -S-(2-naftyl); a

R^3 je -C(O)NR⁴R⁴;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Z těchto sloučenin jsou obzvláště výhodnější sloučeniny, kde:



R^{7a} je vodík, methyl, ethyl, chlor, brom nebo fluor;

R^{7b} je vodík, hydroxyl, chlor nebo aminoskupina;

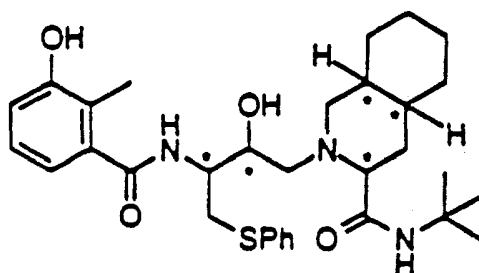
R^{7c} je vodík, hydroxyl nebo aminoskupina;

R^3 je -C(O)NH(t-butyl);

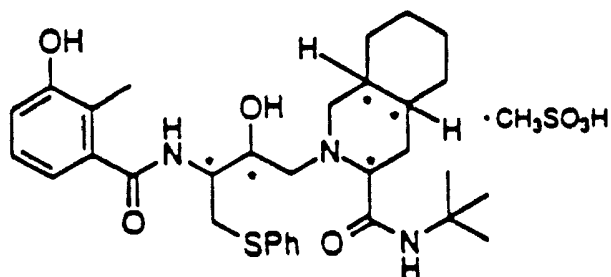
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodné sloučeniny jsou:

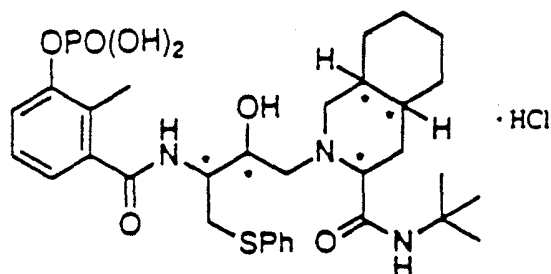
2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyphenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid:



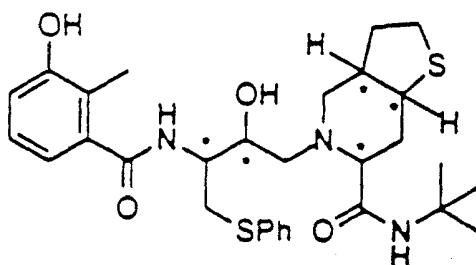
2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid methansulfonát:



2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid 3''-dihydrogenfosfát hydrochlorid:

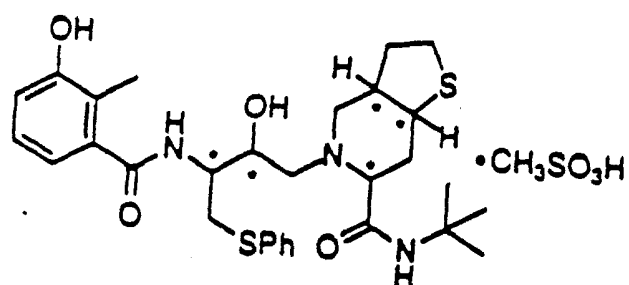


2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3.2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid:



a

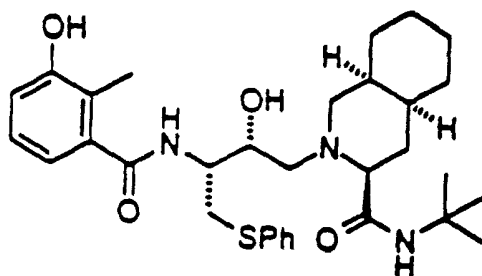
2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3.2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid methansulfonát:



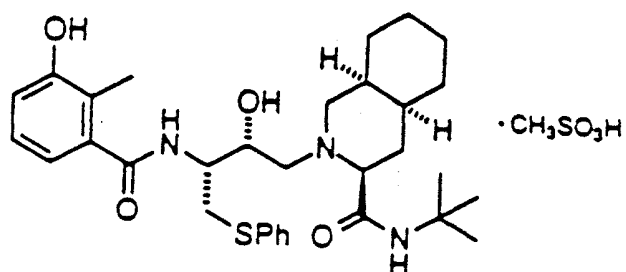
Každý z výše uvedených pěti vzorců má pět asymetrických center a tedy definuje sloučeninu vybranou ze skupiny 32 individuálních stereoisomerů a jakoukoliv směs dvou nebo více stereoisomerů.

Výhodné stereoisomery těchto sloučenin jsou:

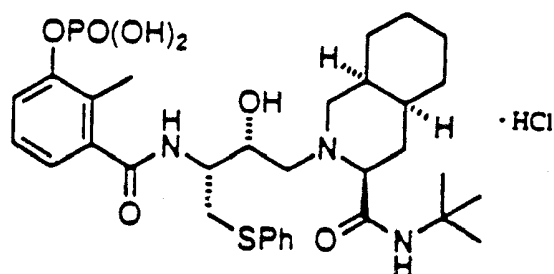
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid:



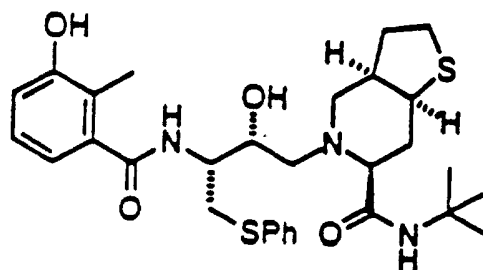
[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid methansulfonát:



[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid 3''-dihydrogenfosfát hydrochlorid

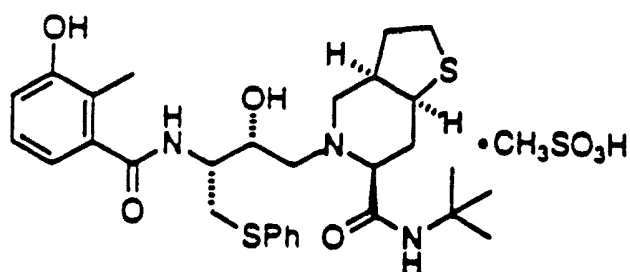


[6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3.2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid:

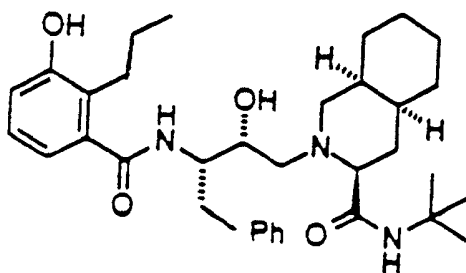


a

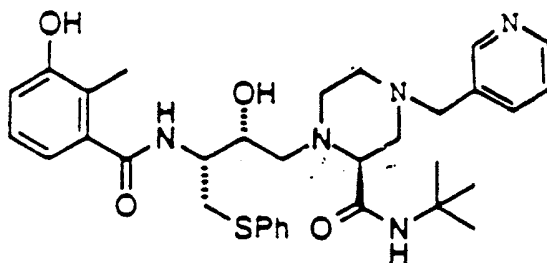
[6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3.2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid metansulfonát:



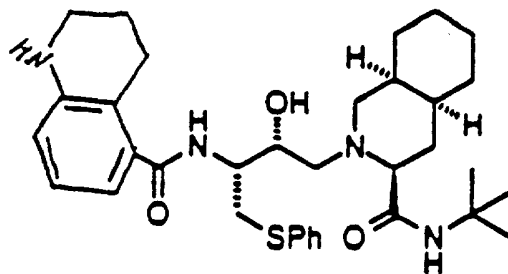
Jiné sloučeniny předloženého vynálezu zahrnují:
 [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-
 -4'-aza-5'-oxo-5'-(2''propyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydro-
 isochinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid;



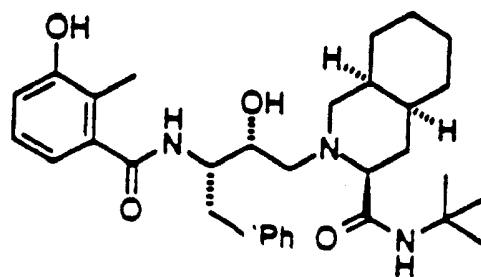
[2S-(2*R*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-1-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-
 -5'-oxo-5'-(3''-hydroxy-2''-methylfenyl)pentyl]-4-pyrid-3''-yl-
 methylpiperazin-2-N-*t*-butylkarboxamid;



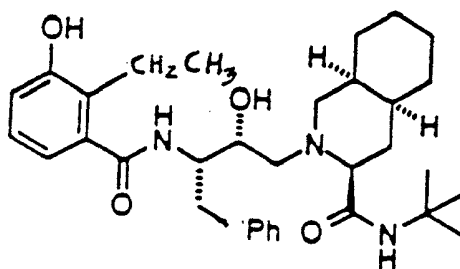
[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-phenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'',2'',3'',4''-tetrahydrochinolin-5''-yl)-pentyl]decahydroisochinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid;



[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-phenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyphenyl)pentyl]decahydroisochinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid;



[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-
-aza-5'-oxo-5'-(2''-ethyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydro-
isochinolin-3-N-t-butylkarboxamid;



[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-yl-
thiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-tetrahydrochino-
lin-5''-yl)pentyl]benzamid;

[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-yl-
thiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)-
pentyl]benzamid;

[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-yl-
thiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'', 5''-diaminofenyl)-
pentyl]benzamid;

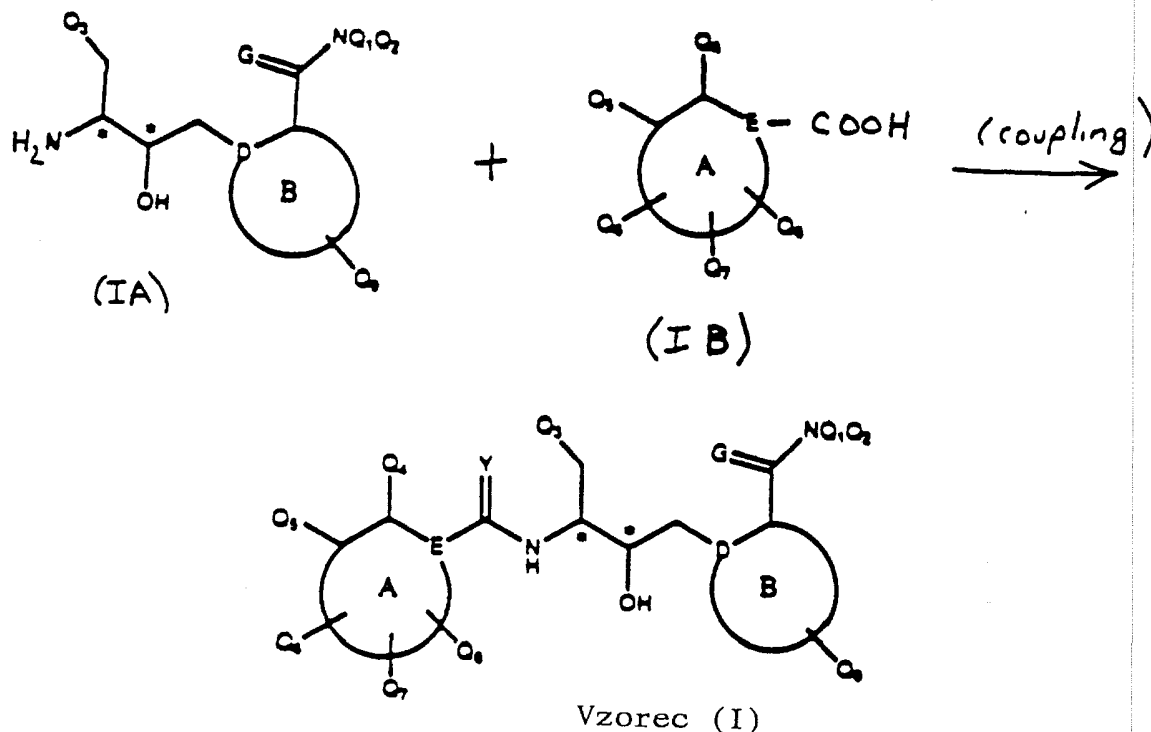
[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-yl-
thiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)-
pentyl]-1-naftylamid;

[2'*R*-(2'*R*^{*}, 3'*S*^{*})]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-yl-
thiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chloro-3''-aminofenyl)-
pentyl]-1-naftylamid;

nebo farmaceuticky přijatelná sůl kterékoliv z předcházejí-
cích nejvýhodnějších sloučenin.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být připraveny v souladu s následující Reakcí I.

Reakce I



kde proměnné jsou jak byly definovány pro vzorec I výše uvedený.

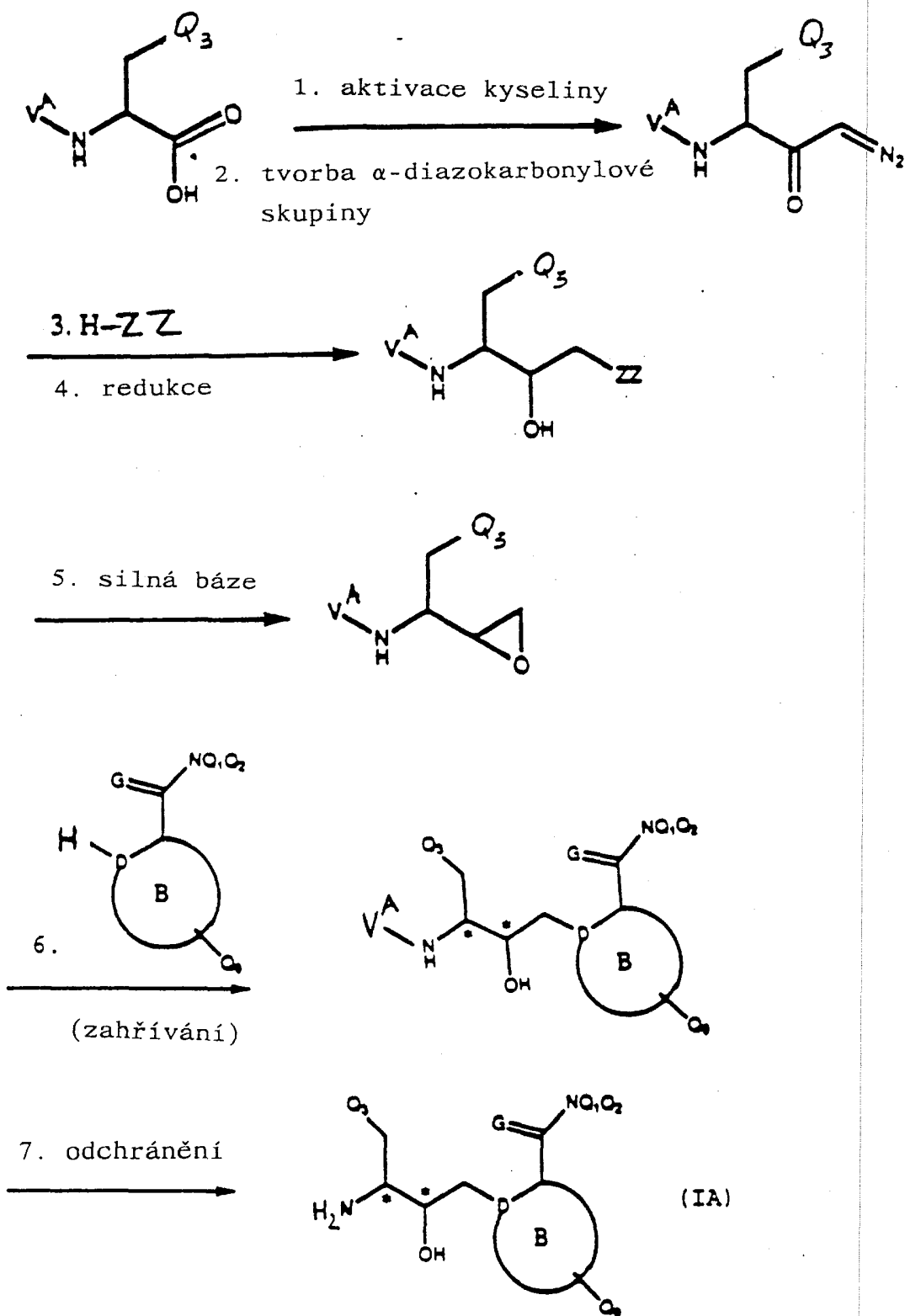
Reakce I je standardní "coupling" reakce běžně používaná v syntéze amidů nebo peptidů, která se provádí reakcí vhodně substituovaného aminu vzorce IA s reaktantem, vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou vzorce IB, v aprotickém

rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel. Reakce se typicky provádí v přítomnosti nebo nepřítomnosti aktivačního činidla, výhodně v přítomnosti aktivačního činidla, a v přítomnosti "coupling" činidla. Typická aprotická rozpouštědla pro tuto reakci jsou tetrahydrofuran a dimethylformamid nebo směs těchto rozpouštědel. Reakce se typicky provádí při teplotě od asi -30°C do asi 25°C . Aminový reaktant se obecně používá v ekvimolárním poměru vzhledem k druhému reaktantu, karboxylové kyselině, v přítomnosti ekvimolárního množství až mírného nadbytku "coupling" činidla. Typická "coupling" činidla zahrnují karbodiimidy jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a N,N'-diethylkarbodiimid; imidazoly jako je karbonyldiimidazol; rovněž činidla jako je chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonové kyseliny ("bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic chloride") (BOP-Cl) nebo N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ). Výhodným "coupling" činidlem pro tuto reakci je DCC. Aktivační činidlo se s výhodou účastní této reakce; výhodným aktivačním činidlem je hydroxybenztriazol hydrát ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$).

Jakmile je reakce ukončena, sloučenina může být izolována, pokud je to vyžadováno, způsoby známými ze stavu techniky, například, sloučenina může být krystalizována nebo shromážděna filtrací, reakční rozpouštědlo může být odstraněno extrakcí, odpařením nebo dekantací. Sloučenina může být dále čištěna, pokud je to vyžadováno, běžnými technikami jako je krystalizace nebo chromatografie na tuhých nosičích jako je silikagel nebo oxid hlinitý.

Výchozí sloučeniny vzorce IA mohou být připraveny v souladu se způsoby uvedenými v Reakčním schematu A.

Reakční schema A



kde:

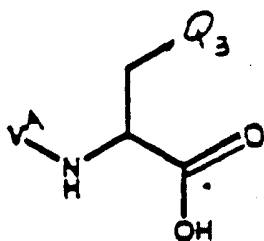
V^A je chránicí skupina aminoskupiny;

B, D, G, Q_1 , Q_2 , Q_3 a Q_9 jsou určeny stejným způsobem jak je uvedeno výše pro vzorec (I); a

ZZ je halogen.

Reakční schema A, výše uvedené, se dokončí provedením reakcí 1-7 v postupném pořadí. Jakmile je reakce ukončena, meziprodukt může být izolován, pokud je to žádáno, způsoby známými ze stavu techniky, například, sloučenina může být krystalizována a poté shromážděna filtrací nebo reakční rozpouštědlo může být odstraněno extrakcí, odpařením nebo dekantací. Meziprodukt může být před provedením dalšího stupně reakčního schematu dále čištěn, pokud je to žádáno, běžnými technikami jako je krystalizace nebo chromatografie na tuhém nosiči jakým je silikagel nebo oxid hlinitý.

Reakce A.1 se provádí přeměnou reaktantu s karboxylovou skupinou a chráněnou aminoskupinou, který má strukturu:



na odpovídající směsný anhydrid za podmínek známých ze stavu techniky. Například, reaktant s karboxylovou skupinou a chráněnou aminoskupinou může reagovat s C_1 - C_6 alkylchloroformátem, jako je isobutylchloroformát výhodně v přítomnosti akceptoru kyseliny. Výhodnými akceptory kyseliny jsou trialkylaminy, výhodně triethylamin. Reakce se typicky provádí v aprotickém rozpouštědle jako je ethylacetát. Výběr rozpouštědla není kritický, pokud použité rozpouštědlo je inertní k probíhající reakci a pokud dostatečně rozpouští reaktanty, aby proběhla žádaná reakce. Vzniklý reaktant - směsný anhydrid je

výhodně použít v Reakci A.2 bez další izolace nebo čištění.

Reakce A.2 se provede ve dvou stupních. Zaprvé, roztok hydroxidu sodného překrytý vrstvou etherového rozpouštědla, výhodně diethyletheru, reaguje s velkým nadbytkem N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidinu za vzniku reaktantu - diazomethanu. Hydroxid sodný je s výhodou použit ve vodném roztoku obsahujícím čtyři až šest mol/litr hydroxidu sodného. Jakmile tato reakce v podstatě skončí, organická vrstva se vysuší sušidlem jako je hydroxid draselný. Tento roztok pak dále reaguje se směsným anhydridem z Reakce A.1, výše uvedené, za vzniku odpovídající alfa-diazokarbonylové sloučeniny. Diazomethan je výhodně užit v této reakci bez izolace nebo čištění. Typicky se reakce provádí při teplotě od asi -50°C do asi -10°C , výhodně kolem -20°C .

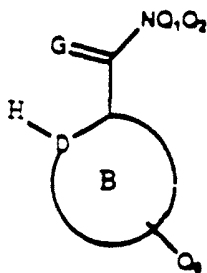
V Reakci A.3 alfa-diazokarbonylová sloučenina připravená v Reakci A.2 reaguje s kyselinou vzorce H-ZZ, kde ZZ je halogen, typicky v aprotickém rozpouštědle jako je diethylether za vzniku alfa-halogenkarbonylové sloučeniny. Výhodným kyselým činidlem je kyselina chlorovodíková, která poskytuje odpovídající alfa-chlorokarbonylovou sloučeninu. Reakce se typicky provádí při teplotě od asi -30°C do asi 0°C . Volba rozpouštědla není kritická, pokud použité rozpouštědlo je inertní v probíhající reakci a reaktanty jsou dostatečně rozpouštěny k dosažení žádané reakce. Kyselina se typicky přidává ve formě bezvodého plynu v malých přídavicích až se reakce zdá být v podstatě ukončena. Reakci lze sledovat chromatografií na tenké vrstvě.

V Reakci A.4 je karbonylový zbytek sloučeniny připravené v Reakci A.3 redukován za běžných podmínek známých ze současného stavu techniky na odpovídající alfa-chlorohydroxysloučeninu. Například sloučenina připravená v Reakci A.3 je smísena s redučním činidlem ve směsi rozpouštědel. Typická redukční činidla zahrnují tetrahydridoboritan sodný, tetrahydridoboritan lithný, tetrahydridoboritan zinečnatý, diisobutylalan,

bis(2-methoxyethoxy)dihydridohlinitan sodný. Výhodným reakčním činidlem je tetrahydridoboritan sodný. Typická směs rozpouštědel zahrnuje protické a aprotické směsi jako je tetrahydrofuran/voda. Výběr rozpouštědla není kritický, pokud je použité rozpouštědlo inertní v probíhající reakci a dostatečně rozpouští reaktanty, aby reakce úspěšně proběhla. Reakce se typicky provádí při teplotě od asi -10°C , výhodně asi 0°C .

V Reakci A.5 se na alfa-chlorhydroxysloučeninu připravenou v Reakci A.4 působí silnou bazí za vzniku odpovídajícího epoxidu za standardních podmínek známých ze současného stavu techniky. Například alfa-chlorhydroxysloučenina může reagovat se směsí hydroxid draselný/ethanol v alkoholovém rozpouštědle jako je ethanol. Reakce se typicky provádí při teplotě od asi 0°C do asi teploty varu rozpouštědla. Výhodně se reakce provádí při teplotě místnosti.

V Reakci A.6 reaguje epoxid připravený v Reakci A.5 s heterocyklickým reaktantem:

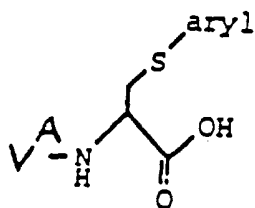


typicky v alkoholovém rozpouštědle při teplotě typicky sahající od 20°C do 100°C . Výběr rozpouštědla není kritický, pokud použité rozpouštědlo je inertní v probíhající reakci a dostatečně rozpouští reaktanty, aby reakce úspěšně proběhla. Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují alkoholy, výhodně isopropanol nebo ethanol. Reakce se výhodně provádí

při teplotě asi 80°C.

Reakce A.7 je standardní reakce odstranění chránění aminoskupiny za použití postupů a metod známých z dosavadního stavu techniky, která poskytuje amin, odpovídající aminu použitému v Reakci I výše uvedené. Tento amin může být použit k reakci bez čištění, ale je výhodné jej napřed čistit.

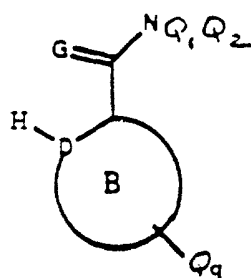
Sloučeniny vzorce IA, kde Q^3 je -S-aryl, jsou typicky připravovány zaprvé reakcí serinu s chráněnou aminoskupinou s trifenylofosfinem a diethylazodikarboxylátem (DEAD) v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -80°C do 0°C za vzniku odpovídajícího beta-laktonu. Reakce se typicky provádí v etheru, jako je tetrahydrofuran při teplotě od asi -80°C do -50°C. Dále je laktonový kruh otevírán za vzniku sloučeniny se strukturou:



typicky reakcí laktonu s odpovídajícím způsobem substituovaným thioaniontem, který má strukturu -S-aryl. Thioanion je výhodně tvořen reakcí odpovídajícího thiolu se silnou bází, jako je hydrid sodný nebo hydrid draselný. Reakce se typicky provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi 0°C do asi 40°C v inertní atmosféře jako je dusík. Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují ethery, výhodně tetrahydrofuran.

Alternativně mohou být sloučeniny vzorce IA, kde Q^3 je -S-aryl, připraveny za použití postupů uvedených v Photaki, JACS, 85, 1123 (1963) a Sasaki, N. A. a spol, Tetrahedron Letters, 28, 6069 (1987). Například sloučeniny mohou být připraveny reakcí dvakrát chráněného serinu (chráněná karboxyskupina a aminoskupina) s toluensulfonylchloridem v přítom-

nosti dimethylaminopyridinu (DMAP) a akceptoru kyseliny jako je pyridin v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan za vzniku odpovídajícího toluensulfonátu, který pak může být podroben reakci s odpovídajícím způsobem substituovaným thioaniontem se strukturou -S-aryl. Thioanion je výhodně tvořen reakcí odpovídajícího thiolu se silnou bází, jak byl uvedeno výše. Chránicí skupina karboxylové skupiny může být odstraněna ze vzniklého dvakrát chráněného arylthioalaninu za použití podmínek známých z dosavadního stavu techniky. Heterocyklický reaktant vzorce



použitý v Reakci A.6 může být připraven za použití postupů a metod známých z dosavadního stavu techniky. Například heterocyklické reaktanty byly typicky připraveny z odpovídajících aminokyselin s chráněnou aminoskupinou aktivací karboxylové funkce následované reakcí s alkylaminem. Tato reakce se typicky provádí v přítomnosti akceptoru kyseliny jako je N-methylmorpholin. Odstranění chránění aminoskupiny za použití standardních chemických technik odstranění chránění pak poskytuje žádaný heterocyklický reaktant. Specificky [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*)]-dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid byl připraven za použití 2S-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny následujícím postupem:

- 1) chránění aminoskupiny (t-Boc);
- 2) aktivace kyseliny/reakce s t-butylaminem;
- 3) katalytická hydrogenace;
- 4) odstranění chránění aminoskupiny.

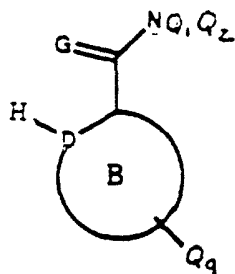
Piperazinové reaktanty mohou být připraveny přeměnou odpovídajícím způsobem substituovaných pyrazinových sloučenin na odpovídající piperazinové sloučeniny použitím postupů známých ze současného stavu techniky, výhodně katalytickou hydrogenací. Například hydrogenace může být uskutečněna smísením pyrazinového reaktantu s katalyzátorem ve vodíkové atmosféře v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi 0°C do asi 60°C. Vhodné katalyzátory zahrnují paladium na uhlí, kovovou platinu, oxid platiny a podobně. Výhodným katalyzátorem je oxid platiny. Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují tetrahydrofuran, dimethylformamid nebo směs tetrahydrofuranu a dimethylformamidu.

Dusíkový atom vzniklého piperazinového reaktantu může být alkylován postupy známými ze současného stavu techniky. Například piperazinový reaktant může reagovat s alkyl(C₁-C₄)halogenidy nebo halogenmethylpiperidiny jako jsou methyljodid nebo chlormethylpyridin. Reakce se provádí při teplotě od asi 0°C do 60°C ve vzájemně inertním rozpouštědle v přítomnosti akceptoru kyseliny. Výhodným akceptorem kyseliny je uhličitán draselný. Typická rozpouštědla zahrnují směs protických a aprotických rozpouštědel jako je acetonitril a voda. Výběr rozpouštědel není kritický, pokud použité rozpouštědlo je inertní v probíhající reakci a dostatečně rozpouští reaktanty k úspěšnému průběhu žádané reakce.

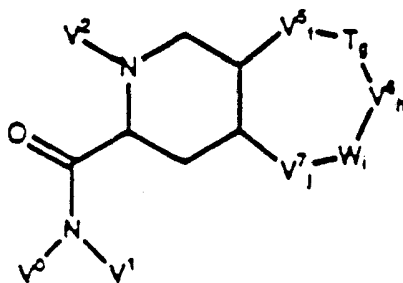
Alternativně mohou být alkylované piperazinové reaktanty připraveny reduktivní aminací. Například piperazinový reaktant připravený výše může reagovat s aldehydem (například 3-pyridinkarboxaldehyd, ethanal, propanal) nebo ketonem v přítomnosti redukčního činidla a kyseliny. Reakce se typicky provádí v alkoholickém rozpouštědle jako je methanol, ethanol nebo isopropanol. Typická redukční činidla zahrnují tetrahydridoboritan sodný, kyanotrihydroboritan lithný, kyanotrihydridoboritan sodný a podobně. Výhodným redukčním činidlem je kyanotrihydridoboritan sodný. Typické kyseliny

zahrnují všechny protické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová nebo kyselina octová. Výhodnou kyselinou je kyselina octová.

Meziprodukt - reaktant



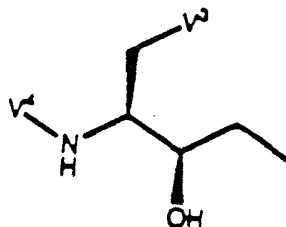
může být též připraven tak, že má vzorec 2:



v němž:

V^0 a V^1 jsou nezávisle vodík, C_1 - C_6 alkyl nebo hydroxy- $(C_1$ - $C_6)$ alkyl;

V^2 je vodík, chránicí skupina aminoskupiny nebo skupina vzorce:



V^3 je $-(CH_2)_t-V^3$;

t je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

V^3 je aryl, -O-aryl nebo -S-aryl;

V^4 je vodík nebo chránicí skupina aminoskupiny; f, h a j jsou každý nezávisle 0, 1 nebo 2; g a i jsou každý nezávisle 0 nebo 1;

V^5 je $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHV}^{5'}$ - nebo $-\text{CV}^{5'}\text{V}^{5'}-$;

V^6 je $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHV}^{6'}$ - nebo $-\text{CV}^{6'}\text{V}^{6'}-$;

V^7 je $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHV}^{7'}$ - nebo $-\text{CV}^{7'}\text{V}^{7'}-$;

každý z $V^{5'}$, $V^{6'}$ a $V^{7'}$ je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující halogen, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, halogen($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, hydroxy($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylthio, aminoskupinu nebo kyanoskupinu;

T a W jsou nezávisle $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ nebo $-(\text{V}^9)-$; a

V^9 je $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, aryl($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl, aryl nebo acyl s podmínkami že:

g a i nemohou být současně rovny 0;

součet f, g, h, i a j musí být 2, 3, 4 nebo 5;

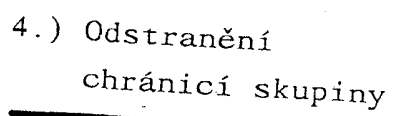
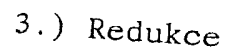
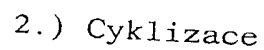
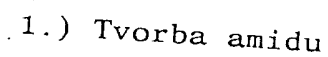
je-li V^5 $-\text{CV}^{5'}\text{V}^{5'}-$, pak V^6 musí být $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CHV}^{6'}-$; a V^7 musí být $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CHV}^{7'}-$;

je-li V^6 $-\text{CV}^{6'}\text{V}^{6'}-$, pak V^5 musí být $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CHV}^{5'}-$; a V^7 musí být $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CHV}^{7'}-$;

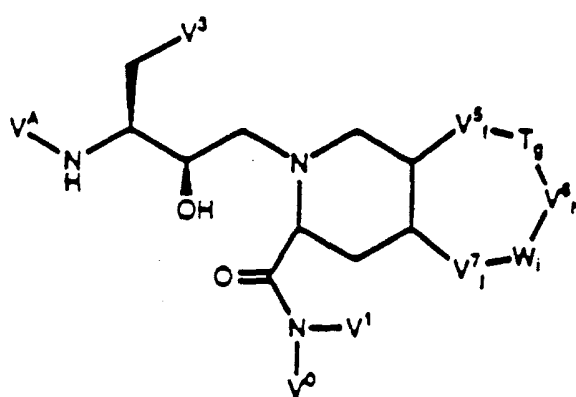
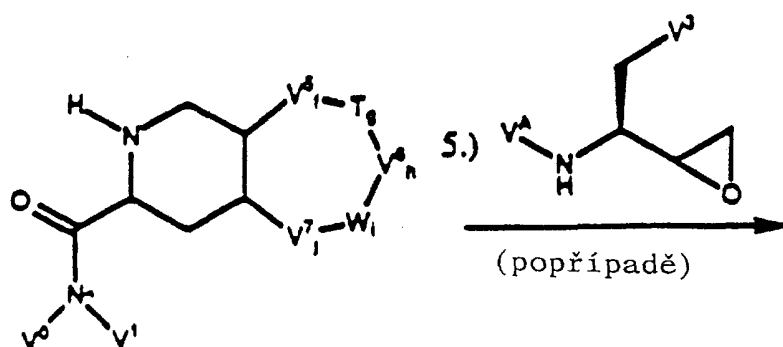
je-li V^7 $-\text{CV}^{7'}\text{V}^{7'}-$, pak V^5 musí být $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CHV}^{5'}-$; a V^6 musí být $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CHV}^{6'}-$;

nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučeniny vzorce III mohou být připraveny v souladu s následujícím Reakčním schématem II:



(popřípadě)



Vzorec III

v němž v^4 , v^3 , v^0 , v^1 , v^5 , T , v^6 , W , v^7 , f , g , h , i , j jsou definovány jako výše pro Vzorec 2 včetně jejich definicí $v^{3'}$, t , $v^{5'}$, $v^{6'}$, $v^{7'}$ a $v^{9'}$,

V^A je chránicí skupina aminoskupiny; a

U představuje v reakcích 1-3 výše uvedených přítomnost dvojné vazby mezi, například, v^5 a v^6 , v^5 a v^5 nebo v^7 a v^6 a podobně, kde g je 0, h je 0 a f je 2 nebo i je 0 respektivně.

Reakční schema II výše uvedené se dokončí postupným provedením reakcí 1-3 (nebo 1-5). Jakmile je reakce ukončena, může být izolován meziprodukt, pokud je to žádáno, postupy známými v současném stavu techniky, například sloučenina může

být krystalizována a pak shromážděna filtrací nebo reakční rozpouštědlo může být odstraněno extrakcí, odpařením nebo dekantací. Sloučenina získaná jako meziprodukt může být dále čištěna, pokud je to žádáno, běžnými technikami jako je krystalizace nebo chromatografie na tuhé fázi jako je silikagel nebo oxid hlinitý před provedením dalšího kroku reakčního schématu.

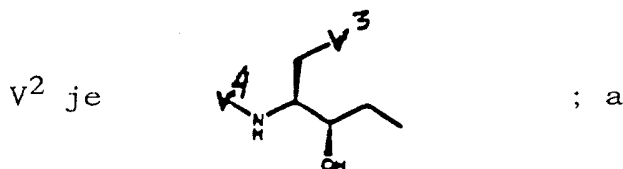
Reakce II.1 je typicky prováděna aktivací karboxylového zbytku použitím například DCC nebo smíšeného anhydridu jako je isobutyl následovanou reakcí s primárním nebo sekundárním aminem, který má vzorec NV^0V^1 , kde V^0 a V^1 jsou definovány výše pro vzorec (2). Reakce se typicky provádí v nepolárním aprotickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel v přítomnosti nebo nepřítomnosti akceptoru kyseliny při teplotě od asi -20°C do asi 25°C a poskytuje odpovídající amid. Vhodná rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují ethery a chlorované uhlovodíky, výhodně diethylether, chloroform nebo dichlorometan. Výhodně je tato reakce prováděna v přítomnosti akceptoru kyseliny jako je terciární amin, výhodně triethylamin. Amid poskytnutý touto reakcí může být izolován nebo použit k další reakci jak je uvedeno v Reakci II.2.

Reakce II.2 se typicky provádí reakcí sloučenin získaných v Reakci II.1 postupem popsáním v Comprehensive Organic Synthesis, "Heteroatom Manipulation", Barry M. Trost, ed. volume 6, str. 736-746, (1991). Obecně vhodně substituovaný monocyklos reaguje s aldehydem, jako je formaldehyd nebo trichloroacetaldehyd v přítomnosti kyseliny. Kyselina může být použita jako rozpouštědlo. Typické kyseliny zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu octovou, kyselinu trifluoroctovou a podobně. Popřípadě může být do reakční směsi přidán kosolvent. Volba kosolventu není kritická, pokud kosolvent je inertní v probíhající reakci a reaktanty jsou dostatečně rozpouštěny tak, aby žádaná reakce proběhla. Typická rozpouštědla pro tuto reakci za-

hrnují halogenovaná rozpouštědla jako je dichlormethan, trichlorethan, tetrachlormethan a podobně. Alternativně může být aldehyd produkován in situ za použití například dimethoxymethanu a vhodné kyseliny.

V reakci II.3 je sloučenina izolovaná z reakce II.2 redukována na heterocyklickou nasycenou sloučeninu jak je popsáno výše. Výhodnou metodou redukce je katalytická hydrogenace. Typické katalyzátory zahrnují paladiové katalyzátory, rhodiové katalyzátory (například rhodium na oxidu hlinitém) a rheniové katalyzátory. Výhodné katalyzátory zahrnují paladium na uhlí. Vhodná rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují C₁-C₄ alkoholy, tetrahydrofuran, kyselinu octovou v alkoholu, ethylacetát a podobně. Výhodným rozpouštědlem je ethanol. Reakce se typicky provádí pod tlakem vodíku od asi 6,9 MPa do asi 27,5 MPa při teplotě od asi 25°C do asi 150°C. Výhodné je provedení reakce při tlaku vodíku od asi 13,8 MPa do asi 20,7 MPa při teplotě od asi 50°C do 100°C. Katalyzátor se obecně používá v množství hraničícím od asi ekvimolárního poměru do asi dvaáctinásobného přebytku (hmotnostně) reaktantu, výhodně v šestinásobném až desetinásobném nadbytku (hmotnostně) katalyzátoru v poměru k substrátu.

Reakce II.4 a II.5 mohou být použity k přípravě sloučenin vzorce (3), který odpovídá sloučeninám vzorce (2) kde:



V^3 a V^4 jsou definovány výše pro vzorec (2) včetně jejich definice u V^3 a t.

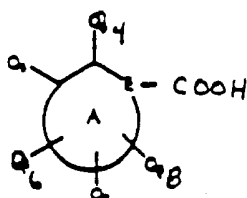
Reakce II.4 je standardní reakce odstranění chránicí skupiny aminoskupiny za použití postupů a metod známých v současném stavu techniky a poskytuje odpovídající amin, který je pak použit v Reakci II.5. Výhodné jsou chemické postupy odstranění chránění. Například sloučenina izolovaná z II.3 může být zbavena chránění použitím trimethylsilyljodidu (TMSI) v aprotickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel při teplotě od asi 10°C do 60°C, výhodně při teplotě od asi 20°C do 40°C. Typická rozpouštědla zahrnují dichlormethan, acetonitril, trichlorethan a podobně.

V Reakci II.5 epoxid připravený v Reakci A.5 uvedené výše, v němž Q_3 z Reakce II.4 je nahrazen V^3 , reaguje se sloučeninou izolovanou z Reakce A.5 v alkoholovém rozpouštědle při teplotě od asi 20°C do 100°C. Výběr rozpouštědla není kritický, pokud použité rozpouštědlo je inertní v probíhající reakci a je zajištěna dostatečná rozpustnost reaktantů pro průběh požadované reakce. Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují alkoholy, výhodně isopropanol nebo ethanol. Reakce se výhodně provádí při teplotě asi 80°C.

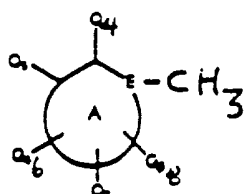
Sloučenina izolovaná z Reakce II.5 může být popřípadě zbavena chránění a poskytne sloučeninu vzorce (3), kde V^A je vodík.

Epoxid použitý v Reakci II.5 může být připraven za použití Reakčního schematu A výše uvedeného, v němž Q_3 ze Schematu A je nahrazen V^3 .

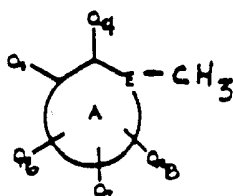
Reaktant - karboxylová kyselina - vzorce (IB)



použitý v Reakčním schematu I, v měřítku obchodně nedostupném, může být připraven známými postupy. Obzvláště tento reaktant může být připraven další substitucí a/nebo oxidací komerčně dostupné karbocyklické nebo heterocyklické sloučeniny. Například karbocyklická nebo heterocyklická sloučenina vzorce



může být oxidována postupem známým v současném stavu techniky. Specificky sloučenina vzorce



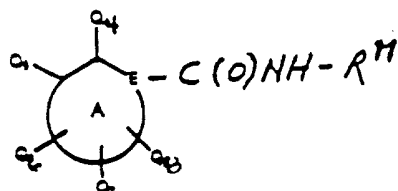
může reagovat s oxidačním činidlem jako je oxid seleničitý nebo manganistan draselný při teplotách od asi $0^{\circ}C$ do $200^{\circ}C$ ve vzájemně inertním činidle jako je voda nebo difenylether.

Druhá metodou přípravy sloučenin vzorce (IB) zahrnuje chránění vhodně substituovaných karboxylovaných karbocyklických nebo heterocyklických skupin skupinou, která chrání karboxylovou funkci a pak dále substitucí karbocyklických nebo heterocyklických skupin postupy známými z dosavadního stavu techniky. Chránicí skupina karboxylové funkce pak může být odstraněna postupy známými z dosavadního stavu techniky za poskytnutí žádaného reaktantu - karboxylové kyseliny vzorce (IB).

Termín "skupina chránicí karboxyl" jak je užíván ve specifikaci se vztahuje k substituentům karboxylové skupiny běžně používaným k blokování nebo chránění karboxylové funkce v průběhu reakcí jiných funkčních skupin sloučeniny. Příklady skupin chránících karboxyl zahrnují methyl, p-nitrobenzyl, p-methylbenzyl, p-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, pentamethylbenzyl, 3,4-methylenedioxybenzyl, benzhydryl, 4,4'-dimethoxybenzhydryl, 2,2',4,4'-tetramethoxybenzhydryl, t-butyl, t-amyl, trityl, 4-methoxytrityl, 4,4'-dimethoxytrityl, 4,4',4''-trimethoxytrityl, 2-fenyl-2-propyl, trimethylsilyl, t-butydimethylsilyl, fenacyl, 2,2,2-trichloroethyl, b-(di(n-butyl)methylsilyl)ethyl, p-toluensulfonylethyl, 4-nitrobenzylsulfonylethyl, allyl, cinnamyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-en-3-yl a podobné zbytky. Výhodný způsob ochrany karboxylové skupiny zahrnuje přeměnu karboxylového zbatku na amidický zbytek a pak hydrolýza amidu zpět poskytuje žádaný karboxylový substituent. Další příklady těchto skupin lze nalézt v E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", editor J.G.W.McOmie, Plenum Press, New York, N.Y., 1973, kapitola 5, a T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, kapitola 5.

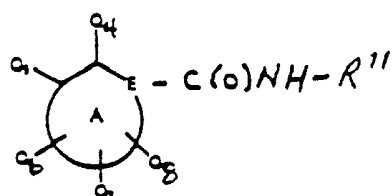
Výhodný postup pro chránění karboxylové funkce zahrnuje aktivaci karboxylové funkce následovanou tvorbou amidu. Nap-

říklad karboxylová funkce může být převedena na acylhalogenid, acylanhydrid, acylimidazol a podobně, výhodně v přítomnosti akceptoru kyseliny ke tvorbě aktivované karboxylové funkce. Typicky se používají komerčně dostupné chloridy kyselin, čímž se lze vyhnout potřebě další aktivace kyseliny. Výhodnými akceptory jsou trialkylaminy, výhodně triethylamin. Reakce se typicky provádí v aprotickém rozpouštědle jako je diethylether, dichlormethan a podobně. Výhodným rozpouštědlem je dichlormethan. Výběr rozpouštědla není kritický, pokud použité rozpouštědlo je inertní v průběhu reakce a reaktanty jsou dostatečně rozpuštěny k dosažení žádané reakce. Aktivovaná karboxylová funkce pak reaguje s aminem, $R^{11}-NH_2$, například anilinem, v aprotickém rozpouštědle a poskytuje amidický reaktant

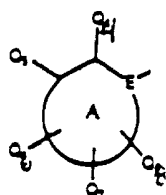


který může být dále substituován podle známých postupů.

Amidický reaktant



může být dále substituován orto deprotonací skupiny



k poskytnutí odpovídajícího aniontu následovanou reakcí s řadou činidel jako jsou alkylhalogenidy nebo halogenační činidla jako je brom. Amidický reaktant je obecně deprotonován dvakrát za použití dvou ekvivalentů silné baze jako je n-butyllithium nebo sec-butyllithium vzhledem k amidickému reaktantu, popřípadě v přítomnosti činidla koordinujícího kov jako je tetramethylethyldiamin (TMEDA). Reakce se typicky provádí v aprotickém prostředí, výhodně v etheru jako je diethylether, tetrahydrofuran a podobně, při teplotě od asi -78°C do asi 25°C .

Vzniklá sloučenina pak může být hydrolyzována postupy známými ze současného stavu techniky, aby poskytla žádaný reaktant - substituovanou karboxylovou kyselinu vzorce (IB). Například příhodná hydrolýza zahrnuje vystavení amidického reaktantu silné minerální kyselině, organické kyselině nebo směsi minerální a organické kyseliny při teplotě od asi 100°C do asi 160°C . Typické kyseliny, které mohou být užity pro tuto reakci zahrnují kyselinu bromovodíkovou, kyselinu octovou, kyselinu chlorovodíkovou a podobně. Popřípadě může být použita zatavená trubice ke zvýšení rychlosti reakce.

Třetí metoda přípravy reaktantů - substituovaných karboxylových kyselin vzorce (IB) zahrnuje diazotaci anilinu následovanou přeměnou vzniklé diazoniové sole. Specificky je aminoskupina anilinu převedena na diazoniovou sůl reakcí s kyselinou dusitou. Kyselina dusitá může být produkována in situ reakcí dusitanu sodného s vodným roztokem silné kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. Reakce se typicky provádí při 5°C nebo nižší teplotě. Diazoniová sůl je pak přeměněna reakcí s vhodným činidlem a poskytuje žádaný substituovaný aromatický systém. Vybraná výměnná činidla zahrnují vodu, kyanid, halid, vodnou kyselinu sírovou a podobně. Typicky se žádaná reakce usnadňuje zahříváním..

Ze současného stavu techniky je známa řada reakcí, které mohou být použity k provedení žádaných substitucí na

karbocyklických nebo heterocyklických systémech. Například řada aromatických elektrofilních a nukleofilních reakcí je naznačena v kapitolách 11 a 13 v March, J., "Advanced Organic Chemistry," 3. vydání, Wiley, 1985.

Navíc sloučeniny vzorce (IB) mohou být připraveny karboxylací příhodně substituované karbocyklické nebo heterocyklické sloučeniny. Karboxylace může být provedena řadou rozličných činidel. Například karbocyklické nebo heterocyklické reaktanty mohou reagovat s fosgenem, oxalylchloridem, hydrochloridem močoviny nebo N,N-diethylkarbamoylchloridem za přítomnosti Friedel-Craftsových katalyzátorů. Úprava této metody zahrnuje reakci karbocyklického nebo heterocyklického reaktantu s alkylthiolchloroformátem (RSCOCl) nebo karbamoylchloridem (H_2NCOCl), která poskytuje amid a thiolester, respektivně. Amid nebo thiolester pak může být hydrolyzován a poskytnout žádanou karboxylovou skupinu. March na str. 491.

Příklady Friedel-Craftsových katalyzátorů zahrnují Lewisovy kyseliny jako je bromid hlinitý (AlBr_3), chlorid hlinitý (AlCl_3), chlorid železitý (FeCl_3), chlorid boritý (BCl_3), fluorod boritý (BF_3), a jiné. Viz též March, J., "Advanced Organic Chemistry," 3. vydání, Wiley, 1985; Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions," Interscience, New York, 1963-1965; a Olah, "Friedel-Crafts Chemistry," Wiley, New York, 1973.

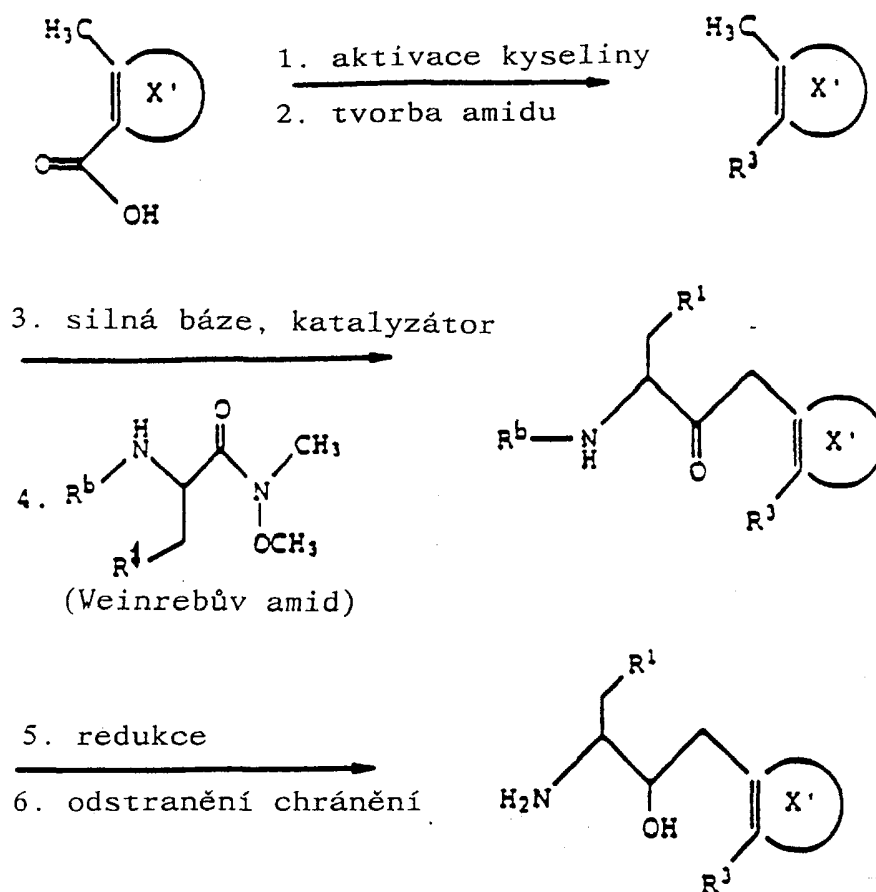
Navíc reaktanty - chinolinkarboxylové kyseliny mohou být připraveny reakcí příhodně substituovaného anilinu s glycerolem za použití Skraupovy reakce popsané v Bradford, L. a spol., J. Chem. Soc., 1947, str. 437. Například 3-aminobenzoová kyselina může reagovat s glycerolem v přítomnosti oxidačního činidla jako je m-nitrobenzensulfonová kyselina nebo m-nitrobenzensulfonan sodný v 60-75% vodném roztoku kyseliny sírové a poskytnout žádaný karboxysubstituovaný chinolin. Reakce se typicky provádí při teplotě od asi 35°C do teploty refluxu jednu až šest hodin, výhodně při 50°C až teplotě ref-

luxu dvě až čtyři hodiny.

Výsledné reaktanty mohou být redukovány nebo hydrogenovány za použití postupů známých z dosavadního stavu techniky. Viz např. March, str. 700. Výhodný postup zahrnuje katalytickou hydrogenaci, například smísením reaktantu - chinolinkarboxylové kyseliny s vodíkem v přítomnosti katalyzátoru. Výhodným katalyzátorem je paladium na uhlí. Typická rozpouštědla vhodná pro užití v této reakci zahrnují všechna organická rozpouštědla jako je ethylacetát. Výběr rozpouštědla není kritický, pokud použité rozpouštědlo je inertní v průběhu reakce. Reakce je obecně v podstatě ukončena po asi 1 až 24 hodinách, pokud je prováděna při teplotě v rozmezí od asi 25°C do asi 100°C.

V souladu s jinými provedeními sloučeniny vzorce IA, v nichž Q_3 je nahrazeno R^1 , mohou být připraveny podle následujícího Reakčního schématu B.

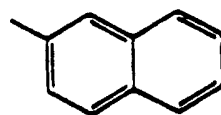
Reakční schema B



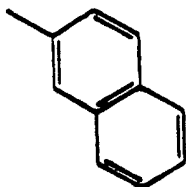
kde



je skupina, která má vzorec



, nebo



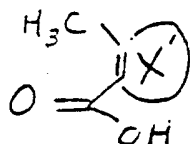
kde:

R^b je chránicí skupina aminoskupiny; a

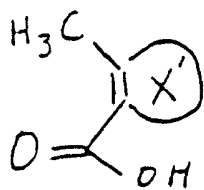
R^1 , R^3 a T^2 jsou definovány výše pro vzorec 1(B), včetně definicí R^4 , R^5 , R^6 a p.

Reakční schema B výše uvedené je dokončeno provedením reakcí 1-6 v uvedeném pořadí. Jakmile je reakce ukončena, intermediární sloučenina může být izolována, pokud je to žádáno, postupy známými v dosavadním stavu techniky, například sloučenina může být krystalizována a pak shromážděna filtrací nebo reakční rozpouštědlo může být odstraněno extrakcí, odpařením nebo dekantací. Intermediární sloučenina může být dále čištěna, pokud je to vyžadováno, běžnými technikami jako je krystalizace nebo chromatografie na pevném nosiči jako je silikagel nebo oxid hlinitý, před provedením dalšího kroku v reakčním schematu.

V Reakci B.1 je reakce typicky prováděna aktivací, která je konverzí vhodně substituované:

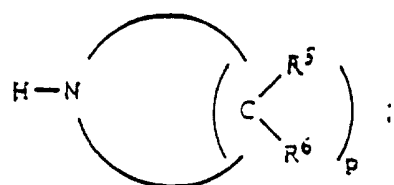
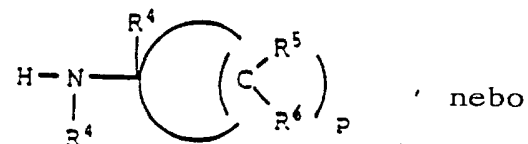


na odpovídající acylchlorid nebo acylbromid reakcí s thionylchloridem, thionylbromidem, chloridem fosforitým, bromidem fosforitým, bromidem fosforečným nebo chloridem fosforečným podle postupu a v podmínkách známých z dosavadního stavu techniky. Vhodné sloučeniny:



jsou komerčně dostupné nebo připraveny standardními postupy známými z dosavadního stavu techniky.

V Reakci B.2 acylchlorid nebo acylbromid připravený v Reakci B.1 typicky reaguje s amoniakem nebo primárním či sekundárním aminem, který má vzorec



kde R^4 , R^5 , R^6 a p jsou tak jak byly definovány výše pro vzorec 1(B), v nepolárním aprotickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel v přítomnosti nebo nepřítomnosti akceptoru kyseliny a poskytují odpovídající amid. Reakce se typicky provádí při teplotě od asi -20°C do asi 25°C . Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují ethery a chlorované uhlovodíky, výhodně diethylether, chloroform nebo dichlormethan. Výhodně je tato reakce prováděna v přítomnosti akceptoru kyseliny jako je terciární amin, výhodně triethylamin.

V Reakci B.3 reaguje amid připravený v Reakci B.2 se silnouází v přítomnosti solubilizačního činidla a poskytuje odpovídající aniont, který pak reaguje v Reakci B.4 s Weinrebovým amidem a poskytuje keton. Reakce B.3 se typicky provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -78°C do asi 0°C . Typické báze používané v Reakci B.3 zahrnují lithiámidové báze a alkyllithné báze, výhodně C_1 - C_4 alkyllithné báze a lithné di(C_1 - C_4)alkylamidové báze. Typickými solubilizačními činidly pro Reakci 3 jsou tetramethyl(C_1 - C_4)alkylendiaminy, výhodně tetramethylethylendiamin. Reakce B.4 se typicky provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -80°C do

asi -40°C . Typická rozpouštědla pro reakce B.3 a B.4 zahrnují ethery, výhodně tetrahydrofuran. V Reakci B.4 je anion obecně používán v množství hraničícím od asi ekvimolárního poměru do asi trojnásobného molárního nadbytku aniontu, výhodně v asi dvoumolárním nadbytku aniontu vzhledem k reaktantu - Weinrebovu amidu.

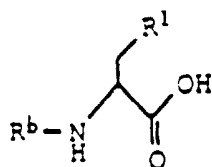
V Reakci B.5 je keton připravený v Reakci B.3 redukován vhodným redukčním činidlem na odpovídající alkohol. Reakce se provádí v protickém rozpouštědle při teplotě od asi -25°C do asi 25°C . Typická redukční činidla pro tuto reakci zahrnují tetrahydridoboritan sodný, tetrahydridoboritan lithný, diisobutylalan a bis(2-methoxyethoxy)dihydridohlinitan sodný. Výhodným redukčním činidlem je tetrahydridoboritan sodný. Typická protická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují alkoholy, výhodně ethanol.

Reakce B.6 je standardní reakce odstranění chránění aminoskupiny za použití postupů a metod známých z dosavadního stavu techniky a poskytuje amin, který se používá ve výše uvedené Reakci I. Tento amin může být použit k reakci bez čištění, avšak je výhodně jej předem čistit.

Weinrebův amid použitý jako reaktant v Reakci B.4 je typicky připravován reakcí aminokyseliny s chráněnou aminoskupinou s N-methoxy-N-methylaminem v přítomnosti aktivačního činidla, akceptoru kyseliny a kondenzačního činidla. Reakce je typicky prováděna v aprotickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel při teplotě od asi -25° do 25°C . Výhodným aktivačním činidlem pro tuto reakci je $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Výhodným akceptorem kyseliny jsou terciární aminy, výhodně triethylamin nebo N-methylmorfolin. Výhodným kondenzačním činidlem je ethyldimethylaminopropylkarbodiimid hydrochlorid. Weinrebův amid poskytnutý touto reakcí je výhodně izolován před jeho použitím v Reakci B.4.

Sloučeniny vzorce IA, kde R^1 nahrazuje Q_3 a kde R^1 je -S-aryl, jsou připravovány ve Schematu B nejprve reakcí seri-

nu s chráněnou aminoskupinou s trifenylofosfinem a diethylazodikarboxylátem (DEAD) v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -80°C od 0°C za tvorby beta-laktonu. Reakce se typicky provádí v etheru jako je tetrahydrofuran při teplotě od -80°C do -50°C . Dále je laktonový kruh otevírán a poskytuje sloučeninu, která má strukturu:

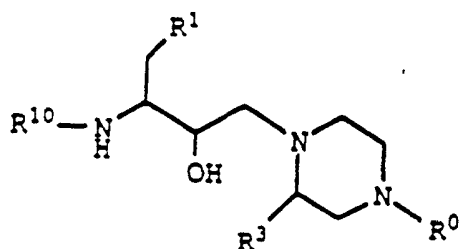


reakcí laktonu s náležitě substituovaným thioaniontem, který má strukturu -S-aryl. Thioanion je výhodně tvořen reakcí odpovídajícího thiolu se silnou bází jako je hydrid sodný nebo hydrid draselný. Tato reakce se typicky provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi 0°C do asi 40°C v inertní atmosféře jakou je dusík. Typická rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují ethery, výhodně tetrahydrofuran. Žadáný amidický reaktant vzniká reakcí připraveného reaktantu - karboxylové kyseliny s N-methoxy-N-methylaminem v přítomnosti aktivačního činidla, akceptoru kyseliny a kondenzačního činidla jak bylo v podstatě popsáno výše.

Alternativně mohou být sloučeniny vzorce (IA), kde R¹ nahrazuje Q₃ a kde R¹ je -S-aryl, připraveny ve Schematu B použitím postupu uvedeného v Photaki, JACS, 85, 1123 (1963), a Sasaki, N.A. a spol., Tetrahedron Letters, 28, 6069 (1987). Například sloučeniny mohou být připraveny reakcí dvakrát chráněného serinu (chráněná karboxylová i aminoskupina) s toluensulfonylchloridem v přítomnosti dimethylaminopyridinu (DMAP) a akceptoru kyseliny jako je pyridin v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan za vzniku odpovídající toluensulfonátové sloučeniny, která pak může reagovat s

náležitě substituovaným thioaniontem, který má strukturu -S-aryl. Thioanion je výhodně tvořen reakcí odpovídajícího thiolu se silnou bází, jak bylo uvedeno výše. Chránění karboxylové skupiny může pak být odstraněno ze vzniklého dvojnásobně chráněného arylthioalaninu za podmínek známých z dosavadního stavu techniky.

Podle určitých provedení se meziprodukt pro přípravu sloučenin, které jsou předmětem předloženého vynálezu, připraví takto. Meziprodukt má vzorec IV:



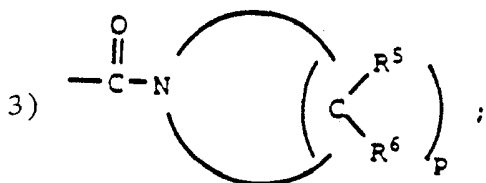
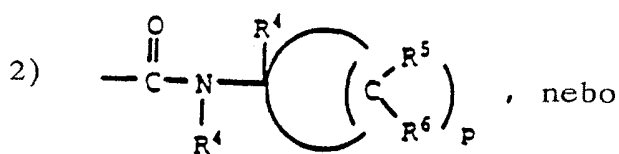
kde:

R^1 je aryl nebo -S-aryl;

R^{10} je vodík nebo chránicí skupina aminoskupiny;

R^0 je C_1 - C_4 alkyl nebo - CH_2 -pyridyl;

1) -C(O)-NR⁴R⁴,

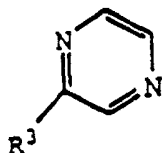


p je 4 nebo 5;

R^4 je při každém výskytu nezávisle vodík, C^1-C^6 alkyl nebo hydroxy(C_1-C_4)alkyl; a

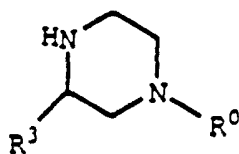
R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy nebo hydroxy(C_1-C_6)-alkyl; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Meziprodukt vzorce 4 je typicky připraven způsobem zahrnujícím:

a) redukcí sloučeniny vzorce



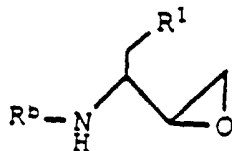
poskytující piperazinovou sloučeninu;

b) alkylací piperazinové sloučeniny poskytující sloučeninu vzorce



; a pak

c) reakcí piperazinové sloučeniny z kroku (b) s epoxidem vzorce



kde R^b je chránicí skupina aminoskupiny;

v alkoholickém roztoku při teplotě od asi 20° do $100^\circ C$ za vzniku sloučeniny vzorce 4, v němž R^{10} je chránicí skupina aminoskupiny; a

d) popřípadě odstranění chránění aminoskupiny za vzniku sloučeniny vzorce 4, v němž R^{10} je vodík.

Následující Přípravy a Příklady ilustrují aspekty tohoto vynálezu. Tyto příklady jsou pouze pro ilustrativní účely a nejsou určeny k omezení rozsahu tohoto vynálezu.

Zkratky pro termíny teplota tání, spektra jaderné magnetické rezonance ("nuclear magnetic resonance spectra"), hmotnostní spektra s ionizací nárazem elektronů ("electron impact mass spectra"), hmotnostní spektra s ionizací desorpcí polem ("field desorption mass spectra"), hmotnostní spektra s ionizací nárazem rychlých atomů ("fast atom bombardment mass spectra"), infračervená spektra ("infrared spectra"), ultrafialová spektra ("ultraviolet spectra"), elementární analýzy, vysokoúčinná kapalinová chromatografie ("high performance liquid chromatography") a chromatografii na tenké vrstvě ("thin layer chromatography") jsou, respektivně, t.j., NMR, EIMS, MS(FD), MS(FAB), IR, UV, Analýza, HPLC a TLC. Navíc absorpční maxima uvedená pro IR spektra jsou vybrána, nejsou uvedena všechna pozorovaná maxima.

Ve spojení s NMR spektry jsou používány následující zkratky: singlet (s), dublet (d), dublet dubletů (dd), triplet (t), kvartet (q), multiplet (m), dublet multipletů (dm), široký singlet (br.s), široký dublet (br.d), široký triplet (br.t) a široký multiplet (br.m). J udává interakční konstanty v Hertzích (Hz). Pokud není jinak uvedeno, NMR data se vztahují k volné bázi předmětné sloučeniny.

NMR spektra byla získána na přístroji Bruker Corp. 270 MHz nebo na General Electric QE-300 300 MHz. Chemické posuny jsou vyjádřeny v delta hodnotách (posun v ppm k nižším hodnotám pole od signálu tetramethylsilanu). MS(FD) byla naměřena na Varian MAT 731 spektrometru s emitory na bázi uhlíkatých dendritů. EIMS spektra byla získána na přístroji CEC 21-110 výrobce Consolidated Electrodynamics Corporation. MS(FAB) spektra byla získána na VG ZAB-3 spektrometru. IR spektra byla naměřena na přístroji Perkin-Elmer 281. UV spektra byla měřena na přístroji Cary 118. TLC byly prováděny na silikage-

lových deskách, E. Merck. Teploty tání nejsou korigovány.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

A. [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[3'-N-(Benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Roztok

[1'*S*-(1'*R*^{*},1*R*^{*})]-1-[1'*N*-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-(fenyl)ethyl]oxiranu a [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*})]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu v absolutním ethanolu byl zahříván na 80°C přes noc. Reakční směs odpařením do sucha za sníženého tlaku poskytla zbytek. Tento zbytek byl čištěn rychlou (flash) chromatografií (gradientová eluce 10-50% ethylacetátu v dichlormethanu), která poskytla 6,47 g bělavé pěny.

Výtěžek: 75%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,29 (s, 9H), 1,25-2,05 (m, 2H),
2,20-2,35 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 11H),
2,85-3,10 (m, 3H), 3,24 (br.s, 1H),
3,82 (br.s, 1H), 3,98 (br.s, 1H),
4,99 (br.s, 2H), 5,16-5,18 (m, 1H),
5,80 (br.s, 1H), 7,05-7,38 (m, 10H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512,
1455, 1368, 1232, 1199, 1047 cm⁻¹.

MS(FD): m/e 536 (M⁺).

B. [3S-(3*R**, 4*aR**, 2'*S**, 3'*R**)]-2-
[3'-Amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]-
butyldekahydroisochinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid

Rychle míchaná suspenze 6,37 g (11,91 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 1A a 1,2 g 10% paladia na uhlí ve 200 ml absolutního ethanolu byla umístěna do vodíkové atmosféry. Po asi 48 hodinách byla reakční směs filtrována na celitu a odpařením do sucha za sníženého tlaku poskytla 5,09 g žádané sloučeniny uvedené v titulku. Tato sloučenina byla užita bez dalšího čištění.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 1,40-1,95 (m, 10H),
2,25-2,48 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 3H),
2,80-3,40 (m, 7H), 3,75-3,90 (m, 1H),
6,19 (br.s, 1H), 7,18-7,35 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455,
1367, 1245, 1047 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 402 (M⁺, 100).

Příprava 2

A. 2*R*-N-(Benzyloxykarbonyl)amino-3-
naft-2-ylthiopropánová kyselina

K roztoku 1,28 g (8,00 mmol) naftalen-2-thiolu v 30 ml tetrahydrofuranu bylo zvolna pod dusíkem přidáno 1,77 g (8,16 mmol) 60% hydridu sodného. Po asi 15 minutách míchání byl zvolna přidán roztok N-(benzyloxykarbonyl)serin-β-laktonu v 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla ponechána stát při teplotě místnosti asi jednu hodinu a pak byl odpařením za sníženého tlaku získán zbytek. Tento zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt napřed 0,5 N roztokem hydrogensířičitanu sodného a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla sušena

síranem sodným, filtrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl čištěn rychlou chromatografií a poskytl 2,08 g světle žluté tuhé látky.

Výtěžek: 68%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,42-3,61 (br.m, 2H),
5,53-5,76 (br.s, 1H), 4,85-5,08 (br.m, 2H),
5,54-5,76 (br.s, 1H), 7,06-7,97 (m, 12H).

$[\alpha]_D -55,72^\circ$ (c 1,0, MeOH).

IR (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269,
1200, 1060 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 66,12; H, 5,02; N, 3,67;

Nalezeno: C, 66,22; H, 5,04; N, 3,86.

B. 3R-1-Diazo-2-oxo-3N-(benzyloxykarbonyl)-
amino-4-(naft-2-ylthio)butan

Ke studenému (-30°C) roztoku 15,38 g (40,3 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 2A v 230 ml ethylacetátu bylo zvolna injekční stříkačkou přidáno 5,62 ml (40,3 mmol) triethylaminu. Ke vzniklému roztoku bylo pak injekční stříkačkou přidáno 7,84 ml (60,5 mmol) isobutylchloroformátu. V další baňce bylo opatrně přidáno 10 g N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidinu ke dvouvrstevné směsi 170 ml diethyletheru a 170 ml 5N hydroxidu sodného, což vedlo k silnému vývinu plynu. Když byla tato reakce v podstatě úplná, byla organická vrstva dekantována od vodné vrstvy na hydroxid sodný a sušena. Tato příprava diazomethanu a přidání bylo opakováno s identickými množstvími diethyletheru a hydroxidu sodného a 30 g N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidinu. Vzniklý diazomethanový reaktant byl pak přidán k výše připravenému smíšenému anhydridu a reakční směs byla ponechána za chladu (-30°C) asi 20 minut reagovat. Když reakce v podstatě skončila, jak bylo prokázáno TLC, byla reakční směs probublávána dusíkem zavádě-

ným vyžíhanou Pasteurovou pipetou k odstranění nadbytku diazomethanu a pak byl roztok koncentrován za sníženého tlaku na zbytek. Tento zbytek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 10% ethylacetátu v dichlormethanu) a bylo získáno 13,62 g žlutého oleje.

Výtěžek: 83%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,32-3,46 (m, 2H), 4,40-4,67 (m, 1H), 5,00-5,09 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,76 (d $J=7,8$ Hz, 1H), 7,25-7,86 (m, 12H).

C. 3R-1-Chlor-2-oxo-3-N-(benzyloxy-karbonyl)amino-4-(naft-2-ylthio)butan

Krátký puls (asi 2 vteřiny) bezvodého plynného chlorovodíku byl zaveden do studeného (-20°C) roztoku 13,62 g (33,59 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 2B ve 230 ml dietyletheru, což vedlo k vývoji plynu. Tento postup byl opatrně opakován, tak aby nebyl přidán nadbytek chlorovodíku. Když byla reakce v podstatě skončena, jak bylo indikováno TLC, byl roztok koncentrován za sníženého tlaku na zbytek. Zbytek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 10% ethylacetátu v dichlormethanu) a bylo získáno 12,05 g světlé nahnědlé pevné látky.

Výtěžek: 87%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,41 (dd, $J=12,6$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,18 (AB q, $J_{\text{AB}}=11,9$ Hz, $J=15,9$ Hz, 2H), 4,77 (dd, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,04 (AB q, $J=12$ Hz, $J=10,4$ Hz, 2H), 5,59 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,24-7,85, (m, 12 H).

$[\alpha]_{\text{D}} -80,00^\circ$ (c 1,0, MeOH).

IR (CHCl_3): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230, 1228, 1045 cm^{-1} .

MS(FD): m/e 413 (M^+), 413 (100).

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$:

Vypočteno: C, 63,84; H, 4,87; N, 3,38;

Nalezeno: C, 61,12; H, 4,95; N, 3,54.

D. [3R-(3R*,4S*)]-1-Chlor-2-hydroxy-3-N-(benzyloxykarbonyl)amino-4-(2-naftylthio)butan

K chlazenému (0°C) roztoku 530 mg (1,28 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 2C v 10 ml tetrahydrofuranu a 1 ml vody bylo přidáno 73 mg (1,92 mmol) tetrahydridoboritanu sodného. Když byla reakce v podstatě dokončena, jak byl zjištěno z TLC, bylo pH roztoku nastaveno na pH 3 10 ml vodného nasyceného roztoku chloridu amonného a 500 µl 5N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklý roztok byl dvakrát extrahován dichlormethanem a spojené organické vrstvy byly promyty vodou, vysušeny síranem sodným, filtrovány a koncentrovány za sníženého tlaku na odparek. Odparek byl čištěn radiální chromatografií (eluent dichlormethan) a bylo získáno 212 mg nahnědlé pevné látky.

Výtěžek: 40%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,40 (s, 2H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,16 (br.s, 1H), 7,21-7,83 (komplex, 12 H).

MS (FD): m/e 415 (M⁺), 415 (100).

[α]_D -47,67° (c 0,86, MeOH).

IR (CHCl₃): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm⁻¹.

Analýza pro: C₂₂H₂₂NO₃ClS:

Vypočteno: C, 63,53; H, 5,33; N, 3,37;

Nalezeno: C, 63,72; H, 5,60; N, 3,64.

E. [1'R-(1'R*,1S*)]-1-[(1'-N-(Benzyloxykarbonyl)amino-2'-(2-naftylthio)ethyl]oxiran

Roztok 31 mg (0,55 mmol) hydroxidu draselného v 1 ml ethanolu byl přidán k roztoku 190 mg (0,46 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 2D v 6 ml roztoku ethanol-ethylace-

tát (1:2). Když dle TLC byla reakce v podstatě ukončena, byla reakční směs vlita do směsi dichloromethanu s vodou. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta vodou, vysušena síranem sodným a koncentrována za sníženého tlaku na odparek. Odparek byl čištěn radiální chromatografií (eluent 10% ethylacetátu v dichlormethanu) a bylo získáno 172 mg světle nahnědlé pevné látky.

Výtěžek: 99%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,76 (br.s, 2H), 3,01 (br.s, 1H), 3,31 (d, $J=5$ Hz, 2H), 3,77 (br.s, 1 H), 5,05 (s, 2H), 5,22 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,25-7,85 (komplex, 12H).

$[\alpha]_D -125,42^\circ$ (c 0,59, MeOH).

MS (FD): m/e 379 (M^+), 379 (100).

IR (CHCl_3): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69;

Nalezeno: C, 69,41; H, 5,53; N, 3,64.

F. [2S-(2R*, 2'R*, 3S'*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-(N-benzyloxykarbonyl)amino-4'-(2-naftylthio)butyl]piperidin-2-N-(t-butyl)karboxamid

Roztok 0,51 g (1,34 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 2E a 0,26 g (1,41 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 4C v 25 ml isopropanolu byl zahříván na 55°C asi čtyřicet osm hodin. Vzniklá reakční směs byla ochlazená a pak odpařena za sníženého tlaku na surový produkt. Tento produkt byl čištěn radiální chromatografií (4mm deska; eluent 10% acetonu v dichlormethanu) a bylo získáno 104 mg bílé pěny.

Výtěžek: 14%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (s, 2H), 1,44-1,82 (m, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,73 (d, 1H), 6,01 (br.s, 1H),

7,23-7,34 (m, 5H), 7,45 (m, 3H), 7,72-7,83 (m, 4H).
MS (FD): m/e 563 (M^+ , 100).

G [2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-amino-4'-(2-naftylthio)butyl]piperidin-2-N-(t-butyl)karboxamid

Roztok 1,05 g (0,18 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 2F v 10 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové byl ponechán reagovat asi jednu hodinu. Vzniklá reakční směs byly odpařena, třikrát azeotropicky odpařena s toluenem, rozpuštěna v methanolu obsahujícím po 4,5 ml diethylaminu a hydroxidu amonného a pak odpařena za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; eluent 3% methanolu v dichlormethanu obsahujícím 1% kyseliny octové) a bylo získáno 64 mg bílé pěny.

Výtěžek: 80%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H), 1,52-1,73 (m, 6H),
1,84 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,75-3,04 (m, 5H),
3,17 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,71 (m, 1H),
6,22 (br.s, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,73-7,82 (m, 4H).

MS (FD): m/e 430 (M^+ , 100).

Příprava 3

A. Pentafluorfenylester kyseliny

2S-N-(Benzyloxykarbonyl)-2-pyrrolidinkarboxylové

Ke studenému (0°C) roztoku 30 g (0,12 mol) kyseliny 2S-N-(benzyloxykarbonyl)-2-pyrrolidinkarboxylové a 25,8 g (0,14 mol) pentafluorfenolu v 450 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 27,7 g (0,14 mol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC) v jedné dávce následované 150 ml dichlormethanu. Vzniklá reakční směs byla zahřáta na teplotu místnosti a ponechána reagovat asi čtyři hodiny. Jakmile dle

TLC byla reakce v podstatě ukončena, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl rozpuštěn v 500 ml ethylacetátu a promyt postupně vodou, uhličitanem draselným, 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným, zfiltrován a odpařením do sucha za sníženého tlaku bylo získáno 45,95 g žádané titulní sloučeniny.

Výtěžek: 92%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,95-2,15 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 5,02-5,30 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 5H).

B. 2S-N-(Butyloxykarbonyl)pyrrolidin-2N-(t-butyl)karboxamid

Ke studenému (0°C) roztoku 45.90 g (0,111 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 3A ve 100 ml bezvodého dichlormethanu bylo zvolna přidáno 100 ml (0,952 mmol) t-butylaminu. Reakční směs byla zahřáta na teplotu místnosti a ponechána asi jednu hodinu reagovat, poté byla zředěna 1000 ml dichlormethanu a promyta postupně 1N uhličitanem draselným, 1N kyselinou chlorovodíkovou, 1N uhličitanem draselným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a filtrována přes smotek vaty s použitím 50% ethylacetátu v hexanu. Bylo získáno 37,74 g žádané sloučeniny, která byla použita bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95-1,50 (m, 9H), 1,70-2,40 (m, 4H), 3,30-3,60 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 1H), 4,95-5,35 (m, 2H), 5,65 (br.s, 0,5H), 6,55 (br.s, 1H), 7,20-7,50 (m, 5,5H).

C. 2S-Pyrrolidin-2-N-(t-butyl)karboxamid

Sloučenina uvedená v názvu Přípravy 3B (2,71 g, 8,9 mmol) byla zbavena chránění v podstatě postupem uvedeným v Přípravě 1B při použití 500 mg 10% paladia na uhlí a vodíku

(101 kPa) ve 200 ml ethanolu.

Výtěžek: 1,53 g (100%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,35 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 2H),
1,76-1,90 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,58 (br.s, 1H),
2,80-3,05 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 7,45 (br.s, 1H).

D. [2S-(2*R**, 2'*S**, 3'*R**)]-1-[3'-benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-fenylbutyl]pyrrolidin-2-N-(t-butyl)karboxamid

Roztok obsahující 122 mg (0,72 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 3C a 200 mg (0,68 mmol) [1S-(1*R**, 1'*R**)]-1-[(1'-N-(benzyloxykarbonyl)amino)-2'-fenyl]ethyl]oxiranu v 10 ml methanolu byl míchán přes noc. Jakmile dle TLC byla reakce v podstatě ukončena, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku. Žádaná sloučenina byla čištěna kolonovou chromatografií (gradientová eluce 2-4% methanolu v dichlormethanu) a bylo získáno 232,2 mg čiré amorfnní tuhé látky.

Výtěžek: 55%.

$[\alpha]_D$ -56,97° (c=0,27, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 1,55-1,95 (m, 4H),
2,05-2,25 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H),
2,80-3,00 (m, 3H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H),
3,85-3,95 (m, 1H), 4,86 (br.d, J=1,1 Hz, 1H),
5,03 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 3434, 3031, 2976, 1720, 1664,
1604, 1512, 1455, 1394, 1367, 1343, 1233, 1156, 1107,
1063, 1028, 911 cm^{-1} .

MS (FD): m/e (M^+ , 100).

E. [2S-(2*R**, 2'*S**, 3'*R**)]-1-[3'-Amino-2'-hydroxy-4'-fenylbutyl]pyrrolidin-2-N-t-butylkarboxamid

Sloučenina uvedená v názvu Přípravy 3D (222 mg, 0,47 mmol) byla zbavena chránění v podstatě postupem uvedeným v

Přípravě 1B při použití 67 mg 10% paladia na uhlí a vodíku (101 kPa) v 15 ml ethanolu. Žádaná sloučenina byla čištěna kolonovou chromatografií (eluent 10% isopropanolu v dichlor-methanu obsahujícím 0,75% hydroxidu amonného) a bylo získáno 80 mg bělavé tuhé látky.

Výtěžek: 51%.

$[\alpha]_D -55,26^{\circ}$ ($c=0,23$, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,80-3,70 (m, 25 H), 6,90-7,40 (m, 6H).

IR (CHCl_3): 3692, 3600-3200 (br.), 2975, 1657, 1603, 1522, 1497, 1479, 1455, 1393, 1366, 1232, 1198, 1137, 1049, 882 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 334 (M^+ , 100).

Příprava 4

A. Kyselina 2S-N-(t-Butoxykarbonyl)piperidinkarboxylová

Roztok 1,64 g uhličitanu sodného v 15 ml vody byl přidán k studenému (0°C) roztoku 2,0 g (15,5 mmol) kyseliny 2S-piperidinkarboxylové v 50 ml dioxanu. Po asi deseti minutách bylo ke směsi přidáno 3,7 g (17,0 mol) di-t-butyldi-karbonátu. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat asi šest hodin a pak byla zahuštěna na čtvrtinu původního objemu, okyselena na pH 2 1M hydrogensíranem sodným a přidán ethyl-acetát. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 2,67 g bílé krystalické látky.

Výtěžek: 75%.

$[\alpha]_D -55,26^{\circ}$ ($c=0,23$, MeOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,20-1,80 (m, 15H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,85-3,10 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 3700-1800 (br.), 3025, 3018, 3011, 2980, 2947, 2865, 1716, 1685, 1449, 1394, 1368, 1280, 1252, 1162,

1147, 1129 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 229 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$:

Vypočteno: C, 57,63; H, 8,35; N, 6,11;

Nalezeno: C, 57,90; H, 8,35; N, 6,19.

B. Pentafluorfenylester kyseliny

2S-N-(t-Butoxykarbonyl)piperidin-2-karboxylové

Ke studenému (0°C) roztoku 2,53 g (11,03 mol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 4A a 2,34 g (12,7 mol) pentafluorobenzoové kyseliny v 50 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 2,42 g (12,7 mol) EDC. Vzniklá reakční směs byla zahřáta na teplotu místnosti a ponechána reagovat asi dvě hodiny. Směs pak byla zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt postupně uhličitánem draselným a roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným, filtrován a pak odpařen do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 3,85 g čirého oleje, který stáním ztuhnul.

Výtežek: 88%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,20-1,90 (m, 15H), 2,30-2,40 (m, 1H),
2,90-3,15 (m, 1H), 3,90-4,15 (m, 1H), 5,05-5,35 (m, 1H).

C. 2S-N-(t-Butoxykarbonyl)piperidin-2-N-t-butylkarboxamid

Ke studenému (0°C) roztoku 3,8 g (9,6 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 4B ve 200 ml dichlormethanu byly zvolna přidány 2,53 ml (24,0 mmol) t-butylaminu. Reakční směs pak byla ponechána reagovat asi čtyři hodiny a poté zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt postupně 1M uhličitánem draselným a roztokem chloridu sodného, zfiltrován a pak přečištěn kolonovou chromatografií (gradientová eluce 10-20%

ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 2,52 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 92%.

$[\alpha]_D -41,47^\circ$ ($c=0,506$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,10-1,70 (m, 15H), 2,20-2,35 (m, 1H),
2,65-2,82 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 4,62 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3600-3300 (br.), 2978, 2945, 2869, 1677, 1512,
1455, 1413, 1144, 1127, 1078, 1042, 868 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 284 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 63,35; H, 9,92; N, 9,85;

Nalezeno: C, 63,10; H, 9,66; N, 9,92.

D. 2S-Piperidin-2-N-t-butylkarboxamid

Roztok obsahující 1,0 g (3,5 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 4C a 3,5 ml kyseliny trifluoroctové ve 25 ml dichlormethanu byl míchán při teplotě místnosti asi dvě hodiny. Vzniklá reakční směs byla roztřepána mezi dichlormethan a hydrogenuhličitán sodný. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 641 mg titulní sloučeniny.

Výtěžek: 99%.

$[\alpha]_D -22,45^\circ$ ($c=0,95$, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,50 (m, 12H), 1,51-1,62 (m, 1H),
1,64 (s, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H),
2,60-2,72 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 2H), 6,63 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3363, 3002, 2969, 2940, 2860, 1738, 1660, 1522,
1480, 1455, 1398, 1367, 1324, 1295, 1230, 1129, 1110,
852 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 184 (M^+ , 100).

E. [2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-N-[3'-(N-Benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butylpiperidin-2-N-t-butylkarboxamid

Roztok obsahující 195 mg (1,06 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 4D a 300 mg (1,01 mmol) [1S-(1R*,1'R*)]-1-[(1'-N(benzyloxykarbonyl)amino-2'-fenyl)ethyl]oxiranu v 10 ml isopropanolu byl míchán při 55°C asi čtyřicet osm hodin. Když byla reakce dle TLC v podstatě ukončena, byla reakční směs za sníženého tlaku zahuštěna. Žádaná sloučenina byla čištěna kolonovou chromatografií (gradientová eluce 1-5% isopropanolu v dichlormethanu).

Výtěžek: 385 mg (81%).

$[\alpha]_D -55,64^{\circ}$ (c=0,22, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,32 (s, 9H), 1,45-1,90 (m, 6H), 2,25-2,50 (m, 2H), 2,70-3,20 (m, 5H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,75-4,05 (m, 2H), 4,95-5,10 (m, 3H), 6,15 (br.s, 1H), 7,18-7,40 (m, 10H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 3623, 3021, 2976, 1668, 1603, 1511, 1456, 1313, 1047, 878 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 482 (M^+ , 100).

F. [2S-2R*,2'S*,3'S*]-N-[3'-(Amino-2'-hydroxy-4'-fenyl)butyl]piperidin-2-N-t-butylkarboxamid

Sloučenina uvedená v názvu Přípravy 4E (371 mg, 0,77 mmol) byla zbavena chránění v podstatě postupem uvedeným v Přípravě 1B při použití 110 mg 10% paladia na uhlí a vodíku ve 20 ml ethanolu. Bylo získáno 260 mg bílé pěny.

Výtěžek: 97%.

$[\alpha]_D -64,92^{\circ}$ (c=0,39, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,35 (s, 9H), 1,45-1,90 (m, 6H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,50-2,90 (m, 5H), 3,00-3,40 (m, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,15-7,38 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3693, 3650-3100 (br.), 2943, 2862, 1671, 1603,

1517, 1497, 1455, 1394, 1367, 1233, 1185, 1049,
887 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 348 (M^+ , 100).

Příprava 5

A. Pyrazin-2-N-(t-butyl)karboxamid

K suspenzi 50 g (0,403 mol) kyseliny pyrazin-2-karboxylové v 600 ml tetrahydrofuranu a 100 ml dimethylformamidu bylo přidáno 65,9 g (0,407 mol) karbonyldiimidazolu. Vzniklá reakční směs byla zahřívána na 50°C až do ukončení vývoje plynu. Po ochlazení reakční směsi bylo zvolna přidáno 73,5 g (1,00 mol) t-butylaminu. Reakční směs reagovala asi třicet minut, poté byla zahuštěna za sníženého tlaku, rozpuštěna v 500 ml dichlormethanu a postupně promyta vodou, kyselinou chlorovodíkovou (pH 2), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 1M hydroxidem draselným a roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a odpařením poskytla 68,5 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 95%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,51 (s, 9H), 7,73 (br.s, 1H),
8,49 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,38 (s, 1H).

B. (+/-)-Piperazin-2-N-(t-butyl)karboxamid

Směs 68,5 g (0,382 mol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 5A, 70 g (0,308 mol) oxidu platiny v 186 ml ethanolu byla přes noc zahřívána na 40°C ve vodíkové atmosféře (414 kPa). Reakční směs byla filtrována a filtrát zahuštěním poskytl 65 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 95%.

MS (FD): m/e 185 (M^+ , 100).

C. (+/-)-4-(3-Pyridylmethyl)piperazin-
2-N-(*t*-butyl)karboxamid

K roztoku 5,0 g (0,027 mol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 5B ve 160 ml 1:1 směsi vody a acetonitrilu bylo přidáno 18,65 g (0,135 mol) uhličitanu draselného. K vzniklé směsi byly za intenzivního míchání přidány 4,43 g (0,027 mol) hydrochloridu 3-chlormethylpyridinu a pak ponecháno reagovat přes noc. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku, zbytek promísen s roztokem 20% isopropanolu v chloroformu a promyt postupně vodou a roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným, filtrován a odpařen. Odparek byl přečištěn rychlou chromatografií (eluent 5% methanolu v dichlormethanu obsahujícím 1% hydroxidu amonného) a bylo získáno 1,34 g čirého žlutého oleje.

Výtěžek: 18%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,10 (s, 9H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,57-2,74 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 6,71 (br.s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 8,26 (m, 2H).

IR (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521, 1479, 1456, 1427, 1393, 1366, 1324, 1139, 1047, 839 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 276 (M^+ , 100).

D. [2S-(2*R**, 2'*S**, 3'*R**)]-1-[2'-Hydroxy-3'-(N-benzyl-oxykarbonyl)amino-4'-fenylbutyl]-4-(3''-pyridylmethyl)piperazin-2-N-(*t*-butyl)karboxamid

Roztok obsahující 0,377 g (1,27 mmol) [1S-(1*R**, 1'*R**)]-1-[(1'-N-benzyl-oxykarbonyl)amino-2'-fenyl)ethyl]oxiranu a 0,350 g (1,27 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 5C v 12 ml isopropanolu byl ponechán reagovat při 45°C asi čtyřicet osm hodin. Reakční směs byla ochlazená a pak odpařena za sníženého tlaku. Získaný surový produkt byl čištěn radiální chroma-

tografií (6mm deska; gradient eluentu 5-10% isopropanolu v dichlormethanu), kterou bylo získáno 120 mg isomeru A a 68 mg isomeru B.

Výtěžek: 26% celkem.

Isomer A:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 2,26-2,89(m, 13H),
3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,79-3,95 (m, 3H),
4,73 (br.s, 1H), 4,97 (br.s, 2H), 5,20 (m, 1H),
7,14-7,29 (m, 6H), 7,57 (m, 1H), 7,82 (br.s., 1H).
8,53 (m, 2H).

IR (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604, 1579,
1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231, 1149, 1029, 909 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 573 (M^+ , 100).

E. [2S-(2*R**,2'*S**,3'*R**)]-1-[2'-Hydroxy-3'-amino-4'-
fenyl]butyl-4-(3''-pyridylmethyl)piperazin-2-N-
(*t*-butyl)karboxamid

Roztok obsahující 0,062 g (0,11 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 5D (isomer A) byl míchán asi devadesát minut v 1,5 ml roztoku 30% bromovodíku v kyselině octové. Vzniklá směs byla zahuštěna, třikrát azeotropně odpařena s toluenem, rozpuštěna v methanolu obsahujícím po 1 ml diethylaminu a hydroxidu amonného a pak zkoncentrován za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 15-25% methanolu v dichlormethanu obsahujícím 1% hydroxidu amonného), která poskytla 13 mg bílé pevné látky.

Výtěžek: 28%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 2,36-3,21 (m, 15H),
3,47 (d, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 6H),
7,57 (m, 2H), 8,52 (m, 2H).

MS (FD): m/e 440 (M^+ , 100).

Příprava 6

A. [2S-(2*R*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-1-[3'-N-(Benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-fenylthiobutyl]-4-[3''-pyridylmethyl]-piperazin-2-N-t-butylkarboxamid [isomer B]

Roztok 596 mg (1,81 mmol) [1S-(1*R*^{*}, 1'*S*^{*})]-1-[1'-N-benzyloxykarbonyl)amino-2'-(fenylthio)ethyl]oxiranu a 500 mg (1,81 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy C v 15 ml isopropanolu byl zahříván na 43°C asi čtyřicet osm hodin. Reakce byla sledována TLC (10% isopropanolu v dichloromethanu obsahujícím 1% hydroxidu amonného; isomer A $R_f = 0,7$; isomer B $R_f = 0,6$). Když reakce v podstatě skončila, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl čištěn radiální chromatografií (6mm deska; gradient eluentu 5-15% isopropanolu v dichloromethanu obsahujícím 1% hydroxidu amonného) a bylo získáno 200 mg isomeru A jako lehce nahnědlé pěny a 119 mg bělavé pěny (isomer B).

Isomer A:

Výtěžek: 18%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,31 (s, 9H), 2,25-2,62 (m, 7H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 7,01 (br.s, 1H), 7,10-7,40 (m, 11H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M⁺, 100).

Analýza pro C₃₃H₄₃N₅O₄S:

Vypočteno: C, 65,42; H, 7,15; N, 11,56;

Nalezeno: C, 65,38; H, 7,27; N, 11,36.

Isomer B:

Výtěžek: 11%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 2,25-2,85 (m, 8H), 3,20-3,32 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,78-3,95 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,30-5,38 (m, 1H), 7,10-7,42 (m, 12H),

7,55-7,85 (m, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M^+), 497 (100).

HR MS (FAB) pro $C_{33}H_{44}N_5O_4S$:

Vypočteno: 606,3114;

Nalezeno: 606,3141.

B. [2S-(2*R**,2'*S**,3'*S**)]-1-[2'-Hydroxy-3'-amino-4'-fenylthiobutyl]-4-[3''-pyridylmethyl] piperazin-2-N-t-butylkarboxamid

Roztok 110 mg (0,18 mmol) isomeru B z Přípravy 6A v 5 ml 30% bromovodíku v kyselině octové byl míchán při teplotě místnosti asi 1 hodinu. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve 4 ml hydroxidu amonného. Vzniklý roztok byl čtyřikrát extrahován 10 ml dávkami 10% roztoku isopropanolu v chloroformu. Spojené organické vrstvy byly sušeny síranem sodným, filtrovány a odpařeny za sníženého tlaku. Vzniklý odparek byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 10-30% methanolu v dichlormethanu obsahujícím 1% hydroxidu amonného) a bylo získáno 65 mg světle žluté pěny.

Výtěžek: 72%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (s, 9H), 2,25-2,78 (m, 7H),
3,00-3,32 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H),
4,18-4,35 (m, 1H), 6,90-7,65 (m, 9H), 8,40-8,60 (m, 2H).

MS (FD): m/e 473 (M^+ , 100).

Příprava 7

- A. [3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[3'-N-(Benzyloxy-karbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-(2-naftylthio)butyl]-dekahydroisochinolin-3-N-(*t*-butyl)karboxamid

Byl připraven roztok obsahující 165 mg (0,40 mmol) výše uvedeného titulního meziprojektu Přípravy 2E a 94 mg (0,43 mmol) 3-(1-N(*t*-butyl)amino-1-oxomethyl)oktahydro-(2H)-isochinolinu v 5 ml ethanolu. Tato reakční směs byla ponechána reagovat při 80°C asi 19 hod. Poté byl roztok ochlazen na teplotu místnosti a zahuštěn za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn radiální chromatografií (eluent 10% ethylacetátu v dichlormethanu) a bylo získáno 103 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 42%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,10-1,73 (m, 20H), 2,13-2,31 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,52 (br.s, 2H), 4,02 (br.s, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,25-7,83 (komplex, 13H).

MS (FD): m/e 629 (M⁺), 138 (100).

[α]_D -92,45° (c 1,06, MeOH).

IR (CHCl₃): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455, 1047 cm⁻¹.

Analýza pro C₃₅H₄₇N₃O₄S:

Vypočteno: C, 69,98; H, 7,67; N, 6,80;

Nalezeno: C, 69,86; H, 7,78; N, 6,58.

- B. [3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[3'-Amino-2'-hydroxy-4'-(2-naftylthio)]butyldekahydroisochinolin-3-N-(*t*-butyl)karboxamid

Byl připraven roztok obsahující 50 mg (0,081 mmol) výše uvedeného meziprojektu Přípravy 7A a 1 ml roztoku 38% vodné kyseliny bromovodíkové v kyselině octové. Vzniklá reakční

směs byla ponechána stát při teplotě místnosti asi 1 hodinu a pak byla zahuštěna za sníženého tlaku. Odparek byl suspendován v toluenu a odpařen za sníženého tlaku. Bylo získáno 61 mg požadovaného meziproductu s výše uvedeným názvem. Tato sloučenina byla použita v surovém stavu bez čištění v Příkladu 9.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,14 (s, 1H), 1,17-2,07 (komplex, 15 H), 2,66-2,87 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,75 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,39-7,90 (komplex, 7H).

MS (FD): 483 (M^+), 483 (100).

Příprava 8.

A. Kyselina 2R-2-N(Benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylthiopropánová

Požadovaný titulní meziproduct byl připraven v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 2A s použitím 13,1 ml (127 mmol) thiofenolu, 4,6 g (117 mmol) 60% roztoku hydridu sodného a 25,6 g (116 mmol) L-N-(benzyloxykarbonyl)serin β -laktonu v 450 ml tetrahydrofuranu. Získaný odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradientová eluce 0-2% kyseliny octové ve směsi dichlormethan/ethylacetát 4:1) a bylo získáno 27,9 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 72%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55-7,18 (m, 10H), 5,55 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,73-4,60 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 2H).

IR (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 332, 288, 271, 181.

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 61,61; H, 5,17; N, 4,23;

Nalezeno: C, 61,69; H, 5,22; N, 4,47.

B. 3S-1-Diazo-2-oxo-3-N-(benzyloxykarbonyl)amino-4-fenylthiobutan

Žádaná v nadpisu uvedená sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem uvedeným v Přípravě 2B za použití 12,1 g (37 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 8A, 5,09 ml (37 mmol) triethylaminu, 7,13 ml (55 mmol) isobutylchloroformiátu, 146 mmol diazomethanu v roztoku. Roztok diazomethanu byl připraven za použití 100 ml diethyletheru, 150 ml 5N roztoku hydroxidu sodného a 21 g (146 mmol) N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidinu jak je uvedeno v Přípravě 2B. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 0-5% ethylacetátu v dichlormethanu) a byl získán žlutý olej.

Výtěžek: 73%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50-7,19 (m, 10H), 5,62 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5,47 (br.s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,33 (d, $J=6$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 356, 328, 242.

C. 3R-1-Chlor-2-oxo-3-N-(benzyloxykarbonyl)amino-4-fenylthiobutan

Požadovaná uvedená sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem uvedeným v Přípravě 2C za použití 22,3 g (63 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 8B a malého množství chlorovodíku (plynného) v 400 ml diethyletheru, což poskytlo 21 g bílé tuhé látky, která byla použita bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50-7,15 (m, 10H), 5,56 (dd, $J=26,7$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,20 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H).

IR (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SCl}$:

Vypočteno: C, 59,42; H, 4,99; N, 3,85;

Nalezeno: C, 59,57; H, 5,09; N, 4,13.

D. [2S-(2R*,3S*)]-1-Chlor-2-hydroxy-3-N-(benzyloxykarbonyl)amino-4-fenylthiobutan

Požadovaná uvedená sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáním v Přípravě 2D při použití 21 g (58 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 8C a 2,4 g (63 mmol) tetrahydridoboritanu sodného v 300 ml tetrahydrofuranu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 0-2% methanolu v dichlormethanu) následovanou rychlou chromatografií (gradient eluentu 0-2% ethylacetátu v chloroformu) a pak rekrystalizován z dichlormethanu při -78°C . Bylo získáno 8,3 g sloučeniny uvedené v názvu.

Výtěžek: 39%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,47-7,19 (m, 10H), 5,22-5,03 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,32 (d $J=4$ Hz, 2H).

IR (KBr): 3321, 2951, 1688, 1542, 1246, 738 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 366 (M^+), 119.

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$:

Vypočteno: C, 59,03; H, 5,51; N, 3,83;

Nalezeno: C, 59,03; H, 5,50; N, 3,96.

E. [1'R-(1'R*,1S*)]-1-[(1'-N-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-fenylthio)ethyloxiran

Požadovaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáním v Přípravě 2E za použití 8,3 g (23 mmol) sloučeniny vedené v názvu Přípravy 8D, 1,4 g (25 mmol) hydroxidu draselného ve 400 ml ethanolu. Odparek byl

čištění rychlou chromatografií (gradient eluentu 0-2% ethylacetátu v v dichlormethanu). Bylo získáno 6,4 g bílé pevné látky.

Výtěžek: 85%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,45-7,15 (m, 10H), 5,12 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,21 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,77 (m, 2H).

IR (KBr): 3303, 3067, 1694, 1538, 1257, 741 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 329.

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 65,63; H, 5,81; N, 4,25;

Nalezeno: C, 65,48; H, 5,82; N, 4,29.

F. [3S-(3*R**, 4*aR**, 8*aR**, 2'*S**, 3'*S**)]-2-[3'-N-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-(fenyl)thio]butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáním v Přípravě 2F za použití 6,3 g (19 mmol) sloučniny uvedené v názvu Přípravy 8E, 5 g (21 mmol) [3S-(3*R**, 4*aR**, 8*aR**)]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu v 300 ml ethanolu. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 0-20% ethylacetátu v dichlormethanu). Bylo získáno 4,3 g bílé pevné látky.

Výtěžek: 40%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,41-7,11 (m, 10H), 5,90 (d, $J=5$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,05 (d, $J=4$ Hz, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,40 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,62-5,45 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,78-1,10 (m, 7H), 1,29 (s, 9H).

IR (KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246, 738, 694 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 568 (M^+), 467.

Analýza pro $C_{32}H_{45}N_3O_4S$:

Vypočteno: C, 67,69; H, 7,99; N, 7,40;

Nalezeno: C, 67,64; H, 8,20; N, 7,45.

G. [3S-(3*R**,4*aR**,8*aR**,2'*S**,3'*S**)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-(fenyl)thio]butyldekahydroisochinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s Přípravou 2G za použití 1 g (1,8 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 8F a 40 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové s výjimkou, že surový materiál byl rozpuštěn v 30 ml methanolu. Ke vzniklému roztoku byly přidány 2 ml diethylaminu a 2 ml koncentrovaného hydroxidu amonného a pak byla směs zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Odparek byl rozpuštěn ve vodě a ethylacetátu. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta postupně vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným, zfiltrována a pak odpařena do sucha za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradientový eluent 0-10% methanolu v chloroformu obsahujícím 3 kapky hydroxidu amonného na 1000 ml chloroformu). Bylo získáno 0,54 g bílé pěny.

Výtěžek: 71%. odděleně

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,41-7,16 (m, 5H), 6,07 (s, 1H),

3,78-3,70 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 3H),

2,38-2,20 (m, 3H), 2,00-1,05 (m, 12H), 1,33 (s, 9H).

IR (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737, 691 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 434 (M^+), 293.

Příprava 9

A. 3-Methoxy-N-fenylbenzamid

Roztok 13,4 ml (147 mmol) anilinu v 30,7 ml triethylaminu byl zvolna přidán do roztoku obsahujícího 25,1 g (147 mmol) 3-methoxybenzoylchloridu v dichlormethanu. Reakční směs reagovala asi 30 minut a pak byla zředěna 1N roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně vodou, 1M hydroxidem sodným a pak roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, zfiltrována a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 31,6 g bělavé pevné látky.

Výtěžek: 95%.

B. 3-Methoxy-2-methyl-N-fenylbenzamid

Ke studenému (-70°C) roztoku 4,54 g (20 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 9A a 5,11 g (44 mmol) TMEDA v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno 26,9 ml 1,56M roztoku n-butyllithia v hexanu. Vzniklá reakční směs byla zahřáta na -15°C a míchána asi 45 minut za vzniku žluté suspenze. Suspenze byla ochlazena na -70°C a bylo k ní přidáno 2,89 g (20 mmol) methyljodidu, přičemž vznikla bílá sraženina. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, smísena s nasyceným roztokem chloridu amonného a zředěna diethyletherem. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická fáze byla postupně promyta nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organické extrakty pak byly vysušeny síranem sodným, odpařeny a získaná bílá tuhá látka byla rekrystalizována z roztoku ethylacetát/hexan v poměru 2:1, čímž bylo získáno 4,00 g jehlic.

Výtěžek: 99%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,36 (s, 3H), 3,88 (s, 3H),
3,89 (s, 1H), 6,90-7,70 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597, 1585,
1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264, 1240, 1178, 1083,
1069 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 241 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80;

Nalezeno: C, 74,65; H, 6,29; N, 5,82.

C. Kyselina 3-hydroxy-2-methylbenzoová

Směs 1,21 g (5,00 mmol) sloučeniny uvedené v názvu Přípravy 9B, 35 ml 5N chlorovodíkové kyseliny a 20 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové bylo refluxováno 24 hodin. Po ochlazení byla reakční směs zředěna 100 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla jednou promyta vodou a pak její pH bylo upraveno na pH 11 0,5N hydroxidem sodným. Vzniklé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla okyselena na pH 1 5N kyselinou chlorovodíkovou. Žádaná sloučenina pak byla extrahována z této vodné vrstvy ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty byly promyty roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem sodným, zfiltrvány a zahuštěny na odparek, který po dvou koncentracích z hexanu poskytl 750 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 98%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,26 (s, 3H), 6,98, $J=8,03$ Hz, 1H),
7,02 (t, $J=7,69$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=7,37$ Hz, 1H),
9,55 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588, 1462,
1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075, 1038, 920, 892, 854,
816 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 152 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 63,15; H, 5,30;

Nalezeno: C, 63,18; H, 5,21.

Alternativně může být žádána titulní sloučenina připravena přidáním 22,6 g (0,33 mol) dusitanu sodného v malých dávkách k studenému (-10°C) roztoku 45 g (0,30 mol) kyseliny 3-amino-2-methylbenzoové a 106 g (58 ml; 1,08 mol) koncentrované kyseliny sírové ve 400 ml vody, přičemž se teplota udržuje pod 7°C . Vzniklá reakční směs byla míchána asi 30 minut při -10°C , vlita do roztoku 240 ml koncentrované kyseliny sírové v 1,2 l vody a pak zvolna zahřáta na 80°C (mezi $40-60^{\circ}\text{C}$ dochází k silnému vývoji plynu). Po ukončení vývinu plynu byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti a titulní sloučenina byla pětikrát extrahována ethylacetátem (600ml). Spojené organické fáze byly smíseny s 500 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla okyselena na pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Titulní sloučenina pak byla extrahována ethylacetátem (500 ml) a spojené organické fáze byly promyty roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem sodným, filtrovány a zahuštěny za sníženého tlaku na surový produkt. Tento produkt byl přečištěn dvěma krystalizacemi ze směsi ethylacetát/chloroform a bylo získáno 23,2 g světle oranžového práškovitého produktu.

Výtěžek: 52%.

Příprava 10

A. 2-Ethyl-3-methoxy-N-fenylbenzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Přípravě 9B za použití 13,5 ml (21 mmol) 1,56M n-butyllithia, 2,27 (10,0 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9A, 2,56 g (22,0 mol) TMEDA a 1,56 g

(10,0 mmol) ethyljodidu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklý surový materiál byl čištěn rekrystalizací z roztoku ethylacetát/hexan v poměru 3:1 a bylo získáno 1,57 g jehlic.

Výtěžek: 62%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,22 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 2,81 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,96 (d, $J=8,2$ Hz, 4H), 7,05 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,10-7,45 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,95$ Hz, 1H).

MS (FD): m/e 255 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 75,27; H, 6,71; N, 5,49;

Nalezeno: C, 75,39; H, 6,72; N, 5,43.

B. Kyselina 2-ethyl-3-hydroxybenzoová

Roztok obsahující 180 mg (0,71 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 10A, 3ml 5N kyseliny chlorovodíkové a 3 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové byl zahříván 20 hodin v zatavené trubici na 155°C . Po ochlazení byla reakční směs zředěna ethylacetátem a vodou. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická fáze jednou extrahována vodou a pak upraveno pH na pH 11 0,5N hydroxidem sodným. Vzniklé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva okyselena na pH 1 5N kyselinou chlorovodíkovou. Žádaná sloučenina pak byla extrahována z této vodné vrstvy ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty byly promyty roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem sodným a zahuštěny na 103 mg bledě červené tuhé látky.

Výtěžek: 88%.

^1H NMR (aceton- d_6): δ 1,16 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 2,98 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 8,48 (br.s, 1H).

MS (FD): m/e 166 (M^+ , 100).

Příprava 11

A. 2-Fluor-3-methoxy-N-fenylbenzamid

Požadovaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáným v Přípravě 9B přidáním roztoku 3,15 g (10,0 mmol) N-fluorbenzensulfonimidu v 5 ml tetrahydrofuranu k roztoku obsahujícímu 13,5 ml (21,0 mmol) 1,56M n-butyllithia, 7,27 g (10,0 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9A a 2,56 g (22,0 mmol) TMEDA v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklý surový materiál byl dvakrát rekrystalizován z ethylacetátu/hexanu a dále čištěn radiální chromatografií (6 mm, 0,5% ethylacetátu v dichlormethanu) a bylo získáno 540 mg bělavé tuhé látky.

Výtěžek: 22%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H), 7,05-7,80 (m, 8H),
8,35-8,50 (m, 1H).

MS (FD): m/e 245 (M^+ , 100).

B. Kyselina 2-fluor-3-hydroxybenzoová

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáným v Přípravě 9C za použití roztoku 255 mg (1,02 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 11A, 3 ml 5N kyseliny chlorovodíkové a 5 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové a bylo získáno 134 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 86%.

^1H NMR (aceton- d_6): δ 7,05-7,50 (m, 5H).

MS (FD): m/e 156 (M^+ , 100).

Příprava 12

A. 4-N-(Fenyl)karbamoylpyridin

Roztok 22,8 ml (250 mmol) anilinu ve 104,5 ml (750 mmol) triethylaminu byl zvolna přidán k roztoku 44,5 g (250 mmol) 4-chloroformylpyridinium hydrochloridu v 500 ml chloroformu. Vzniklá reakční směs byla míchána přes noc a poté 2 hodiny refluxována. Po ochlazení byla reakční směs zředěna 600 ml vody, což vedlo ke tvorbě sraženiny. Po přidání 200 ml isopropanolu ke směsi byly odděleny vzniklé vrstvy, organická vrstva byla promyta postupně 0,1N hydroxidem sodným, vodou, roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a pak zahuštěna za sníženého tlaku při 70°C na bílou tuhou látku s bronzovým nádechem. Tato tuhá látka byla promyta 200 ml ethylacetátu a bylo získáno 38,9 g žádané titulní sloučeniny.

Výtěžek: 78%.

B. 4-N-(Fenyl)karbamoylpyridin-N-oxid

K horkému (85-90°C) roztoku 19,8 g (100 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 12A v 60 ml ledové kyseliny octové bylo zvolna přidáno 51 ml peroxidu vodíku za ochranným štítem. Vzniklá reakční směs reagovala asi čtyři hodiny při 90°C, pak byla ochlazená na teplotu místnosti, zředěna asi 60 ml směsí isopropanolu s chloroformem a pak nastaveno pH na pH 12. Vzniklé vrstvy byla odděleny a spojené organické extrakty byly sušeny síranem sodným, filtrovány, zahuštěny za sníženého tlaku za vzniku světle žluté tuhé látky. Tento produkt byl rozetřen v 250 ml dichlormethanu a odpařen do sucha. Bylo získáno 15,95 g bělavé tuhé látky.

Výtěžek: 75%.

C. 2-Chlor-4-N-(fenyl)karbamoylpyridin

K roztoku 20,2 g (97,0 mmol) chloridu fosforečného v 27 ml (289 mmol) oxychloridu fosforečného bylo přidáno 14,4 g (67,2 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 12B. Vzniklá reakční směs byla zvolna zahřáta na 130°C a ponechána reagovat asi 40 minut. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti a odpařena za sníženého tlaku na odparek. Odparek byl rozpuštěn v 80 ml vody a pak zředěn 80 ml vodného roztoku uhličitanu draselného za vzniku žluté sraženiny. Sraženina byla izolována filtrací, rozpuštěna v 250 ml horkého ethanolu, za horka filtrována za vzniku tmavě žlutého roztoku. Tento roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku na objem asi 160 ml a filtrován za horka před přidáním asi 50-60 ml vody. Vzniklý roztok byl ochlazen a žádaná sloučenina byla izolována rekrystalizací. Bylo získáno 8,0 g světle žlutých a bílých jehel.

Výtěžek: 51%.

D. 2-Methoxy-4-N-(fenyl)karbamoylpyridin

K suspenzi 4,09 g (18,0 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 12C v 30 ml methanolu bylo přidáno 2,92 g (42,0 mmol) methanolátu sodného. Vzniklá reakční směs byla refluxována asi osmnáct hodin, ochlazená a zahuštěna za sníženého tlaku na tuhý odparek. Tento odparek byl promyt vodou a rozetřen ve studeném benzenu, čímž bylo získáno 1,8 g tuhé látky. Analýza této tuhé látky ukázala, že reakce není úplná, a proto bylo k této látce v methanolu přidáno dodatečných 10,01 g (144 mmol) methanolátu sodného. Vzniklá reakční směs byla refluxována v methanolu 15 hodin a zpracována identicky. Bylo získáno 300 mg tuhé látky. Tato tuhá látka byla čištěna kolonovou chromatografií (2 mm deska; eluent 40% ethylacetátu v hexanu) následovanou rekrystalizací z horkého hexanu. Bylo získáno

140 mg žádané látky.

Výtěžek: 3%.

E. 2-Methoxy-3-methyl-4-N-(fenyl)karbamoylpyridin

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 9B za použití 260 mg (1,17 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 12D, 404 ml (2,68 mmol) TMEDA, 1,78 ml (2,68 ml) n-butyllithia, 329 ml (5,61 mmol) methyljodidu v 2 ml tetrahydrofuranu. Surový materiál byl čištěn radiální chromatografií (2 mm deska; eluent 40% ethylacetátu v hexanu) následovanou rekrystalizací z horkého hexanu. Bylo získáno 140 mg žádané titulní sloučeniny.

F. Kyselina 3-methyl-2-pyridon-4-karboxylová

Suspenze 105 mg (0,598 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 12E ve 4 ml 5N vodné kyseliny chlorovodíkové byla refluxována asi pět hodin. Po ochlazení byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku na žlutý olej. Tento olej byl rozpuštěn v 15 ml vody a pH vzniklého roztoku bylo nastaveno na pH 8 hydroxidem draselným a pak roztok zředěn 10 ml toluenu. Vzniklé vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla okyselena na pH 3,5 5N roztokem kyseliny chlorovodíkové a odpařením za sníženého tlaku poskytla žlutou tuhou látku. Tato tuhá látka byla suspendována ve 2 ml horkého ethanolu a filtrována přes smotek vaty. Filtrát byl odpařen do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 130 mg tuhé látky. Tato tuhá látka byla promyta 5 ml horkého 10% roztoku kyseliny octové v ethylacetátu. Získaných 17 mg tuhé látky pak bylo krystalizováno z ethanolu a bylo získáno 6,8 mg žádané titulní sloučeniny.

Výtěžek: 6%.

Příprava 13

Kyselina 2,6-dichlor-3-hydroxybenzoová

Plynný chlor (20 g; 282 mmol) byl zvolna zaváděn do studeného (-70°C) roztoku 20 g (145 mmol) kyseliny 3-hydroxybenzoové ve 100 ml methanolu pod dusíkem, což vedlo ke zvýšení teploty na asi -5°C . Reakční směs byla znovu ochlazena a po asi třiceti minutách byl plynný chlor vyfoukán dusíkem. Reakční směs pak byla zahřáta na teplotu místnosti a zředěna 100 ml vody. Žádaná titulní sloučenina byla izolována rekrystalizací, která poskytla bílou tuhou látku. Tato tuhá látka byla čištěna rekrystalizací z 250 ml benzenu obsahujícího 10 ml acetonu. Bylo získáno 4,8 g žádané titulní sloučeniny.

Výtěžek: 16%.

Příprava 14

Kyselina 2-chlor-3-hydroxybenzoová

Plynný chlor (10,3 g; 147 mmol) byl zvolna zaváděn do studeného roztoku 20 g (145 mmol) 3-hydroxybenzoové kyseliny pod dusíkem při udržování teploty pod -60°C . Po asi třiceti minutách byl plynný chlor vyfoukán dusíkem a reakční směs byla ponechána zahřát na teplotu místnosti a poté zředěna 100 ml vody. Žádaná titulní sloučenina byla izolována rekrystalizací jako bílá tuhá látka. Tato tuhá látka byla čištěna rekrystalizací z 50 ml vody následovanou krystalizací ze 130 ml benzenu obsahujícího 10 ml acetonu, což poskytlo žádanou titulní sloučeninu.

Příprava 15

A. Methyl 2-methyl-3-methoxybenzoát

Suspenze 306 mg (2,00 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9C, 1,06 ml (20,0 mmol) methyljodidu a 1,38 g (10,0 mmol) uhličitanu draselného v 8 ml acetonu byla refluxována asi 3 hodiny. Protože reakce nebyla dokončena, bylo k reakční směsi přidáno navíc 2 ml (37,7 mmol) methyljodidu, 2 g (14,5 mmol) uhličitanu draselného a 10 ml acetonu. Reakční směs byla refluxována asi šestnáct hodin a poté zfiltrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt vodou a odpařen do sucha. Bylo získáno 188 mg produktu, což bylo 88% žádaného produktu.

B. Kyselina 2-methyl-3-methoxybenzoová

Roztok 116 mg (4,86 mmol) hydroxidu lithného v 1 ml vody byl přidán k roztoku 175 mg (0,97 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 15A ve 3 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs byla intenzivně míchána. Jakmile dle TLC byla reakce v podstatě ukončena, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl rozpuštěn v 10 ml hexanu, 25 ml vody a 3 ml 1N hydroxidu sodného. Vzniklé vrstvy byla odděleny, vodná vrstva byla zředěna ethylacetátem a pak okyselena na pH 1 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklé vrstvy byly odděleny, ethylacetátová vrstva byla promyta roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 73 mg žádané titulní sloučeniny.

Příprava 16

A. 2-Butyl-3-methoxy-N-fenylbenzamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsaným v Přípravě 9B za použití 11,95 ml 1,51M n-butyllithia v hexanu (18,04 mmol), 1,95 g (8,95 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9A, 2,19 g (18,9 mmol) TMEDA a 1,60 g (9,45 mmol) butyljodidu v 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklý surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (4m deska; eluent 15% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 83 mg čirého bezbarvého oleje.

Výtěžek: 3,5%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,89 (t, $J=7,27$ Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,92 (d, $J=7,98$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=7,36$ Hz, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,59 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3691, 3619, 3424, 3024, 3010, 2963, 2874, 1679, 1602, 1580, 1517, 1459, 1437, 1315, 1265, 1177, 1055, 877 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 283 (M^+ , 100).

B. Kyselina 2-butyl-3-hydroxybenzoová

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Přípravě 10B za použití 80 mg (0,28 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 16A v 2 ml 5N kyseliny chlorovodíkové a 2 ml 30% bromovodíku v kyselině octové. Bylo získáno 44 mg surového produktu, který byl použit bez dalšího čištění.

Výtěžek: 60% (z ^1H NMR).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,96 (t, $J=8,09$ Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J=7,77$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=6,85$ Hz, 1H).

Příprava 17

A. 3-Methoxy-2-propyl-N-fenylbenzamid

Žádaná titulní sloučeniny byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 9B za použití 2,5 (11,0 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9A, 2,81 g (24,2 mmol) TMEDA, 15,23 ml (23,13 mmol) n-butyllithia a 1,33 g (11,0 mmol) allylbromidu v 30 ml tetrahydrofuranu, což poskytlo 2,5 g surového produktu. Tento produkt byl rozpuštěn v 30 ml bezvodého ethanolu v přítomnosti 0,5 g 10% paladia na uhlí a vzniklá směs reagovala asi 12 hodin ve vodíkové atmosféře. Směs pak byla filtrována na celitu, filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku na oranžový olej. Tento olej byl čištěn radiální chromatografií (6mm deska; eluent 10% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 438 mg bílé pěny.

Výtěžek: 15%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.94 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,92 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,39 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,69 (br.s, 1H).

B. Kyselina 3-hydroxy-2-propylbenzoová

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 10B za použití 438 mg (1,62 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 17A v 7 ml 5N kyseliny chlorovodíkové a 7 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové. Byl získán nahnědlá tuhá látka. Tato látka byla čištěna rekrystalizací z horkého toluenu. Bylo získáno 84 mg nahnědlé tuhé látky.

Výtěžek: 29%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,01 (t, J=7,33 Hz, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 6,98 (d, J=7,97 Hz, 1H), 7,14 (t, J=7.86

Hz 1H), 7,57 (d, $J=7,28$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3383, 3047, 2962, 2872, 2641, 1698, 1458, 1412,
1341, 1296, 1278, 1223, 1174, 1086, 929, 815, 752 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 180 (M^+ , 100).

Příprava 18

A. 2-Isopropyl-3-methoxybenzonitril

Ke směsi 2,76 g (0,115 mol) hořčíku v 75 ml diethyletheru bylo zvolna přidáno 24,31 g (0,143 mol) isopropyljodidu. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat až do rozpuštění veškerého hořčíku. Pak byl během devadesáti minut přidán roztok 15,0 g (0,92 mol) 2,3-dimethoxybenzonitrilu v 75 ml diethyletheru. Vzniklá reakční směs reagovala přes noc při pokojové teplotě a pak byla refluxována čtyři hodiny. Vzniklá reakční směs byla ochlazená na 0°C a vrchní vrstva byla dekantována do nasyceného roztoku chloridu amonného a ledu. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla postupně promyta zředěným roztokem hydroxidu sodného, zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vysušena síranem sodným, filtrována a pak zahuštěna na oranžový olej. Tento olej byl destilován za sníženého tlaku (12,7 cm Vigreuxova kolona; 26,6 Pa) a bylo získáno 6,25 g oranžového oleje.

Výtěžek: 39%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,37 (d, $J=6,47$ Hz, 6H), 3,55 (m, 1H),
3,83 (s, 3H), 7,04 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 7,18 (m, 2H).

IR (CHCl_3): 3690, 3617, 3019, 2968, 2939, 2841, 2228, 1577,
1470, 1457, 1440, 1387, 1363, 1265, 1100, 1070, 1045,
878 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 175 (M^+ , 100).

B. Kyselina 3-hydroxy-2-isopropylbenzoová

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 10B za použití 330 mg (1,88 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 18A v 2 ml 5N kyseliny chlorovodíkové a 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; eluent 3% methanolu v dichlormethanu obsahujícím 1% kyseliny octové). Bylo získáno 125 mg růžově zbarvené tuhé látky.

Výtěžek: 37%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40 (d, $J=6,92$ Hz, 6H), 3,62 (m, 1H), 6,83 (d, $J=7,86$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J=7,89$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=7,55$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3599, 3025, 2965, 2876, 1695, 1603, 1584, 1466, 1454, 1404, 1360, 1275, 1234, 1166, 1148, 1086, 1057, 926 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 180 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 66,65; H, 6,71;

Nalezeno: C, 66,53; H, 6,84.

Příprava 19

Kyselina 3-methylisonikotinová

K horkému (155°C) roztoku 10,7 g (0,1 mol) 3,4-lutidinu v 100 ml difenyletheru bylo přidáno 18 g (0,16 mol) oxidu seleničitého v dávkách. Po asi 20 minutách byla reakční směs zahřata na 185°C a ponechána reagovat asi třicet minut. Po ochlazení byla reakční směs zředěna vodou a filtrována. Filtrát byl extrahován chloroformem a chloroformové extrakty byl zahuštěny za sníženého tlaku na 6,0 g světle hnědé tuhé látky.

Výtěžek: 44%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,43 (s, 3H), 7,61 (d, $J=4,98$ Hz, 1H),
8,49 (d, $J=4,99$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 17,91, 123,21, 132,81, 138,15, 148,12,
152,71, 167,89 ppm.

IR (KBr): 3425, 2418, 1724, 1606, 1445, 1387, 1303, 1278,
1235, 1100, 1072, 850 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 138 (M^+ , 100).

Příprava 20

Kyselina 5-chinolinkarboxylová

K roztoku obsahujícímu 15 g (0,1 mol) kyseliny m-aminobenzoové, 27 g (0,13 mol) m-nitrobenzensulfonanu a 25 g (0,4 mol) glycerolu bylo přidáno 125 g 70% kyseliny sírové. Vzniklá reakční směs byla refluxována asi 2,5 hodiny, zředěna 125 ml vody, upraveno její pH na pH 9 hydroxidem amonným, míchána přes noc s 5 g aktivního uhlí a filtrována. Filtrát byl pak povařen s 5 g aktivního uhlí, ochlazen na 50°C, okyselen na pH 5 ledovou kyselinou octovou (15 ml), filtrován a poskytl hnědou tuhou látku. Tato látka byla povařena v 300 ml vody obsahujících 10 ml kyseliny octové, za horka filtrována a poskytla surový produkt. Tento produkt byl čištěn rekrystalizací z vroucí kyseliny octové. Bylo získáno 6,1 g světle hnědé tuhé látky.

Výtěžek: 32%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,62 (m, 1H), 7,81 (t, $J=7,82$ Hz, 1H),
8,20 (m, 2H), 8,93 (d, $J=3,79$ Hz, 1H),
9,24 (d, $J=8,58$ Hz, 1H).

IR (KBr): 2772, 2431, 1906, 1708, 1610, 1589, 1507, 1363,
1323, 1269, 1235, 1211, 1141, 1076, 1034, 999, 866,
807 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 173 (M^+ , 100).

Příprava 21

Kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-5-chinolinkarboxylová

Roztok obsahující 1,03 g (5,95 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 20, 1,87 g (29,77 mmol) mravenčanu amonného ve 100 ml ethanolu byl profukován 10 minut dusíkem. K tomuto roztoku bylo přidáno 0,5 g paladiové černě a vzniklá reakční směs byla zahřívána na 65°C. Po asi třech hodinách byla reakční směs zfiltrována, vzniklý filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl roztřepán mezi vodu (pH 4) a roztok 10% isopropanolu v chloroformu. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta vodou (pH=4), vysušena síranem sodným a zahuštěna na surový produkt. Tento produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 5-10% methanolu v dichlormethanu obsahujícím 1% kyseliny octové). Bylo získáno 87 mg nahnědlé tuhé látky.

Výtěžek: 8%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 5,81 (d, $J=8,05$ Hz, 1H), 6,09 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J=7,96$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3296, 2965, 2929, 1691, 1597, 1474, 1461, 1443, 1350, 1305, 1279, 1236, 1184, 1159, 1106, 1073, 1022, 827 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 177 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90;

Nalezeno: C, 67,96; H, 6,10; N, 7,88.

Příprava 22

A. Methyl 3-amino-2-methylbenzoát

Roztok 10 g (66,2 mmol) kyseliny 3-amino-2-methylbenzoové a 20 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové v 400 ml methanolu byl refluxován přes noc a pak zředěn směsí ethylacetátu a 1M uhličitanu draselného. Vzniklé vrstvy byly ochlazeny a pak odděleny. Organická vrstva byla pak promyta postupně 1M uhličitánem draselným a roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a zahuštěna na 9,23 g oranžového oleje.

Výtěžek: 85%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 3,73 (br.s, 2H),
3,88 (s, 3H), 6,81 (d, $J=7,96$ Hz, 1H),
7,05 (t, $J=7,78$ Hz, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H).

IR (CHCl_3): 3406, 3027, 3012, 2978, 2935, 1718, 1621, 1467,
1435, 1315, 1301, 1196, 1159, 1108, 1066, 1045,
810 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 165 (M^+ , 100).

B. Methyl 3-N-(methylsulfonyl)amino-2-methylbenzoát

Do studeného (0°C) roztoku 1,07 g (6,48 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 22A v 50 ml bezvodého dichlormethanu bylo přidáno 1,18 g (6,80 mmol) anhydridu kyseliny methansulfonové. Vzniklá reakční směs reagovala přes noc při teplotě místnosti a pak byla zředěna 100 ml dichlormethanu, promyta dvakrát roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována, zahuštěna, rozpuštěna v hexanu a znovu zahuštěna na odparek. Tento odparek byl třikrát rozetřen v hexanu a pak odpařen do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 1,46 g růžové tuhé látky, která byla rekrystalizována ze směsi 30% hexanu/ 50% ethylacetátu/ 20% methanolu.

Výtěžek: 57%.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,25-2,45 (m, 4,5H), 2,97 (s, 1,5H),
3,80 (s, 3H), 7,23-7,63 (m, 3H), 9,24 (s, 1H).

IR (KBr): 3900-2400 (br.), 3298, 1713, 1466, 1320, 1290,
1265, 1248, 1210, 1183, 1156, 1047, 971, 964, 752, 563,
519 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 243 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 49,37; H, 5,39; N, 5,76;

Nalezeno: C, 49,45; H, 5,54; N, 5,80.

C. Kyselina 3-N-(methylsulfonyl)amino-2-methylbenzoová

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáným v Příloze 15B za použití 400 mg (1,64 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 22B a 118 mg (4,93 mmol) hydroxidu lithného ve 20 ml tetrahydrofuranu a 8 ml vody. Bylo získáno 206 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 55%.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,43 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 7,26 (t,
 $J=7,87$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 7,60 (d,
 $J=7,17$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3800-2200(br.), 3252, 1685, 1404, 1334, 1309,
1277, 1149, 982, 965, 914, 780, 748, 632, 518, 498 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 243 (M^+ , 100).

Příprava 23

A. 3-Methoxy-N-fenylbenzamid

Roztok 13,4 ml (147 mmol) anilinu v 30,7 ml triethylaminu byl zvolna přidán do roztoku obsahujícího 25,1 g (147 mmol) 3-methoxybenzoylchloridu v dichlormethanu. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat asi třicet minut

a pak byla zředěna 1N hydrogenuhličitanem sodným. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně vodou, 1M hydroxidem sodným, roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 31,6 g bělavé tuhé látky.

Výtěžek: 95%.

B. 3-Methoxy-2-methyl-N-fenylbenzamid

Do studeného (-70°C) roztoku 4,54 g (20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 23A a 5,11 g (44 mmol) TMEDA v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno 26,9 ml 1,56M roztoku n-butyllithia v hexanu. Vzniklá reakční směs byla zahřáta na -15°C a míchána asi 45 minut za vzniku žluté sraženiny. Suspenze pak byla znovu ochlazena na -70°C a bylo přidáno 2,89 g (20 mmol) methyljodidu za vzniku bílé sraženiny. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, poté přidán nasycený roztok chloridu amonného a diethylether. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická fáze byla promyta postupně nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Poté byly organické extrakty vysušeny síranem sodným a odpařeny na bílou tuhou látku, která byla čištěna krystalizací z roztoku ethylacetát/hexan (2:1). Bylo získáno 4,00 g jehlic.

Výtěžek: 99%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,36 (s, 3H), 3,88 (s, 3H),
3,89 (s, 1H), 6,90-7,70 (m, 8H).

IR (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597,
1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264, 1240, 1178,
1083, 1069 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 241 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80;

Nalezeno: C, 74,65; H, 6,29; N, 5,82.

C. Kyselina 2-methyl-3-hydroxybenzoová

Směs 1,21 (5,00 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 23B, 35 ml 5N kyseliny chlorovodíkové a 20 ml 30% roztoku bromovodíku v kyselině octové byla refluxována 24 hodin. Po ochlazení byla reakční směs zředěna 100 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva promyta jednou vodou a pak upraveno její pH na pH 11 0,5N hydroxidem sodným. Vzniklé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla opět okyselena na pH 1 5N kyselinou chlorovodíkovou. Žádaná sloučenina pak byla extrahována z této vodné vrstvy ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty pak byly promyty roztokem chloridu sodného, sušeny síranem sodným, filtrován a odpařeny za sníženého tlaku na odparek, který po dvou odpařeních z hexanu poskytl 750 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 98%.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,26 (s, 3H), 6,98 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J=7,69$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=7,37$ Hz, 1H), 9,55 (br.s, 1H).

IR (CHCl_3): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588, 1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075, 1038, 920, 892, 854, 816 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 152 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 63,15; H, 5,30;

Nalezeno: C, 63,18; H, 5,21.

Alternativní příprava kyseliny 2-methyl-3-hydroxybenzoové

Ke studené (0°C) suspenzi 0,54 g (3,3 mmol) kyseliny 2-methyl-3-aminobenzoové v 5 ml vody obsahující 0,65 ml koncentrované kyseliny sírové bylo přidáno 0,25 g (3,6 mmol)

tuhého dusitanu sodného. Po asi 15 minutách byla reakční směs vlita do 20 ml teplé vody obsahující 4 ml koncentrované kyseliny sírové. Vzniklá reakční směs byla zvolna zahřívána na 90°C, což vedlo k vývoji plynu. Jakmile vývin plynu ustal, byl roztok ochlazen na teplotu místnosti a byl extrahován ethylacetátem. Organické vrstvy byly spojeny, promyty 0,5N kyselinou chlorovodíkovou, vysušeny a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn rychlou filtrací na silikagelu (eluent 5% methanolu v dichlormethanu), což poskytlo 350 mg bílé tuhé látky (t.t. 137-138°C).

Výtěžek: 69%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,18 (br.s, 1H), 7,42 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 63,15; H, 5,29;

Nalezeno: C, 63,32; H, 5,36.

Příprava 24

A. N-(t-Butyl)-2-methylbenzamid

K chladnému (0°C) roztoku 139,2 g (0,9 mol) o-toluoylchloridu v 1200 ml dichlormethanu při 25°C pod dusíkem bylo zvolna přidáno 180,0 g (1,8 mol) triethylaminu následovaného přikapáním roztoku 73,14 g (1,0 mol) t-butylaminu ve 200 ml dichlormethanu. Vzniklá směs byla zahřáta na teplotu místnosti a ponechána reagovat 2,5 hod. Reakční směs pak byla zředěna 1800 ml vody. Vzniklá organická a vodná vrstva byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně 2N hydroxidem sodným, 1,0N kyselinou chlorovodíkovou a roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a pak odpařena do sucha za sníženého tlaku na 167,6 g žádané titulní sloučeniny jako bělavé tuhé látky (t.t. 77-78°C).

Výtěžek: 97%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H), 2,41 (s, 3H),
5,54 (br.s, 1H), 7,13-7,30 (m, 4H).

IR (CHCl_3): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661, 1510, 1484, 1452,
1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 191 (M^+), 191 (100).

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$:

Vypočteno: C, 75,35; H, 8,76; N, 7,32;

Nalezeno: C, 75,10; H, 9,11; N, 7,20.

B. S-N-t-Butyl-2-(3-N-benzyloxykarbonyl)amino-
2-oxo-4-fenylbutyl)benzamid

K roztoku 7,0 g (36,5 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 24A v 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno 12,1 ml (80,3 mmol) N,N,N',N'-tetramethylethyldiaminu (TMEDA) injekční stříkačkou. Vzniklý roztok byl ochlazen na -78°C a pak bylo přikapáváno 55,9 ml sek-butyllithia injekční stříkačkou, přičemž byla reakční teplota udržována pod -60°C . Vzniklý reakční roztok byl míchán dále 1 hodinu při -78°C před přidáním roztoku obsahujícího 5,00 g (14,6 mmol) S-N-methoxy-N-methyl-2-(N-benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylpropanamidu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, který byl pak přidán kanylou při reakční teplotě udržované pod -65°C . Vzniklá reakční směs byla zahřáta na -20°C , přidáno 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a pak zředěna 200 ml dietylétheru. Organická a vodná vrstva byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně vodou, 0,2N hydrogensulfátem sodným, roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným filtrována a pak odpařena do sucha za sníženého tlaku na bezbarvý olej. Tento olej byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 25% ethylacetátu v dichlormethanu). Bylo získáno 6,08 g bezbarvé pěny.

Výtěžek: 88%.

$[\alpha]_D -289,26^0$ (c 0,12, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,38 (s, 9H), 2,9 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
3,24 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H), 3,89 (d, $J=18$ Hz, 1H),
4,16 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J=15$, 6Hz, 1H),
5,00-5,09 (m, 2H), 5,56 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H),
5,93 (br.s, 1H), 7,03-7,40 (m, 14H).

IR (CHCl_3): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511, 1454,
1383, 1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 472 (M^+), 218 (100).

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$:

Vypočteno: C, 73,70; H, 6,82; N, 5,93;

Nalezeno: C, 73,41; H, 6,98; N, 5,83.

C. [2R-(2R*,3S*)]-N-t-Butyl-2-(3-N-benzyloxykarbonyl)amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid

K roztoku 6,96 g (14,7 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 24B v 200 ml bezvodého ethanolu bylo pod dusíkem přidáno 2,78 g (73,5 mmol) tetrahydridoboritanu sodného. Když byla reakce v podstatě ukončena, jak bylo zjištěno chromatografií na tenké vrstvě (TLC), byla reakční směs zředěna 200 ml ethylacetátu a reakce ukončena přikapáním 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organická a vodná vrstva byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a pak odpařena do sucha za sníženého tlaku, což poskytlo 6,4 g bezbarvého oleje. Tento olej byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 2-10% dichlormethanu v ethylacetátu). Bylo získáno 5,12 g titulní sloučeniny.

Výtěžek: 74%.

$[\alpha]_D +10,38^0$ (C 0,10, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H), 2,79 (dd, $J=12$; 3 Hz, 1H),

2,90-2,98 (m, 2H), 3,04 (44, J=12; 3Hz, 1H),
3,70-3,81 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 2H),
5,10 (d, J=9 Hz, 1H), 5,88 (d, J=6 Hz, 1H),
5,93 (s, 1H), 7,13-7,42 (m, 14H).

IR (CHCl₃): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515,
1454, 1367, 1229, 1028 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 475 (M⁺), 475 (100).

Analýza pro C₂₉H₃₄N₂O₄:

Vypočteno: C, 73,39; H, 7,22; N, 5,99;

Nalezeno: C, 73,12; H, 7,48; N, 5,62.

D. [2R-2R*,3S*,)]-N-t-Butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-
4-fenylbutyl)benzamid

Byla připravena suspenze obsahující 41,0 g (120 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 24C a 500 mg 10% paladia na uhlí ve 150 ml bezvodého ethanolu. Tato suspenze byla třepána pod tlakem vodíku 414 kPa v Parrově třepačce. Katalyzátor, 10% paladium na uhlí, pak byl odstraněn filtrací. Vzniklý filtrát byl odpařen do sucha za sníženého tlaku, což poskytlo 31,1 světle žluté pěny. Tato sloučenina byla použita bez dalšího čištění.

Výtěžek: 96%.

[α]_D +34,68⁰ (c 1,0, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 2,71 (dd, J=13,7; 9,5 Hz, 1H),
2,84 (dd, J=13,3; 2,51 Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 2H),
3,23-3,29 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 6,23 (s, 1H),
7,19-7,37 (m, 12H).

IR (CHCl₃): 3440, 3382, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454,
1367, 1213 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 341 (M⁺), 341 (100).

Příprava 25

A. Kyselina 2R-2-N(t-butoxykarbonyl)- amino-3-naft-2-ylthiopropánová

K roztoku 2,14 g (13,4 mmol) 2-naftalenthionu v 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu byla při teplotě místnosti přidána suspenze 0,54 g (13,5 mmol) hydridu sodného v minerálním oleji. Po asi 15 minutách byl přikapán roztok 2,5 g (13,4 mmol) S-N(t-butoxykarbonyl)serin- β -laktonu v 30 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat asi jednu hodinu a pak byla odpařena za sníženého tlaku na gumovitý odparek. Odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v ethylacetátu). Bylo získáno 4,35 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 94%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 5,39 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

B. 2R-N(Methoxy)-N(methyl)[2-N(t-butoxykarbonyl)amino-3-naft-2-ylthio]propanamid

Ke studenému (0°C) roztoku obsahujícímu 4,3 g (12,4 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25A, 1,58 g (16,15 mmol) N,O-dimethylhydroxylamin hydrochloridu, 2,18 g (16,15 mmol) 1-hydroxybenzotriazol hydrátu ($\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$), 2,24 ml (16,15 mmol) triethylaminu a 2,73 ml (24,86 mmol) N-methylmorpholinu ve 100 ml dichlormethanu byly přidány 2,62 g (13,67 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (EDC). Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs byla zředěna 100 ml hexanu, promyta postupně 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu

sodného a 200 ml roztoku chloridu sodného. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla sušena síranem sodným, filtrována a odpařena za sníženého tlaku na čirý žlutý olej.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 5,41 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,18-3,46 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

MS (FD): m/e 391 (M^+), 390 (100).

C. 3R-N(t-Butyl)-2-[2'-oxo-3'-N-(t-butoxykarbonyl)-amino-4'-naft-2-ylthio]butylbenzamid

Ke studenému (-78°C) roztoku obsahujícímu 8,60 g (45 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 24A a 14,2 ml (95 mmol) TMEDA ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu v inertní atmosféře bylo zvolna přidáno 111 ml (95 mmol) 0,85M roztoku sek-butyllithia v hexanu injekční stříkačkou. Teplota uvnitř reakční nádoby byla sledována v průběhu přidávání sek-butyllithia, aby bylo zajištěno, že nepřestoupí -57°C . Reakční směs dále reagovala asi jednu hodinu při -78°C a poté byl přikapán roztok 7,910 g (20 mmol) titulního meziprojektu Přípravy 2B v 80 ml tetrahydrofuranu. Když přidávání skončilo, byla reakční směs zahřáta na -20°C a pak byla reakce zakončena přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného. Vzniklá směs pak byla zředěna 600 ml diethyletheru. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně 1M hydrogensíranem sodným a roztokem chloridu sodného, vysušena síranem sodným, filtrována a odpařena za sníženého tlaku na žlutý olej. Tento olej byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 10-50% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 8,5 g žádaného titulního meziprojektu.

Výtěžek: (82%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (t, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,94 (br.s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,65 (d, 1H),

4,24 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J=17$ Hz, 1H),
3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 8H).
MS (FD): m/e 521 (M^+), 521 (100).

D. $[(2R^*, 3R^*)]$ -N(t-Butyl)-2-[2'-hydroxy-3'-N(t-butoxy-karbonyl)amino-4'-naft-2-ylthio]butylbenzamid

K roztoku 3,49 g (6,7 mmol) titulního produktu Přípravy 25C ve 150 ml bezvodého ethanolu bylo přidáno 0,51 g (13 mmol) tetrahydridoboritanu sodného a vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs pak byla ochlazená na 0°C , reakce ukončena nasyceným roztokem chloridu amonného a zředěna 550 ml dichlormethanu. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická vrstva byla promyta postupně 1N kyselinou chlorovodíkovou, 2N hydroxidem sodným, roztokem chloridu sodného, sušena síranem sodným, filtrována a pak odpařena za sníženého tlaku na bezbarvou pěnu. Tato pěna byla čištěna rychlou chromatografií (gradient eluentu 10-25% hexanu v ethylacetátu). Bylo získáno 2,78 g žádaného titulního produktu.

Výtěžek: 78%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,41 (m, 3H),
7,29 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,32 (d, 1H),
3,86 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

MS (FD): m/e 523 (M^+), 522 (100).

Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 68,94; H, 7,33; N, 5,36;

Nalezeno: C, 68,65; H, 7,34; N, 5,15.

E. $[(2R-(2R^*, 3R^*))]$ -N(t-Butyl)-2-[2'-hydroxy-3'-amino-4'-naft-2-ylthio]butylbenzamid

Ke studenému (0°C) roztoku 2,89 g (5,53 mmol) titulního produktu Přípravy 25D ve 100 ml dichlormethanu bylo přidáno

18 ml kyseliny trifluoroctové. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat asi jednu hodinu. Reakční směs pak byla odpařena za sníženého tlaku na pěnu. Tato pěna byla suspendována v toluenu a odpařena za sníženého tlaku, což poskytlo pěnu, která byla čištěna rychlou chromatografií (eluent 5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 1,71 g bílé pěny.

Výtěžek: 74%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,75-7,85 (m, 4H), 7,24-7,51 (m, 7H),
6,06 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 2H),
2,95 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

MS (FD): m/e 423 (M^+), 422 (100).

Příprava 26

A. N-t-Butyl-2-methyl-1-naftylamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 24A. Surový produkt byl čištěn rekrystalizací ze směsi hexan/ethylacetát a bylo získáno 20,99 g bezbarvých jehlic (t.t. 124-126°C).

Výtěžek: 68%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,54 (s, 9H), 2,50 (s, 3H),
5,50-5,65 (br.s, 1H), 7,23-7,54 (m, 3H),
7,74 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=10$ Hz, 1H),
7,87 (d, $J=10$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3424, 3010, 2969, 1660, 1512, 1503, 1454, 1366,
1291, 1263, 1221 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 241 (M^+), 241 (100).

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$:

Vypočteno: C, 79,63; H, 7,94; N, 5,80;

Nalezeno: C, 79,90; H, 8,11; N, 5,76.

B. S-N-t-Butyl-2-(3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-4-fenyl-2-oxobutyl)-1-naftylamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 24A. Získaný odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 10-30% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 7,43 g bezbarvé pěny.

Výtěžek: 86%.

$[\alpha]_D -6,86^\circ$ (c 0,10, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 3,03 (dd, $J=15$, 8 Hz, 1H), 3,18 (dd, $J=15$, 5Hz, 1H), 3,91 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,94-5,06 (m, 2H), 5,41 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6,12-6,20 (br.s, 1H), 7,10-7,38 (m, 11H), 7,42-7,58 (m, 2H), 7,76-7,85 (m, 2H), 7,93 (s, $J=9$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3420, 3029, 3012, 2970, 1713, 1658, 1505, 1455, 1367, 1232, 1045 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 522 (M^+), 522 (100).

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$:

Vypočteno: C, 75,84; H, 6,56; N, 5,36;

Nalezeno: C, 75,56; H, 6,74; N, 5,17.

C. [2R-(2R*,3S*)]-N-t-Butyl-2-(3-N-benzyloxykarbonyl)-amino-3-fenylmethyl-2-hydroxypropyl)-1-naftylamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Přípravě 24C. Výsledný produkt byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 2-10% ethylacetátu v dichlormethanu). Bylo získáno 5,50 g bezbarvé pěny.

Výtěžek: 74%.

$[\alpha]_D +11,85^\circ$ (c 0,20, MeOH).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,54 (s, 9H), 2,85-3,15 (m, 4H),

3,85-3,95 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 4,90-5,34 (m, 3H),
5,85-5,95 (m, 1H), 7,05-7,60 (m, 15H),
7,81 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,91 (d, 9Hz, 2H).
IR (CHCl_3): 3420, 3012, 2970, 1713, 1643, 1515, 1454, 1367,
1219, 1209, 1028 cm^{-1} .
MS (FD): m/e 524 (M^+), 524 (100).
Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$:
Vypočteno: C, 75,55; H, 6,92; N, 5,14;
Nalezeno: C, 75,41; H, 7,16; N, 5,14.

D. [2R-(2R*,3S*)]-N-t-Butyl-2-(3-amino-
2-hydroxypropyl)-1-naftylamid

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě
v souladu s postupem popsáním v Přípravě 24D. Surový filtrát
byl zahuštěn a bylo získáno 1,30 g bezbarvé pěny, která byla
použita bez dalšího čištění.
Výtěžek: 92%.

Příprava 27

A. 2-Jod-4-hydroxymethyltoluen

K roztoku 5,0 g (19,1 mmol) kyseliny 2-jod-3-methylben-
zoové v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo zvolna přidáno
22 ml 1M roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční
směs byla ponechána reagovat asi devadesát minut a pak byla
reakce ukončena ethanolem, což vedlo k vývinu plynného vodíku.
Směs byla zředěna ethylacetátem. Vzniklé vrstvy byly odděleny
a organická vrstva byla postupně promyta hydrogenuhlíčitanem
sodným, roztokem chloridu sodného, sušena síranem sodným,
filtrována a krystalizací ze směsi hexan/ethylacetát bylo
získáno 120 mg žádané titulní sloučeniny.

B. Kyselina 2-methyl-5-hydroxymethylbenzoová

Směs 142 mg (5,92 mmol) hydroxidu lithného a 249 mg (1,48 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 27A ve směsi tetrahydrofuran/voda 2:1 reagovala asi dvacetčtyři hodin. Když byla reakce ukončena, jak bylo zjištěno TLC, reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a okyselena přidavkem 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs byla zředěna ethylacetátem a vzniklé vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem chloridu sodného, sušena síranem sodným, filtrována a odpařením za sníženého tlaku bylo získáno 70 mg žádaného titulního produktu.

Příprava 28

Kyselina 2-methyl-3-methylaminobenzoová

K roztoku 500 mg (2,5 mmol) methyl 2-methyl-3-aminobenzoátu v 5 ml dimethylformamidu bylo přidáno 387 mg (2,7 mmol) methyljodidu a 700 mg (5,4 mmol) diisopropylethylaminu. Vzniklá reakční směs byla zahřívána na 70°C asi dvě hodiny a pak vlita do 10 ml 1N hydroxidu sodného. Po šestnácti hodinách byla směs okyselena na pH 6 přidavkem 2N kyseliny chlorovodíkové. Žádaná titulní sloučenina byla extrahována do ethylacetátu, vysušena a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 343 mg bílé tuhé látky (b.t. 165-167°C).

Výtěžek: 84%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 12,52 (br.s, 1H), 7,38 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 65,44; H, 6,71; N, 8,48;

Nalezeno: C, 65,62; H, 6,84; N, 8,26.

Příprava 29

A. Kyselina 2-methyl-5-aminobenzoová

Žádaná titulní sloučenina byla připravena redukcí kyseliny 2-methyl-5-nitrobenzoové směsí cínu a kyseliny chlorovodíkové (t.t. 142-144°C).

Výtěžek: 75%.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12,67 (br.s, 1H), 7,23 (s, 1H),
7,04 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=7,9$ Hz, 1H),
3,25 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 63,57; H, 6,00; N, 9,27;

Nalezeno: C, 63,81; H, 6,24; N, 9,06.

B. Kyselina 2-methyl-5-hydroxybenzoová

Žádaná titulní sloučeniny byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáným v Alternativní přípravě 23C za použití titulní sloučeniny Přípravy 29A.

Výtěžek: 65% (t.t. 136-139°C).

^1H NMR (DMSO): δ 12,77 (br.s, 1H), 9,46 (br.s, 1H),
7,26 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1H),
6,85 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 63,15; H, 5,29;

Nalezeno: C, 63,27; H, 5,22.

Příprava 30

A. 5-Kyanoisochinolin

K studenému (0°C) roztoku 10,0 g (61,4 mmol) 5-aminoisochinolinu v 288 ml 1,5N kyseliny chlorovodíkové bylo přidáno

15 ml 5,2M dusitanu sodného ve vodě. Po asi 5 minutách byl přidáván studený nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného k reakční směsi, až reakční roztok poskytl negativní výsledek na test jodidoškrobovým papírkem. Vzniklý roztok byl vlit do studené (0-5°C) dvoufázové směsi obsahující 300 ml toluenu a 150 ml vodného roztoku obsahujícího 8,4 g (177 mmol) kyanidu sodného a 7,6 g (85 mmol) kyanidu mědi. Vzniklá reakční směs byla zahřáta na teplotu místnosti, ponechána reagovat asi 1 hodinu a pak zředěna směsí ethylacetátu a vody. Vzniklé vrstvy byly odděleny, organická fáze byla vysušena síranem sodným a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 5.9 g žluté tuhé látky.

Výtěžek: 56%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,38 (s, 1H), 8,76 (d, $J=5,89$ Hz, 1H),
8,25 (d, $J=8,29$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,30$ Hz, 1H),
8,03 (d, $J=8,59$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J=7,78$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3433, 3090, 3026, 2924, 2226, 1618, 1574, 1495,
1433, 1373, 1277, 1225, 1034, 829, 766, 714.

B. Kyselina isochinolin-5-karboxylová

Roztok 6,5 g (42 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 30A v 55 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové byl zahříván na 155°C v zatavené trubici 5,5 hodiny, pak byl ochlazen na teplotu místnosti a dále odpařen do sucha na tuhou látku. Tato látka byla rozpuštěna ve 300 ml vody a pH vzniklého roztoku bylo nastaveno na pH 6 zředěným roztokem hydroxidu amonného, což vedlo k vysrážení hnědé tuhé látky, která byla izolována filtrací, dále vysušena azeotropicky s benzenem a poté vysušena při 130°C za sníženého tlaku po dobu asi 3 hod. Bylo získáno 5,7 g jemného tmavě červenohnědého prášku (t.t. 270-272°C).

Výtěžek: 78%.

^1H NMR (DMSO): δ 13,4 (br.s, 1H), 8,69 (d, 1H, $J=6,00$ Hz),
8,58 (d, 1H, $J=4,6$ Hz), 8,40 (d, 1H, $J=7,37$ Hz),
8,36 (d, 1H, $J=8,12$ Hz), 7,74 (t, 1H, $J=7,76$).
IR (KBr): 3460, 3014, 2930, 2851, 2777, 2405, 1912, 1711,
1622, 1574, 1493, 1427, 1375, 1264, 1211, 1152,
1044 cm^{-1} .

C. Pentafluorfenylester kyseliny isochinolin-5-karboxylové

Ke studenému (0°C) roztoku 1,53 g (7,39 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) v 60 ml ethylacetátu bylo přidáno 1,28 g (7,39 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 30B a 4,08 g (22,17 mmol) pentafluorfenolu ve 30 ml ethylacetátu. Vzniklá reakční směs reagovala přibližně 6 hodin při 0°C a pak byla zfiltrována přes celit. Vzniklý filtrát byl promyt postupně 1N hydroxidem sodným, vodou, roztokem chloridu sodného a poté odpařen za sníženého tlaku na bílou tuhou látku. Tato látka byla čištěna kolonovou chromatografií (silikagel; eluent 33% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 1,80 g žádané titulní sloučeniny (t.t. $142-144^\circ\text{C}$).

Výtěžek: 72%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,38 (s, 1H), 8,74 (m, 3H),
8,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J=7,7$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3422, 3021, 2089, 1752, 1622, 1522, 1215, 758 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_6\text{NO}_2\text{F}_5 \cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

Vypočteno: C, 57,30; H, 2,17; N, 4,03;

Nalezeno: C, 57,40; H, 2,10; N, 4,33.

Příprava 31

Pentafluorfenylester kyseliny chinolin-5-karboxylové

Žádaná titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem uvedeným v Přípravě 30C za použití

0,236 g (1,36 mmol) kyseliny chinolin-5-karboxylové, 0,746 g (4,05 mmol) pentafluorfenolu a 0,571 (2,76 mmol) DCC ve 25 ml ethylacetátu s výjimkou, že reakční směs byla ponechána reagovat 48 hodin. Vzniklý surový produkt byl čištěn kolonovou chromatografií a bylo získáno 0,40 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 87%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,33 (d, $J=8,54$ Hz, 1H),
9,03 (dd, $J=4,16, 1,28$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,25$ Hz, 1H),
8,63 (d, $J=7,25$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=8,53$ Hz, 1H),
7,87 (t, $J=7,96$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=8,76, 4,18$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3472, 2667, 2461, 1749, 1520, 1319, 1259, 1182,
1145, 1105, 1005, 947, 812 cm^{-1} .

Příprava 32

1H-Indolin-4-karboxylová kyselina

K studenému (10°C) roztoku obsahujícímu 100 mg (0,62 mmol) indol-4-karboxylové kyseliny v 5 ml kyseliny octové bylo přidáno 390 mg (6,2 mmol) pevného tetrahydridoboritanu sodného. Vzniklá směs byla ponechána reagovat při teplotě místnosti asi 16 hodin a pak byla zředěna vodou. Žádaná sloučenina byla extrahována z tohoto roztoku dichlormethanem a organické extrakty pak byly sušeny síranem sodným a filtrovány. Surový produkt byl čištěn kolonovou chromatografií (silikagel; eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 12 mg titulní sloučeniny (b.t. $97-98^\circ\text{C}$).

Výtěžek: 12%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,48 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,59 (m, 4H).

Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$:

Vypočteno: C, 66,25; H, 5,56; N, 8,58;

Nalezeno: C, 66,36; H, 5,82; N, 8,42.

Příprava 33

A. 2,3-Dimethoxy-6-chlortoluen

Ke směsi 25 g (0,16 mmol) 1-methyl-2,3-dimethoxybenzenu ve 25 ml kyseliny octové bylo zvolna přidáno 26,4 g (0,33 mmol) 1-chlormethylmethyletheru. Vzniklá reakční směs reagovala přes noc při 30°C a pak byla zředěna studenou vodou, což vedlo ke tvorbě sraženiny. Tato sraženina byla čištěna rekrytalizací z horkého hexanu a pak odpařena do sucha. Bylo získáno 20,3 g bílé tuhé látky (t.t. 69-70°C).

Výtěžek: 62%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,01 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 6,75 (d, 4,62 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$:

Vypočteno: C, 59,93; H, 6,54;

Nalezeno: C, 59,87; H, 6,43.

B. Kyselina 2-methyl-3,4=dimethoxybenzoová

Ke směsi 3,0 g (15 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 33A ve 150 ml vody byly přidány 3,2 g (20 mmol) pevného manganistanu draselného a 3,0 g (36 mmol) uhličitanu sodného. Vzniklá reakční směs pak byla zahřívána na 80°C a ponechána reagovat asi 24 hodin. Po ochlazení byla reakční směs filtrována a zředěna ethylacetátem. Vzniklé vrstvy byly pak odděleny, vodná vrstva byla okyselena 2N kyselinou chlorovodíkovou, což vedlo ke tvorbě sraženiny. Tato sraženina byla izolována filtrací a promyta studeným hexanem. Bylo získáno 1,7 g bílé tuhé látky (t.t. 179-180°C).

Výtěžek: 58%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,49 (br.s, 1H), 7,71 (br.s., 1H), 6,99 (br.s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Analýza pro $C_{10}H_{12}O_4$:

Vypočteno: C, 61,28; H, 6,17;

Nalezeno: C, 61,36; H, 6,24.

C. Kyselina 2-methyl-3,4-dihydroxybenzoová

Ke studené (0°C) směsi 250 ml (1,3 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 33B v 5 ml dichlormethanu bylo přidáno 6,4 ml z 6,4 mmol/1,0 m roztoku bromidu boritého v dichlormethanu. Vzniklá reakční směs reagovala asi 90 minut a pak byla zředěna 25 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Žádaná sloučenina byla extrahována ethylacetátem a organické extrakty sušeny síranem sodným, filtrovány a odpařením poskytly 197 mg červenohnědé tuhé látky (t.t. $200-201^{\circ}\text{C}$).

Výtěžek: 92%.

^1H NMR (DMSO): δ 12,14 (br.s, 1H), 9,96 (br.s, 1H),
8,34 (br.s, 1H), 7,27 (d, $J=7,0$ Hz, 1H),
6,67 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

Analýza pro $C_8H_8O_4$:

Vypočteno: C, 57,14; H, 4,80;

Nalezeno: C, 57,34; H, 4,76.

Příklad 1

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-fluor-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Ke studenému (-10°C) roztoku obsahujícímu 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 31 mg (0,20 mmol) Přípravy 11B a 27 mg (0,20 mmol) 1-hydroxybenztriazol hydrátu (HOBt·H₂O) ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno 41 mg (0,20) mmol 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC). Reakční směs byla míchána 36 hodin při teplotě místnosti a pak zahuštěna za sníženého tlaku. Zbylý odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu, filtrován na celitu, promyt postupně nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným, filtrován a zahuštěn. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 2-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 79 mg bílé pěny.

Výtěžek: 73%.

$[\alpha]_D$ -90,80° (c=0,333, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,24 (s, 9H), 1,16-2,05 (m, 14H),
2,20-2,40 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 2H),
4,03 (br.s, 1H), 4,51 (br.s, 1H), 6,01 (s, 1H),
6,90-7,35 (m, 9H).

IR (CHCl₃): 3580, 3550-3100 (br.), 2929, 1662, 1596, 1521,
1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157, 1047, 879, 839 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 540 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₁H₄₃N₃O₄F:

Vypočteno: 540,3238;

Nalezeno: 540,3228.

Příklad 2

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chlorpyrid-3''-
yl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 31 mg (0,20 mmol) kyseliny 2-chlornikotinové, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 0-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 58 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 54%.

$[\alpha]_D -70,64^{\circ}$ ($c = 0,224$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,16 (s, 9H), 1,17-2,10 (m, 12 H),
2,25-2,37 (m, 2H), 2,52-2,70 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 2H),
3,44-3,53 (m, 2H), 4,05 (br.s, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H),
5,64 (s, 1H), 7,18-7,38 (m, 7H), 7,60-7,63 (m, 1H),
8,38-8,40 (m, 1H).

IR (CHCl₃): 3618, 3428, 3650-3100 (br.), 2929, 1667, 1583,
1515, 1455, 1401, 1368, 1247, 1071, 1046, 877 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 541 (M⁺), 440 (100).

Analýza pro C₃₀H₄₁N₄O₃Cl:

Vypočteno: C, 66,59; H, 7,64; N, 10,35; Cl, 6,55;

Nalezeno: C, 66,60; H, 7,58; N, 10,17; Cl, 6,84.

Příklad 3

[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-ethyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 35 mg (0,21 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 10B, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 3-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 71 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 65%.

$[\alpha]_D -76,29^{\circ}$ (c=0,291, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,03 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H),
1,22-2,10 (m, 11H), 2,24-2,35 (m, 2H),
2,44-2,70 (m, 4H), 2,96-3,05 (m, 2H),
3,26-3,40 (m, 1H), 3,96-4,23 (m, 2H),
4,53 (br.s, 1H), 5,80 (s, 1H),
6,30-6,56 (m, 3H), 6,77 (d, J=7,77 Hz, 1H),
6,88 (t, J=7,75 Hz, 1H), 7,19-7,39 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3700-3100 (br.), 3429, 3327, 3011, 2971, 2930,
2867, 1662, 1604, 1585, 1514, 1455, 1394, 1368, 1278,
1155, 1087, 1046, 910 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 550 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₃H₄₈N₃O₄:

Vypočteno: 550,3645;

Nalezeno: 550,3664.

Příklad 4

[2S-(2*R*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-
aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl]pentyl]
pyrrolidin-2-N-*t*-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 55 mg (0,16 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 3E, 25 mg (0,16 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9B, 33 mg (0,16 mmol) DCC a 22 mg (0,16 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 4-8% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 52 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 69%.

$[\alpha]_D -72,15^\circ$ ($c=0,211$, MeOH).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,33 (s, 9H), 1,70-1,90 (m, 4H),
2,06-2,20 (m, 1H), 2,45-3,30 (m, 8H), 3,60-3,70 (m, 1H),
4,25-4,38 (m, 1H), 6,48 (d, $J=8,8$ Hz, 1H),
6,74 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J=7,7$ Hz, 1H),
7,15-7,32 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3600-2700(br.), 3450, 3255, 2968, 2928, 1653,
1632, 1588, 1513, 1454, 1364, 1291, 1233, 1064, 884,
836 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 468 (M^+ , 100).

Analýza pro C₂₇H₃₇N₃O₄:

Vypočteno: C, 69,35; H, 7,98; N, 8,99;

Nalezeno: C, 69,54; H, 8,10; N, 9,19.

Příklad 5

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'oxo-5'-(pyrid-3''-yl-N-
oxidyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 28 mg (0,20 mmol) N-oxidu kyseliny nikotinové, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 5-10% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 81 mg bílé pěny.

Výtěžek: 76%.

$[\alpha]_D -104,39^{\circ}$ ($c=0,213$, MeOH).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,19 (s, 9H), 1,19-2,10 (m, 14H),
2,50-2,60 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H),
3,83 (br.s, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H),
4,87 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H),
7,17-7,22 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H),
7,33-7,44 (m, 3H), 7,57 (d, J=8,0 Hz, 1H),
8,26 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,44-8,48 (m, 2H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3428, 2930, 2864, 1669, 1603,
1515, 1479, 1455, 1432, 1394, 1368, 1300, 1279, 1245,
1135, 1083, 1046, 1017 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 522 (M⁺, 100).

Příklad 6

[2S-(2*R*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-1-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]piperidin-2-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 100 mg (0,29 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 4F, 44 mg (0,29 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9B, 59 mg (0,29 mmol) DCC a 39 mg (0,29 mmol) HOBT·H₂O v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 1,5-7% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 57 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 41%.

$[\alpha]_D$ -58,90° (c=0,163, MeOH).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,29 (s, 9H), 1,50-2,20 (m, 10H),
2,60-2,75 (m, 4H), 3,10-3,35 (m, 4H), 3,85-4,02 (m, 2H),
4,10-4,35 (m, 2H), 4,85 (s, 1H),
6,55 (d, J=7,29 Hz, 1H), 6,75 (d, J=7,83 Hz, 1H),
6,90-6,96 (m, 1H), 6,75 (d, J=7,83 Hz, 1H),
6,90-6,96 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H).

IR (CDCl₃): 3601, 3600-3100 (br.), 3428, 3340, 3008, 2941,
2861, 1661, 1601, 1587, 1514, 1455, 1394, 1367, 1284,
1156, 1086, 1047, 832 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 482 (M⁺, 100).

Analýza pro C₂₈H₃₉N₃O₄:

Vypočteno: C, 69,83; H, 8,16; N, 8,72;

Nalezeno: C, 69,84; H, 8,46; N, 8,50.

Příklad 7

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
fluorfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 31 mg (0,20 mmol) kyseliny 3-fluor-2-methylbenzoové, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradientový eluent 1,5-3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 40 mg bílé pěny.

Výtěžek: 37%.

$[\alpha]_D -80,10^0$ (c=0,132, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,13 (s, 9H), 1,13-2,10 (m, 16H),
2,20-2,35 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H),
3,53-3,58 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H),
5,68 (s, 1H), 6,83-7,07 (m, 3H), 7,10-7,40 (m, 5H),
6,83-7,07 (m, 3H), 7,10-7,40 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3650-3150 (br.), 3429, 3030, 3008, 2930, 2863,
1672, 1608, 1514, 1455, 1394, 1368, 1277, 1046, 910,
830 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 538 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₂H₄₅N₃P₃F:

Vypočteno: 538,3445;

Nalezeno: 538,3469.

Příklad 8

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chlor-3'', 5''-
dihydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 100 mg (0,25 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 47 mg (0,25 mmol) kyseliny 2-chlor-3,5-dihydroxybenzoové, 51 mg (0,25 mmol) DCC a 34 mg (0,25 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 2-10% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 47 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 33%.

$[\alpha]_D -53,79^{\circ}$ (c=0,097, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,5-3,10 (m, 32H), 3,70-4,60 (m, 2H),
6,00-7,50 (m, 8H).

IR (CHCl₃): 3700-3100 (br.), 2930, 2865, 1658, 1604, 1521,
1455, 1368, 1246, 1156, 1047, 1014, 856 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 572 (M⁺, 100).

Analýza pro C₃₁H₄₂N₃O₅Cl:

Vypočteno: C, 65,08; H, 7,40; N, 7,34;

Nalezeno: C, 65,30; H, 7,35; N, 7,43.

Příklad 9

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'', 5''-
diaminofenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulasu s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 100 mg (0,25 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 41 mg (0,25 mmol) kyseliny 3,5-diamino-2-methylbenzoové, 51 mg (0,25 mmol) DCC a 34 mg (0,25 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 0,5 ml dimethylformamidu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 1-10% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 30 mg světle oranžové pěny.

Výtěžek: 22%.

[α]_D -89,27° (c=0,137, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,21 (s, 9H), 1,30-2,02 (m, 16H),
2,19-2,35 (m, 2H), 2,48-2,70 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 2H),
3,10-3,23 (m, 1H), 3,50 (br.s, 4H), 3,94 (br.s, 1H),
4,40 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,89-5,95 (m, 2H),
6,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H).

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3029, 3005, 2928, 2865, 1664,
1621, 1513, 1455, 1392, 1367, 1276, 1244, 1171, 1047,
841 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 550 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₂H₄₈N₅O₃:

Vypočteno: 550,3757;

Nalezeno: 550,3762.

Příklad 10

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'',5''-
dinitrofenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 100 mg (0,25 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 56 mg (0,25 mmol) kyseliny 3,5-dinitro-2-methylbenzoové, 51 mg (0,25 mmol) DCC a 34 mg (0,25 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 0-3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 61 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 41%.

[α]_D -105,96° (c=0,302, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,02 (s, 9H), 1,02-2,60 (m, 20H),
2,90-3,06 (m, 2H), 3,21 (br.s, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H),
4,05-4,20 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 5,47 (s, 1H),
7,20-7,50 (m, 5H), 8,00-8,20 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

IR (CHCl₃): 3621, 3500-3100 (br.), 3428, 3024, 2977, 2931,
1665, 1615, 1539, 1455, 1347, 1278, 1245, 1047, 878 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 610 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₂H₄₄N₅O₇:

Vypočteno: 610,3241;

Nalezeno: 610,3240.

Příklad 11

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chloro-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 116 mg (0,29 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 50 mg (0,29 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 14, 60 mg (0,29 mmol) DCC a 39 mg (0,29 mmol) HOBT·H₂O ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 2,5-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 83 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 51%.

$[\alpha]_D -74,29^{\circ}$ (c=0,140, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,19 (s, 9H), 1,19-2,80 (m, 16H),
2,90-3,15 (m, 2H), 3,35 (br.s, 1H), 4,06 (br.s, 1H),
4,56 (br.s, 1H), 5,85 (br.s, 1H),
6,60-6,70 (m, 1H), 6,90-7,35 (m, 8H).

IR (CHCl₃): 3621, 3600-3100 (br.), 3429, 2977, 2929, 1671,
1584, 1515, 1445, 1394, 1368, 1292, 1182, 1046, 878,
823 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 556 (M⁺, 100).

Analýza pro C₃₁H₄₂N₃O₄Cl:

Vypočteno: C, 66,95; H, 7,61; N, 7,56;

Nalezeno: C, 66,76; H, 7,72; N, 7,69.

Příklad 12

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 261 mg (0,65 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 100 mg (0,65 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9B, 134 mg (0,65 mmol) DCC a 88 mg (0,65 mmol) HOBt·H₂O v 6 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 0,2 ml bezvodého dimethylformamidu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 1-5% metanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 304 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 87%.

$[\alpha]_D -75,00^0$ (c=0,200, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,18 (s, 9H), 1,19-2,05 (m, 18H),
2,20-2,35 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H),
3,22-3,35 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H),
5,77 (s, 1H), 6,53 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J=7,8 Hz,
1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 6H).

IR (CHCl₃): 3606, 3600-3100 (br.), 3429, 3011, 2929, 2865,
1663, 1604, 1587, 1514, 1455, 1367, 1277, 1200, 1156,
1046, 910 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 537 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₂H₄₆N₃O₄:

Vypočteno: 536,3488;

Nalezeno: 536,3488.

Příklad 13

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
methoxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 33 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 15B, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; eluent 2,5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 93 mg bílé pěny.

Výtěžek: 84%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,17 (s, 9H), 1,17-2,05 (m, 12H),
2,05 (s, 3H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H),
2,95-3,10 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,79 (s, 3H),
3,98-4,15 (m, 2H), 4,59-4,65 (m, 1H), 5,72 (s, 1H),
6,47 (br.d, J=8,21 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,7 Hz, 1H),
6,82 (d, J=8,12 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,0 Hz, 1H),
7,15-7,45 (m, 5H).

Analýza pro C₃₃H₄₇N₃O₄:

Vypočteno: C, 72,10; H, 8,62; N, 7,64;

Nalezeno: C, 71,84; H, 8,49; N, 7,67.

Příklad 14

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2'', 3'')-dichlor-
fenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 38 mg (0,20 mmol) kyseliny 2,3-dichlorbenzoové, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2 mm deska; gradient eluentu 2,5-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 95 mg bílé pěny.

Výtěžek: 84%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,16 (s, 9H), 1,17-2,05 (m, 12H),
2,20-2,38 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H),
3,40-3,55 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H),
4,58-4,72 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,98-7,47 (m, 9H).

MS (FD): m/e 574 (M⁺), 473 (100).

Příklad 15

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2'')-trifluormethyl-
fenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 80 mg (0,20 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 38 mg (0,20 mmol) kyseliny 2-trifluormethylbenzoové, 41 mg (0,20 mmol) DCC a 27 mg (0,20 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2 mm deska; gradient eluentu 2,5-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo

získáno 72 mg bílé pěny.

Výtěžek: 63%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,10 (s, 9H), 1,16-2,05 (m, 14H),
2,15-2,35 (m, 2H), 2,45-2,70 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H),
3,38-3,55 (m, 1H), 3,70 (br.s, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H),
4,58-4,70 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,00-7,65 (m, 10H).

MS (FD): m/e 573 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3$:

Vypočteno: C, 67,00; H, 7,38; N, 7,32;

Nalezeno: C, 67,11; H, 7,09; N, 7,10.

Příklad 16

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-oxo-3''-
methylpyrid-4''-yl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 14,7 mg (0,037 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 5,6 mg (0,037 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 12F, 7,6 mg (0,037 mmol) DCC a 4,9 mg (0,037 mmol) HOBT·H₂O v 1,3 ml bezvodého dimethylformamidu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; eluent 10% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 6,5 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 34%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,00-3,40 (m, 32H), 4,00-4,70 (m, 3H),
5,90-6,10 (m, 1H), 6,90-7,40 (m, 8H).

MS (FD): m/e 537 (M^+ , 100).

Příklad 17

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2'',6''-dichlor-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 48 mg (0,12 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 25 mg (0,12 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 13, 2,5 mg (0,12 mmol) DCC a 16 mg (0,12 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; gradient eluentu 2-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 14 mg žádané titulní sloučeniny.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,9-2,15 (m, 23H), 2,22-2,85 (m, 4H),
2,95-3,10 (m, 2H), 3,30-3,58 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H),
4,56-4,75 (m, 1H), 5,60-5,82 (m, 1H), 6,60-6,79 (m, 1H),
6,90-7,40 (m, 6H).

IR (CHCl₃): 3010, 2937, 1644, 1606, 1605, 1497, 1474, 1454,
1433, 1417, 1341, 1313, 1274, 1252, 1161, 1093, 1074,
1027, 991 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 590 (M⁺, 100).

Příklad 18

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
aminofenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 100 mg (0,25 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 38 mg (0,12 mmol) kyseliny 3-amino-2-methylbenzoové, 52 mg (0,25 mmol) DCC a 34 mg

(0,25 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu s výjimkou, že reakce byla provedena v přítomnosti 76 mg (0,75 mmol) triethylaminu. Výsledný produkt byl čištěn radiální chromatografií (2 mm deska; gradient eluentu 2-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 78 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 58%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,19 (s, 9H), 1,20-2,08 (m, 15H),
2,20-2,35 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H),
3,28-3,38 (m, 1H), 3,61 (br.s, 1H), 3,93-4,20 (m, 2H),
4,45-4,58 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,44 (d, J=7,5 Hz, 2H),
6,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,90 (t, J=7,7 Hz, 1H),
7,17-7,36 (m, 6H).

MS (FD): m/e 535 (M⁺, 100).

Příklad 19

[2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-hydroxy-2''-
methylfenyl)pentyl]-4-pyrid-3''-ylmethylpiperazin-2-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 50 mg (0,11 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 6B, 16 mg (0,11 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9C, 22 mg (0,11 mmol) DCC a 14 mg (0,11 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledný produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; gradient eluentu 5-10% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 35 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 55%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,29 (s, 9H), 2,18 (s, 3H),
2,23-2,33 (m, 1H), 2,45-2,85 (m, 7H), 3,20-3,35 (m, 3H),
3,45 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H),
5,00-5,40 (br.s, 1H), 6,61 (d, J=7,6 Hz, 1H),

6,76-6,80 (m, 2H), 6,92 (t, $J=7,7$ Hz, 1H),
7,12-7,43 (m, 7H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,78 (br.s, 1H),
8,48-8,58 (m, 2H).

MS (FD): m/e 606 (M^+ , 100).

Příklad 20

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-isopropyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-*t*-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 55 mg (0,137 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 24,7 mg (0,137 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 18B, 28,25 mg (0,137 mmol) DCC a 18,5 mg (0,137 mmol) HOBT·H₂O v 8 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 46 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 60%.

$[\alpha]_D$ -84,61 ($c=2,60$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,19 (d, $J=3,7$ Hz, 3H),
1,21 (d, $J=3,75$ Hz, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,27-1,51 (m, 7H),
1,61-2,00 (m, 6H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H),
2,91-3,03 (m, 3H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,96 (m, 1H),
4,51 (m, 1H), 5,82 (br.s, 1H), 5,93 (br.s, 1H),
6,23 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=7,15$ Hz, 1H),
6,66 (d, $J=7,17$ Hz, 1H), 6,86 (t, $J=7,74$ Hz, 1H),
7,21-7,31 (m, 5H).

IR (CDCl₃): 3427, 3322, 3028, 3008, 2930, 2868, 1660, 1603,
1582, 1513, 1455, 1393, 1366, 1304, 1278, 1245, 1088,
1059 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 564 (M^+ , 100).

Analýza pro $C_{34}H_{49}N_3O_4$:

Vypočteno: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45;

Nalezeno: C, 72,13; H, 8,85; N, 7,30.

Příklad 21

[3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-butyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-*t*-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 91 mg (0,227 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 44 mg (0,227 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 16B, 46,7 mg (0,227 mmol) DCC a 30,6 mg (0,227 mmol) HOBT·H₂O v 10 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; gradient eluentu 4-7% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 72 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 55%.

$[\alpha]_D -77,36^{\circ}$ ($c=0,36$, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,84 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,20 (s, 9H),
1,29-2,00 (m, 18H), 2,27 (m, 2H), 2,48-2,69 (m, 4H),
2,99 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,49 (m, 1H),
5,85 (s, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,75 (d, $J=7,19$ Hz, 1H),
6,86 (t, $J=7,67$ Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 5H).

IR (KBr): 3303 (br.), 3087, 3029, 2927, 2862, 1647, 1583,
1520, 1455, 1366, 1281, 1209, 1108, 735, 698 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 578 (M^+ , 100).

HR MS (FAB): m/e pro $C_{35}H_{51}N_3O_4$:

Vypočteno: 578,3958;

Nalezeno: 578,3962.

Příklad 22

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-propyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 67 mg (0,167 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 30 mg (0,167 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 17B, 34 mg (0,167 mmol) DCC a 23 mg (0,167 mmol) HOBT·H₂O ve 4 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 75 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 80%.

[α]_D -43,75° (c=0,160, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H), 1,18 (s, 9H),
1,21-2,04 (m, 15H), 2,24-2,33 (m, 2H), 2,49-2,58 (m, 3H),
2,66 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,99 (m, 1H),
4,52 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,70 (s, 1H),
6,43 (d, J=8,32 Hz, 1H), 6,56 (d, J=7,32 Hz, 1H),
6,76 (d, J=7,12 Hz, 1H), 6,95 (t, J=7,78 Hz, 1H),
7,20-7,33 (m, 5H).

IR (KBr): 3287 (br.), 3086, 2932, 2868, 1681, 1558, 1456,
1368, 1334, 1291, 1261, 1218, 1169, 1101, 1042, 776,
734, 552 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 564 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₄H₅₀N₃O₄:

Vypočteno: 564,3801;

Nalezeno: 564,3789.

Příklad 23

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 70 mg (0,16 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 24,6 mg (0,16 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9C, 33 mg (0,16 mmol) DCC a 22 mg (0,16 mmol) HOBT·H₂O ve 4 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 54 mg bělavé pěny.

Výtěžek: 60%.

$[\alpha]_D -119,23^{\circ}$ (c=0,26, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,09 (s, 9H), 1,12-1,79 (m, 12H),
1,93-2,02 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,31 (s, 3H),
2,43-2,61 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,42 (m, 1H),
3,78 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 5,37 (m, 1H),
5,51 (br.s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,06 (m, 2H),
7,17-7,32 (m, 4H), 7,45 (m, 2H).

IR (KBr): 3297, 2925, 2862, 1627, 1586, 1530, 1482, 1466,
1439, 1366, 1287, 1221, 1156, 1119, 1026, 801, 735,
689 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 568 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₃₂H₄₆N₃O₄:

Vypočteno: 568,3209;

Nalezeno: 568,3182.

Příklad 24

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-(naft-2-ylthiomethyl)-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 70 mg (0,145 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 7B, 22 mg (0,145 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9C, 29 mg (0,145 mmol) DCC a 19 mg (0,145 mmol) HOBT·H₂O ve 4 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (gradient eluentu 5-15% acetonu v dichlormethanu). Bylo získáno 65 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 73%.

$[\alpha]_D -112,00^{\circ}$ (c=0,25, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,10 (s, 9H), 1,15-1,80 (m, 12H), 1,93-2,06 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,42-2,61 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,36 (br.s, 1H), 5,53 (br. s, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,83 Hz, 1H), 7,40-7,53 (m, 3H), 7,73 (m, 3H), 7,90 (s, 1H).

IR (KBr): 3427, 3311 (br.), 2929, 2864, 1703, 1661, 1587, 1514, 1456, 1393, 1366, 1276, 1200, 1177, 1146, 1119, 1070, 1042 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 618 (M⁺, 100).

Analýza pro C₃₄H₄₉N₃O₄:

Vypočteno: C, 69,98; H, 7,67; N, 6,80;

Nalezeno: C, 69,92; H, 7,72; N, 6,75.

Příklad 25

[2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-
(naft-2-ylthiomethyl)-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]piperidin-2-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 28 mg (0,065 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 2G, 10 mg (0,065 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9C, 13,5 mg (0,065 mmol) DCC a 9 mg (0,065 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 23 mg bílé pěny.

Výtěžek: 63%.

$[\alpha]_D -233,33^{\circ}$ (c=0,09, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,17 (s, 9H), 1,26 (m, 1H),
1,56-1,73 (m, 6H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,25 (s, 3H),
2,42 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H),
3,50-3,72 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,45 (m, 1H),
5,89 (s, 1H), 6,77-6,87 (m, 3H),
7,00 (d, J=8,65 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H),
7,72-7,80 (m, 3H), 7,88 (s, 1H).

IR (KBr): 3329, 2934, 2857, 1646, 1586, 1522, 1457, 1364,
1284, 1223, 1133, 1072, 944, 835, 811, 744, 474 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 564 (M⁺, 100).

HR MS (FAB) pro C₃₂H₄₂N₃O₄S:

Vypočteno: 564,2896;

Nalezeno: 564,2916.

Příklad 26

[2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-
aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]-4-
(pyrid-3'''-ylmethyl)piperazin-2-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 65 mg (0,148 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 5E, 22,5 mg (0,148 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 9C, 30,5 mg (0,148 mmol) DCC a 20 mg (0,148 mmol) HOBt·H₂O v 5 ml tetrahydrofuranu. Výsledný surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 64 mg bílé pěny.

Výtěžek: 63%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 1,86 (s, 3H),
2,30 (m, 1H), 2,49-2,98 (m, 11H), 3,33 (m, 1H),
3,46 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H),
6,29 (d, J=9,16 Hz, 1H), 6,46 (d, J=7,23 Hz, 1H),
6,73 (d, J=7,79 Hz, 1H), 6,83 (t, J=7,84 Hz, 1H),
7,17-7,31 (m, 7H), 7,60 (m, 1H),
7,95 (br.s, 1H), 8,50-8,55 (m, 2H).

MS (FD): m/e 574 (M⁺, 100).

HR MS (FAB) pro C₃₃H₄₄N₅O₄:

Vypočteno: 574,3393;

Nalezeno: 574,3373.

Příklad 27

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-ethyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid monomesylát

Ke studenému (0°C) roztoku 35,1 mg (0,064 mmol) titulní
sloučeniny Příkladu 1 ve 2 µl bezvodého dichlormethanu bylo
přikapáno 134 ml (0,067 mmol) 0,5M roztoku kyseliny methan-
sulfonové v dichlormethanu. Vzniklá směs byla odpařena do
sucha za sníženého tlaku (26,6-13,3 Pa). Bylo získáno 38 mg
surového produktu ve formě světle žluté pěny.

Výtěžek: 90%.

¹H NMR (CD₃OD): δ 0,91 (t, J=7,39, 3H), 1,29 (s, 9H),
1,30-3,20 (m, 21H), 4,00-4,40 (m, 2H),
6,47 (d, J=7,30 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,78 Hz, 1H),
6,91 (t, J=7,78 Hz, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H).

Příklad 28

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid monomesylát

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu
s postupem popsaným v Příkladu 27 za použití 125 mg (0,23
mmol) titulní sloučeniny Příkladu 13 v 5 ml bezvodého di-
chlormethanu a 240 µl (0,24 mmol) 1,0M roztoku kyseliny met-
hansulfonové v dichlormethanu. Bylo získáno 136 mg surového
produktu ve formě bělavé pěny.

Výtěžek: 95%.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,12 (s, 9H), 1,10-2,20 (m, 16H),

2,60-2,75 (m, 4H), 3,10-3,50 (m, 6H), 3,60-3,70 (m, 1H),
3,90-4,30 (m, 3H). 6,53 (d, $J=7,35$ Hz, 1H),
6,55 (t, $J=7,87$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J=7,82$ Hz, 1H).

Příklad 29

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-
fenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-*t*-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 15 mg (0,034 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 4,7 mg (0,034 mmol) kyseliny o-toluylové, 7,13 mg (0,034 mmol) DCC a 4,7 mg (0,034 mmol) HOBT·H₂O ve 2,5 ml tetrahydrofuranu. Výsledný produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; eluent 10% acetonu v dichlormethanu). Bylo získáno 16 mg bílé pěny.

Výtěžek: 84%.

$[\alpha]_D -80,00^\circ$ ($c=0,15$).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,04 (s, 9H), 1,08-1,80 (m, 11H),
1,93 (m, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,49 (s, 3H),
2,58 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,84 (m, 1H),
4,03 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,45 (br.s, 1H),
7,12-7,32 (m, 7H), 7,45 (m, 2H),
7,51 (d, $J=7,51$ Hz, 1H).

IR (KBr): 3327, 2928, 2852, 1627, 1574, 1535, 1481, 1364,
1311, 1275, 1225, 1088, 737 cm⁻¹.

HR MS (FAB) pro C₃₂H₄₆N₃O₃S:

Vypočteno: 552,3260;

Nalezeno: 552,3272.

Příklad 30

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-methylpyrid-4''-
yl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 15 mg (0,034 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 6,69 mg (0,048 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 19, 7,13 mg (0,034 mmol) DCC a 4,7 mg (0,034 mmol) HOBT·H₂O v 1,5 ml tetrahydrofuranu a 1 ml dimethylformamidu. Výsledný produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; gradient eluentu 3-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 10 mg bílé pěny.

Výtěžek: 52%.

$[\alpha]_D -95,65^\circ$ (c=0,115).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,00 (s, 9H), 1,20-1,77 (m, 12H),
1,99 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,44 (m, 5H), 2,92 (m, 1H),
3,41 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,56 (m, 1H),
5,39 (s, 1H), 7,20-7,46 (m, 6H),
7,75 (d, J=8,94 Hz, 1H), 8,46 (m, 2H).

IR (KBr): 3307, 2925, 2860, 1653, 1542, 1481, 1439, 1391
1365, 1281, 1224, 1058, 1041, 738, 691, 669 cm⁻¹.

HR MS (FAB) pro C₃₁H₄₅N₄O₃S:

Vypočteno: 553,3212;

Nalezeno: 553,3222.

Příklad 31

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(chinolin-5''-
yl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-
butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 15 mg (0,034 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 6,0 mg (0,034 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 20, 7,13 mg (0,034 mmol) DCC a 4,7 mg (0,034 mmol) HOBt·H₂O ve 2 ml tetrahydrofuranu. Výsledný produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; gradient eluentu 3-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 15 mg bílé pěny.

Výtěžek: 74%.

$[\alpha]_D -99,50^{\circ}$ (c=0,201).

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,74 (s, 9H), 1,15-1,79 (m, 12H),
1,97 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,54 (m, 1H),
2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,16 (m, 1H),
4,62 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 3H),
7,40-7,50 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,89 (m, 2H),
8,17 (m, 1H), 8,91 (m, 2H).

IR (KBr): 3299, 2923, 2862, 1644, 1546, 1481, 1439, 1390,
1327, 1279, 1222, 1207, 1037, 810, 735, 689 cm⁻¹.

HR MS (FAB) pro C₃₄H₄₅N₄O₃S:

Vypočteno: 589,3212;

Nalezeno: 589,3237.

Příklad 32

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'', 2'', 3'', 4'')-
tetrahydrochinolin-5''-yl)pentyl]dekahydroiso-
chinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 18 mg (0,04 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 7,38 mg (0,04 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 21, 8,56 mg (0,04 mmol) DCC a 5,61 mg (0,04 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml tetrahydrofuranu. Výsledný produkt byl čištěn radiální chromatografií (1 mm deska; gradient eluentu 3-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 12 mg bílé pěny.

Výtěžek: 50%.

$[\alpha]_D -98,59^0$ (c=0,142).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,13 (s, 9H), 1,14-2,04 (m, 15H),
2,19 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (m, 1H),
2,90-3,09 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,44 (m, 2H),
3,75 (m, 1H), 4,01-4,14 (m, 2H), 4,42 (m, 1H),
5,56 (s, 1H), 6,49 (d, J=7,96 Hz, 1H),
6,80 (d, J=7,40 Hz, 1H), 6,93 (t, J=7,72 Hz, 1H),
7,08 (d, J=8,39 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H),
7,27 (m, 2H), 7,42 (d, 2H).

IR (KBr): 3327, 2928, 2852, 1629, 1590, 1519, 1481, 1449,
1364, 1310, 1275, 1229, 1087, 738, 690 cm⁻¹.

HR MS (FAB) pro C₃₄H₄₉N₄O₃S:

Vypočteno: 593,3525;

Nalezeno: 593,3552.

Příklad 33

[2S-(2*R*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'', 2'', 3'', 4''-tetrahydrochinolin-5''-yl)pentyl]-4-(pyrid-3'''-ylmethyl)piperazin-2-N-*t*-butylkarboxamid

Ke studenému (-10°C) roztoku obsahujícímu 45 mg (0,10 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 6B, 18 mg (0,10 mmol) kyseliny 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-5-karboxylové, 30 mg (0,30 mmol) triethylaminu a 14 mg (0,10 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno 22 mg (0,11 mmol) DCC. Vzniklá reakční směs byla míchána asi 24 hodin při teplotě místnosti a pak zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a zfiltrován na celi-tu. Filtrát byl pak postupně extrahován nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát), roztokem chloridu sodného, sušen síranem sodným, filtrován a odpařen za sníženého tlaku. Surový materiál byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 2,5-5% methanolu v dichlormetha-nu). Bylo získáno 33 g bělavé pěny.

Výtěžek: 62%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,29 (s, 9H), 1,79-1,97 (m, 2H)

2,26-3,00 (m, 11H), 3,20-3,50 (m, 9H),

3,95-4,05 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H),

6,43-6,62 (m, 2H), 6,89 (t, J=7,8 Hz, 1H),

7,12-7,35 (m, 6H), 7,41 (d, J=7,7 Hz, 2H).

7,57-7,70 (m, 2H), 8,50-8,58 (m, 2H).

MS (FD): m/e 631 (M⁺, 100).

Příklad 34

[2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(chinolin-5''-yl)pentyl]-4-(pyrid-3'''-ylmethyl)piperazin-2-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla izolována z Příkladu 33.
Výtěžek: 13 mg bělavé pěny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (s, 9H), 2,27-2,90 (m, 9H),
3,17-3,60 (m, 5H), 4,07-4,19 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H),
4,75-4,95 (m, 1H), 6,90-7,68 (m, 1H),
8,16 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,48-8,60 (m, 2H),
8,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,89-8,97 (m, 1H).

MS (FD): m/e 527 (M^+ , 100).

Příklad 35

[2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-methylpyrid-4''-yl)pentyl]-4-(pyrid-3'''-ylmethyl)piperazin-2-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 20,3 mg (0,148 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 19, 70 mg (0,148 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 19, 31 mg (0,148 mmol) DCC a 20 mg (0,148 mmol) HOBT·H₂O v tetrahydrofuranu obsahujícím 62 ml triethylaminu. Vzniklý produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 2,5-15% methanolu v dichlormethanu) Bylo získáno 48 mg bílé pěny.

Výtěžek: 55%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,23 (s, 9H), 2,30-2,90 (m, 12H),
3,16-3,50 (m, 5H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,30-4,42 (m, 1H),
4,85 (br.s, 1H), 6,90-7,60 (m, 10H), 8,38-8,57 (m, 3H).

MS (FAB): m/e 591,4 (M^+ , 100).

Příklad 36

[3*S*-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-[2''-methyl-3''-N-
(methylsulfonyl)aminofenyl]pentyl]dekahydroiso-
chinolin-3-N-*t*-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáným v Příkladu 1 za použití 70 mg (0,17 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 40 mg (0,17 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 22, 35 mg (0,17 mmol) DCC a 23 mg (0,17 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklý materiál byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 1-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 72 mg bělavé tuhé látky.

Výtěžek: 69%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,14 (s, 9H), 1,19-2,38 (m, 19H),
2,50-2,70 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 4H), 3,43-3,55 (m, 1H),
4,01-1-4,10 (m, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 5,66 (s, 1H),
6,37 (br.s, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,10-7,39 (m, 6H),
7,48 (d, J=8,16 Hz, 1H).

IR (KBr): 3691, 3600-3300 (br.), 2929, 2866, 1672, 1603,
1513, 1455, 1393, 1368, 1327, 1277, 1154, 1047, 972,
909, 877 cm⁻¹.

MS (FD): m/e (M^+ , 100).

Příklad 37

[3S-(3*R**,4*aR**,8*aR**,2'*S**,3'*S**)]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-[(1'',2'',3'',4''-
tetrahydrochinolin-5''-yl)]pentyl]dekahydroiso-
chinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlase s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 18,5 mg (0,046 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 1B, 8,14 mg (0,046 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 20, 9,48 mg (0,046 mmol) DCC a 6,21 mg (0,046 mmol) HOBT·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Vzniklý materiál byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 2-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 11 mg pěny.

Výtěžek: 43%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,20 (s, 9H), 1,25-2,02 (m, 15H),
2,28 (m, 2H), 2,46-2,70 (m, 4H), 2,99 (m, 2H),
3,21 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H),
5,75 (br.s, 1H), 6,38 (m, 3H), 6,83 (t, 1H),
7,21-7,33 (m, 5H).

Příklad 38

[3S-(3*R**,4*aR**,8*aR**,2'*S**,3'*S**)]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-[6''-methyl-
(1'',2'',3'',4''-tetrahydrochinolin-5''-yl)]pentyl]
dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlase s postupem popsaným v Příkladu 1 za použití 15 mg (0,035 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 6,5 mg (0,035 mmol) kyseliny 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-chinolinkarboxylové, 7,15 mg (0,035 mmol) DCC a 4,7 mg (0,035 mmol) HOBT·H₂O ve

2 ml tetrahydrofuranu a 1 ml dimethylformamidu. Vzniklý materiál byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 3-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 12,5 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 60%.

HR MS (FAB) pro $C_{35}H_{47}N_4O_3S$:

Vypočteno: 603,3369;

Nalezeno: 603,3384.

Příklad 39

[3S-(3*R**, 4*aR**, 8*aR**, 2'*S**, 3'*S**)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-[2'', 6''-dimethyl-3''-hydroxyfenyl]pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlase s postupem popsáním v Příkladu 1 za použití 20 mg (0,046 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 8G, 11,53 mg (0,0694 mmol) kyseliny 2,6-dimethyl-3-hydroxybenzoové, 9,54 mg (0,046 mmol) DCC a 6.25 mg (0,046 mmol) HOBT·H₂O ve 3 ml tetrahydrofuranu. Vzniklý materiál byl čištěn radiální chromatografií (1mm deska; eluent 4% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 14 mg bílé tuhé látky.

Výtěžek: 52%.

HR MS (FAB) pro $C_{33}H_{48}N_3O_4S$:

Vypočteno: 582,3375;

Nalezeno: 582,3373.

Příklad 40

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 40 za použití 100 mg (0,29 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 24D, 44 mg (0,29 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 23C, 60 mg (0,29 mmol) DCC a 39 mg (0,29 mmol) 1-hydroxybenzotriazol hydrátu (HOBt·H₂O) ve 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; gradient eluentu 2-5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 58 mg bílého prášku.

Výtěžek: 42%.

$[\alpha]_D^{20}$ 2.34° (c=3,4, MeOH).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,47 (s, 9H), 1,88 (s, 3H),
2,70-2,80 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,25-3,30 (m, 1H),
3,85-3,95 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,84 (s, 1H),
6,55-6,58 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Hz, 1H),
6,94 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,15-7,45 (m, 11H).

IR (CHCl₃): 3580, 3550-3100 (br.), 2929, 2865, 1662, 1596,
1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157, 1047, 879,
839 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 475 (M⁺, 100).

HR MS (FAB): m/e pro C₂₉H₃₅N₂O₄:

Vypočteno: 475,2597;

Nalezeno: 475,2610.

Příklad 41

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-5''-
hydroxymethylfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 40 za použití 95 mg (0,28 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 24D, 65 mg (0,28 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 27B, 58 mg (0,28 mmol) DCC a 38 mg (0,28 mmol) (HOBt·H₂O ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu obsahujícího 0,2 ml dimethylformamidu. Surový produkt byl čištěn radiální chromatografií (2mm deska; eluent 4% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 64,6 mg žádané titulní sloučeniny.

Výtěžek: 47%.

$[\alpha]_D -0,003^0$ (c=1,02, MeOH).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 1,98 (s, 3H),
2,70-2,85 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H),
3,85-3,97 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,35-4,46 (m, 1H),
4,50 (s, 2H), 6,98-7,43 (m, 11H), 8,06-8,18 (m, 1H).

MS (FD): m/e (M⁺ +1, 490).

Analýza pro C₃₀H₃₆N₂O₄:

Vypočteno: C, 73,74; H, 7,43; N, 5,52;

Nalezeno: C, 74,00; H, 7,49; N, 5,68.

Příklad 42

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
aminofenyl)pentyl]benzamid

Ke studenému (0°C) roztoku 50 mg (0,12 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E v 2,0 ml dimethylformamidu bylo při-

dáno 22 mg (0,14 mmol) kyseliny 2-methyl-3-aminobenzoové, 16 mg (0,12 mmol) HOBt, 22 mg (0,12 mmol) EDC a 0,081 ml (0,58 mmol) triethylaminu. Vzniklá reakční směs byla míchána při 0°C asi jednu hodinu a pak šestnáct hodin při teplotě místnosti. Do reakční směs pak byla přidána voda a extrahována ethylacetátem. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla sušena, filtrována a zahuštěna za sníženého tlaku na surový odparek. Tento odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 52 mg bílé tuhé látky (t.t. 105-106°C).

Výtěžek: 80%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,40 (m, 7H), 6,86 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,68 (br.s, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 3,04 (dd, $J=13,4, 10,1$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J=13,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

IR (KBr): 3304, 3068, 1633, 1516, 1321, 1221, 1076, 746 cm^{-1} .

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 71,32; H, 6,71; N, 7,56;

Nalezeno: C, 71,54; H, 6,83; N, 7,32.

Příklad 43

[2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-N(methyl)aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 42 mg (0,26 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 28, 32 mg (0,23 mmol) HOBt, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chro-

matografií (eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 102 mg bílé tuhé látky (t.t. 111-113°C).

Výtěžek: 76%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,52-7,21 (m, 9H), 7,00 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 71,67; H, 6,89; N, 7,37;

Nalezeno: C, 71,92; H, 6,74; N, 7,42.

Příklad 44

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chlor-3''-aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 48 mg (0,28 mmol) kyseliny 2-chlor-3-minobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 97 mg bílé tuhé látky (t.t. 107-108°C).

Výtěžek: 72%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61-7,23 (m, 9H), 6,95 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,52 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro $C_{32}H_{34}ClN_3O_3S$:

Vypočteno: C, 66,71; H, 5,95; N, 7,29;

Nalezeno: C, 66,85; H, 6,06; N, 7,42.

Příklad 45

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-brom-3''-
aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáným v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 61 mg (0,28 mmol) kyseliny 2-brom-3-aminobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBt, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 102 mg bílé tuhé látky (t.t. 110-112°C).

Výtěžek: 71%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (m, 2H),
7,60-7,25 (m, 9H), 6,95 (t, $J=7,8$ Hz, 1H),
6,78 (m, 1H), 6,52 (d, $J=7,9$ Hz, 1H),
6,1 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,21 (s, 2H),
4,15 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,49 (a, 9H).

Analýza pro $C_{32}H_{34}BrN_3O_3S$:

Vypočteno: C, 61,93; H, 5,52; N, 6,77;

Nalezeno: C, 61,82; H, 5,83; N, 6,63.

Příklad 46

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 75 mg (0,18 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 32 mg (0,21 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 23C, 24 mg (0,18 mmol) HOBT, 34 mg (0,18 mmol) EDC a 0,12 ml (0,88 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 52 mg bílé tuhé látky (t.t. 119-120°C).

Výtěžek: 53%.

IR (KBr): 3297, 1636, 1518, 1284, 1221, 1073, 746 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,48 (m, 6H),
6,79 (m, 4H), 6,52 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H),
5,92 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,49 (m, 3H),
3,03 (dd, J=13,4, 10,2 Hz, 1H),
2,97 (dd, J=13,4, 3,4 Hz, 1H),
2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro C₃₃H₃₆N₂O₄S:

Vypočteno: C, 71,19; H, 6,52; N, 5,03;

Nalezeno: C, 70,95; H, 6,59; N, 4,87.

Příklad 47

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-5''-
aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,23

mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 44 mg (0,28 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 29, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 101 mg bílé tuhé látky (t.t. 106-107°C).

Výtěžek: 79%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,40-7,25 (m, 7H), 6,85 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,70 (br.s, 2H), 3,50 (m, 3H), 3,04 (dd, $J=13,3, 10,1$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J=13,3, 3,2$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 71,32; H, 6,71; N, 7,56;

Nalezeno: C, 71,64; H, 6,93; N, 7,45.

Příklad 48

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]-1-naftylamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,21 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 26D ve 2,0 ml dimethylformamidu, 35 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 23C, 29 mg (0,21 mmol) HOBT, 40 mg (0,21 mmol) EDC a 0,15 ml (1,10 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1,5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 106 mg bílé tuhé látky (t.t. 115-117°C).

Výtěžek: 82%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 2H),
7,53-7,24 (m, 11H), 6,85 (t, $J=7,6$ Hz, 1H),
6,73 (m, 2H), 6,63 (d, $J=5,7$ Hz, 1H),
6,51 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,90 (s, 1H),
4,50 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,48 (m, 2H),
3,10 (dd, $J=12,9, 9,7$ Hz, 1H),
2,88 (dd, $J=12,9, 3,2$ Hz, 1H),
2,13 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 73,24; H, 6,31; N, 4,62;

Nalezeno: C, 73,46; H, 6,70; N, 4,35.

Příklad 49

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chlor-3''-
aminofenyl)pentyl]-1-naftylamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáným v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,21 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 26D ve 2,0 ml dimethylformamidu, 39 mg (0,23 mmol) kyseliny 2-chlor-3-aminobenzoové, 29 mg (0,21 mmol) HOBT, 40 mg (0,21 mmol) EDC a 0,15 ml (1,10 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1,5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 97 mg bílé tuhé látky (t.t. 110-112°C).

Výtěžek: 74%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 4H),
7,75-7,21 (m, 9H), 6,95 (t, $J=7,8$ Hz, 1H),
6,75 (m, 1H), 6,51 (d, $J=8,2$ Hz, 1H),
6,12 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H),
4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (m, 1H),
3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro $C_{36}H_{36}ClN_3O_3S$:

Vypočteno: C, 69,05; H, 5,79; N, 6,71;

Nalezeno: C, 69,21; H, 5,85; N, 6,54.

Příklad 50

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-
aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 38 mg (0,28 mmol) kyseliny 3-aminobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 90 mg bílé tuhé látky (t.t. 101-102°C).

Výtěžek: 72%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1H), 7,78 (m, 2H),
7,61-7,22 (m, 10H), 6,96 (t, $J=7,7$ Hz, 1H),
6,76 (m, 1H), 6,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1H),
6,04 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 5,91 (s, 1H),
4,5 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (m, 1H),
3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro $C_{32}H_{35}ClN_3O_3S$:

Vypočteno: C, 70,95; H, 6,51; N, 7,76;

Nalezeno: C, 71,21; H, 6,72; N, 7,72.

Příklad 51

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-
hydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 50 mg (0,12 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 20 mg (0,14 mmol) kyseliny 3-hydroxybenzoové, 16 mg (0,12 mmol) HOBt, 22 mg (0,12 mmol) EDC a 0,081 ml (0,58 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 50% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 36 mg bílé tuhé látky (t.t. 125-128°C).

Výtěžek: 57%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (m, 3H),
7,20-7,50 (m, 7H), 6,95-7,15 (m, 4H),
6,80 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,50 (s, 1H),
6,30 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,53 (m, 1H),
4,10 (m, 2H), 3,45 (m, 2H),
3,03 (dd, $J=13,4$, $10,5$ Hz, 1H),
2,90 (dd, $J=13,4$, $3,5$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

HR MS pro $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

Vypočteno: m/e 675,1294;

Nalezeno: m/e 675,1311.

Příklad 52

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-
methylyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 50 mg (0,12

mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 19 mg (0,14 mmol) kyseliny 2-methylbenzoové, 16 mg (0,12 mmol) HOBT, 22 mg (0,12 mmol) EDC a 0,081 ml (0,58 mmol) triethylaminu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 40% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 33 mg bílé tuhé látky (t.t. 85-87°C).

Výtěžek: 52%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,15-7,52 (m, 11H), 7,02 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,48 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,00 (dd, $J=13,4, 10,2$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J=13,4, 3,6$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

HR MS pro $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: m/e 673,1501;

Nalezeno: m/e 673,1504.

Příklad 53

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'',5''-diaminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 42 za použití 50 mg (0,12 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu, 23 mg (0,14 mmol) kyseliny 2-methyl-3,5-diaminobenzoové, 16 mg (0,12 mmol) HOBT, 22 mg (0,12 mmol) EDC a 0,081 ml (0,58 mmol) triethylaminu. Surový olejovitý odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 28 mg téměř bílého prášku (t.t. 125-128°C).

Výtěžek: 42%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,77 (m, 3H),
7,20-7,53 (m, 10H), 6,35 (d, $J=9,3$ Hz, 1H),
6,15 (br.m, 1H), 6,01 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H),
5,83 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,96 (m, 1H),
3,50 (m, 4H), 3,03 (dd, $J=13,4, 10,2$ Hz, 1H),
2,91 (dd, $J=13,4, 3,5$ Hz, 1H),
2,10 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

HR MS pro $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: m/e 703,1719;

Nalezeno: m/e 703,1733.

Příklad 54

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(2'',3''-dichlorfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsáním v Příkladu 42 za použití 75 mg (0,18 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 1,0 ml dimethylformamidu, 40 mg (0,21 mmol) kyseliny 2,3-dichlorbenzoové, 24 mg (0,18 mmol) HOBT, 34 mg (0,18 mmol) EDC a 0,12 ml (0,88 mmol) triethylaminu. Surový olejovitý odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 25-50% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 75 mg bílé tuhé látky (t.t. 116-119°C).

Výtěžek: 74%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 3H),
7,20-7,52 (m, 9H), 7,13 (dd, $J=7,9, 1,2$ Hz, 1H),
7,00 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=9,9$ Hz, 1H),
5,88 (br.s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,03 (m, 1H),
3,50 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 64,53; H, 5,42; N, 4,70;

Nalezeno: C, 64,54; H, 5,50; N, 4,73.

Příklad 55

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(2''-chloro-5''-aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 42 za použití 75 mg (0,18 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E v 1,0 ml dimethylformamidu, 36 mg (0,21 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 29, 24 mg (0,18 mmol) HOBT, 34 mg (0,18 mmol) EDC a 0,12 ml (0,88 mmol) triethylaminu. Surový olejovitý odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 50% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 90 mg bílé tuhé látky (t.t. 109-110°C).

Výtěžek: 90%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H),
7,21-7,52 (m, 10H), 7,04 (d, $J=8,3$ Hz, 1H),
6,73 (m, 1H), 6,55 (m, 2H),
5,92 (br.s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,99 (m, 2H),
3,52 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 66,71; H, 5,95; N, 7,29;

Nalezeno: C, 66,94; H, 6,34; N, 6,92.

Příklad 56

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(2''-chloro-3''-hydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v soulase s postupem popsaným v Příkladu 42 za použití 75 mg (0,18 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E v 1,0 ml dimethylformamidu, 36 mg (0,21 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 14, 24 mg

(0,18 mmol) HOBT, 34 mg (0,18 mmol) EDC a 0,12 ml (0,88 mmol) triethylaminu. Surový olejovitý odparek byl čištěn rychlou chromatografií (gradient eluentu 25-50% ethylacetátu v hexanu). Bylo získáno 71 mg bílé tuhé látky (t.t. 104-105°C).

Výtěžek: 71%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,90 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,19-7,52 (m, 8H), 7,00 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,64 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,50 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,05 (dd, $J=13,4, 10,2$ Hz, 2H), 2,94 (dd, $J=13,4, 3,6$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 66,59; H, 5,76; N, 4,85;

Nalezeno: C, 66,64; H, 5,90; N, 4,93.

Příklad 57

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(isoquinolin-5''-yl)pentyl]benzamid

K roztoku 0,40 g (0,95 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E a 134 μl (1,22 mmol) N-methylmorfolinu v 15 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 0,45 (1,33 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 30C. Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat asi 8 hodin a pak byla zředěna ethylacetátem. Vzniklé vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla postupně promyta vodou a roztokem chloridu sodného, pak zahuštěna na surový produkt. Surový produkt byl čištěn rychlou chromatografií (silikagel; eluent 4% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 0,53 g bílé tuhé látky (t.t. 109-112°C).

Výtěžek: 97%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, $J=4,6$ Hz, 1H),

8,23 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,76 (m, 3H),
7,56 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H),
6,88 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,05 (br.s., 1H), 5,93 (s, 1H),
4,64 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,51 (d, $J=6,3$ Hz, 2H),
3,01 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

IR (film): 3428, 3019, 2978, 1647, 1514, 1215, 758 cm^{-1} .

HR MS pro $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MH^+):

Vypočteno: 578,2477;

Nalezeno: 578,2468.

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0,17 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$:

Vypočteno: C, 71,33; H, 6,02; N, 7,10; S, 5,41;

Nalezeno: C, 71,35; H, 6,00; N, 7,09; S, 5,44.

Příklad 58

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'',2'',3'',4''-
tetrahydroisoquinolin-5''-yl)pentyl]benzamid

K roztoku 0,15 g (0,26 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 57 v 6 ml kyseliny octové bylo přidáno 0,08 g (1,27 mmol) kyanotrihydridoboritanu sodného. Vzniklá reakční směs reagovala asi 1 hodiny a pak byla reakce zakončena přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Žádaná sloučenina pak byla extrahována ethylacetátem, organické extrakty byly promyty postupně vodou, roztokem chloridu sodného a zahuštěny za sníženého tlaku na pěnu. Tato pěna byla čištěna rychlou chromatografií (silikagel; eluent 4% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 0,10 g bílé amorfnní tuhé látky (t.t. 197-199°C).
Výtěžek: 66%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 7,75 (m, 3H),
7,50-7,20 (m, 7H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 2H),
6,59 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,48 (br.s, 1H),
4,00 (br.s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,45 (m, 2H),

3,01 (s, 1H), 2,98 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 2,89 (m, 3H),
1,44 (s, 9H), OH nepozorován.

IR (film): 3418, 3281, 3019, 1632, 1516, 1215, 756 cm^{-1} .

HR MS pro $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: 582,2790;

Nalezeno: 582,2792.

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0,17 \text{CH}_2\text{Cl}_2$:

Vypočteno: C, 70,85; H, 6,65; N, 7,05; S, 5,38;

Nalezeno: C, 70,85; H, 6,74; N, 7,16; S, 5,42.

Příklad 59

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-[2-(N)methyl)-1''2'',3'',4''-tetrahydroisoquinolin-5''-yl)pentyl]benzamid

K horkému (60°C) roztoku 0,11 g (0,19 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 57 ve 3 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno 53 mg (1,40 mg) tetrahydridoboritanu sodného a 75 μl kyseliny mravenčí. Po asi 1 hodině byla reakce zastavena přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Žádaná sloučenina pak byla extrahována ethylacetátem a organické extrakty byly postupně promyty vodou a roztokem chloridu sodného a pak zahuštěny na pěnu. Tato pěna byla čištěna rychlou chromatografií (silikagel; eluent 5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 0,05 g bílé amorfnní tuhé látky (t.t. 110-113°C), Výtěžek: 44%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (m, 3H),

7,50-7,20 (m, 7H), 7,00 (m, 3H),

6,46 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=5,0$ Hz, 1H),

5,96 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,54 (s, 2H),

3,46 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 4H),

2,60 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

IR (film): 3432, 3019, 2976, 1645, 1516, 1215, 756 cm^{-1} .

HRMS pro $C_{36}H_{42}N_3O_3S$ (MH^+):

Vypočteno: 596,2947;

Nalezeno: 596,2939.

Analýza pro $C_{36}H_{41}N_3O_3S \cdot 0,32 CH_2Cl_2$:

Vypočteno: C, 70,02; H, 6,74; N, 6,75; S, 5,15;

Nalezeno: C, 70,03; H, 6,74; N, 6,81; S, 5,24.

Příklad 60

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'',2'',3'',4''-
tetrahydroisoquinolin-5''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byly připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 58.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,42 (m, 10H), 7,00 (m, 3H),
6,28 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,60 (m, 1H),
3,95 (bs, 3H), 2,80-3,20 (m, 7H),
2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Analýza pro $C_{31}H_{37}N_3O_3 \cdot MeOH$:

Vypočteno: C, 72,29; H, 7,77; N, 7,90;

Nalezeno: C, 72,61; H, 7,58; N, 7,61.

Příklad 61

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(naft-1''-yl)pentyl]benzamid

Ke studenému ($0^{\circ}C$) roztoku 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E ve 2,0 ml dimethylformamidu bylo přidáno 45 mg (0,26 mmol) kyseliny naftalen-1-karboxylové, 32 mg (0,23 mmol) HOBt, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu. Vzniklá reakční směs reagovala asi 1 hodinu

při 0°C, 16 hodin při teplotě místnosti a poté zředěna 10 ml ethylacetátu. Vzniklá směs byla promyta vodou, sušena síranem sodným, filtrována a pak zahuštěna za sníženého tlaku na odparek. Tento odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 82 mg bílé tuhé látky (t.t. 92-95°C).

Výtěžek: 63%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,35 (br.s, 1H), 7,95-7,68 (m, 7H), 7,62-7,30 (m, 10H), 6,71 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 3,0 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 74,97; H, 6,29; N, 4,86;

Nalezeno: C, 75,13; H, 6,45; N, 4,49.

Příklad 62

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(indol-4''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souhlasu s postupem popsáním v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 42 mg (0,26 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 32, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylforamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 43 mg bílé tuhé látky (t.t. 109-110°C).

Výtěžek: 35%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,45 (br.s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,57-7,23 (m, 10H), 7,19-6,98 (m, 3H), 6,24 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,63 (m, 1H),

4,13 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro $C_{34}H_{36}N_3O_3S$:

Vypočteno: C, 72,18; H, 6,24; N, 7,43;

Nalezeno: C, 72,31; H, 6,37; N, 7,22.

Příklad 63

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(chinol-5''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 57 za použití 0,060 g (0,15 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 42 μ l (0,38 mmol) N-methylmorfolinu a 0,074 g (0,38 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 31 ve 2 ml tetrahydrofuranu. Bylo získáno 0,045 g bílé tuhé látky.

Výtěžek: 54%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,85 (m, 1H), 8,75 (m, 1H),
8,75 (d, $J=8,21$ Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,95 (s, 1H),
7,76 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H),
7,38 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (m, 1H),
4,05 (m, 1H), 3,69 (dd, $J=14, 3,09$ Hz, 1H),
3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

IR (KBr): 3485, 3429, 3279, 3061, 2964, 1638, 1543, 1454, 1364, 1319, 1219, 1072, 806, 746 cm^{-1} .

HR MS pro $C_{35}H_{36}N_3O_3S$ (MH^+):

Vypočteno: 578,2477;

Nalezeno: 578,2491.

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_3S \cdot 0,6 H_2O$:

Vypočteno: C, 71,42; H, 6,20; N, 7,14; S, 5,45;

Nalezeno: C, 71,44; H, 6,16; N, 7,19; S, 5,41.

Příklad 64

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'',2'',3'',4''-
tetrahydrochinol-5''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 58 za použití 0,023 g (0,36 mmol) kyanotrihydridoboritanu sodného, 0,041 g (0,07 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 63 a 2 ml kyseliny octové. Bylo získáno 0,024 g bílé amorfni tuhé látky.

Výtěžek: 60%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,42 (m, 6H),
6,79 (t, $J=7,73$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=7,28$ Hz, 1H),
6,44 (d, $J=8,15$ Hz, 2H), 6,10 (br. 1H),
5,91 (br.s., 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (m, 1H),
3,48 (m, 2H), 3,24 (t, $J=5,50$ Hz, 2H),
2,89 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

IR (KBr): 3450, 2972, 1638, 1618, 1591, 1512, 1454, 1309,
1119, 1134, 1086, 814, 698, 621 cm^{-1} .

HR MS pro $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MH^+):

Vypočteno: 582,2790;

Nalezeno: 582,2792.

Příklad 65

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(indolin-4''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě ve souladu s postupem popsaným v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 42 mg (0,26 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 32, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg

(0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1,5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 12 mg bílé tuhé látky (t.t. 83-84°C).

Výtěžek: 9%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 7,76 (m, 3H),
7,69-7,23 (m, 10H), 7,10 (d, $J=8,8$ Hz, 1H),
6,60 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J=6,2$ Hz, 1H),
5,89 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,44 (m, 6H),
3,01 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 71,92; H, 6,57; N, 7,40;

Nalezeno: C, 72,21; H, 6,72; N, 7,26.

Příklad 66

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(chinol-4''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 45 mg (0,26 mmol) kyseliny chinolin-4-karboxylové, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC, 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1,5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 42 mg bílé tuhé látky (t.t. 89-92°C).

Výtěžek: 32%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, $J=7,9$ Hz, 1H),
8,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H),
7,80-7,71 (m, 4H), 7,69-7,25 (m, 8H), 7,15 (s, 1H),
6,88 (d, $J=8,4$ Hz, 1H). 5,99 (s, 1H), 5,85 (s, 1H),
4,63 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,51 (d, $J=6,2$ Hz, 2H),

3,02 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Analýza pro $C_{35}H_{35}N_3O_3S$:

Vypočteno: C, 72,76; H, 6,11; N, 7,27;

Nalezeno: C, 72,91; H, 6,33; N, 7,36.

Příklad 67

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(2''-methyl-3''-nitrofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 47 mg (0,26 mmol) kyseliny 2-methyl-3-nitrobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 100 mg bílé tuhé látky (t.t. 80-81°C).

Výtěžek: 74%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H),
7,65-7,25 (m, 2H), 7,10 (d, $J=7,9$ Hz, 1H),
6,63 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J=6,0$ Hz, 1H),
5,87 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,11 (m, 1H),
3,44 (m, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,03 (dd, $J=13,3, 10,2$ Hz, 1H),
2,28 (dd, $J=13,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H),
1,47 (s, 9H).

Analýza pro $C_{33}H_{35}N_3O_5S$:

Vypočteno: C, 67,67; H, 6,02; N, 7,17;

Nalezeno: C, 67,83; H, 5,93; N, 7,05.

Příklad 68

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(3''-nitro-6''-methylfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 47 mg (0,26 mmol) kyseliny 2-methyl-5-nitrobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 102 mg bílé tuhé látky (t.t. 85-88°C).

Výtěžek: 75%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Hz, 1H),
7,78 (m, 2H), 7,59-7,22 (m, 10H),
6,71 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,03 (d, J=6,1 Hz, 1H),
5,9 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,13 (m, 1H),
3,45 (d, J=6,2 Hz, 2H), 3,03 (dd, J=13,3, 9,61 Hz, 1H),
2,9 (dd, J=13,3, 3,72 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H),
1,43 (s, 9H).

Analýza pro C₃₃H₃₅N₃O₅S:

Vypočteno: C, 67,67; H, 6,02; N, 7,17;

Nalezeno: C, 67,92; H, 6,22; N, 7,02.

Příklad 69

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1''-
N(methyl)indol-4''-yl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23

mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 46 mg (0,26 mmol) kyseliny 1-N-methylindolin-4-karboxylové, 32 mg (0,23 mmol) HOBt, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 1% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 42 mg bílé tuhé látky (t.t. 86-89°C).

Výtěžek: 31%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,53-6,95 (m, 13 H), 6,22 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Analýza pro $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Vypočteno: C, 72,51; H, 6,43; N, 7,25;

Nalezeno: C, 72,83; H, 6,51; N, 7,15.

Příklad 70

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'',4''-dihydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáním v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 44 mg (0,26 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 33C, 32 mg (0,23 mmol) HOBt, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 2,5% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 76 mg bílé tuhé látky (t.t. 121-123°C).

Výtěžek: 31%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55-7,22 (m, 10H), 6,85 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,61 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,92 (s, 1H),

4,51 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,51 (m, 2H),
3,12 (dd, J=13,1, 10 Hz, 1H),
2,87 (dd, J=13,1, 3,1 Hz, 1H),
2,13 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Analýza pro $C_{33}H_{36}N_2O_5S$:

Vypočteno: C, 69,21; H, 6,34; N, 4,89;

Nalezeno: C, 69,43, H, 6,72; N, 4,72.

Příklad 71

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(3''-hydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsáným v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 45 mg (0,26 mmol) kyseliny 2-chlor-4-aminobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBt, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 2% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 92 mg bílé tuhé látky (t.t. 102-104°C).

Výtěžek: 69%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (m, 2H),
7,61-7,23 (m, 9H), 6,95 (t, J=7,7 Hz, 1H),
6,75 (m, 1H), 6,51 (d, J=7,8 Hz, 1H),
6,06 (d, J=6,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H),
4,51 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (m, 1H),
3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Analýza pro $C_{32}H_{34}N_3O_3S$:

Vypočteno: C, 66,71; H, 5,95; N, 7,29;

Nalezeno: C, 66,92; H, 5,97; N, 7,16.

Příklad 72

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(2''-methyl-5''-hydroxyfenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 47 mg (0,26 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 29B, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45 mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 86 mg bílé tuhé látky (t.t. 104-106°C).

Výtěžek: 67%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 6,72 (m, 1H),
7,60-7,22 (m, 9H), 6,92 (t, J=7,5 Hz, 1H),
6,72 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H),
5,90 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (m, 1H),
2,51 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Analýza pro C₃₃H₃₇N₃O₃S:

Vypočteno: C, 71,32; H, 6,71; N, 7,56;

Nalezeno: C, 71,56; H, 6,76; N, 7,52.

Příklad 73

[2'R-(2'R*,3'S*)]-N-t-Butyl-2-[2'-hydroxy-3'-
naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-
(3''hydroxy-4''-aminofenyl)pentyl]benzamid

Titulní sloučenina byla připravena v podstatě v souladu s postupem popsaným v Příkladu 61 za použití 100 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Přípravy 25E, 40 mg (0,26 mmol) kyseliny 3-hydroxy-4-aminobenzoové, 32 mg (0,23 mmol) HOBT, 45

mg (0,23 mmol) EDC a 0,16 ml (1,20 mmol) triethylaminu ve 2,0 ml dimethylformamidu. Surový odparek byl čištěn rychlou chromatografií (eluent 3% methanolu v dichlormethanu). Bylo získáno 86 mg bílé tuhé látky (t.t. 119-122°C).

Výtěžek: 34%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,91 (s, 1H), 7,75 (m, 2H),
7,60-7,20 (m, 10H), 6,96 (t, $J=7,9$ Hz, 1H),
6,75 (m, 1H), 6,55 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,1 (s, 1H),
5,95 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (m, 1H),
3,52 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

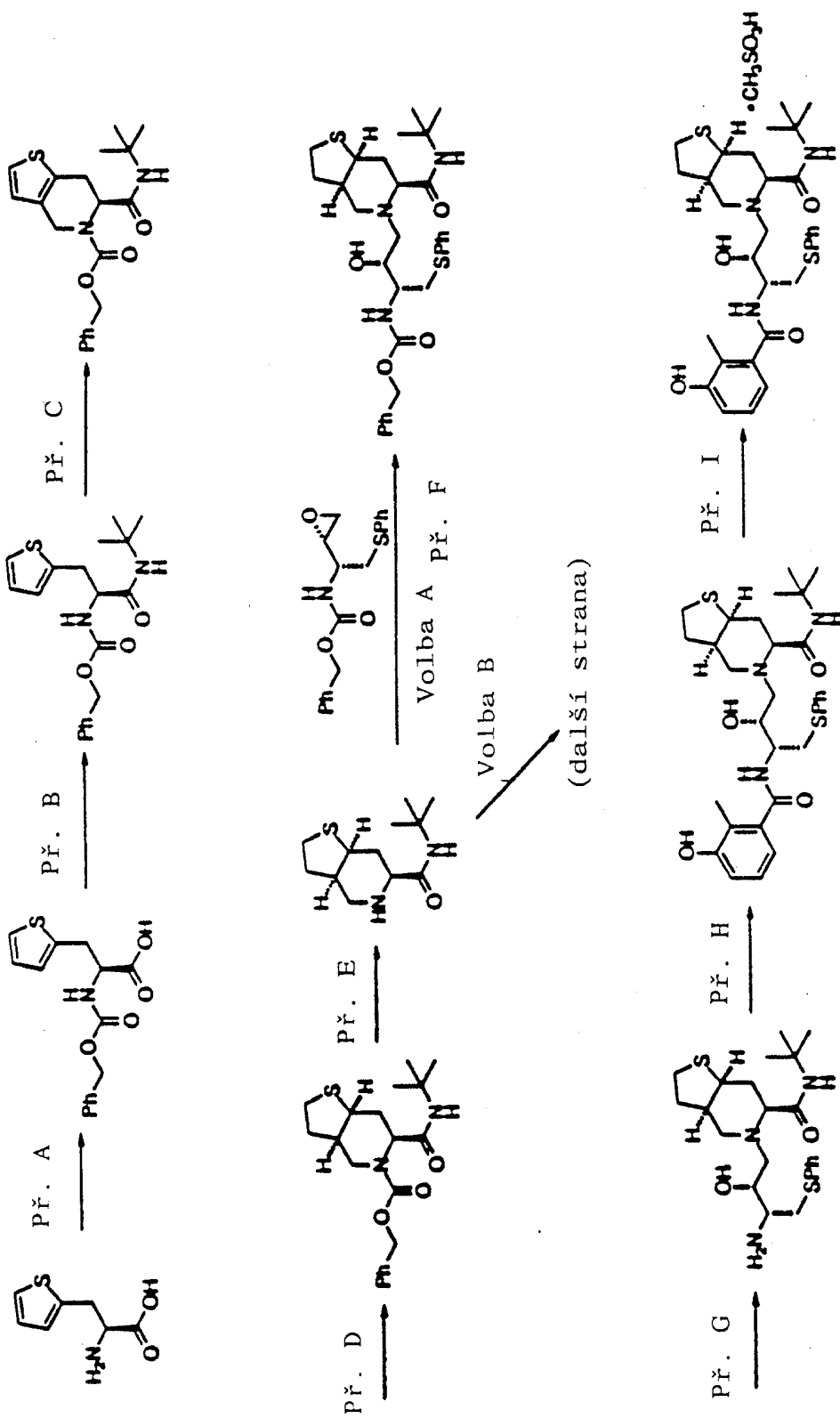
Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:

Vypočteno: C, 68,92; H, 6,33; N, 7,53;

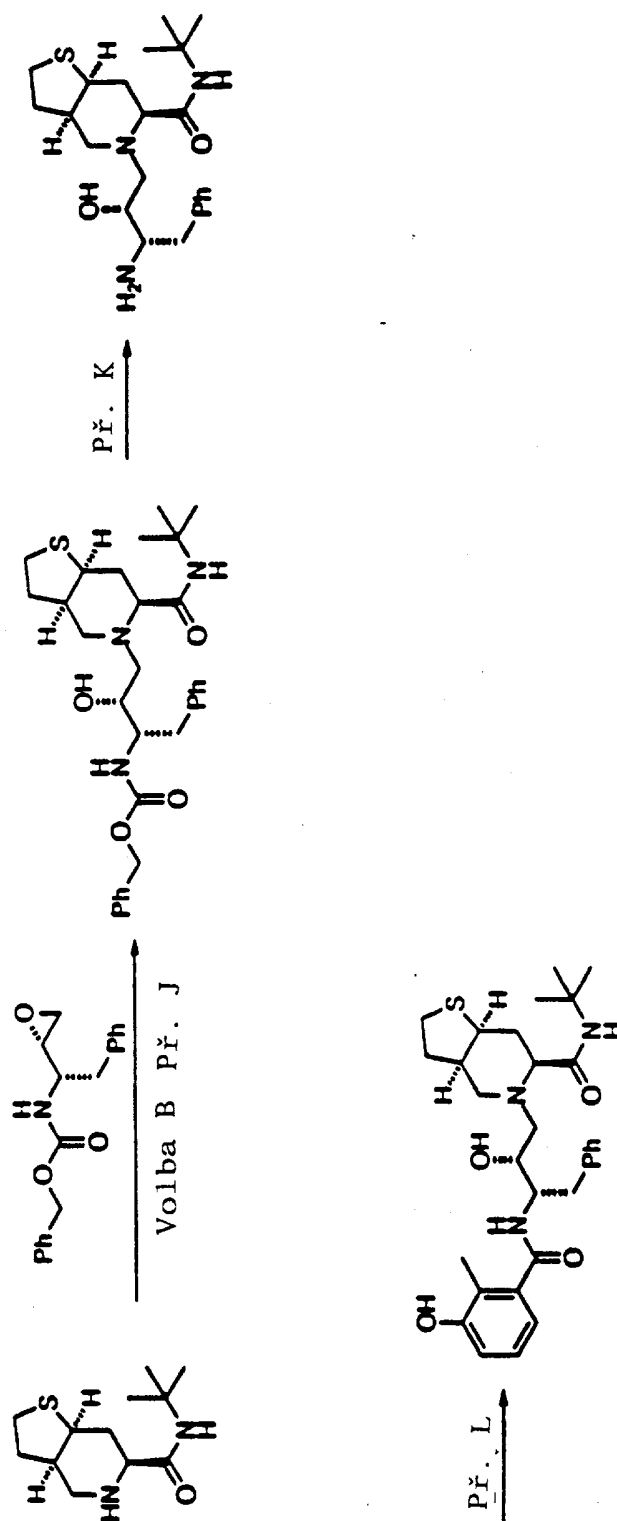
Nalezeno: C, 69,12; H, 6,57; N, 7,32.

Reakční schema III uvádí struktury sloučenin uvedených dále v Příkladech 74 A až L.

Reakční schema III



Reakční schéma III (pokračování)



Příklad 74

Příklad A

N- (Benzyloxykarbonyl)-3-(2-thienyl)-D,L-alanin

Do 500 ml baňky byly umístěny 3,0 g 3-(2-thienyl)-D,L-alaninu (opticky aktivní materiál v L-formě dodává Aldrich nebo Sigma a lze jej použít k získání opticky aktivního produktu) v 75 ml vody a 60 ml dioxanu, bylo přidáno 5,6 g K_2CO_3 a poté 2,85 ml karbobenzyloxychloridu. Směs byla intenzivně míchána 1 hodinu. TLC (21/7/7/9 EtOAc/AcOH/ CH_3CN/H_2O) prokázala, nepřítomnost výchozího materiálu. Byl pozorován produkt s vyšším R_f . Dioxan byl odpařen a vodná vrstva byla promyta E_2O (75 ml). Vodná vrstva byla smísena s CH_2Cl_2 (150 ml) a okyselena 5N HCl na pH 2,0. Žádaný N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-thienyl)-D,L-alanin byl extrahován CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla oddělena, vysušena Na_2SO_4 , filtrována a odpařena. Bylo získáno 5,05 g žádaného N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-thienyl)-D,L-alaninu (výtěžek 98%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ 7,37 (m, 5H);

7,18 (d, $J=4Hz$, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,83 (m, 1H);

5,35 (d, $J=8Hz$, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,7 (m, 1H);

3,4 (m, 2H).

Příklad B

N-(Benzyloxykarbonyl)-3-(2-thienyl)-L-alanin t-butylamid

Do 500 ml baňky bylo umístěno 8,06 g titulní sloučeniny Příkladu A, N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-thienyl)-L-alaninu), v 130 ml THF. Roztok byl ochlazen na 0°C. Byl přidán N-methylmorfolin (4,23 ml) a po dvou minutách isobutylchloroformát (4,04 ml). Směs byla míchána 15-20 minut a přidáno

3,74 ml t-butylaminu. Lázeň byla odstraněna a směs míchána dvě hodiny při teplotě místnosti. Směs byla zahuštěna na rotační odparce a zbytek rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok odparku byl promyt postupně H_2O , HCl a nasyceným roztokem $NaHCO_3$. Organická fáze byla oddělena, vysušena Na_2SO_4 a odpařena na olejovitý zbytek. Olejovitý zbytek byl rozpuštěn ve 100 ml horkého hexanu a stáním v chladničce přes noc byla získána tuhá látka. Hexan byl dekantován a po vysušení bylo získáno 9,25 g N-(karbobenzyloxy)-3-(2-thienyl)-L-alanin-t-butylamidu (výtěžek 97%).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 (s, 5H);
7,2 (d, $J=4Hz$, 1H); 6,95 (dd, $J=4Hz$, 8Hz, 1H);
6,87 (d, $J=4Hz$, 1H); 5,52 (m, 2H); 5,12 (s, 2H);
4,27 (m, 1H); 3,27 (m, 2H); 1,23 (s, 9H).

Příklad C

N-t-butyl-5-benzyloxykarbonyl-(4,5,6,7)-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-6S-N-t-butylkarboxamid

Do 50 ml baňky bylo umístěno 500 mg titulní sloučeniny Příkladu B, N-(benzyloxykarbonyl)-3-(2-thienyl)-L-alanin-t-butylamidu, ve 12 ml 1,1,2-trichlorethanu. Byly přidány 2 ml TFA a poté 2 ml dimethoxyethanu. Směs byla refluxována a každých 5 minut byla sledována TLC. Po 15 minutách TLC prokázala, že výchozí materiál zreagoval. Jakmile vzniknul žádaný produkt, bylo zahřívání odstraněno a reakční směs vlita do 30 ml vody obsahující 3,5 g K_2CO_3 a 40 ml CH_2Cl_2 . Směs byla přenesena do dělicí nálevky, organická vrstva byla oddělena, sušena Na_2SO_4 , filtrována a odpařena na olejovitý odparek. Produkt byl čištěn rychlou chromatografií na 25 g (SiO_2) s 3%EtOAc/ CH_2Cl_2 . Bylo získáno 357 mg N-t-butyl-5-benzyloxykarbonyl-(4,5,6,7)-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-6S-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 69%).

Doba patnácti minut od zahájení refluxu do odstranění zahřívání a okamžité zpracování jsou velmi důležité z hlediska zabránění vedlejším reakcím.

^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO): δ 7,35, m, 7H);

6,83 (m, 1H); 5,15 (m, 2H); 4,98 (m, 1H);

4,35 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 1,10 (s, 9H).

MS: m/e 372 (M^+).

Příklad D

[6S-(6*R*^{*}, 3*a*S^{*}, 7*a*R^{*})]-N-(Benzyloxykarbonyl)-
oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do vysokotlaké hydrogenační nádoby byla umístěna titulní sloučenina Příkladu C, N-t-butyl-5-benzyloxykarbonyl-(4,5,6,7)-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid, (10,5 g) a 105 g 5% Pd na uhlí v 1100 ml THF a 525 ml EtOH. Směs byla umístěna pod vodíkem (20,7 MPa) při 80°C na 24 hodin. Reakční směs byla ochlazená a promyta 20% MeOH/CHCl₃. Organické filtráty byly spojeny a odpařeny na olejovitý surový produkt, který byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ a rychlou chromatografován na 250 g (SiO₂), eluent 2% MeOH/CH₂Cl₂. Žádaný cis isomer (hlavní) byl znečištěn malým množstvím minoritního isomeru. Tato směs byla rekrystalizována rozpuštěním v 1,5 ml MeOH, přidáno 20 ml Et₂O, dále přidáno 120 ml hexanu a směs byla přes noc umístěna v chladničce. Filtrací získané krystaly byly promyty studeným hexanem a vysušeny za sníženého tlaku. Bylo získáno 2,54 g cis isomeru [6S-(6*R*^{*}, 3*a*S^{*}, 7*a*R^{*})]-N-(benzyloxykarbonyl)oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 24%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (s, 5H);

6,0 a 5,5 (br.s., 1H); 5,18 (br.s, 2H); 4,22 (m, 2H);

3,40 (m, 1H); 2,87 (m, 3H); 2,48 (m, 1H); 2,15 (m, 2H);

1,70 (m, 1H); 1,15 (br.s, 9H).

MS: m/e 377 ($M^+ + 1$).

Příklad E

[6S-(6R*,3aS*,7aR*)]-Oktahydrothieno
[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 100 ml baňky bylo umístěno 2,41 g titulní sloučeniny Příkladu D, [6S-(6R*,3aS*,7aR*)]-N-(Benzyloxykarbonyl)-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, ve 12 ml 1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Byla přidána první dávka trimethylsilyljodidu (TMSI) (1,9 ml) a mícháno 10 minut. Poté byla přidána druhá dávka TMSI (0,94 ml) a mícháno 10 minut. Po přidání třetí dávky TMSI (0,48 ml) bylo mícháno 30 minut. Dle TLC (5% EtOAc/ CH_2Cl_2) byl výchozí materiál spotřebován, Reakční směs byla zředěna 30 ml diethyletheru, 40 ml H_2O a 6 ml 1N HCl. Etherická vrstva byla oddělena a promyta 15 ml 0,1N HCl. Spojené etherické vrstvy byly odloženy a vodné vrstvy byly spojeny. Přídavkem nasyceného roztoku NaHCO_3 bylo nastaveno pH vodné vrstvy na pH 8. Vodná vrstva byla dvakrát extrahována 200 ml CH_2Cl_2 , organické vrstvy byly spojeny a sušeny Na_2SO_4 . Roztok byl zfiltrován a odpařen. Bylo získáno 1,3 g (výtěžek 84%) žádaného [6S-(6R*,3aS*,7aR*)]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,43 (s, 1H); 3,22 (m, 2H); 2,95 (m, 4H); 2,17 (m, 3H); 2,0 (m, 1H); 1,55 (m, 2H); 1,32 (s, 9H).

$[\alpha]_D$ (EtOH) = $-179,1^\circ$ (při 25°C).

Příklad F

[6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'S*)]-5-[2-Hydroxy-4-fenylthio-3-(benzyloxykarbonyl)-aminobutyl]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 100 ml baňky bylo umístěno 1,45 g [1'R-(1'R*,1S*)]-1-[(1'-N-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-(fenylthio)ethyl]oxiranu (získaného dle Přípravy 8E ([1'R-(1'R*,1S*)]-1-[(1'-N-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-(fenylthio)ethyl]oxiran lze také získat jak je uvedeno dále v Příkladu M níže uvedeném)) a 1,07 g titulní sloučeniny Příkladu 75, [6S-(6R*,3aS*,7aR*)]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, v 30 ml EtOH a směs byla zahřívána 60 hodin na 65°C. Reakční směs byla odpařena na pěnu a čištěna na chromatotronu (deska 4000 μ m], eluována 1% MeOH/CH₂Cl₂. Žádoucí frakce byla odpařena a bylo získáno 1,8 g žádaného [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'S*)]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-(benzyloxykarbonyl)-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu. Některé směsné frakce z počátku byly spojeny a poskytly 356 mg směsi, která byla dělena za stejných chromatografických podmínek na 2000 μ m desce. Dodatečných 228 mg žádaného [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'S*)]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-(benzyloxykarbonyl)-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu. Celkový výtěžek [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'S*)]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-(benzyloxykarbonyl)-aminobutyl]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu činil 80,5 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (m, 10H); 5,80 (m, 2H); 5,08 (AB, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 3,17 (m, 3H); 2,90 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 2,35 (m, 2H); 1,98 (m, 4H); 1,30 (s, 9H).

Příklad G

[6S-(6*R*^{*}, 3*a*S^{*}, 7*a*R^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-5-[2-Hydroxy-4-fenylthio-3-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 100 ml baňky bylo umístěno 1,8 g titulní sloučeniny Příkladu F, [6S-(6*R*^{*}, 3*a*S^{*}, 7*a*R^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-(benzyloxykarbonyl)-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, v 10 ml CH₂Cl₂ a 10 ml CH₃CN. Byla přidána první dávka TMSI (1,14 ml) a mícháno 10 minut. Byla přidána druhá dávka TMSI (0,72 ml) a mícháno 10 minut. Byla přidána třetí dávka TMSI (0,24 ml) a mícháno 15 minut. Reakční směs byla zředěna 40 ml Et₂O a vlita do 30 ml 0,1N HCl a 60 ml Et₂O. Et₂O vrstva byla oddělena a odložena. Vodná vrstva byla zalkalizována nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahována CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Organická fáze byla oddělena, sušena Na₂SO₄, filtrována a zahuštěna. Bylo získáno 1,18 g [6S-(6*R*^{*}, 3*a*S^{*}, 7*a*R^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 86%) jako bílé tuhé látky.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,23 (s, 2H); 3,65 (s, 1H); 3,28 (m, 3H); 2,90 (m, 4H); 2,70 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 2,05 (m, 4H); 1,80 (m, 3H); 1,32 (s, 9H).

IR (CHCl₃): 3430, 3005, 2973, 1670, 1514, 1456, 1366, 1090 cm⁻¹.

MS: m/e 437 (M⁺).

Příklad H

[6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]
pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 25 ml baňky bylo umístěno 40 mg titulní sloučeniny Příkladu G, [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, 14 mg kyseliny 3-hydroxy-2-methylbenzoové a 12,6 mg HOBt ve 2 ml THF a reakční směs byla ochlazená na -10°C. Byl přidán DCC (18,7 mg) a směs byla zahřátá na teplotu místnosti a míchána 85 hodin. Reakční směs byla zředěna 2 ml Et₂O a filtrována na bavlněném smotku, filtrát koncentrován a zbytek eluován na chromatotronu (deska 2000 μm) 3% MeOH/CHCl₃. Žádoucí frakce byly odpařeny a bylo získáno 44 mg [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 85%).

Příklad I

[6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-
hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]
pyridin-6-N-t-butylkarboxamid methansulfonát

Do 50 ml baňky bylo umístěno 330 mg titulní sloučeniny Příkladu H, [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, v CH₂Cl₂/CH₃CN (4 ml/2 ml) a mikrolitrovou injekční

stříkačkou bylo přidáno 37,5 ml MeSO_3H . Směs se zakalila. Reakční směs byla zředěna 1 ml CH_2Cl_2 , byl přidán hexan a Et_2O a zahuštěno. Zbytek byl sonifikován s hexanem a odpařen, opět sonifikován s hexanem a odpařen. Bylo získáno 385 mg žádaného [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-ferylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyferyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid methansulfonátu (výtěžek 100%).

Příklad J

[6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-5-[2-Hydroxy-4-fenyl-3-(benzyloxykarbonyl)aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 50 ml baňky bylo umístěno 145 mg [1'*S*-(1'*R*^{*}, 1*R*^{*})]-1-['-N-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-(fenyl)ethyl]oxiranu (získaného jako v Reakčním schematu A (stupně 1 až 5) níže, a 118 mg titulní sloučeniny Příkladu E, [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*})]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, jako směsi enantiomerů v 3 ml EtOH. Směs byla zahřívána na 65°C a na této teplotě byla udržována 20 hodin. Reakční směs byla odpařena a surový odparek byl čištěn chromatotronem na 2000 μm desce. Elucí 1% MeOH/ CHCl_3 bylo získáno 98 mg [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-5-[2-hydroxy-4-fenyl-3-(benzyloxykarbonyl)aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 37%) a 109 mg diastereomeru [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-5-[2-hydroxy-4-fenyl-3-(benzyloxykarbonyl)aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu.

Pokud se použije v podstatě enantiomericky čistý [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*})]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid místo [6S-(6*R*^{*}, 3*aS*^{*}, 7*aR*^{*})]-oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu jako směsi enantiomerů, bude

dosaženo vyššího výtěžku [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-5-[2-hydroxy-4-fenyl-3-(benzyloxykarbonyl)aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu. (Viz např. Příklad F výše uvedený.)

Příklad K

[6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-5-[2-Hydroxy-4-fenyl-3-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 25 ml baňky bylo umístěno 85 mg titulní sloučeniny Příkladu J, [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-5-[2-hydroxy-4-fenyl-3-(benzyloxykarbonyl)aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, v CH₃CN/CH₂Cl₂. TMSI byl přidán v dávkách 56 mikrolitrů, 34 mikrolitrů a 11 mikrolitrů, respektivně, každých deset minut a mícháno 1,5 hodiny. Směs byla zředěna Et₂O (5 ml) a vlita do 15 ml 1N HCl a Et₂O (20 ml). Organická fáze byla oddělena a odložena. Vodná vrstva byla smísena s 15 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahována CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Organická fáze byla sušena Na₂SO₄, filtrována a odpařena na olej, který zkrystaloval. Bylo získáno 64 mg [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-5-[2-hydroxy-4-fenyl-3-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 100%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (m, 5H); 6,38 (s, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,32 (m, 2H); 3,12 (m, 1H); 2,93 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,58 (m, 3H); 2,38 (m, 1H); 2,12 (m, 5H); 1,83 (m, 2H); 1,35 (s, 9H).

Příklad L

[6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-

hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]
pyridin-6-N-t-butylkarboxamid

Do 25 ml baňky bylo umístěno 64 mg titulní sloučeniny Příkladu K, [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-5-[2-hydroxy-4-fenyl-3-aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu, 24 mg kyseliny 3-hydroxy-2-methylbenzoové (získané metodou popsanou v Přípravě 23C), a 22 mg HOBT·H₂O ve 2 ml THF a směs byla ochlazena na -10°C. Byl přidán DCC (32 mg) a směs zahřáta na teplotu místnosti a míchána 60 hodin. Reakční směs byla zředěna 2 ml Et₂O, filtrována přes smotek vaty, filtrát odpařen a odparek byl eluován na chromatotronu (deska 2000 μm) s gradientem 1,5% MeOH/CHCl₃ až 4% MeOH/CHCl₃. Žádané frakce byly odpařeny a bylo získáno 72 mg [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamidu (výtěžek 85%).

Příklad 75

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid methansulfonát

Tato sloučenina byla připravena jako v Příkladu 23, s výjimkou že stupně Příprav 8A a 8D byly změněny, jak je uvedeno dále ve stupni (1) uvedeném níže a níže uvedený stupeň tvorby soli (2) byl přidán.

(1)

Do 2 l baňky byl přidán Ph₃P (109,6 g) v 500 ml CH₂Cl₂ a směs byla ochlazena na -70°C. Ke směsi byl přikapán roztok

diethylazidodikarboxylátu (66 ml) v 6 ml THF v průběhu 25 minut a reakční směs byla ponechána dosáhnout teploty místnosti ve vodní lázni během dvou hodin. K reakční směsi bylo přidáno 150 ml THF. V jiné baňce byl roztok thiofenolu (46 g) v 1 l THF ochlazen v lázni s ledem na 0°C a po částech přidávána disperze NaH (10 g) za vzniku hustého roztoku. Po jedné hodině byl roztok surového laktonu přidán k roztoku thiolátu z přikapávací nálevky během 30 minut. Po 12 hodinách byla odfiltrována bílá sraženina a filtrační koláč promyt THF. Tuhá látka byla smísena s 0.4 N NaHSO₄ a EtOAc, organická vrstva oddělena, promyta roztokem chloridu sodného, sušena a odpařením bylo získáno 85 g kyseliny 2R-2-N-(benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylthiopropionové ve formě viskózního oleje.

Původně vzniklá tuhá látka je zřejmě sodnou solí žádaného produktu. Tedy výtěžek a způsob izolace může být zlepšen přímou izolací sodné sole.

Surový chlorketon 3R-1-chlor-2-oxo-3-N-(benzyloxykarbonyl)amino-4-fenylthiobutan (16,87 g, 46,4 mmol) byl přidán k 1 l absolutního EtOH a 200 ml THF. Roztok byl ochlazen v lázni CO₂-aceton (-78°C), a přikapán roztok NaBH₄ (2,63 g, 69,5 mmol) ve 200 ml absolutního EtOH během 1 hodiny (T_{int} < -75°C). TLC analýza po přidání ukázala ukončení reakce. Reakční směs byla zředěna 300 ml etheru a reakce ukončena přidáním 0,4N NaHSO₃ za míchání, což vedlo k vývoji plynu. Reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku k odstranění většiny EtOH a byla přidána další voda. Směs byla extrahována etherem, spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a roztokem chloridu sodného, sušeny (Na₂SO₄). Odpařením bylo získáno 15,7 g bělavé tuhé látky. Tento materiál byl rozetřen v horkém hexanu (300 ml) (triturován) a hexan byl opatrně za horka dekantován. Toto bylo opakováno 10 krát (300 ml po každé), což poskytlo 10,35 g bělavé tuhé látky (jeden čistý isomer dle TLC). Hexanové filtry byly odpařeny a bylo získáno 6 g bílé tuhé látky, která

byla odložena. Triturovaná tuhá látka byla zahřáta s 50 ml CH_2Cl_2 a asi 6 ml hexanu a za horka zfiltrována. Čirý roztok byl ponechán zchladnout na 25°C a pak umístěn do chladničky. Vzniklá tuhá látka byla filtrována a promyta hexanem. Bylo získáno 7,157 g bílé tuhé látky. Filtráty byly spojeny s předchozími hexanovými filtráty a surovým reakčním produktem ze dvou pokusů provedených v malém měřítku (v každém z 500 mg výchozího ketonu). Spojený materiál byl chromatografován na SiO_2 (2:1 hexan-ether $\rightarrow$ 1:1 hexan-ether, nasazení v CH_2Cl_2), což poskytlo 2,62 produktu dodatečně. Celkem bylo získáno 10,31 g čistého isomeru [2S-(2R*,3S*)]-1-chlor-2-hydroxy-3-N-(benzyloxykarbonyl)amino-4-fenylthiobutanu (výtěžek 50% vztaženo na kyselinu).

$[\alpha]_D = -63,6^\circ$ (c=1, MeOH).

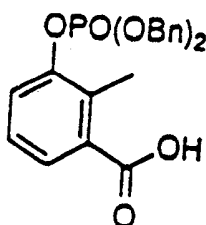
(2)

Příprava sole

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid (3.34 g) byl rozpuštěn ve 30 ml MeOH a 30 ml CH_2Cl_2 a přikapán roztok kyseliny methansulfonové (596 mg) v 10 ml CH_2Cl_2 . Po 10 minutách byla reakční směs odpařena na pěnu. Surová sůl byla rozpuštěna v 5 ml THF a zvolna přidána ke směsi 175 ml ethyletheru a 25 ml hexanu za míchání, přičemž vznikala jemná suspenze. Chlazením v mrazničce, filtrací za studena, několikanásobným promytím ethyletherem a sušením za sníženého tlaku bylo získáno 3,75 g (96%) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid methansulfonátu jako bílého prášku.

Příklad 76

Kyselina 3-(bisbenzylfosfinyl)oxy-2-methylbenzoová



K chlazenému (0°) míchanému roztoku 706 mg (4,67 mmol) kyseliny 3-hydroxy-2-methylbenzoové v 30 ml pyridinu bylo přikapáno během 5 minut 10,3 ml (10,21 mmol) 1,0 M roztoku lithium hexamethyldisilazidu. Po pětiminutovém míchání byly v jedné dávce přidány 3,0 g (5,57 mmol) tetrabenzylpyrofosfátu a reakční směs byla v průběhu 30 minut zahřáta na teplotu místnosti. Reakční směs byla odpařena a odparek roztřepán mezi 2,5 N HCL (200 ml) a směs 50/50 dílů ethylacetátu/hexanu (200 ml). Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla dvakrát extrahována roztokem 50/50 dílů ethylacetátu a hexanu. Organické vrstvy byly spojeny, promyty roztokem chloridu sodného a sušeny síranem sodným. Čištění surového produktu rychlou chromatografií (gradient eluentu 50-70% ethylacetátu/hexan/2% kyseliny octové) poskytlo 910 mg světle žlutého oleje, který je kyselina 3-(bisbenzylfosfinyl)oxy-2-methylbenzoová.

Výtěžek: 47%.

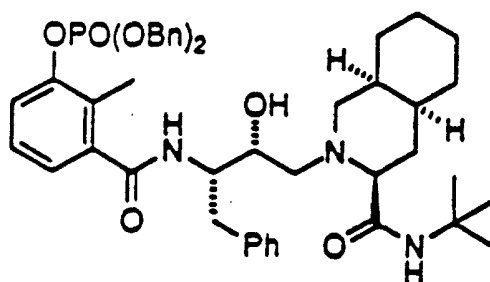
^1H NMR (CDCl_3): δ 2,49 (s, 3H), 5,14 (d, $J=8,60$ Hz, 4H),
7,10-7,40 (m, 11H), 7,48 (d, $J=8,09$ Hz, 1H),
7,81 (d, $J=7,80$ Hz, 1H).

IR (CHCl_3): 3700-2350 (br), 1700, 1457, 1382, 1273, 1240,
1179, 1082, 1034, 1023, 1001, 966, 881, 851 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 413 (M^+ , 100).

Příklad 77

[3S-(3*R*,4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-
fenylmethyl-4'-aza-5'-oxa-5'-(2''-methyl-3''-
(bisbenzyloxyfosfinyl)oxyfenyl)pentyl]
dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid



K chlazenému (-10°C) roztoku 95 mg (0,23 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 76, kyselině 3-(bisbenzylfosfinyl)oxy-2-methylbenzoové, 92 mg (0,23 mmol) [3S-(3*R*,4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu (viz například Příprava 1B) a 31 mg (0,23mmol) HOBt v 5 ml bezvodého THF bylo přidáno 48 mg (0,23 mmol) DCC v jedné dávce. Po míchání 3 dny při teplotě místnosti byla reakční směs zředěna ethylacetátem a filtrována přes smotek vaty. Vzniklý filtrát byl dvakrát extrahován nasyceným roztokem uhličitanu sodného, promyt roztokem chloridu sodného a sušen síranem sodným. Čištění surového produktu radiální chromatografií (deska 2mm; gradient eluentu 2,5-5% methanolu/dichormethan) poskytlo 100 mg bílé pěny, která je [3S-(3*R*,4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-(bisbenzyloxyfosfinyl)oxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid.

Výtěžek: 52%.

¹H NMR (CDCl₃): δ d 1,13 (s, 9H), 1,14-2,10 (m, 15H),

2,23-2,36 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 2H), 4,52-4,62 (m, 1H), 5,03-5,13 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,62 (d, $J=8,51$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=7,60$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J=8,10$ Hz, 1H).

IR (CHCl₃): 3690, 3600-3100 (br), 3009, 2929, 2866, 1672, 1603, 1513, 1456, 1368, 1277, 1239, 1182, 1037, 1023, 1001, 967, 880 cm⁻¹.

MS (FD): m/e 796 (M^+ , 100).

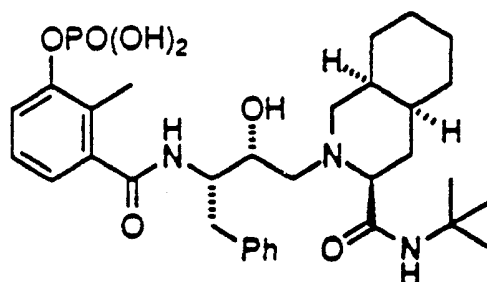
Analýza pro C₄₆H₅₈N₃O₇P₁:

Vypočteno: C, 69,41; H, 7,34; N, 5,28;

Nalezeno: C, 69,57; H, 7,33; N, 5,20.

Příklad 78

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid-3''-dihydrogenfosfát



Směs 86 g titulní sloučeniny Přípravy 77, [3S-(3*R*, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-(bisbenzyloxyfosfinyl)oxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu, a 23 mg 10% paladia na uhlí v 16 ml methanolu byla míchána ve vodíkové atmosféře 1 hodinu. Reakční směs byla filtrována na celitu a od-

pařena. Bylo získáno 61 mg bílé tuhé látky, která je [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid-3''-dihydrogenfosfát.

Výtěžek: 96%.

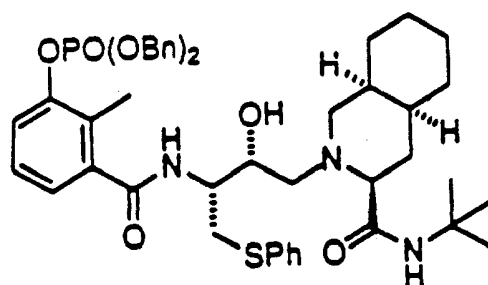
¹H NMR (methanol-d⁴): δ 1,32 (s, 9H), 1,33-2,21 (m, 14H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,18-3,49 (m, 5H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,95-4,35 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,71 (d, J=7,26 Hz, 1H), 7,02 (t, J=8,24 Hz, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, J=8,18 Hz, 1H).

IR (KBr): 3800-2400 (br), 1673, 1545, 1456, 1395, 1368, 1222, 1185, 1077, 942, 857, 792 cm⁻¹.

MS (FAB): m/e 616,3 (M⁺, 100).

Příklad 79

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxa-5'-(2''-methyl-3''-(bisbenzyloxyfosfinyl)oxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid



K chlazenému (0°C) míchanému roztoku 478 mg (1,16 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 76, kyseliny 3-(bisbenzylfosfinyl)oxy-2-methylbenzoové, 500 mg (1,16 mmol) (3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*))]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'(fenyl)thio]butyl-dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu (viz například Přípravu 8G nebo Přípravu 8G s modifikacemi Příprav 8A a 8D jako v Příkladu 75), 352 mg (3,48 mmol) triethylaminu a 166 mg (1,23 mmol) HOBt v 8 ml bezvodého THF bylo přidáno 254 mg (1,23 mmol) DCC v jedné dávce. Po míchání přes noc při teplotě místnosti byla reakční směs odpařena, zbytek rozpuštěn v ethylacetátu a filtrován přes smotek vaty. Vzniklý filtrát byl dvakrát extrahován nasyceným roztokem uhličitanu sodného, promyt roztokem chloridu sodného a sušen síranem sodným, Čištěním surového produktu radiální chromatografií (deska 6mm; gradient eluentu 30% ethylacetát/hexan) bylo získáno 644 mg bílé pěny, která je [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*))]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-(bisbenzyloxyfosfinyl)oxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid.

Výtěžek: 67%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,04 (s, 9H), 1,15-2,61 (m, 19H),
2,89-3,00 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,67 (s, 1H),
3,75-3,85 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 1H),
4,43-4,58 (m, 1H), 5,00-5,20 (m, 4H), 5,47 (s, 1H),
7,10-7,55 (m, 19H).

IR (CHCl₃): 3600-3150 (br), 3010, 2975, 2929, 2867, 1670,
1517, 1457, 1440, 1368, 1277, 1239, 1082, 1035, 1025,
1001, 968, 879 cm⁻¹.

MS (FAB): m/e 828,4 (M⁺, 100).

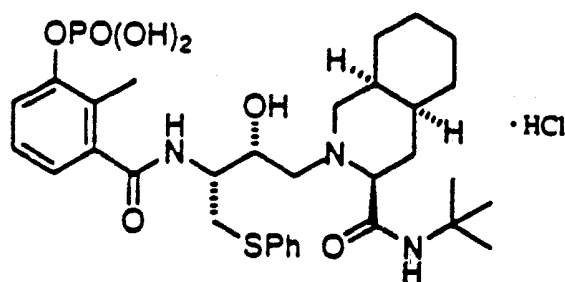
Analýza pro C₄₆H₅₈N₃O₇S₁P₁:

Vypočteno: C, 66,73; H, 7,06; N, 5,07; S, 3,87;

Nalezeno: C, 66,56; H, 7,29; N, 4,82; S, 3,62.

Příklad 80

[3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxa-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid-3''-dihydrogenfosfát hydrochlorid



Směs 505 mg (0,601 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 79, [3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxa-5'-(2''-methyl-3''-(bisbenzyl-oxyfosfinyl)oxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu, a 500 mg 10% paladia na uhlí ve 20 ml methanolu byla míchána ve vodíkové atmosféře 24 hodin. Reakční směs byla filtrována na celitu a odpařena. Bylo získáno 380 mg surového produktu, který byl čištěn HPLC (Waters Nova Pack C18 RCM kolona (40 x 10 cm); průtok 40 ml/minuta; eluent 45% (1% HCl) vody, 15% acetonitrilu, 40% methanolu). Bylo získáno 230 mg bílé pěny, která je [3S-(3*R*^{*}, 4*aR*^{*}, 8*aR*^{*}, 2'*S*^{*}, 3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid-3''-dihydrogenfosfát.

Výtěžek: 58%.

¹H NMR (methanol-d₄): δ 1,10-2,30 (m, 25H), 2,39 (s, 3H), 2,95-3,65 (m, 4H), 3,90-4,25 (m, 3H), 7,15-7,50 (m, 8H),

7,99 (s, 1H).

IR (KBr): 3700-2100 (br), 1674, 1547, 1440, 1395, 1368, 1241, 1182, 1074, 1025, 966, 867 cm^{-1} .

MS (FAB): m/e 648,3 ($M^+ + 1$), 100).

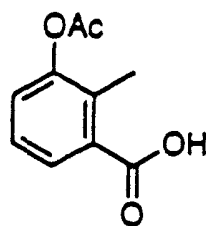
Analýza pro $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_1\text{Cl}_1\text{P}_1$:

Vypočteno: C, 53,37; H, 7,14; N, 5,83;

Nalezeno: C, 53,44; H, 6,76; N, 5,84.

Příklad 81

Kyselina 3-(acetyl)hydroxy-2-methylbenzoová



K heterogennímu roztoku 3,06 g (30 mmol) acetanhydridu a 1,53 g (10 mmol) kyseliny 3-hydroxy-2-methylbenzoové byla přidána jedna kapka koncentrované kyseliny sírové. Směs byla zahřívána horkovzdušnou pistolí 2 minuty a pak vlita do 14 ml studené vody. Vzniklá sraženina byla odsáta, promyta dvakrát vodou a sušena přes noc ve vakuové sušárně. Rekrystalizací z 20% ethylacetátu v hexanu (7 ml) bylo získáno 595 mg bílé tuhé látky, která je kyselinou 3-acetyl(hydroxy)-2-methylbenzoovou.

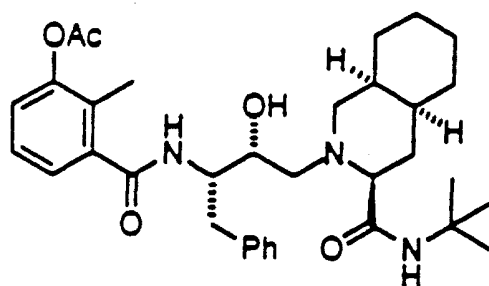
Výtěžek: 31%.

IR (CHCl_3): 3700-2300 (br), 1765, 1698, 1460, 1404, 1372, 1299, 1273, 1172, 1081, 1041, 1012, 933, 913, 865, 823 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 194 (M^+ , 100).

Příklad 82

[3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxa-5'-(2''-methyl-3''-(acetyl)hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid



K chlazenému (-10°C) míchanému roztoku 34 mg titulní sloučeniny Příkladu 81, kyselině 3-(acetyl)hydroxy-2-methylbenzoové, 70 mg (0,174 mmol) [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu a 24 mg (0,174 mmol) HOBt ve 3 ml bezvodého THF bylo v jedné dávce přidáno 36 mg (0,174 mmol) DCC. Po dvoudenním míchání při teplotě místnosti byla reakční směs zředěna ethylacetátem a filtrována přes smotek vaty. Vzniklý filtrát byl jednou extrahován nasyceným roztokem uhličitanu sodného, jednou roztokem chloridu sodného a sušen síranem sodným. Čištěním surového prosuktu radiální chromatografií (1mm deska; gradient eluentu 0-5% methanol/dichlormethan) bylo získáno 65 mg bílé pěny, která je [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-(acetyl)hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid.

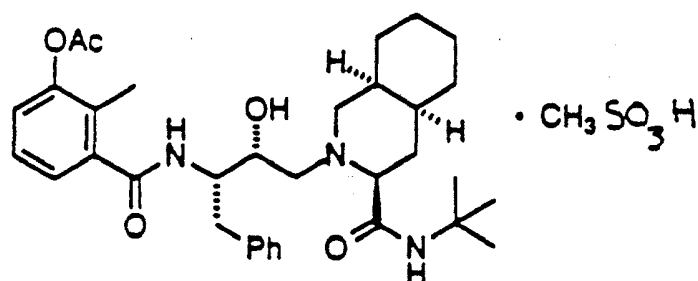
Výtěžek: 65%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15 (s, 9H), 1,16-2,37 (m, 21H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,53-4,64 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,53-4,64 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,64 (d, $J=8,45$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=7,47$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=7,57$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J=7,75$ Hz, 1H), 7,19-7,40 (m, 5H).

IR (CHCl_3): 3700-3100 (br), 3008, 2929, 2865, 1762, 1671, 1604, 1514, 1455, 1394, 1368, 1303, 1277, 1175, 1121, 1082, 1047, 910 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 578 (M^+ , 100).

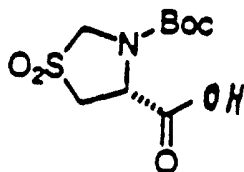
Příklad 83



K chlazenému (0°C) roztoku 35 mg (0,061 mmol) titulní sloučeniny Příkladu 82, $[3\text{S}-(3\text{R}^*, 4\text{aR}^*, 8\text{aR}^*, 2'\text{S}^*, 3'\text{R}^*)]-2-[2'\text{-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-(acetyl)hydroxyfenyl)pentyl}]$ dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu, ve 2 ml bezvodého dichlormethanu bylo přikapáno 128 mikrolitrů (0,064 mmol) 0,5 M roztoku kyseliny methansulfonové v dichlormethanu. Vzniklá reakční směs byla odpařena do sucha za sníženého tlaku (27-13 Pa) a bylo získáno 40,5 mg (surového) produktu ve formě světle žluté pěny, která je $[3\text{S}-(3\text{R}^*, 4\text{aR}^*, 8\text{aR}^*, 2'\text{S}^*, 3'\text{R}^*)]-2-[2'\text{-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-(acetyl)hydroxyfenyl)pentyl}]$ dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid methansulfonát.

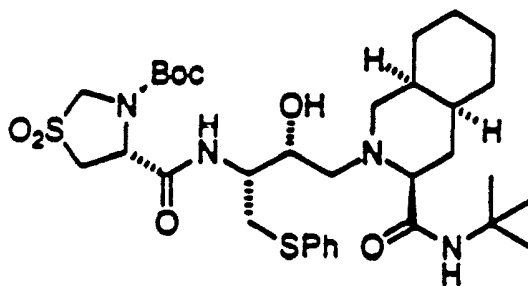
Výtěžek: 98%.

Příklad 84



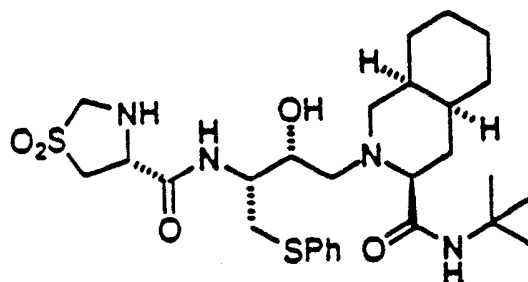
N-Boc-4-thio-L-prolin (dodává Sigma) (1,5 g) byl rozpuštěn ve 3 ml methanolu a ochlazen na 0°C v ledové lázni. V jiné baňce bylo 5,8 g "OXONE" rozpuštěno v 5 ml H₂O a přikapáno do reakční směsi. Po 30 minutách byla reakční směs ponechána dosáhnout teploty místnosti a míchána přes noc. Poté byla zředěna CHCl₃/H₂O, separována a extrahována CHCl₃ (3 x 100 ml). Organické vrstvy byly spojeny, sušeny Na₂SO₄ a odpařeny za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina odpovídající výše uvedenému vzorci (700 mg, 41%) jako bílá tuhá látka.

Příklad 85



Sloučenina vzorce uvedeného v Příkladu 84 a [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'(fenyl)thio] butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid byly sloučeny postupem podobným tomu, který byl uveden v Příkladu 79 výše uvedeném. Surový materiál byl čištěn rychlou chromatografií (3% MeOH/CH₂Cl₂) a bylo získáno 40 mg (51%) sloučeniny, jejíž vzorec je uveden výše.

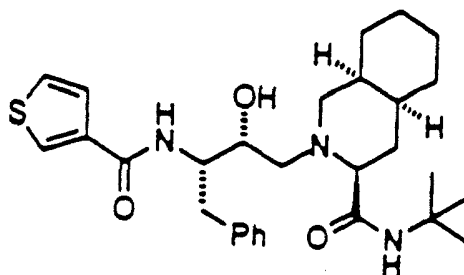
Příklad 86



Sloučenina vzorce uvedeného v Příkladu 85 (20 mg) byla rozpuštěna v 1 ml CH_2Cl_2 a přidán 1 ml kyseliny trifluoroctové. Po 30 minutách při teplotě místnosti byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku a byla získána sloučenina výše uvedeného vzorce, která je [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*,4''S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(thiazolin-4''-yl-1'',1''-dioxid)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid.

Pandex IC_{50} - 244 ng/ml

Příklad 87

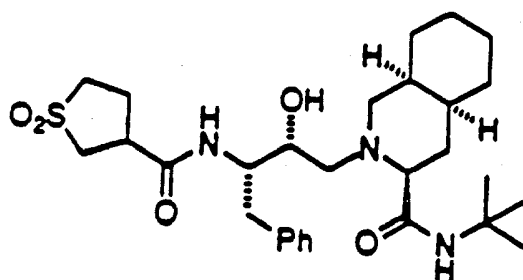


Kyselina thiofen-3-karboxylová (dodává Aldrich) a [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid byly spojeny postupem podobným postupu v Příkladu 77 uvedeném výše. Surový materiál byl čištěn rychlou chromatografií (2% MeOH/ CH_2Cl_2) a bylo získáno 70 mg (výtěžek 63%) sloučeniny výše uvedeného

vzorke, která je [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(thien-3''-yl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid.

Pandex IC₅₀ = 25% při 1.000 ng/ml

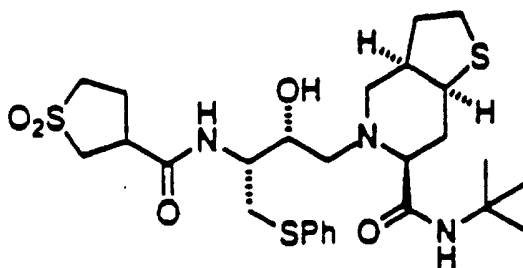
Příklad 88



Kyselina tetrahydrothiofen-1,1-dioxid-3-karboxylová a [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid byly spojeny postupem podobným tomu, který byl popsán ve výše uvedeném Příkladu 77. Surový materiál byl čištěn rychlou chromatografií (3% MeOH/CH₂Cl₂) a bylo získáno 50 mg (výtěžek 42%) sloučeniny výše uvedeného vzorce, [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(tetrahydrothien-3''-yl-1'',1''-dioxid)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidu, jako směsi diastereoisomerů.

Pandex IC₅₀ = 28% při 20 ng/ml

Příklad 89

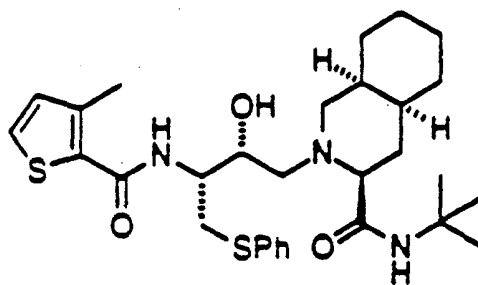


Kyselina tetrahydrothiofen-1,1-dioxid-3-karboxylová a [6*S*-(6*R*^{*},3*aS*^{*},7*aS*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-5-[2-hydroxy-4-fenylthio-3-(benzyloxykarbonyl)aminobutyl]oktahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-6-*N*-*t*-butylkarboxamid byly spojeny postupem podobným tomu, který byl uveden ve výše uvedených Příkladech 74 G a H. Surový materiál byl čištěn rychlou chromatografií (3-4% MeOH/CH₂Cl₂), bylo získáno 30 mg (výtěžek 57%) [6*S*-(6*R*^{*},3*aS*^{*},7*aS*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethylthio-4'-aza-5'-oxo-5'-(tetrahydrothien-3''-yl-1'',1''-dioxid)pentyl]oktahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-6-*N*-*t*-butylkarboxamidu jako směsi diastereoisomerů.

CEM IC₉₅ = 98 nM

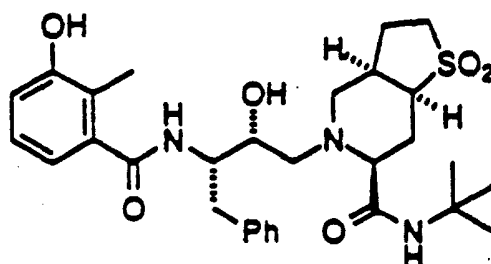
Pandex IC₅₀ = 0,5 ng/ml (0,9)

Příklad 90



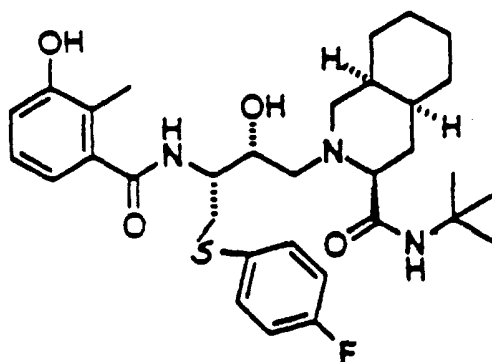
Kyselina 3-methyl-2-thiofenkarboxylová a [3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-(fenyl)thio]butyldekahydroisochinolin-3-*N*-*t*-butylkarboxamid byly spojeny postupem podobným tomu, který byl uveden výše v Příkladu 79. Bylo získáno 39 mg (výtěžek 76%) sloučeniny výše uvedeného vzorce, kterou je [3*S*-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*S*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3'-methylthien-2''-yl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-*N*-*t*-butylkarboxamid.

Příklad 91



[6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenyl-methyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-6-N-t-butylkarboxamid (viz např. Příklad 74 L (30,5 mg) bylo rozpuštěn ve 2 ml MeOH. V jiné baňce byl rozpuštěn "OXONE" (51 mg) v 1 ml vody a přidán do první baňky. Po 6 hodinách míchání byla přidána další dávka "OXONE" (17 mg) a reakční směs míchána 42 hodin. Reakční směs byla zředěna CH₂Cl₂ a promyta vodou. Organická vrstva byla sušena Na₂SO₄, filtrována a odpařena. Surový odparek byl čištěn radiální chromatografií (1000 μm deska; 3-9% MeOH/CH₂Cl₂. Bylo získáno 5 mg [6S-(6R*,3aS*,7aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]oktahydrothieno[3,2-c]pyridin-1,1-dioxid-6-N-t-butylkarboxamidu.

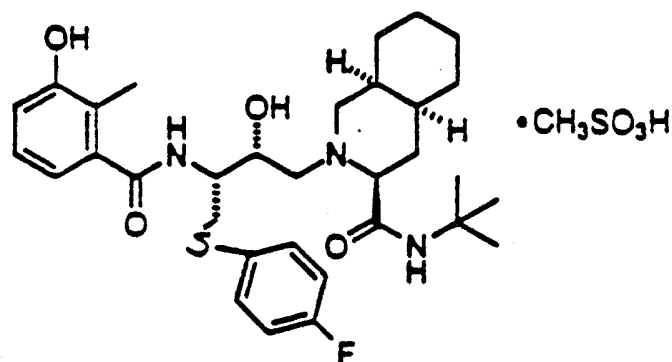
Příklad 92



Výše uvedená sloučenina, [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-(4'''-fluor)fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid byl připraven analogickým postupem jaký je již uveden v Příkladu 23 s výjimkou, že thiofenol byl nahrazen 4-fluorthiofenolem v Přípravě 8A.

Vzniklý produkt je použit stejným způsobem jako produkt Přípravy 8A v následném protokolu přípravy v Příkladu 23.

Příklad 93



Výše uvedená sloučenina, [3S-(3*R*^{*},4*aR*^{*},8*aR*^{*},2'*S*^{*},3'*R*^{*})]-2-[2'-hydroxy-3'-(4'''-fluor)fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid methansulfonát byl připraven postupem analogickým výše uvedenému Příkladu 75 (stupeň 2).

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, jsou použitelné k inhibici HIV proteasy, která je enzymem spojeným s produkcí a uspořádáním složek viru. Předložený vynález zahrnuje způsob léčení HIV infekce zahrnující podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné sole hostiteli nebo pacientovi, jako je primát. Předložený vynález dále zahrnuje

způsob léčení AIDS zahrnující podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné sole hostiteli nebo pacientovi. Dále předložený vynález zahrnuje způsob inhibice HIV proteasy zahrnující podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné sole buňce infikované HIV nebo hostiteli nebo pacientovi jako je primát.

Termín "účinné množství" znamená množství látky vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné sole, které je účinné inhibovat HIV proteasou zprostředkovanou produkci nebo uspořádávání složek viru. Specifická dávka sloučeniny podávané podle tohoto vynálezu k dosažení terapeutických nebo inhibičních účinků bude ovšem určována zvláštními okolnostmi vztahujícími se k případu včetně například podávané sloučeniny, způsobu podávání, stavu léčby a léčeného hostitele nebo pacienta. Příkladné denní dávky (podávané jako jedna nebo rozdělené dávky) dosahují úrovně dávkování od asi 0.01 mg/kg do asi 50 mg/kg, sloučeniny tohoto vynálezu k tělesné váze. Výhodné denní dávky jsou obecně od asi 0,05 mg/kg do asi 20 mg/kg a výhodnější od asi 0,1 mg/kg do asi 10 mg/kg.

Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu mohou být podávány řadou způsobů včetně orálních, rektálních, transdermálních, subkutánních, intravenózních, intramuskulárních a intranasálních způsobů. Sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu jsou výhodně připraveny před podáváním. Proto dále předložený vynález zahrnuje farmaceutické kompozice nebo přípravky obsahující účinné množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič, jako je ředidlo nebo vehikulum.

Aktivní přísady výhodně představují od 0,1 do 99,9% hmotnosti přípravku. "Farmaceuticky přijatelným" se rozumí nosič, jako je ředidlo nebo vehikulum, je kompatibilní s jinými složkami a není škodlivý hostiteli nebo pacientovi.

Farmaceutické přípravky mohou být připraveny ze slouče-

nin tohoto vynálezu známými způsoby používajícími známé a snadno dostupné přísady. Při přípravě kompozicí, které jsou předmětem tohoto vynálezu, je aktivní složka obvykle smísena s nosičem, zředěna nosičem nebo uzavřena do nosiče, který může být ve formě kapsle, taštičky, papíru nebo jiného vhodného obalu. Pokud nosič slouží jako ředidlo, může jím být tuhý, polotuhý nebo kapalný materiál, který působí jako vehikulum, masťový základ nebo prostředí pro aktivní přísadu. Tedy kompozice mohou být ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, taštiček, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (jako tuhé nebo kapalné prostředky), masti (obsahující například do 10% hmotnostních % aktivní sloučeniny), měkkých nebo tuhých želatinových kapslí, čípků, sterilních injekčních roztoků, sterilně balených prášků a podobně.

Následující příklady přípravků jsou pouze ilustrativní a nejsou zaměřeny k omezení rozsahu vynálezu. Termín "aktivní složka" představuje sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Přípravek 1

Tuhé želatinové kapsle se připraví při použití následujících přísad:

	Množství (mg/kapsle)
aktivní složka	250
škrob sušený	200
stearan hořečnatý	20
celkem	460 mg

Přípravek 2

Pro přípravu tablet se použijí níže uvedené složky:

	Množství (mg/kapsle)
aktivní složka	250
celulosa mikrokrytalická	400
oxid křemičitý, aerogel	10
kyselina stearová	5
celkem	665 mg

Složky jsou smíseny a lisovány do tablet, každá o hmotnosti 665 mg

Přípravek 3

Pro přípravu aerosolového roztoku obsahujícího následující složky:

	Hmotnost
aktivní složka	0,25
methanol	25,75
propelant 22 (chlordifluormethan)	74,00
celkem	100,00

Aktivní složka se smísí s ethanolem a směs se přidá k části propelantu 22, ochlazené na -30°C a převede se do plnicího zařízení. Požadované množství se převede do nádoby z nerezavějící oceli a zředí se zbytkem propelantu. Nádoba se pak opatří ventilovou jednotkou.

Přípravek 4

Tablety, každá obsahující 60 mg aktivní složky, se připraví takto:

	Množství (mg/tableta)
aktivní složka	60
škrob	45
mikrokrystalická celulóza	35
polyvinylpyrolidon	4
(jako 10% roztok ve vodě)	
karboxymethylovaný škrob,	4,5
sodná sůl	
stearan hořečnatý	0,5
talek	1
celkem	150

Aktivní složka, škrob a celulóza se prosejí na sítu s oky 0,354 mm a důkladně promísí. Se vzniklým práškem se smísí vodný roztok obsahující polyvinylpyrolidon a směs se přeseje na sítu s oky 1,41 mm. Vzniklé granule se suší při 50°C a přesejí na sítu s oky 1,0 mm. Sodná sůl karboxymethylovaného škrobu, stearan hořečnatý a talek, předem přesáté na sítu s oky 0.250 mm s pak přidají ke granulím, které se lisují na tabletovacím stroji na tablety, každá o hmotnosti 150 mg.

Přípravek 5

Kapsle, každá obsahující 80 mg aktivní složky se připraví takto:

	Množství (mg/kapsle)
aktivní složka	80 mg
škrob	59 mg
mikrokrystalická celulóza	59 mg
stearan hořečnatý	2 mg
celkem	200 mg

Aktivní složka, celulóza, škrob a stearan hořečnatý se smísí, prosejí na sítu s oky 0,354 mm a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 200 mg.

Přípravek 6

Čípky, každý obsahující 225 mg aktivní složky se připraví takto:

aktivní složka	225 mg
glyceridy nasycených	2,000 mg
mastných kyselin	
celkem	2,225 mg

Aktivní složka se přesije na sítu s oky 0,250 mm a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin předem roztavených při použití minimálního potřebného tepla. Směs je pak vlita do čípkové formy s nominální kapacitou 2 g a ponechána zchladnout.

Přípravek 7

Suspenze, každá obsahující 50 mg aktivní složky na 5 ml dávku, se připraví takto:

aktivní složka	50 mg
karboxymethylcelulosa, sodná sůl	50 mg
sirup	1,25 ml
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
vůně	q.v.
barvivo	q.v.
čistá voda do celkového objemu	5 ml

Aktivní složka se prosije na sítu s oky 0,354 mm a promísí se sodnou solí karboxymethylcelulosity a sirupem na jemnou pastu. Roztok kyseliny benzoové, vůně a barvivo se zředí částí vody a přidají za míchání. Poté se přidá potřebné množství vody do požadovaného objemu.

Přípravek 8

Intravenosní přípravek se připraví takto:

aktivní složka	100 mg
isotonický fyziologický roztok	1,000 ml

Roztok uvedených složek je obecně podáván intravenózně rychlostí 1 ml za minutu.

Vyšetření aktivity

K testování biologické aktivity sloučenin inhibujících HIV proteasu byla použita řada testů. Například testy byly použity k analýze proteolytických inhibičních rychlostí a antivirových účinků HIV-infikovaných buněčných linií. Postupy těchto pokusů jsou popsány dále. Výsledky těchto zkoušek jsou shrnuty v Tabulce 1 uvedené níže nebo jsou shrnuty v příkladech uvedených výše.

I. Primární lékové vyšetření anti-HIV sloučenin v "Southern Research Institute (SRI) (Výsledky zaznamenané v Tabulce 1 jsou označeny "SRI CEM (ng/ml)" nebo "SRI MT2 (ng/ml)")

A. Princip MTT stanovení

SRI vyvinul program pro primární antivirovou analýzu sloučenin v mikrotitračním stanovení, který měří schopnost vybrané sloučeniny inhibovat HIV-indukované ničení buněk. Tato zkouška zahrnuje přeměnu tatrastazoliového barviva MTT na barevný formazanový produkt mitochondriálními enzymy metabolicky aktivních buněk. Tento systém stanovení je používán ve SRI k vyšetření více než 30.000 sloučenin ročně. Stručně, stanovení zahrnuje infekci CEM nebo MT2 buněk na deskách s 96 prohlubněmi s kulatým dnem. Testovaná sloučenina se přidá právě před infekcí. Po 6 dnech inkubace jsou desky vybarveny MTT. Výsledky stanovení jsou kvantifikovány spektrofotometricky na "Molecular Devices Vmax" čtečce desek. Data jsou analyzována lineární regresí za použití vlastního softwarového programu k výpočtu antivirové aktivity (IC_{25} , IC_{50} , IC_{95}) a toxicity (TC_{25} , TC_{50} , TC_{95}) a rovněž jiných hodnot.

Primární antivirové zkoušky jsou rutinně prováděny na CEM nebo MT-2 buňkách. SRI zjistil, že všechny aktivní sloučeniny byly identifikovány s CEM buňkami, zatímco pokusy

provedené s linií MT-2 buněk opominuly malý podíl aktivních sloučenin.

B. Standardní vyšetřovací stanovení
na CEM a MT-2 buňkách

1. Ředění sloučenin a nanesení na desky

Léky jsou rozpouštěny v odpovídajícím vehikulu jako je destilovaná voda nebo DMSO, je-li to nezbytné. Latexové rukavice, laboratorní pláště a masky jsou používány ve všech fázích pracovního postupu, aby se zabránilo expozici potenciálně škodlivými činidly. Lék je připraven v odpovídající koncentraci a skladován při -20°C dokud se nepoužije ve zkušební laboratoři. První zředění každé sloučeniny se provede mediem v zředovací zkumavce a dosáhne se dvojnásobné koncentrace proti nejvyšší testovací koncentraci. Poté se použijí sterilní titrační zkumavky k přípravě seriových polovičních ("one half-log") zředění každé sloučeniny. Podle zředění léku je zředěná sloučenina přidána do odpovídající jamky 96-jamkové mikrotitrační desky. Až 12 zředění může být stanoveno běžně triplicitně na jedné desce se všemi příslušnými kontrolami včetně buněčné kontroly, virové kontroly, kontroly toxicity, kontroly barvy léku, kontroly media a kontroly plastu (pozadí). Pokud testy zahrnují pouze šest zředění, mohou být testovány dva léky na jedné mikrotitrační desce. Léky se přidávají na desku v konečném objemu 100 mikrolitrů.

2. Buňky a virus

V průběhu doby, kdy se připravují ředění léků, jsou promývány a počítány buňky. Životaschopnost se monitoruje vyloučením barviva trypanová modř a stanovení se neprovádějí, pokud životaschopnost klesne pod 90%. Buňky jsou udržovány v exponenciální růstové fázi a jsou štěpeny 1:2 den před zkouškou, aby se zajistila exponencionální růstová rychlost.

Pro primární vyšetření jsou používány linie buněk CEM a MT-2. Pokud není jinak uvedeno, použitým médiem je RPMI 1640 s 10% tepelně inaktivovaného fetálního telecího sera (FBS), glutaminu a antibiotik.

Buňky jsou propagovány při 37°C v atmosféře 5% CO₂ ve vzduchu. V této práci je používán virus HIV-1 izoláty IIIB a/nebo RF, které byly připraveny akutním infekčním procesem.

Stručně, virem infikované buňky jsou peletovány na denní bázi počínaje tři dny po infekci, dokud virus nezničí všechny buňky v kultuře. K identifikaci souborů s nejvyšším množstvím viru se používá aktivita reverzní transkriptázy a p24 ELISA.

Tyto 24-hodinové sběry jsou shromažďovány, filtrovány a mrazeny při -90°C. Před použitím ve zkouškách, infekční soubor viru je titrován na všech dostupných liniích buněk, aby se stanovilo množství viru potřebné pro antivirové zkoušky.

Obecně soubory produkované metodou akutní infekce vyžadují přidání jednoho mikrolitru infekčního viru do jamky, což vede při vyšetření léků při multiplicitě infekce 0,01. Tímto způsobem se připraví dostatek viru a zamrazí, což vystačí na více než sto mikrotitračních desek a umožní testovat až dvě sta sloučenin z jedné dávky infekčního viru. Použití jedné dávky viru pro dlouhou dobu restování má velmi příznivý účinek na opakovatelnost zkouškových stanovení.

Virová infekce CEM a MT-2 buněk pro antivirová vyšetření se provádí hromadným infekčním procesem. Odpovídající počet

buněk, požadovaný k provedení stanovení je smísen s aktivním virem v konické centrifugační zkumavce v malém celkovém objemu 1-2 mililitry.

Po 4-hodinové inkubaci jsou infikované buňky použity k odpovídajícímu nastavení konečné koncentrace 5×10^4 buněk na mililitr čerstvým médiem pro tkáňové kultury a 100 mikrolitrů přidá do odpovídajících jamek pro pokus a kontrolu viru. Neinfikované buňky stejné koncentrace jsou nanесeny pro kontroly toxicity a pro kontroly buněk. Stanovení mohou být též provedena metodou infekce v jamce. V tomto případě, lék, buňky a virus jsou přidány do jamky individuálně. V každém případě MOI se nastavuje, aby poskytlo úplné zničení buněk v kontrolních jamkách viru po 6 dnech.

3. Vyhodnocení CPE-inhibice

Po přidání buněk a léků na mikrotitrační desku, je deska inkubována 6 dnů při 37°C. Zkušenost určila, že inkubace po delší časové období (7-8 dnů) nebo použití vyššího vstupního počtu buněk (1×10^4) vede k významnému poklesu životaschopnosti kontrolních buněk a k zmenšení rozdílu optické hustoty mezi buněčnými a virovými kontrolami po vybarvení MTT.

Metoda vyhodnocení antivirové zkoušky zahrnuje přidání 20 ml tetrazoliové sole MTT v koncentraci 5 mg/ml do každé jamky desky na 4-8 hodin. Po této inkubační době jsou buňky otevřeny přidavkem 50 mikrolitrů 20% SDS v 0,01N HCl.

Metabolická aktivita životaschopných buněk v kultivaci vede k barevnému reakčnímu produktu, který se stanovuje spektrofotometricky na Molecular Device Vmax čtečce desek při 570 nm. Optická hustota ("optical density") (OD) je funkcí množství formazanového produktu, které je úměrné počtu životaschopných buněk.

Čtečka desek je on-line zapojena na vyhodnocovací laboratorní mikropočítač, který vyhodnocuje data z desek a počítá

data pro desky. Zpráva o desce poskytuje přehled všech souvisejících informací zahrnujících hrubé hodnoty OD, vypočtené průměrné hodnoty OD a procentuální snížení ve virových CPE, rovněž výpočty obsahující TC_{50} , IC_{50} a antivirové a specifitní indexy. Konečně ve výsledcích je uveden graf, který vizuálně zobrazuje účinek sloučeniny na neinfikované buňky (toxita) a ochranný účinek, resp. neúčinnost, sloučeniny na infikované buňku.

II. Vyšetření anti-HIV sloučeniny na celých buňkách
v Eli Lilly (výsledky uvedené v Tabulce 1 jsou označeny
"Celé buňky IC_{50} nm" nebo "Celé buňky IC_{90} nM")

A. Účel a materiály

Účel: Stanovit IC_{50} a CG_{50} pro sloučeniny:

Činidla a materiály:

Medium A

Medium A [1% DMSO] (100 ml DMSO a 9,9 ml media A)

SN 123 použita k infekci buněk (15 ml pro 6 desek) (10 ml pro 4 desky)

CEM buňky @ $[1 \times 10^4]$ buněk/ml (4 desky=40 ml) (6 desek=60ml)

DMSO (spotřeba 5 ml)

35B při [10 mM] (spotřeba 70 mililitrů každé)

A-D při [10 mM] ve 100% DMSO

4 nebo 6 96-jamkových desek s u-dnem

4 96-jamkové desky s plochým dnem pro ředění

8-10 krabic sterilních "costar" špiček

asi 10 podnosů na činidla

pipeta "Costar 12-pette"

Důležité údaje:

1000 buněk/jamku = 1×10^4 buněk/ml = 1000 buněk/100 mikrolitrů
200 mikrolitrů = celkový objem jamky
konečná koncentrace DMSO = 0,25%
konečné zředění Sn123 = 1:64
seriově ředěné sloučeniny 35B, A-D, 1:3

B. Postup

1. Příprava buněk a nanášení buněk, medium A
a medium A (1% DMSO)
 - a. Očíslování 96-jamkových desek pro kultivaci tkání
pro každou testovanou sloučeninu, jedna pro
kontrolní desku, jedna pro kontrolní sloučeninu.

Deska #	Popis
1	negativní a pozitivní kontrola
2	35B
3	A
4	B
5	C
6	D
 - b. Sečtení buněk na hemacytometru a jejich resuspen-
dování ve 40 nebo 80 ml media A při koncentraci
[1×10^4] buněk/ml.

Sečtení buněk na hemacytometru:

Označení dvou 1,8 ml zkumavek 1 a 2 ("nunc tubes").

Přidání 0,5 dobře promísených CEM buněk (ve fázi růstu)
do zkumavky 1.

Přidání 50 mikrolitrů PBS a 40 mikrolitrů trypanové
modře do zkumavky 2.

Promísení buněk ve zkumavce 1, odebrání 10 ml buněk a
přenesení do zkumavky 2.

Dobré promísení zkumavky 2, odebrání 10 ml vybarvených
buněk a přenesení na hemacytometr.

Sečtení počtu buněk v centrálním čtverci hemacytometru
s mikroskopem nastaveným na 10x.

Koncentrace zásobních CEM buněk v buňky/ml je
následující:

Napočtené buňky $\times 1 \times 10^5$ = koncentrace CEM buněk v
[buňky/ml].

c. Přidat 200 mikrolitrů media A na:

A1 z desek 2-6.

Toto jsou slepé pokusy.

A4-H4 desky 1.

Toto jsou slepé pokusy.

d. Přidat 5 mikrolitrů media A do všech jamek

řad A-D desek 2-6 (horní polovina každé desky).

e. Přidat 50 mikrolitrů media A do jamek A1-D3

desky 1 (horní polovina desky).

f. Přidat 50 mikrolitrů media A [50% DMSO] do

všech jamek sloupců 1-3 desky 1.

- g. Přidat 100 mikrolitrů [1×10^4] buněk/ml do všech jamek sloupců 1-3 desky 1 a do všech jamek (s výjimkou A1, která je slepým pokusem) dalších desek. Toto dává 1000 buněk/jamku.
 - h. Vložit desky do inkubátoru a připravovat ředění léků.
2. Kontrola přípravy a testování léků
- (a) Příprava (35B, A-D) 1:3 seriových ředění na desce s 100 % DMSO.
 - (1) Přidat 60 mikrolitrů DMSO do všech jamek sloupců 2-12 řad A-E.
 - (2) Přidat 70 mikrolitrů 35B [10 mM] ve 100% DMSO do jamky A1.
 - (3) Přidat 70 mikrolitrů A [10 mM] ve 100% DMSO do jamky B1.
 - (4) Přidat 70 mikrolitrů B [10 mM] ve 100% DMSO do jamky C1.
 - (5) Přidat 70 mikrolitrů C [10 mM] ve 100% DMSO do jamky D1.
 - (6) Přidat 70 mikrolitrů D [10 mM] ve 100% DMSO do jamky E1.
 - (7) Seriově zředit (35B, A-D) 1:3 směrem dolů až do sloupce 12 přenesením 30 mikrolitrů ze sloupce 1 do sloupce 2, pak ze sloupce 2 do sloupce 3, atd., až do sloupce 12. Měnit špičky před každým ředěním.
 - (b) Příprava 1:10 zředovacích desek v mediu A:

- (1) V řadách A-E jiné desky vytvořit řadu pro první 1:10 zředění odpovídající 100% DMSO řadě pro každou sloučeninu.

35B do řady A pro první 1:10 ředění.

A do řady B pro první 1:10 ředění.

B do řady C pro první 1:10 ředění.

C do řady D pro první 1:10 ředění.

D do řady E pro první 1:10 ředění.

- (2) Přidat 180 ml media A do všech jamek řad A-E odpovídajících 100% DMSO řadám. Na řadu je třeba 2,5 ml.
- (3) Odebrat 20 mikrolitrů ze všech jamek každé řady 100% DMSO řad a přenést do odpovídající 1:10 řady.

C. Příprava 1:100 zředovacích desek v medium A:

- (1) Připravit desku pro každé 3 sloučeniny, které mají být testovány.
- (2) Přidat 225 mikrolitrů media A do všech jamek řad A, B, D, E, G a H, ponechat řady C a F prázdné. Použít 20 ml media A na desku.
- (3) Přenést 25 mikrolitrů každé sloučeniny z řady s 1:10 ředěním do odpovídajících dvou řad na 1:100 zředovací desce. Měnit špičku před každým přenosem.

Řada č.	Koncentrace léku [nM]	Koncentrace léku [μ l]
1	25000	25,00000
2	8333	8,33333
3	2778	2,77778
4	926	0,92593
5	309	0,30864
6	103	0,10288
7	34	0,03429
8	11	0,01143
9	3,81	0,00381
10	1,27	0,00127
11	0,42	0,00042
12	0,14	0,00014

3. Přidání virové SN123 na desky

- (a) Rozehřát Sn123 ve vodní lázni 37°C teplé asi 10 minut.
- (b) Zředit Sn123 přidáním 1 ml Sn123 do 15 ml media A.
- (c) Přidat 50 mikrolitrů Sn123 [1:16] do jamek E1-H12 desek 2-6 a do jamek E1-H3 desky 1.

4. Přidání léků na desky.

- a. Přidat 50 mikrolitrů kontrolního a testovaného léku z řad na 1:100 zředovacích deskách do odpovídajících řad konečných desek (měnit špičku před každým přenosem). Jedna řada na 1:100 deskách poskytne 4 řady na konečné desce. Ponechat A1 jako slepý pokus.

- b. Inkubovat všechny desky 7 dnů při 37°C 5%CO₂.
- c. Vytvořit "Xtt" protokol sedmého dne takto:
- d. Příprava Xtt/PMS roztoku: (4 desky = 20 ml)
(6 desek = 30 ml)

(1) Návod pro 2 mM PMS:

15,3 mg PMS + 0,5 ml PBS = PMS při [100 mM]
100 mikrolitrů [100 mM] PMS + 4,9 ml PBS =
PMS při [2 mM]

- (2) Zahřívát 500 ml H₂O mikrovlnami 5 min na vysokou intenzitu.
- (3) Přidat 20 nebo 30 ml fenolové červeně RPMI do 50 ml centrifugační zkumavky.
- (4) Vložit RPMI do kádinky s horkou vodou.
- (5) Přidat 20 nebo 30 mg XTT k zahřátému RPMI. Konečná koncentrace XTT = [1 mg/ml].
- (6) Vyčkat na rozpuštění XTT, pak přidat 200 mikrolitrů [2 mM] PMS na 10 ml roztoku XTT.

e. Přidání Xtt/PMS na desku:

- (1) Přidat 50 mikrolitrů roztoku XTT/PMS do všech jamek všech desek.
- (2) Přikrýt desky a inkubovat 4 hodiny při 37°C v 5% CO₂.
- (3) Odebrat desky z inkubátoru a nahradit víka plastickými plniči desek.

- (4) Promísit obsah desek.
- (5) Proměřit desky při testovací vlnové délce 450 nm a referenční vlnové délce 650 nm.

III. Fluorescenční stanovení inhibitoru HIV-1 proteasy
k vyšetření inhibice HIV proteasy (výsledky uvedené
v Tabulce 1 jsou označeny "Pandex (ng/ml)")

Zkratky zde používané jsou definovány takto:

BSA - hovězí serový albumin
BOC - t-butoxykarbonyl
BrZ - 2-brombenzyloxykarbonyl
2-ClZ - 2-chlorbenzyloxykarbonyl
DCC - dicyklohexylkarbodiimid
DIEA - diisopropylethylamin
DTT - dithiothreitol
EDTA - kyseliny ethylendiamintetraoctová
FITC - isothiocarbamylfluorescein
HEPES - kyselina 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinsulfonová
MES - kyselina 4-morfolinyethansulfonová
PAM - fenylacetimidomethyl
TAPS - kyselina
3-[tris(hydroxymethyl)methyl]amino-1-sulfonová
TRIS - tris(hydroxymethyl)aminomethan
TOS - p-toluensulfonyl (tosyl)

A. Příprava proteasy a Gaq frakce

1. Kultivace *E. coli* K12 L507/pHP10D

Lyofilizát *E. coli* K12 L507/pHP10D byl získán z Northern Regional Research Laboratory, Peoria, Illinois 61604 pod přírůstkovým číslem NRRL B-18560 (založeno 14. listopadu 1989). Lyofilizáty byly dekantovány do zkumavek obsahujících 10 ml

LB media (10 g "Bacto-tryptone", 5 g "Bacto-yeast extract" a 10 g vodného chloridu sodného na litr; pH byly nastaveno na 7,5 a inkubováno při 32°C přes noc).

Malá část kultury kultivované přes noc byla umístěna na LB-agarové (LB medium s 15 g/l "Bacto-agar") desky obsahující 12,5 mikrogramů/ml tetracyklinu způsobem, aby byly získány jednotlivé izoláty kolonií *E. coli* K12 L507/pHP10D. Jednotlivě získané kolonie byla inokulována na 10 ml LB media obsahujícího 12,5 mikrogramů/ml tetracyklinu a inkubována přes noc při 32°C za intenzivního třepání. 10 ml kultury inkubované přes noc bylo inokulováno do LB media obsahujícího 12,5 mikrogramů/ml tetracyklinu a inkubováno při 32°C za intenzivního třepání až kultura dosáhla středu logaritmické fáze.

2. Kultivace *E. coli* K12 L507/pHGAG

Lyofilizát *E. coli* K12 L507/pHGAG byl získán z NRRL pod přírůstkovým číslem NRRL B-18561 (založeno 14. listopadu 1989). Byly izolovány čištěné kolonie *E. coli* K12 L507/pHGAG a použity jako inokulum pro kultivaci, která rostla do středu logaritmické fáze v podstatném souladu s popisem stupně A výše uvedeným pro *E. coli* K12 L507/pHP10D.

3. Příprava proteasové frakce

Kultura *E. coli* K12 L507/pHP10D byla kultivována do středu logaritmické fáze při 32°C na LB mediu obsahujícím 12,5 mikrogramů/ml tetracyklinu. Kultivační teplota byla rychle zvýšena na 40°C k indukovaní genové exprese a buňky byly ponechány růst 2,5 hodiny při této teplotě a poté byla kultura rychle zchlazena na ledu. Buňky byly centrifugovány a buněčný granulát byl znovu suspendován ve 20 ml 50 mmol MES pufru (pH 6,0) obsahujícím 1 mmol EDTA, 1 mmol DTT, 1 mmol PMSF a 10% glycerolu ("pufr A"). Buňky byly lyzovány sonifikací, pro kterou byl použit "Fischer Model 300 Dismembrator" a sonda s mikrošpičkou. Po centrifugaci při 27.000 g byl su-

pernatant zředěn na celkový objem 60 ml pufrem A a nanesen na 2,0x19 cm kolonu s QAE-Sepharosou (1 ml/min, 4°C), která byla ekvilibrována pufrem A. Kolona byla 180 min. promývána isokraticky a pak eluována s gradientem eluentu 0-1,0M vodného chloridu sodného v pufru A v průběhu 120 min. Enzymatická aktivita byla sledována HPLC s použitím syntetického peptidu Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val, jak popsali Margolin a spol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 167, 554- 560 (1960); měřila se produkce p1 peptidu (Ser-Gln-Asn-Tyr).

Aktivní frakce byly spojeny, pH nastaveno na 1,2M v síranu amonném, a nanесeny na kolonu 2,0x18 cm s hexylagarosou, která byla ekvilibrována pufrem A obsahujícím 1,2M síran amonný. Vzorek byl nanесen při průtoku 1 ml/min při 4°C, promýván ekvilibračním pufrem 240 min (1 ml/min) a pak eluován reverzním lineárním gradientem 1,2-0M síranu amonného v pufru A v průběhu 120 min. při stejném průtoku. Kolona pak byla 120 min. promývána isokraticky pufrem A.

Aktivní frakce byly spojeny, koncentrovány na 10 ml v "Amicon" míchané cele s YM-10 membránou a pak nanесeny na "MonoS" katexovou kolonu (1,0x10 cm), která byla ekvilibrována pufrem A. Vzorek byl nanесen při průtoku 1 ml/min při 25°C. Po isokratickém promývání po 30 min. byla proteasa eluována lineárním gradientem 0-0,45M vodného chloridu sodného v pufru A v průběhu 40 min. Kolona byla promývána isokraticky pufrem A obsahujícím 0,45M vodný chlorid sodný 30 min.

Aktivní frakce byly spojeny a koncentrovány na 200 mikrolitrů v "Amicon" míchané cele s YM-10 membránou a pak byla proteasa nanесena na "Superose 6" molekulově vytěšňovací ("size exclusion") kolonu, která byla ekvilibrována pufrem A obsahujícím 0,1M vodný chlorid sodný. Kolona byla promývána isokraticky tímto pufrem při průtoku 0,5 ml/min., což vedlo k eluci HIV proteasy jako jednotné frakce ("single peak").

QAE-Sepharosa a hexylagarosa byly zakoupeny u Sigma Chemical Company. Superosa 6 a Monos byly zakoupeny u

Pharmacia. Pufry a činidla byly získány od Sigmy.

4. Příprava Gag frakce

Analogickým způsobem byla kultura *E. coli* K12 507/pHGAG vypěstována do středu logaritmické fáze při 32°C, pak byla teplota zvýšena na asi 4 až 5 hodin na 40°C. Kultura byla ochlazená na ledu a centrifugována. Granulát byl znovu suspendován v 8 ml pufru pro lýzi, který obsahoval 5 mg/ml lysozymu. Pufir pro lýzi obsahoval 50 mM Tris-HCl (pH 7,8), 5 mM EDTA, 1 mM DTT, 100mM NaCl, 1 mikrogram/ml E64 a 2 mikrogramy/ml aprotininu. Kultura byla inkubována asi 30 až 60 minut při 4°C, krátce sonifikována v "Branson^R Cell Disrupteru" při 60% výkonu po tři 20 vteřinové expozice s chlazením mezi každou expozicí. Kultura pak byla centrifugována při 15.000 g. Supernatant, který obsahuje nezpracovaný gag protein, byl částečně čištěn "size exclusion chromatography" na Sephadex G-50 koloně a skladován při -20°C v 50% glycerolu a pufru pro lýzi.

B. Příprava substrátu: N^a-biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(N^e-FITC)-OH

1. Příprava amino-terminovaného biotinylovaného peptidu
Chráněná peptid-pryskyřice N^a-Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr(BrZ)-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(2-ClZ)-OCH₂-PAM-pryskyřice byla syntetizována na Advanced Chemtech Model 200 syntetizátoru peptidů v 1,5 mmol měřítku za použití standardního protokolu dvojího spojení. Amino-terminovaná t-Boc skupina byla odstraněna 50% kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu a vzniklá pryskyřice byla neutralizována 5% diisopropylethylaminu v dichlormethanu. Pak bylo k peptid-pryskyřici přidáno 1,1 g (4,5 mmol) biotinu v 20 ml dimethylsulfoxidu a poté 4,5 mmol dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) v 9 ml dichlormethanu. Vzniklá reakční směs byla zředěna na celkový objem 40 ml 11

ml dichlormethanu a pak ponechána reagovat asi 5 hodin. Reakční směs byla koncentrována, pryskyřice promyta postupně dimethylsulfoxidem, dimethylformamidem, dichlormethanem a pak neutralizována 5% DIEA v dichlormethanu. Tato reakce byla dvakrát opakována s tím, že reakční doba byla prodloužena na 12 hodin pro každou reakci. Ninhydrinová analýza pryskyřice ukázala úplnost reakce biotinu s glycinovou aminoskupinou. Finální peptid-pryskyřice byla promyta postupně dimethylformamidem, dichlormethanem a sušena. Byl získán výtěžek 4,3 g (98%).

2. Odstranění chránění

Peptid byl zbaven chránění a odštěpen od pryskyřice 50 ml roztoku fluorovodík/m-kresol, 0°C, 1 hodina. Po odstranění fluorovodíku destilací za sníženého tlaku byl m-kresol extrahován z reakční směsi 100 ml diethyletheru. Peptid pak byl solubilizován v 50% vodné kyselině octové, zmražen a lyofilizován. Bylo získáno 2,14 g.

3. Čištění

Surový peptid, biotinylovaný na terminální aminoskupině, byl rozpuštěn ve 200 ml 5% acetonitrilu ve vodném roztoku obsahujícím 0,1% kyseliny trifluoroctové a pak filtrován na 0,22 mikrometrovém filtru. Vzniklý roztok byl nanesen na 2,2x25 cm kolonu s reverzní fází oktadecylsilikagelu (Vydac C-18), která byla ekvilibrována stejným pufrem. Peptid byl eluován 855 min trvajícím lineárním gradientem 7,5-25% acetonitrilu při 2 ml/min a frakce odebírány. Tyto frakce byly analyzovány analytickou HPLC prováděnou na 4,6x250 mm Vydac C-18 koloně s podobnými podmínkami pufru. Frakce obsahující žádaný materiál byly spojeny, zmrazeny a lyofilizovány. Byl získán výtěžek 1,206 g (62%).

Aminokyselinová analýza izolovaného biotinylovaného peptidu poskytla následující poměry, které jsou v souhlasu s

teoretickými: Asn 1,1; Ser 0,96; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,80; Ile 0,78; Tyr 1,1; Lys 1,1. Hmotnostní spektrometrie s ionizací nárazem rychlých atomů poskytla molekulární ion $m/1288$ v souladu s teorií.

4. Značení

Čištěný biotinylovaný peptid pak byl značen fluorescenční značkou na C-terminálovém konci pro použití v Pandex stanovení. Za prvé byl biotinylovaný peptid (1,206 g, 0,936 mmol) rozpuštěn ve 100 ml 0,1M boritanu sodného, pH 9,5. Pak byl k reakční směsi přidán roztok 3 g (7,7 mmol) fluoresceiniso-thiokyanátu v 15 ml dimethylsulfoxidu v 10 stejně velkých dávkách v průběhu dvou hodin. Vzniklá směs byla ponechána reagovat jednu hodinu po posledním přidání. pH roztoku pak bylo nastaveno na pH 3 5N kyselinou chlorovodíkovou, což vedlo ke vzniku sraženiny, která byla odstraněna centrifugací.

pH roztoku peptidu pak bylo nastaveno na pH 7,8 5N hydroxidem sodným a poté byl roztok zředěn na 200 ml přidavkem 0,1M octanu amonného, pH 7,5. Vzniklý roztok byl pak filtrován na 0,22 mikrometrovém filtru a nanesen na 2,2x25 cm kolonu s Vydacem C-18, která byla ekvilibrována 5% acetonitrilu v 0,1M octanu amonném (pH 7,5). Peptid byl eluován z kolony 855 minutovým lineárním gradientem 5-25% acetonitrilu při 2 ml/min za odebrání frakcí. K analýze frakcí byla použita analytická HPLC. Frakce obsahující žádaný produkt pak byly spojeny, zmrazeny a lyofilizovány. Bylo získáno 190,2 mg (12%).

Aminokyselinová analýza čištěného peptidu poskytla následující údaje v souhlasu s teoretickými: ASn 1,1; Ser 1,0; Gl 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,8; Ile 0,8; Tyr 1,1; Lys 1,0. Hmotnostní spektrometrie s ionizací nárazem rychlými atomy poskytla molekulární ion $m/e 1678$ v souladu s teorií.

5. Fluorescenční stanovení inhibitoru HIV-1 proteasy

Pro fluorescenční stanovení inhibitoru HIV-1 proteasy

jsou použity následující pufrы a roztoky:

MES-ALB pufr: 0,05M kyselina 4-morfolinethansulfo-
 nová, pH 5,5
 0,02M NaCl
 0,002M EDTA
 0,001M DTT
 1,0M BSA
TBSA pufr: 0,02M TRIS
 0,15M NaCl
 1,0 mg/ml BSA

roztok avidinem
smáčených

"kuliček": 0,1% roztok "Fluoricon" částic na
 avidinové stanovení (avidin
 navázaný na tuhé polystyrenové
 kuličky, 0,6-0,8 mikrometru
 v průměru v TBSA pufru)

roztok enzymu: 27 IU/ml čištěné HIV-1 proteasy
 v MES-ALB pufru (1 IU se rovná
 množství enzymu potřebného k hydro-
 lýze 1 mikromolu substrátu
 za minutu při 37°C)

Do každé jamky s kulatým dnem na desce s 96 jamkami se přidá 20 mikrolitrů roztoku enzymu a poté 10 mikrolitrů sloučeniny, která má být testována, v 20% vodném dimethylsulfoxidu. Čištěná HIV-1 proteasa byla získána, jak je výše uvedeno. Vzniklý roztok je inkubován jednu hodinu při teplotě místnosti a pak je do každé jamky přidáno 20 mikrolitrů roztoku obsahujícího výše připravený substrát v MES-ALB pufru (1,5 mikrolitru/ml). Roztok je pak inkubován 16 hodin při teplotě místnosti a pak je obsah každé jamky zředěn 150 mikrolitry

MES-ALB pufru.

Do každé jamky s kulatým dnem na další desce s 96 jamkami pro Pandex se přidá 25 mikrolitrů roztoku avidinem smáčených "kuliček". Pak se do každé jamky přidá 25 mikrolitru výše připravených zředěných inkubovaných roztoků. Roztoky jsou důkladně promíseny a desky jsou vloženy do "Pandex^R" zařízení, promyty, evakuovány a proměřeny. Detekce vzorků byla prováděna excitací při 485 nm a záznamem vznikající epifluorescence při 535 nm.

IC₅₀ výsledky získané fluorescenčním stanovením pro sloučeniny, které jsou předmětem předloženého vynálezu, jsou uvedeny dále níže v Tabulkách 1, 2 a 3. Všechny hodnoty byly normalizovány na pozitivní kontrolu, kterou je [1S-(1R*,4R*,5S*)-N-(1-(2-amino-2-oxoethyl)-2-oxo-3-aza-4-fenylmethyl-5-hydroxy-6-(2-(1-t-butylamino-1-oxomethyl)fenyl)hexyl)-2-chinolylkarboxamid.

Údaje o aktivitách pro příklady sloučenin obsažených v předloženém vynálezu jsou poskytnuty v Tabulkách 1, 2 a 3 uvedených dále a v předchozích Příkladech. Výsledky v závorkách jsou pro Příklad 1 zveřejněné evropské patentové přihlášky 0 526 009 A1=35B ze stejného stanovení.

TABULKA 1

Výsledky v závorkách jsou pro Příklad 1
zveřejněné Evropské patentové přihlášky 0 526 009 A1-35B
ve stejném stanovení

Příklad	Celé buňky IC ₅₀ nM	Celé buňky IC ₉₀ nM	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
12	15 (69)		16,5	24,3	9,4 ^a 11,4 ^b
28	*35,7* (41,17)	*91,8* (76,45)			
3	96,1 (70,0)	286,3 (237,3)	15,2	21,3	11,6 ^d
22	399,9 (74,8)	798 (257,8)	136	53	70 ^c
21	414,28 (41,17)	886,16 (76,45)	443	427	7,9 ^e
20	186,11 (43,96)	671,15 (92,17)	153	144	85 ^f
37					33 ^g

a) 35B 3,1 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 9,6 ng/ml; d) 35B 0.48 ng/ml

e) 35B 0.7 ng/ml; f) 35B 1,3 ng/ml; g) 35B 1,2 ng/ml

** testováno jako mesylát

Příklad	Celé buňky IC ₅₀ nM	Celé buňky IC ₉₀ nM	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
25			211	169	2,0 ^b 14,3 ^d
26	56 (70)	165,7 (237,3)	49,7	49,0	2,3 ^e

b) 35B 0,63 ng/ml; d) 35B 9,3 ng/ml; e) 35B 0,65 ng/ml

Příklad	Celé buňky IC ₅₀ nM	Celé buňky IC ₉₀ nM	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
12	15 (69)		16,5	24,3	2,8 ^d 11,4 ^b
23	2,39 (9,93)	19,0 (53,5)	8,62	6,27	0,2 ^c 0,16 ^d
92	2,01	57,02			<0,16 ^f
24	25 (19)		67 (74,8)	41,4 46,4	2,8 ^e 84%/20 ^d

b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 9,3 ng/ml; d) 35B 0,63 ng/ml; e) 35B 0,48 ng/ml;
f) 35B 1,24 ng/ml

Příklad	Celé buňky IC ₅₀ nM	Celé buňky IC ₉₀ nM	SRI CEM ng/ml	SRI MT2 ng/ml	Pandex ng/ml
29	1587,6	4455,7			2,0 ^a
23	2,39 (9,93)	19,0 (53,5)	8,62	6,27	0,2 ^b 0,16 ^d
31	430,05	884,09			3,5 ^c
32	539,47	2307,2			1,5 ^c
38					35 ^e
39					8 ^f
90					27 ^g
30	366,3	735,75			2,0 ^a

a) 35B 1,2 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 2,9 ng/ml; d) 35B 0,63 ng/ml;
e) 35B 2,3 ng/ml; f) 35B 1,5 ng/ml; g) 35B 1,24 ng/ml

Příklad	Celé buňky ^l CEM IC ₉₀ (nM)	Celé buňky ^l CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
12	47,77 (??) 91,80* (76,45) 73,15 (78,01)	15 (69) 35,71* (41,17) 22,28 (31,33)	16,5 11,8	24,3 10,0	9,4 ^a 11,4 ^b
3	286,3 (165,7)	96,1 (70)	15,2 11,3	21,3 21,5	11,6 ^d
11		114 (9)	420 338	649 387	13,7 ^b

a) 35B 3,1 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 0,38 ng/ml; d) 35B 0,48 ng/ml;
e) 35B 1,5 ng/ml; f) 35B 1,5 ng/ml; g) 35B 1,2 ng/ml; h) 35B 0,65 ng/ml;
i) výsledky v závorkách jsou pro 35B stejným stanovením;
k) 35B 1,4 ng/ml; l) 35B 2,1 ng/ml

* testováno jako mesylát

Příklad	Celé buňky ^l CEM IC ₉₀ (nM)	Celé buňky ^l CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
1			1000 1380	1310 1500	462 ^d
18		738,75 (70,67)	256 231	254 232	9,6 ^e
7		323 (19)	617 1330	2330 970	18,6 ^c 221 ^d
14			2550 1240	1610 1290	48,7 ^d

a) 35B 3,1 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 0,38 ng/ml; d) 35B 0,48 ng/ml;
e) 35B 1,5 ng/ml; f) 35B 1,5 ng/ml; g) 35B 1,2 ng/ml; h) 35B 0,65 ng/ml;
i) výsledky v závorkách jsou pro 35B stejným stanovením;
k) 35B 1,4 ng/ml; l) 35B 2,1 ng/ml

* testováno jako mesylát

Příklad	Celé buňky ^l CEM IC ₉₀ (nM)	Celé buňky ^l CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
5			4970 4430	7800 5030	1000 ^c
17			2900 2500	8990 5390	346 ^b
9					52,7 ^d
8					5,80 ^a

a) 35B 3,1 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 0,38 ng/ml; d) 35B 0,48 ng/ml;
e) 35B 1,5 ng/ml; f) 35B 1,5 ng/ml; g) 35B 1,2 ng/ml; h) 35B 0,65 ng/ml;
i) výsledky v závorkách jsou pro 35B stejným stanovením;
k) 35B 1,4 ng/ml; l) 35B 2,1 ng/ml

* testováno jako mesylát

Příklad	Celé buňky ^l CEM IC ₉₀ (nM)	Celé buňky ^l CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
16					125 ^c
15			1430 1590	1680 1470	181 ^d
36			2430 1730	1870 2300	93 ^e
82					158 ^f

a) 35B 3,1 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 0,38 ng/ml; d) 35B 0,48 ng/ml;
e) 35B 1,5 ng/ml; f) 35B 1,5 ng/ml; g) 35B 1,2 ng/ml; h) 35B 0,65 ng/ml;
i) výsledky v závorkách jsou pro 35B stejným stanovením;
k) 35B 1,4 ng/ml; l) 35B 2,1 ng/ml

* testováno jako mesylát

Příklad	Celé buňky ^l CEM IC ₉₀ (nM)	Celé buňky ^l CEM IC ₅₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
80	27,94	8,99			0,3% při 20 ^k 4 ^l
78	66,48 (73,81)	8,64 (19,96)	2040 34,1 45,8	1640 80,0 80,0	1993 ^g
2			1380 1580	1580 1630	520 ^d

a) 35B 3,1 ng/ml; b) 35B 2,7 ng/ml; c) 35B 0,38 ng/ml; d) 35B 0,48 ng/ml;
e) 35B 1,5 ng/ml; f) 35B 1,5 ng/ml; g) 35B 1,2 ng/ml; h) 35B 0,65 ng/ml;
i) výsledky v závorkách jsou pro 35B stejným stanovením;
k) 35B 1,4 ng/ml; l) 35B 2,1 ng/ml

* testováno jako mesylát

Příklad	Celé buňky ¹ CEM IC ₅₀ (nM)	Celé buňky ¹ CEM IC ₉₀ (nM)	SRI CEM IC ₅₀ (ng/ml)	SRI MT2 IC ₅₀ (ng/ml)	Pandex (ng/ml)
19	16,10 (52,77)	41,96 (101,17)			0,42 ^a
33	39,54 (22,02)	200,15 (80,07)			2 ^b
34	149,05 (22,80)	564,04 (80,07)			5,4 ^b
35			501 156	519 368	72 ^c

a) 35B 1,5 ng/ml; b) 35B 1,2 ng/ml; c) 35B 2,3 ng/ml; d) 35B 1,9 ng/ml;

e) výsledky v závorkách jsou pro 35B stejným stanovením;

* testováno jako mesylát

Tabulka 2

Příklad 74 I

$IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$ (Pandex)
 $IC_{50} = 4,06 \text{ nM}$ (celé buňky)
 $IC_{90} = 9,74 \text{ nM}$ (cel= buňky)

Příklad 75

$IC_{50} = 14,5 \text{ nM}$ (celé buňky)
 $IC_{90} = 56,1 \text{ nM}$ (celé buňky)

Tabulka 3

Inhibiční aktivita

Příklad č.	Fluorescenční stanovení IC ₅₀ v µg/ml
kontrola	1,0
1	962
2	1083
3	24,2
4	1425*
5	2631
6	513*
7	255*
8	16,4
9	17
10	N.T.
11	5,1
12	8,3*
13	346
14	101
15	377
16	329
17	269*
18	67,2*
19	0,32
20	6,5
21	9,4
22	0,73
23	0,25
24	5,8
25	3,2
26	3,1
27	N.T.
28	N.T.
29	1,7
30	4,2
31	1,2
32	0,52
33	1,7
34	4,5
35	31,7
36	62
37	27,5
38	15,2
39	5,3
40	0,010

41	0,006
43	0,106
44	0,540
45	0,07
46	0,133
47	0,063
48	0,091
49	0,177
50	0,086
51	0,12
52	0,50
53	0,281
54	0,055
55	0,077
56	0,112
57	0,094
58	0,8
59	0,18
60	0,350
61	0,4
62	1,6
63	0,198
64	0,250
65	0,113
66	0,39
67	0,274
68	0,54310
69	30
70	IC ₃₅ (15)** 0,105
71	0,18
72	0,63
73	1,94

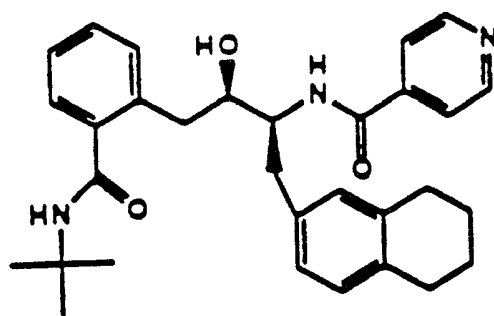
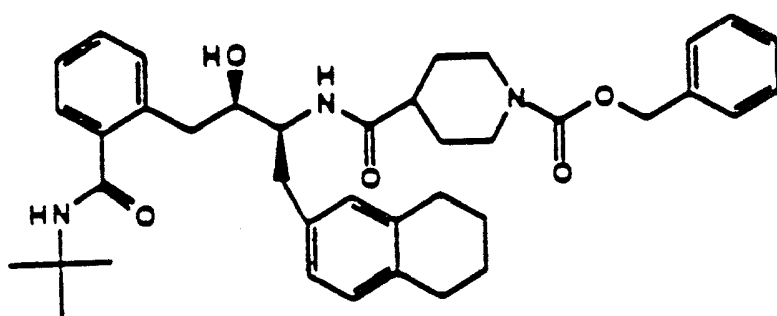
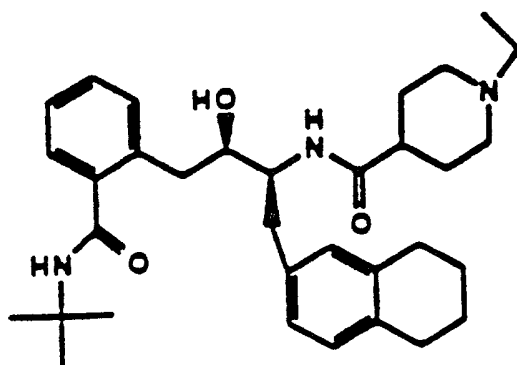
N.T. netestováno

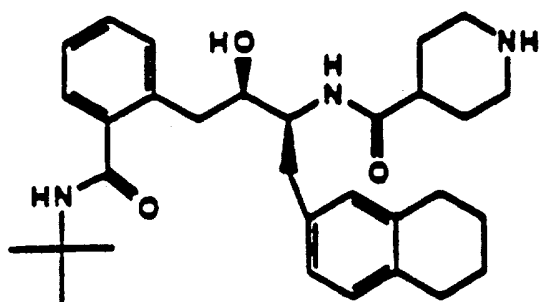
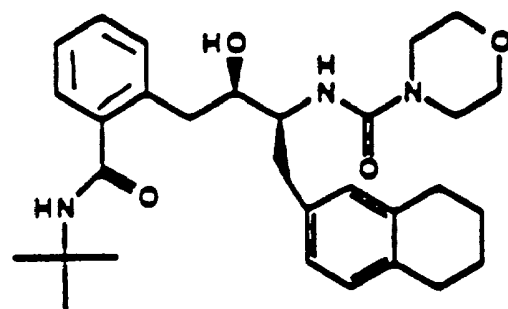
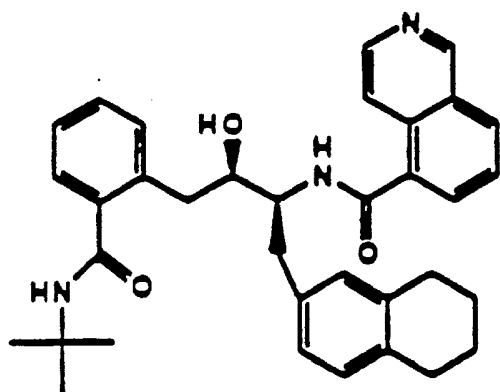
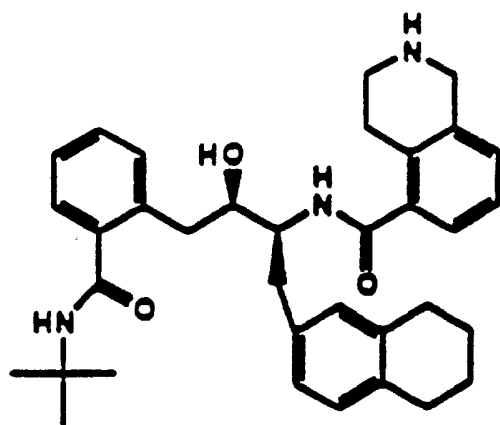
* vypočtený průměr

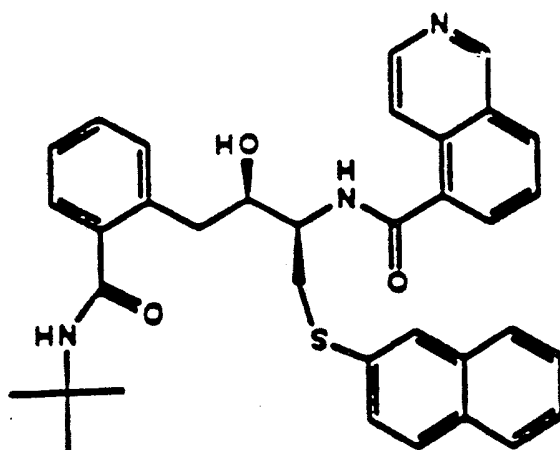
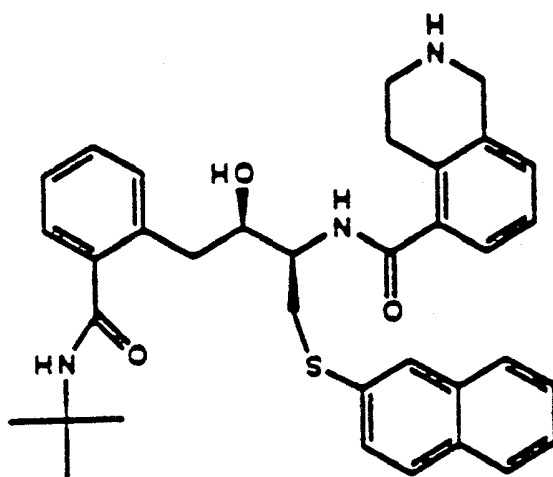
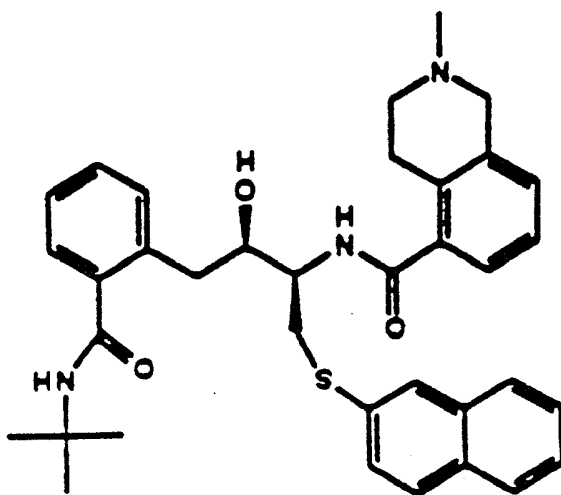
** koncentrace inhibitoru nebyla zvýšena nad 15 µg/ml

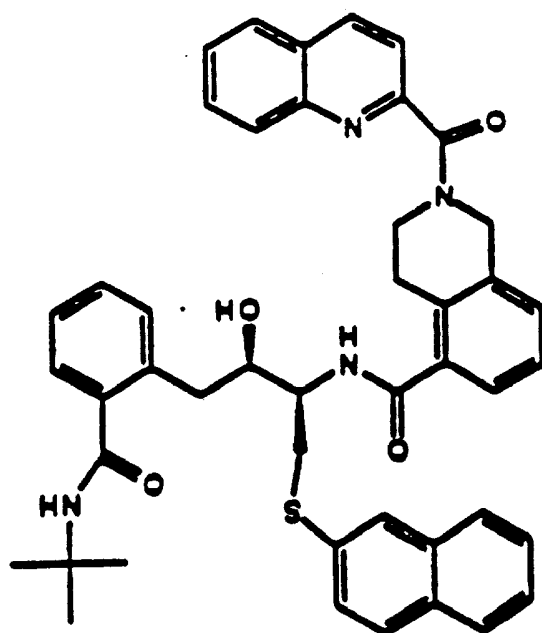
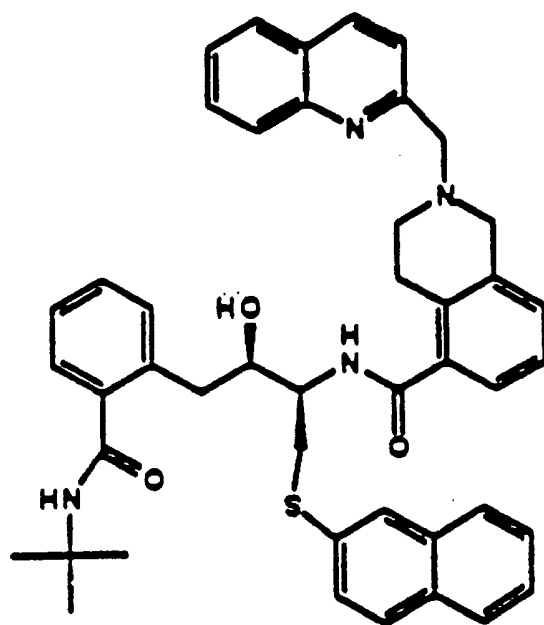
Příklady struktur sloučenin zahrnutých předložených vynálezem jsou uvedeny v Tabulce 4 dále uvedené.

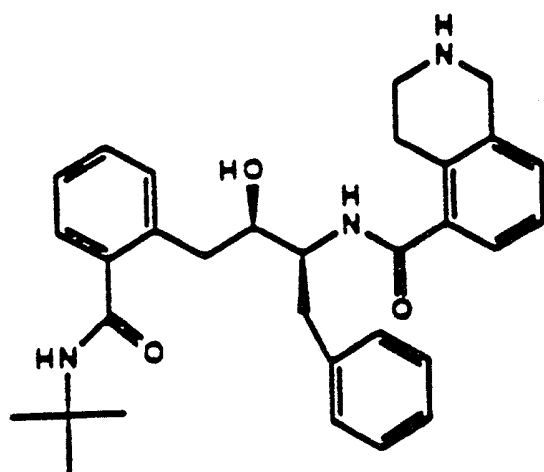
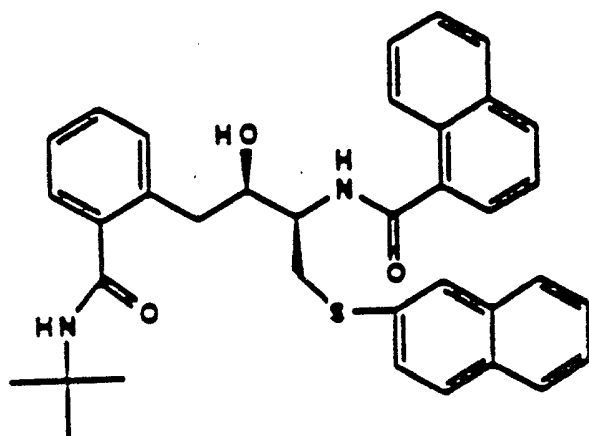
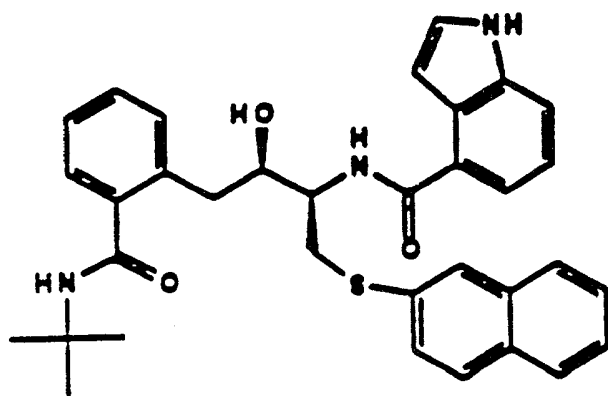
TABULKA 4

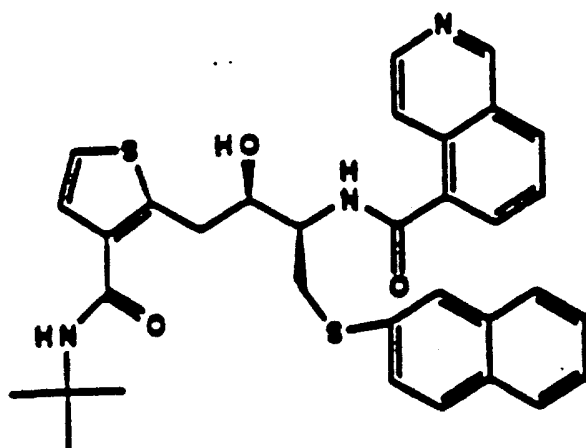
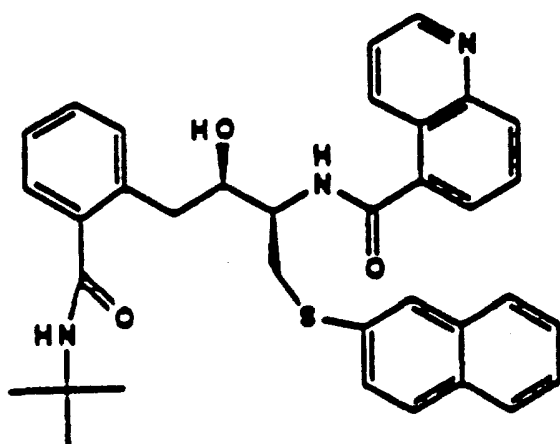
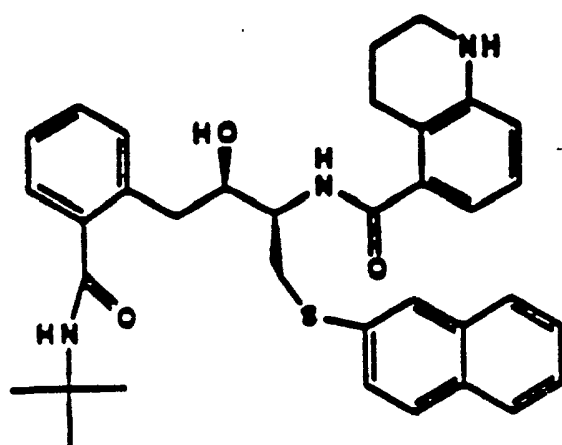


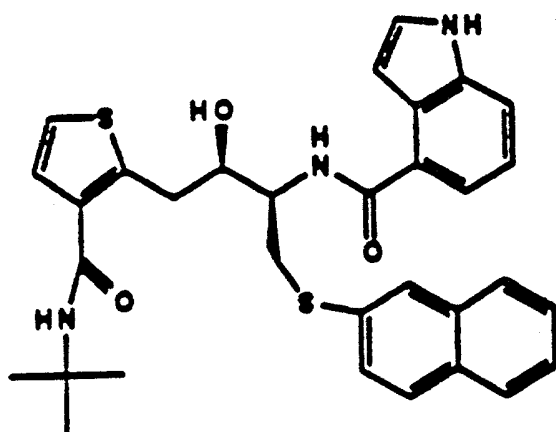
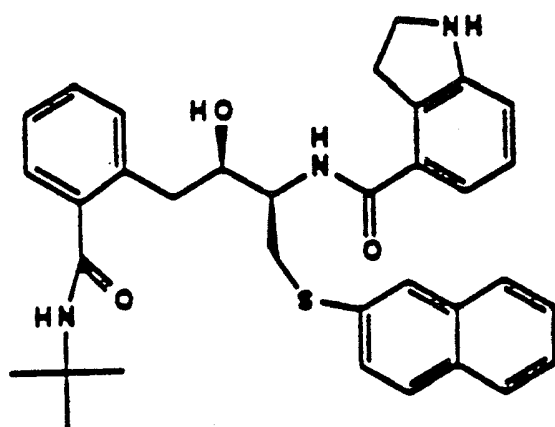
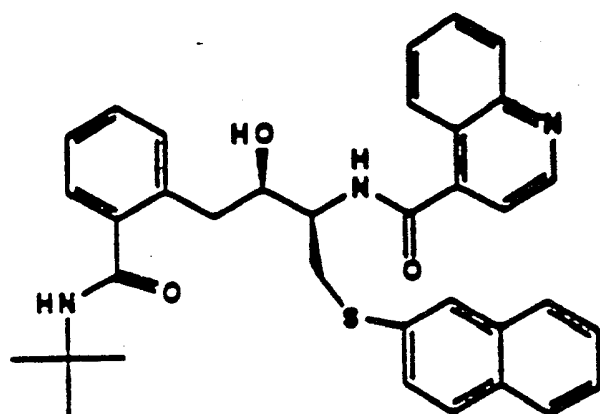


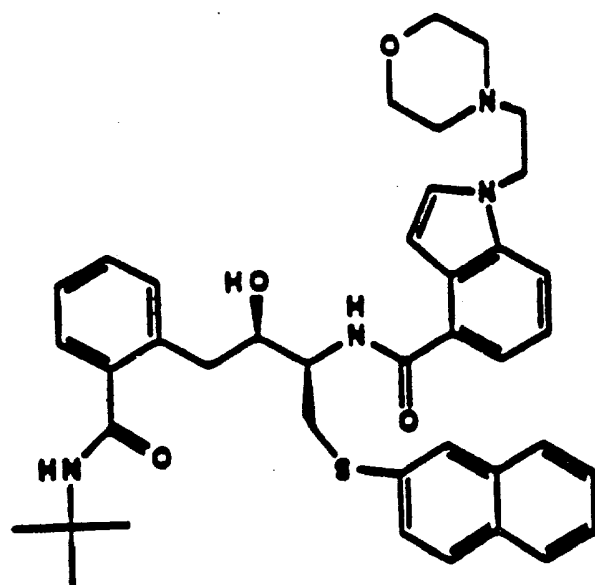
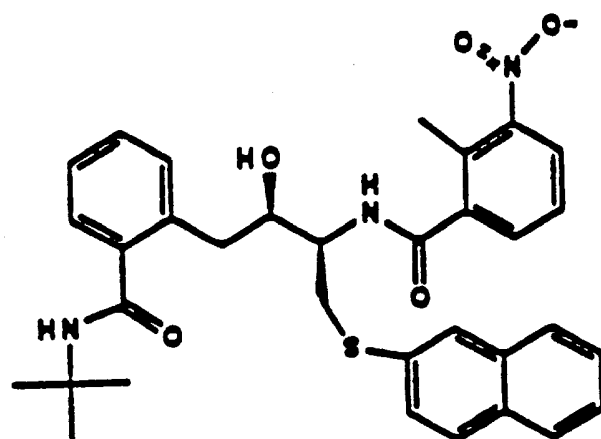
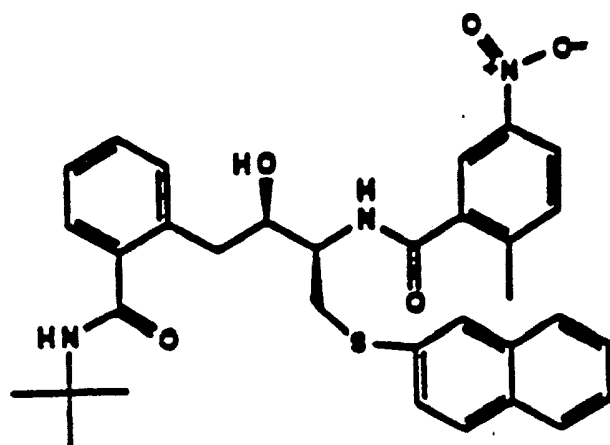


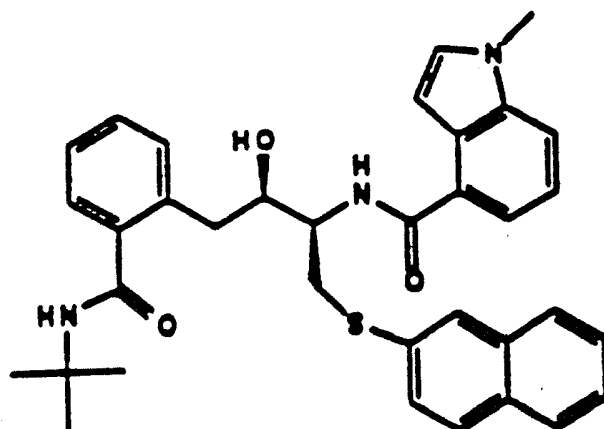
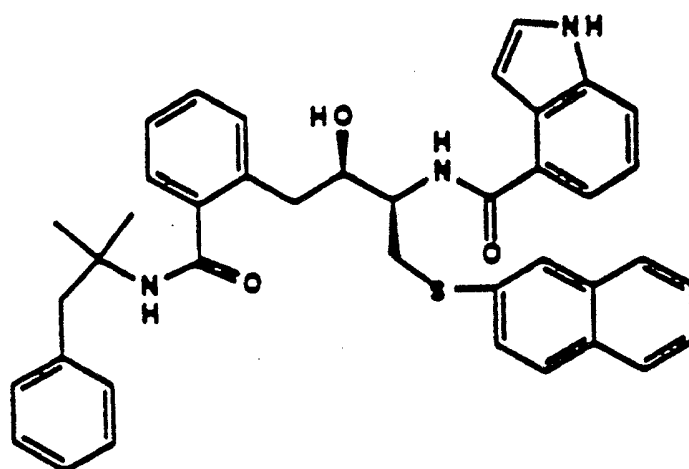
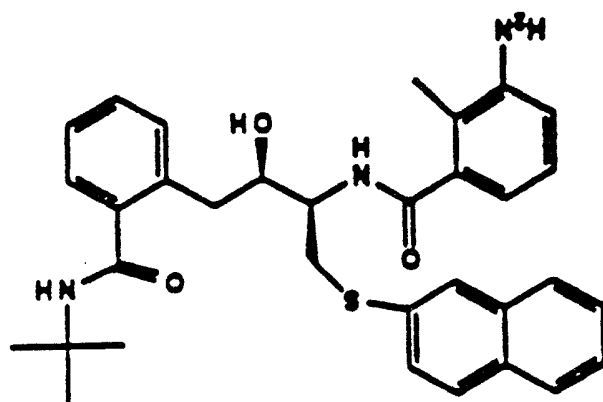


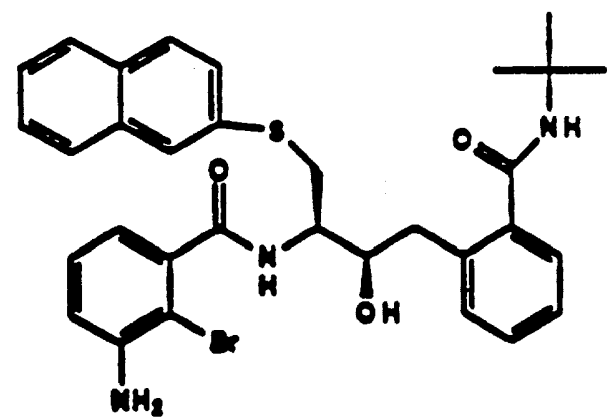
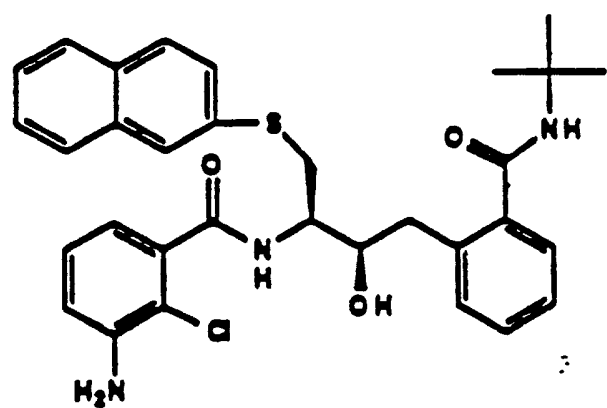
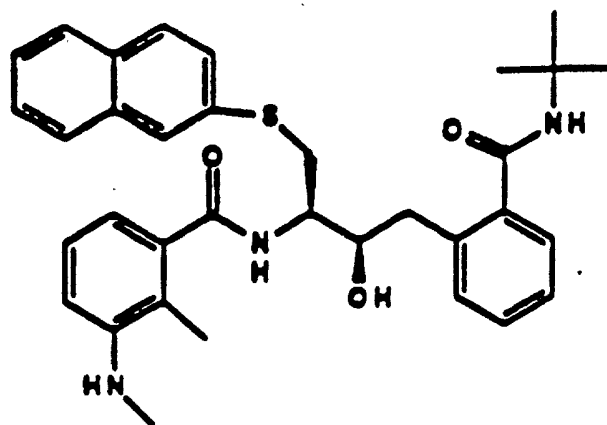


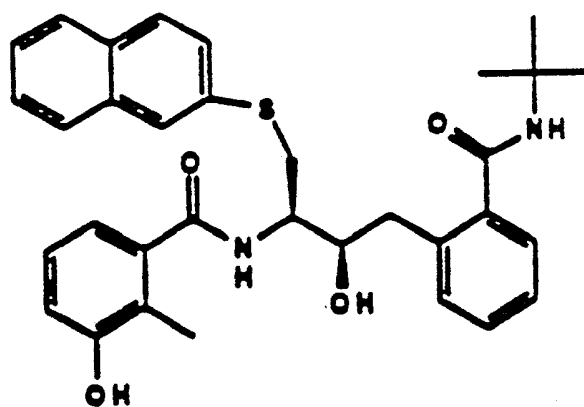
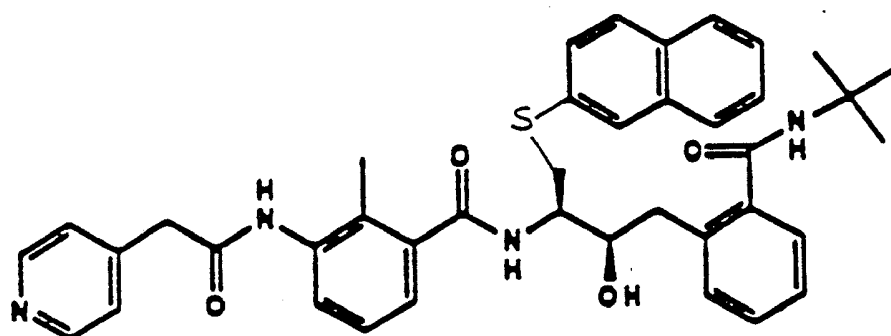
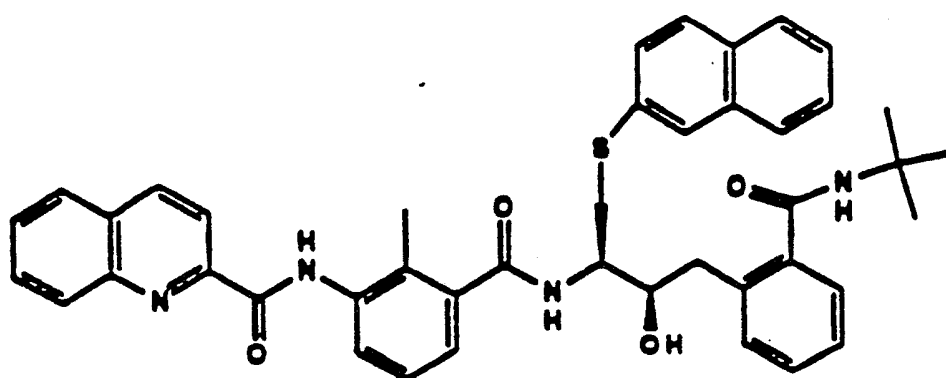


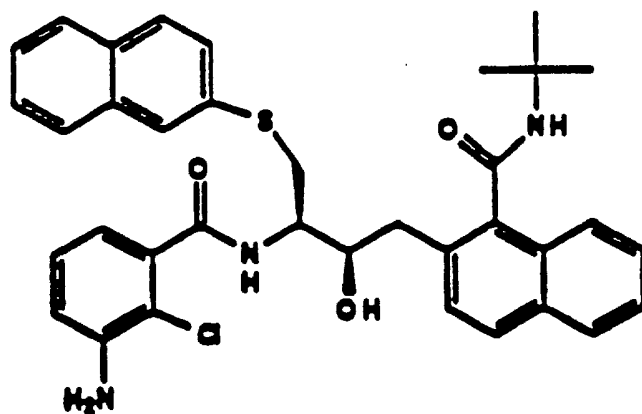
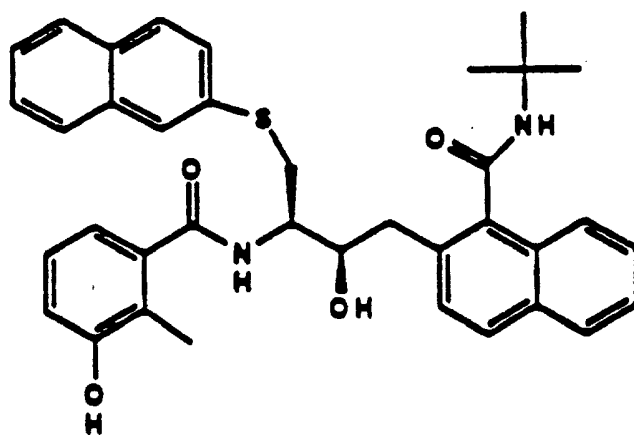
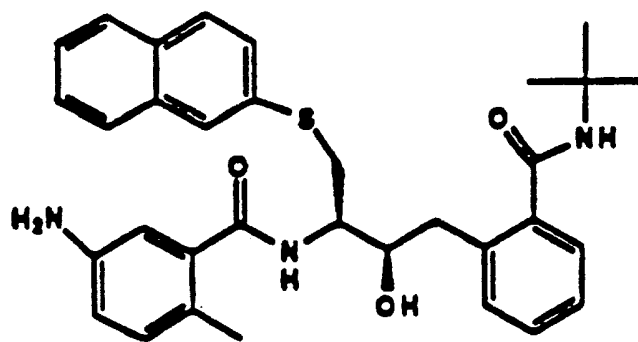


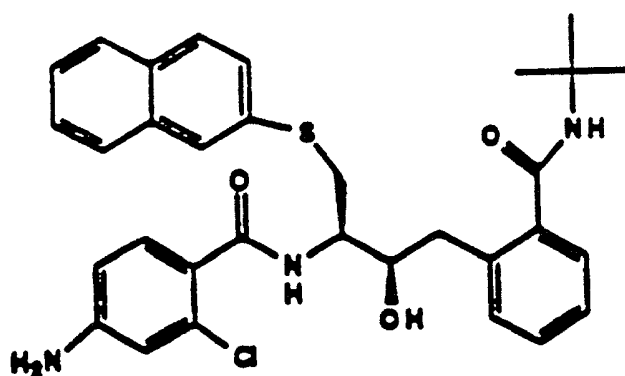
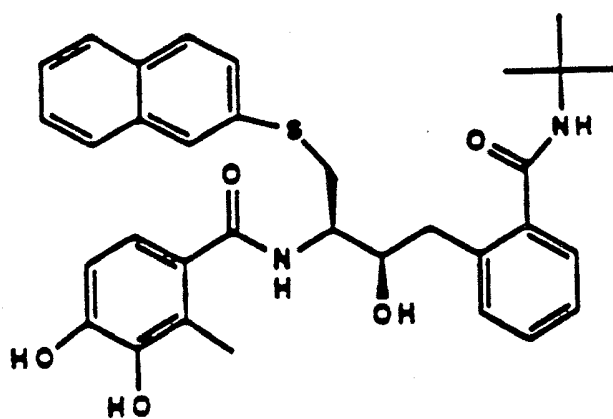
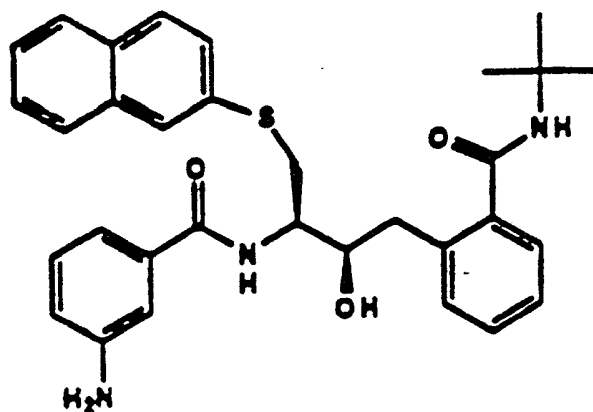


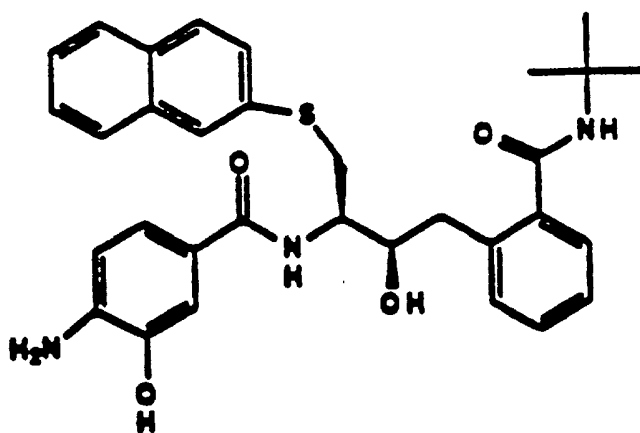
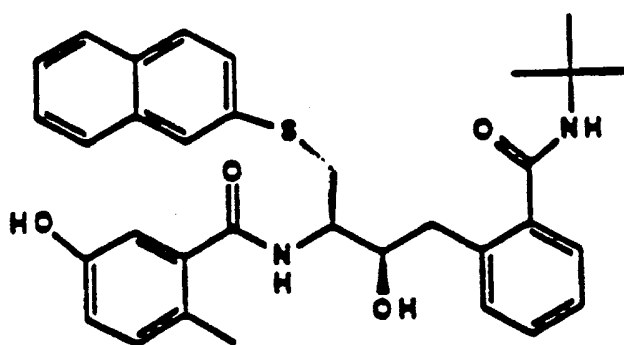
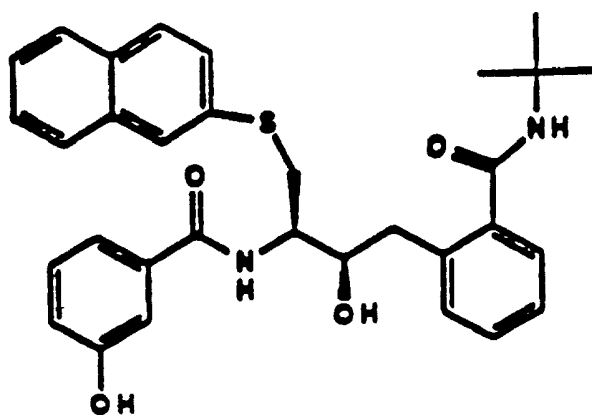


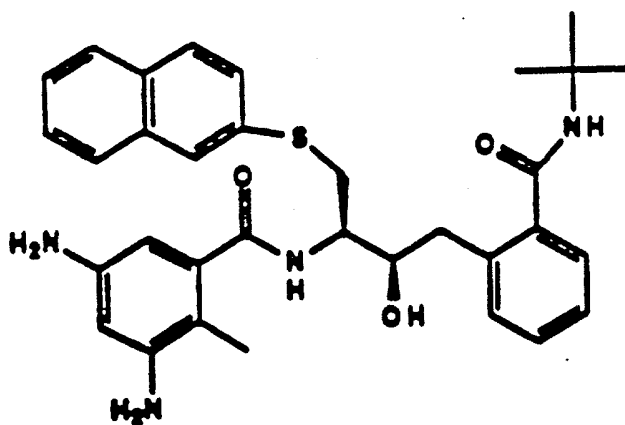
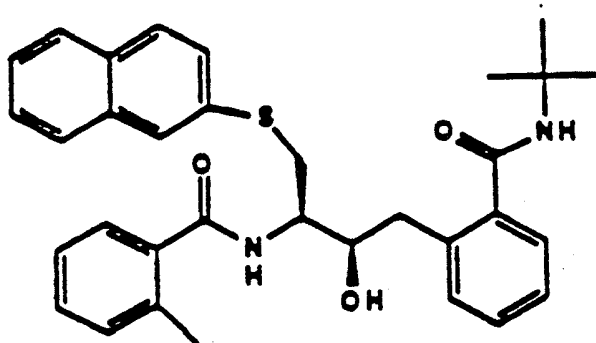
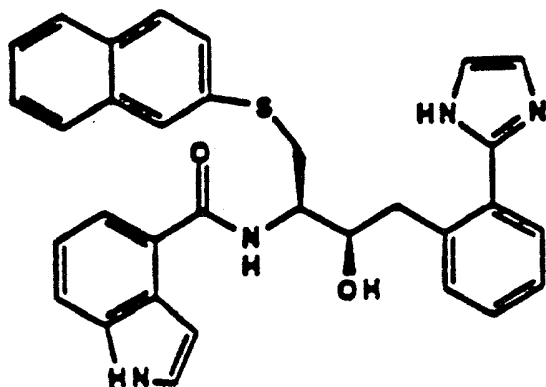


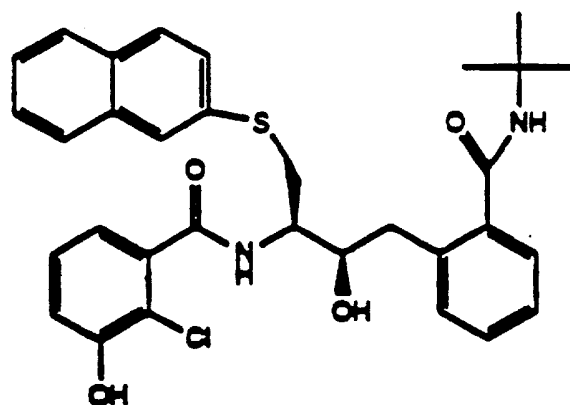
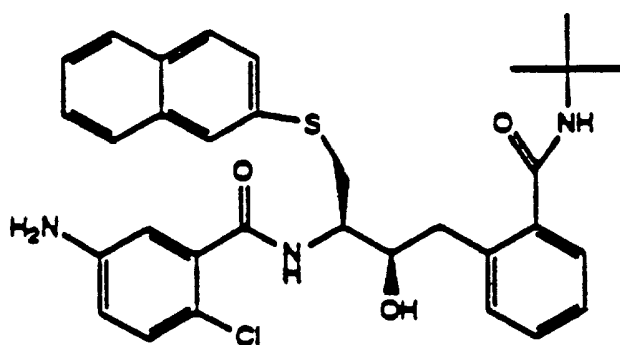
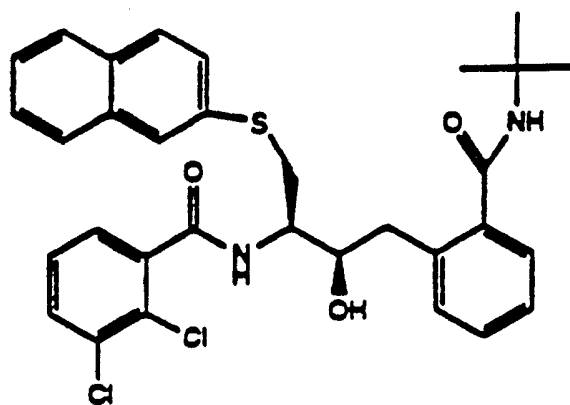


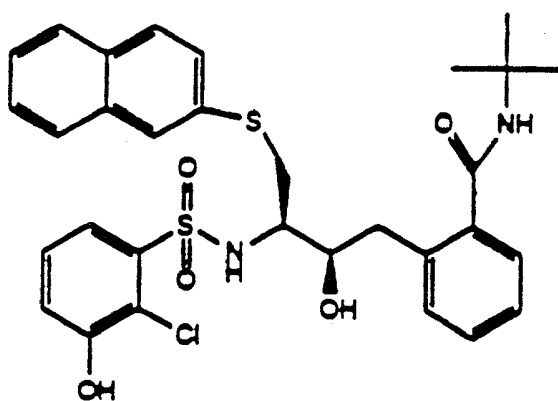
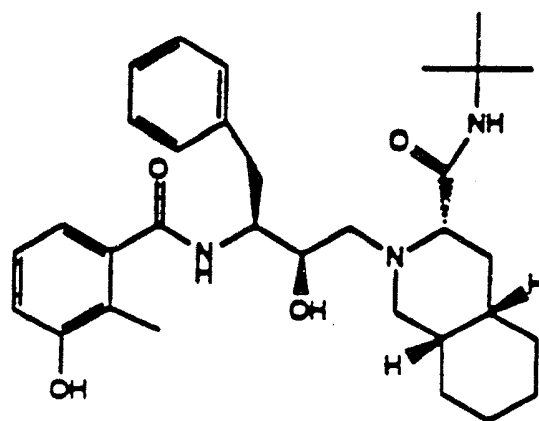










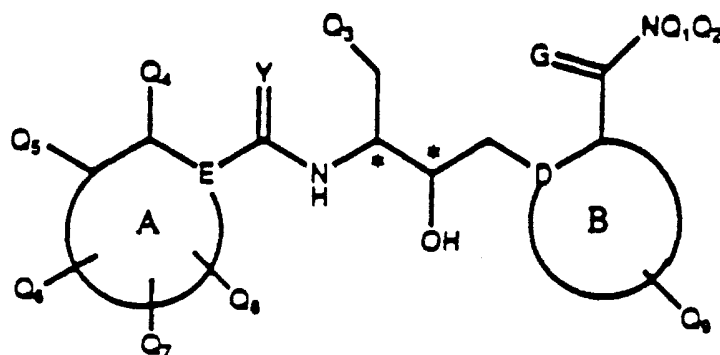


1004-96

č.j.	045080
DOŠLO	19. VI. 96
URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	PŘÍL.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce (1)



kde:

Q_1 a Q_2 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík a substituované a nesubstituované alkylové nebo arylové skupiny a Q_1 a Q_2 mohou vytvářet cyklus s G;

Q_3 je vybrán ze souboru zahrnujícího merkaptoskupinu a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu;

$Q_4 - Q_8$ jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxylovou skupinu, merkaptoskupinu, nitroskupinu, halogen, -O-J, ve které je J substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, sulfinylovou, sulfonylovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus, arylovou skupinu a $L_6C(O)L_4$, ve které je L_6 jednoduchá vazba, -O nebo -N a dále, ve které je L_4 výhodně alkylová, hydroxylová, alkoxylová skupina nebo vodík; a dále v níž je kterákoliv nebo kterékoliv z $Q_4 - Q_8$ mohou být členem spirocyklu a kterákoliv dvojice z $Q_4 - Q_8$ může být společně členy cyklu;

Y a G jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího kyslík, -N-H, -N-alkyl, síru, selen a dva vodíkové atomy;

D je uhlík nebo dusík a v němž D je vázán jednoduchou vazbou ke každému přilehlému atomu cyklu;

E je uhlík nebo dusík;

Q₉ je vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, hydroxylovou skupinu, merkaptoskupinu, substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou a arylovou skupinu, v němž Q₉ může tvořit část cyklu;

A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je popřípadě dále substituován; a

B je karbocyklus nebo heterocyklus, který je popřípadě dále substituován;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q₃ je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu.

3. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q₃ je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou aryloxylovou, thioetherovou a arylovou skupinu.

4. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q₃ je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou arylovou a thioarylovou skupinu.

5. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou, thiofenylovou, naftylovou a thionaftylovou skupinu.

6. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou a thiofenylovou skupinu.

7. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou skupinu.

8. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde Q_3 je zvolena ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou thiofenylovou skupinu.

9. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde:

alespoň jedna z Q_1 a Q_2 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina;

$Q_4 - Q_8$ je nezávisle vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxylovou skupinu, halogen, $-O-J$, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, a substituovaná a nesubstituovaná alkoxylová, aminová, alkylová skupina a $L_6C(O)L_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, $-O$ nebo $-N$ a dále kde L_4 je výhodně alkylová, hydroxylová, alkoxylová skupina nebo vodík; a dále kde kterákoliv nebo kterékoliv z $Q_4 - Q_8$ mohou tvořit součást cyklu;

Y a G jsou každá kyslík;

D je dusík;

Q_9 je vodík;

A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je aromatický

nebo částečně nasycený, 5-7 členný monocyklický, který je popřípadě dále substituován; a

B je heterocyklus, který je nasycený nebo částečně nasycený s 8-12 členným ^{poly}cyklem, který je popřípadě dále substituován.

10. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu.

11. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou aryloxylovou, thioetherovou a arylovou skupinu.

12. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou arylovou a thioarylovou skupinu.

13. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou, thiofenylovou, naftylovou a thionaftylovou skupinu.

14. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou a thiofenylovou skupinu.

15. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou skupinu.

16. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou thiofenylovou skupinu.

17. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 9 kde:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina a druhá je vodík;

Q_4 je alkylová skupina;

Q_5 je hydroxylová skupina nebo -O-J, kde J je hydrolyzovatelná skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxylová nebo aminová skupina;

E je uhlík;

A je karbocyklus, který je aromatický, 5-6 členný monocyklický, který je popřípadě dále substituován; a

B je heterocyklus, který je nasycený nebo částečně nasycený, 8-10 členný polycyklický kruh, který je popřípadě dále substituován.

18. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu.

19. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou aryloxylovou, thioetherovou a arylovou skupinu.

20. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou arylovou a thioarylovou skupinu.

21. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou, thiofenylovou, naftylovou a thionaftylovou skupinu.

22. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou a thiofenylovou skupinu.

23. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou skupinu.

24. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou thiofenylovou skupinu.

25. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 17 kde:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je terciární alkylová skupina a druhou skupinou je vodík;

Q_4 je methyl;

Q_5 je hydroxylová skupina, aminoskupina nebo -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina;

A je fenyl;

B je heterocyklus, který je nasycený, 9-10 členný bicyklický systém, který je popřípadě dále substituován.

26. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu.

27. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou aryloxylovou, thioetherovou a arylovou skupinu.

28. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou arylovou a thioarylovou skupinu.

29. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou, thiofenylovou, naftylou a thionaftylou skupinu.

30. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou a thiofenylovou skupinu.

31. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou fenylovou skupinu.

32. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího substituovanou a nesubstituovanou thiofenylovou skupinu.

33. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 25, kde:

B je dekahydroisochinol~~inyl~~ nebo oktahydrothieno[3,2-c]pyridinyl.

34. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkylová skupina a druhou je vodík;

Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího thioether a aryl;

Q_4 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, halogen, -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aminovou, alkylovou skupinu a $L_6C(O)L_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, -O nebo -N, a dále kde L_4 je výhodně alkylová, hydroxylová, alkoxylová skupina nebo vodík; a dále kde kterákoliv nebo kterékoliv z Q_4 - Q_8 mohou tvořit část cyklu;

A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je aromatický nebo částečně nasycený, 5-7 členný monocyklický a je popřípadě dále substituován; a

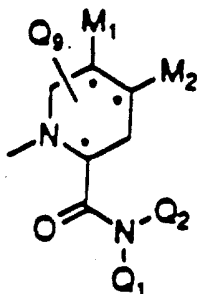
B je heterocyklus, který je nasycený nebo částečně nasycený, 8-10 členný polycyklický, který je popřípadě dále substituován.

35. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 34, kde:

B je heterocyklus, který je nasycený, 9-10 členný bicyklický a je popřípadě dále substituován.

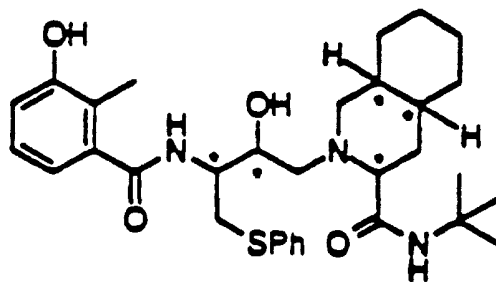
36. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 35, kde:

B je



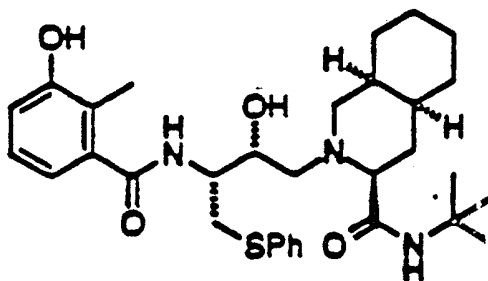
kde M_1 a M_2 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího ^{merkapt,} vodík, hydroxylovou, a substituovanou a nesubstituovanou thioetherovou, alkylovou, alkoxylovou, aryloxylovou, aminovou skupinu, pětičlenný heterocyklus a karbocyklus, sulfinylovou, sulfonylovou a acylovou skupinu, a M_1 a M_2 mohou tvořit část až 10-ti členného cyklu.

37. Sloučenina vzorce



nebo její proléčivo nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

38. Stereoisomer sloučeniny podle nároku 37, který má vzorec

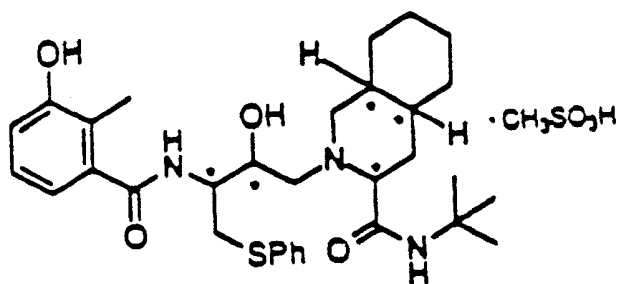


nebo jeho proléčivo nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

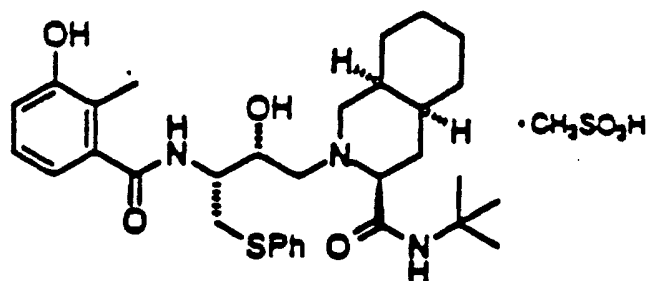
39. V podstatě čistý stereoisomer, proléčivo nebo sůl podle nároku 38.

40. V podstatě čistý stereoisomer podle nároku 39.

41. Sloučenina vzorce

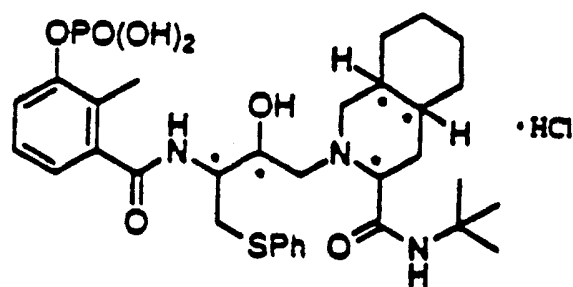


42. Stereoisomer sloučeniny podle nároku 41, který má vzorec

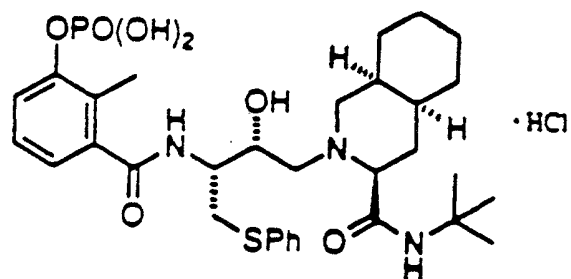


43. V podstatě čistý stereoisomer podle nároku 42.

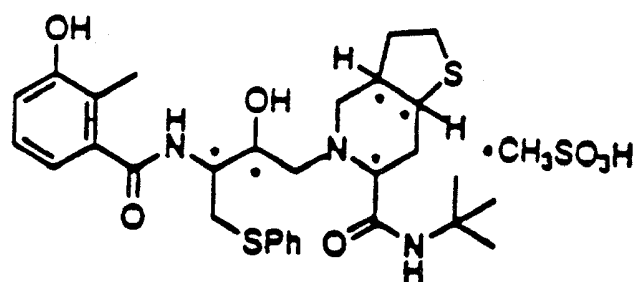
44. Sloučenina vzorce



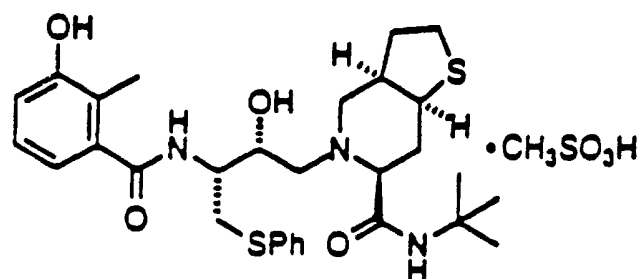
45. Stereoisomer sloučeniny podle nároku 41, který má vzorec



46. Sloučenina vzorce

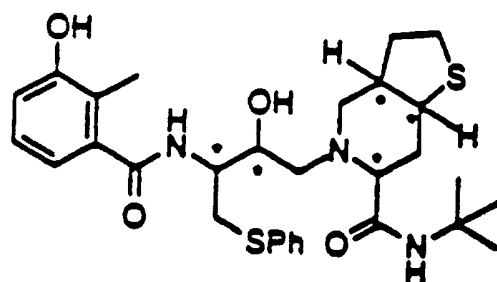


47. Stereoisomer sloučeniny podle nároku 46, který má vzorec



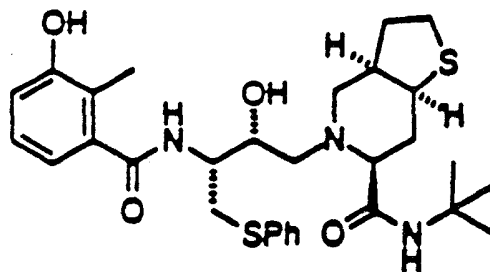
48. V podstatě čistý stereoisomer podle nároku 47.

49. Sloučenina vzorce



nebo její proléčivo nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

50. Stereoisomer sloučeniny podle nároku 49, který má vzorec



nebo její proléčivo nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

51. V podstatě čistý stereoisomer, proléčivo nebo sůl podle nároku 50.

52. V podstatě čistý stereoisomer podle nároku 51.

53. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 4, kde:

- jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je t-butyl;
- Q_3 je thiofenylová nebo fenylová skupina; a
- Q_5 je hydroxyl nebo -O-J.

54. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde:

- jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je t-butyl a druhá je vodík;
- Q_3 je thiofenylová nebo fenylová skupina;
- Q_4 je methylová skupina;
- Q_5 je hydroxyl nebo -O-J;
- Q_6 , Q_7 a Q_8 jsou vodíky;

obě skupiny Y a G jsou atomy kyslíku;

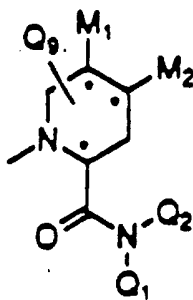
D je dusík;

E je uhlík;

Q₉ je vodík;

A je fenyl; a

B je



kde M₁ a M₂ jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, merkaptoskupinu, hydroxylovou a , substituovanou a nesubstituovanou thioetherovou, alkylovou, alkoxylovou, aryloxylovou, aminovou skupinu, pětičlenný heterocyklus a karbocyklus, sulfinylovou, sulfonylovou a acylovou skupinu, a M₁ a M₂ mohou tvořit část až 10-ti členného cyklu.

55. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 54, kde M₁ a M₂ nezávisle mají žádný až osm atomů jiných než vodíky.

56. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je t-butyl a druhá vodík;

Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího merkaptoskupinu a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu;

Q_4 je methylová skupina;

Q_5 je hydroxylová skupina nebo -O-J;

Q_6 , Q_7 a Q_8 jsou vodíky;

obě skupiny Y a G jsou atomy kyslíku;

D je dusík;

E je uhlík;

Q_9 je vodík;

A je fenyl; a

B je dekahydroisochinol~~inyl~~ nebo oktahydrothieno[3,2-c]pyridinyl.

57. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 56, kde:

Q_3 je thioether.

58. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde:

jedna ze skupin Q_1 a Q_2 je t-butyl a druhá je vodík;

Q_3 je thioarylová skupina;

obě skupiny Y a G jsou atomy kyslíku;

D je dusík;

E je uhlík;

Q_9 je vodík;

A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je popřípadě dále substituován; a

B je dekahydroisochino~~inyl~~ nebo oktahydrothieno[3,2-c]pyridinyl.

59. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 58, kde:

A je karbocyklus;

Q_4 je hydroxylová nebo substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxylová, thioetherová nebo alkylová skupina; a

Q_5 je hydroxylová skupina, -O-J nebo substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxylová skupina.

60. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 59, kde:

A je fenyl;

Q_4 je alkylová skupina;

Q_5 je hydroxylová skupina nebo $-OPO(OH)_2$.

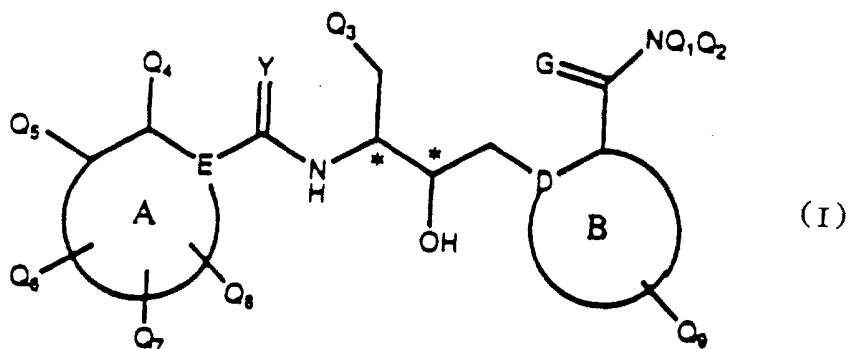
61. V podstatě čistý stereoisomer z nároku 45.

62. Sloučenina nebo farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 58, kde:

Q_3 je thiofenylová skupina.

63. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

a) účinné množství sloučeniny vzorce (I)



kde:

skupiny Q_1 a Q_2 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík a substituovanou a nesubstituovanou alkylovou a arylovou skupinu a Q_1 a Q_2 mohou tvořit cyklus s G;

Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího merkaptoskupinu a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinou, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu;

skupiny Q_4 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxylovou skupinu a merkaptoskupinu, nitro skupinu, halogen, -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina a substituovanou a nesubstituovanou alkyxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, sulfinylovou, sulfonylovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, $L_6C(O)L_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, -O nebo -N, a dále L_4 je výhodně alkylová, hydroxylová, alkoxylová skupina nebo vodík, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu, a dále kde kterákoliv nebo kterékoliv z Q_4 - Q_8 mohou být členem spirocyklu a kterékoliv dvě ze skupin Q_4 - Q_8 mohou být společně články cyklu;

Y a G jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího kyslík, -N-H, -N-alkyl, síru, selen a dva vodíkové atomy;

D je uhlík nebo dusík, a kde D je vázán jednoduchou vazbu na přidružené atomy cyklu;

E je uhlík nebo dusík;

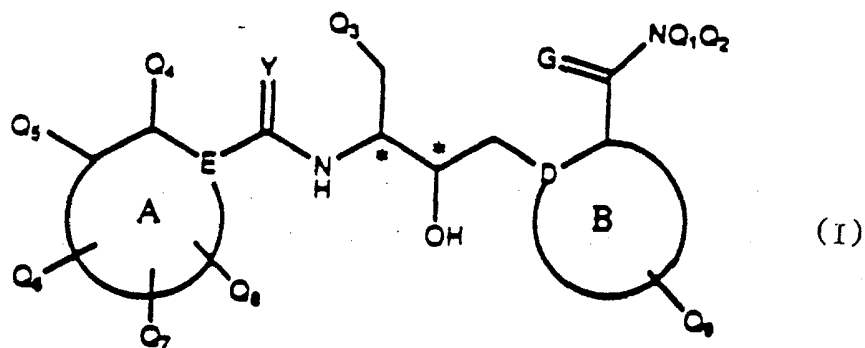
Q_9 je vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, hydroxyl, merkaptoskupinu, substituovanou a nesubstituovanou alkyxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou a arylovou skupinu, kde Q_9 může tvořit část cyklu;

A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je popřípadě dále substituován; a

B je karbocyklus nebo heterocyklus, který je popřípadě dále substituován;
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl; a

b) její farmaceuticky přijatelný nosič.

64. Sloučenina vzorce (I)



kde:

skupiny Q_1 a Q_2 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík a substituovanou a nesubstituovanou alkylovou a arylovou skupinu, a Q_1 a Q_2 mohou tvořit cyklus s G;

Q_3 je vybrána ze souboru zahrnujícího merkaptoskupinu a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylovou skupinu;

skupiny Q_4 - Q_8 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxylovou skupinu, merkaptoskupinu, nitroskupinu, halogen, -O-J, kde J je substituovaná nebo nesubstituovaná hydrolyzovatelná skupina, a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, sulfinylovou, sulfonylovou, aminovou, alkylovou, cykloalkylovou skupinu, $L_6C(O)L_4$, kde L_6 je jednoduchá vazba, -O nebo -N a dále kde L_4 je výhodně alkylová, hydroxylová, alkoxylová skupina nebo vodík, nasycený a částečně nasycený heterocyklus a arylová skupina a dále kde kterákoliv

nebo kterékoliv z Q_4 - Q_8 mohou být částí spirocyklu a kterékoliv dvě z Q_4 - Q_8 mohou být společně členy cyklu;

Y a G jsou enzávisle vybrána ze souboru zahrnujícího kyslík, -N-H, -N-alkyl, síru, selen a dva vodíkové atomy;

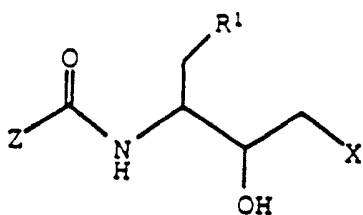
D je uhlík nebo dusík a kde D je vázána jednoduchou vazbou ke každému z přilehlých atomů kruhu;

E je uhlík nebo dusík;

Q_9 je vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, hydroxylovou skupinu, merkaptoskupinu, a substituovanou a nesubstituovanou alkoxylovou, aryloxylovou, thioetherovou, aminovou, alkylovou a arylovou skupinu, kde Q_9 může tvořit část cyklu;

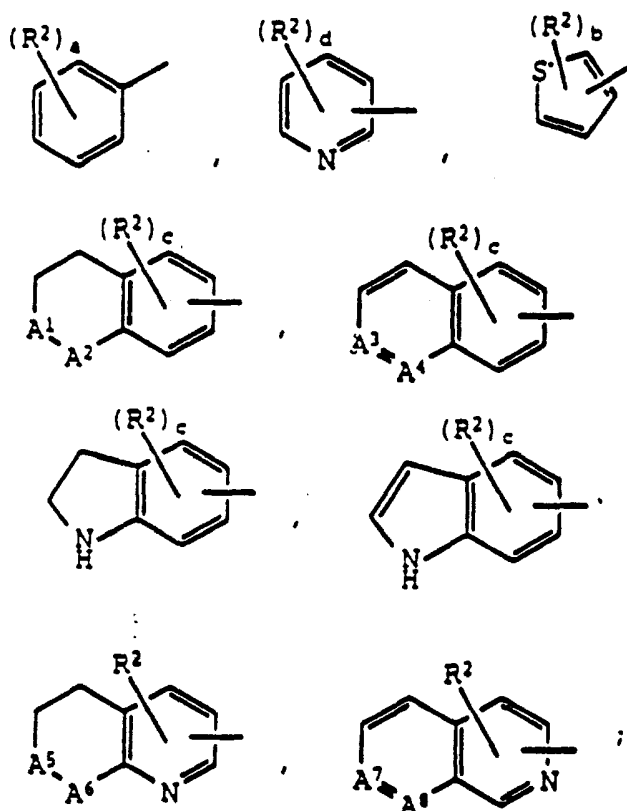
A je karbocyklus nebo heterocyklus, který je popřípadě dále substituován; B je popřípadě dále substituovaný karbo nebo heterocyklus, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití jako farmaceutický přípravek pro inhibování HIV proteasy.

65. Sloučenina vzorce I(A)



kde:

Z je skupina, která má strukturu:



kde:

a je 1, 2, 3, 4 nebo 5;

b je 1 nebo 2;

c je 1 nebo 2;

d je 1, 2, 3, 4;

každá R^2 je nezávisle vodík, hydroxylová skupina, thio-
lová skupina, halogen, aminoskupina, C_1 - C_4 alkylaminoskupina,
di(C_1 - C_4)alkylaminoskupina, nitroskupina, karboxylová skupi-
na, C_1 - C_6 alkylová skupina, C_1 - C_6 alkoxylová skupina, C_1 - C_6
alkylthioskupina, halo(C_1 - C_4)alkylová, hydroxy(C_1 - C_4)alkylo-
vá, C_1 - C_6 alkylthio(C_1 - C_6)alkylová, C_1 - C_4 alkoxykarbonylová,
karbamoylová, N-(C_1 - C_4) alkylkarbamoylová, C_1 - C_4 alkylsulfo-

nylová, N,N-di(C₁-C₄)alkylkarbamoylová skupina nebo C₁-C₄ alkylsulfonylaminoskupina;

A¹ a A² jsou nezávisle -CH₂- nebo -N(R⁸)-;

A³ a A⁴ jsou nezávisle -CH- nebo -N-;

A⁵ a A⁶ jsou nezávisle -CH₂- nebo -N(R⁹)-;

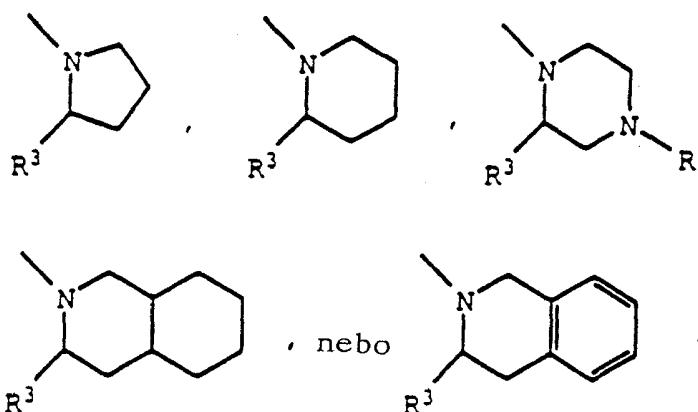
A⁷ a A⁸ jsou nezávisle -CH- nebo -N-;

R⁸ je vodík nebo C₁-C₄ alkylová skupina;

R⁹ je vodík nebo C₁-C₄ alkylová skupina;

R¹ je arylová nebo -S-aryl;

X je skupina, která má strukturu:

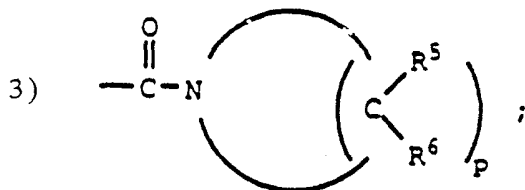
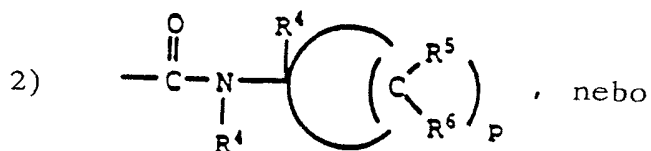


kde:

R je vodík, C₁-C₄ alkylová skupina nebo -CH₂-pyridyl;

R³ je skupina, která má strukturu:

1) -C(O)-NR⁴R⁴,



p je 4 nebo 5;

R^4 při každém výskytu je nezávisle vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, C_1-C_6 alkyl nebo hydroxy (C_1-C_4) alkylovou skupinu; a

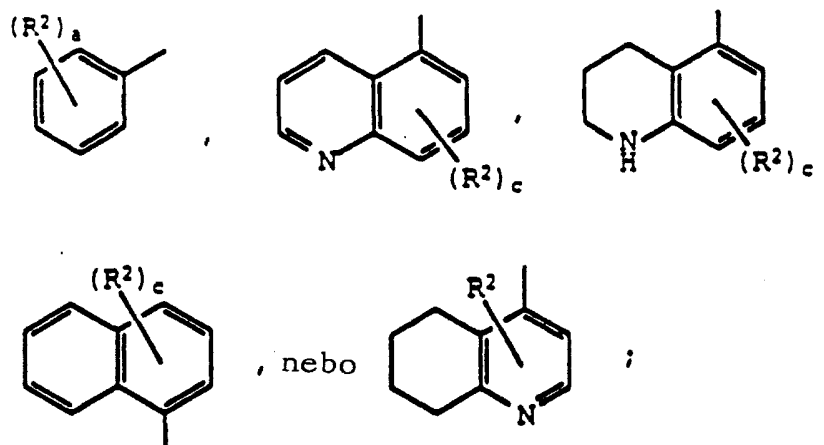
R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxylovou, C_1-C_6 alkylovou, C_1-C_6 alkoxylovou nebo hydroxy(C_1-C_4) alkylovou skupinu; s výhradou že:

- (1) jedna z A^1 a A^2 musí být $-N(R^8)-$;
- (2) A^1 a A^2 nemohou obě být $-N(R^8)-$;
- (3) A^3 a A^4 nemohou obě být $-N-$;
- (4) jedna z A^5 a A^6 musí být $-N(R^9)-$;
- (5) A^5 a A^6 nemohou obě být $-N(R^9)-$;
- (6) A^7 a A^8 nemohou obě být $-N-$;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

66. Sloučenina podle nároku 65, kde:

Z je skupina, která má strukturu:



R^2 je vybrána ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxylovou, C_1-C_4 alkylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu;

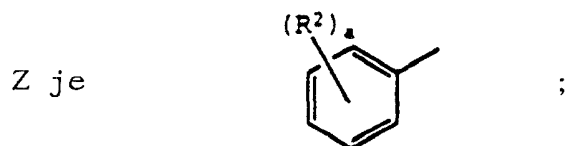
a je 1, 2 nebo 3;

c je 1; a

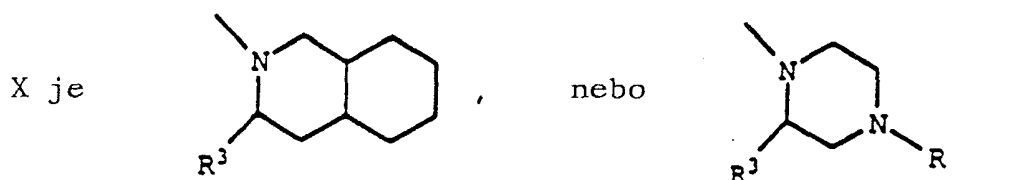
R^3 je $-C(O)NR^4R^4$;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

67. Sloučenina podle nároku 66, kde:



R^2 je vodík, methylová, ethylová, propylová skupina, chlor, fluor, hydroxylová nebo aminoskupina;



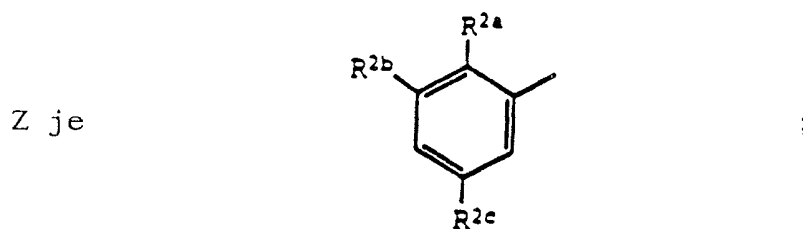
R je $-CH^2$ -pyridyl;

R^1 je fenyl nebo -S-fenyl; a

R^3 je $-C(O(NH(R^4)))$;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

68. Sloučenina podle nároku 67, kde:



R^3 je $-C(O)NH(t\text{-butyl})$;
 R^{2a} je methylová, ethylová nebo propylová skupina;
 R^{2b} je vodík, hydroxylová nebo aminoskupina;
 R^{2c} je vodík, hydroxylová nebo aminoskupina;
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

69. Sloučenina podle nároku 68, která je $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'\text{-hydroxy-}3'\text{-fenylmethyl-}4'\text{-aza-}5'\text{-oxo-}5'\text{-(}2''\text{-propyl-}3''\text{-hydroxyfenyl)pentyl}]$ dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidem; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

70. Sloučenina podle nároku 68, která je $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[2'\text{-hydroxy-}3'\text{-fenylthiomethyl-}4'\text{-aza-}5'\text{-oxo-}5'\text{-(}2''\text{-methyl-}3''\text{-hydroxyfenyl)pentyl}]$ dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidem; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

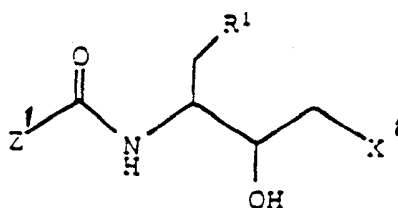
71. Sloučenina podle nároku 67, která je $[2S-(2R^*, 2'S^*, 3'S^*)]-1-[2'\text{-hydroxy-}3'\text{-fenylthiomethyl-}4'\text{-aza-}5'\text{-oxo-}5'\text{-(}3''\text{-hydroxy-}2''\text{-methylfenyl)pentyl}]-4\text{-pyrid-}3''\text{-ylmethylpiperazin-}2\text{-N-t-butylkarboxamidem}$; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

72. Sloučenina podle nároku 66, která je $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'S^*)]-2-[2'\text{-hydroxy-}3'\text{-fenylthiomethyl-}4'\text{-aza-}5'\text{-oxo-}5'\text{-(}1'', 2'', 3'', 4''\text{-tetrahydrochinolin-}5''\text{-yl)pentyl}]$ dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidem; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

73. Sloučenina podle nároku 67, která je $[3S-(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'\text{-hydroxy-}3'\text{-fenylmethyl-}4'\text{-aza-}5'\text{-oxo-}5'\text{-(}2''\text{-methyl-}3''\text{-hydroxyfenyl)pentyl}]$ dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidem; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

74. Sloučenina podle nároku 67, která je [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-ethyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamidem; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

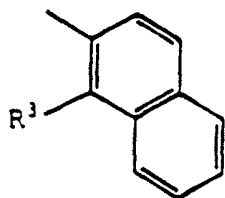
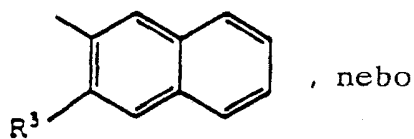
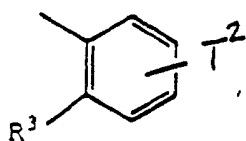
75. Sloučenina vzorce I(B)



kde:

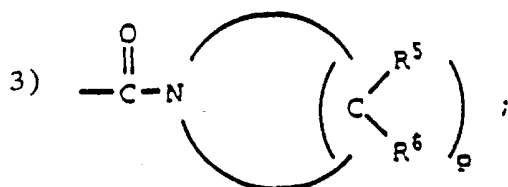
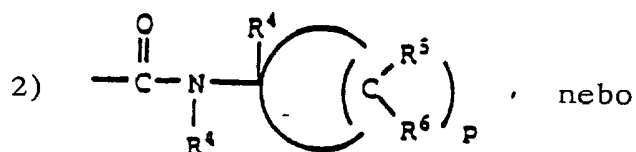
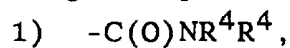
R¹ je aryl nebo -S-aryl;

X¹ je skupina, která má vzorec:



T² je vodík, halogen nebo C₁-C₄ alkyl;

R^3 je skupina, která má strukturu:

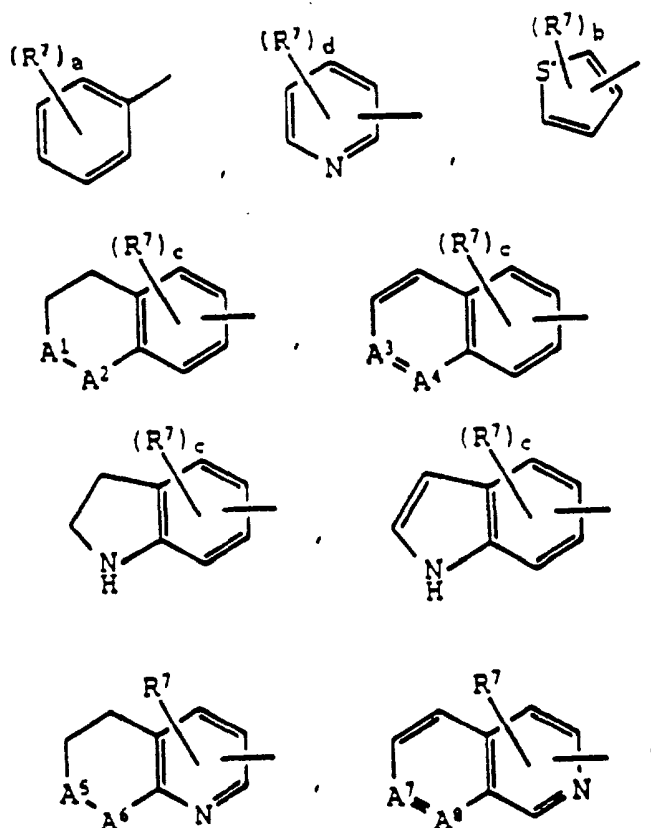


p je 4 nebo 5;

R_4 při každém výskytu je nezávisle vodík, C_1-C_6 alkyl nebo hydroxy(C_1-C_4)alkyl; a

R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy nebo hydroxy(C_1-C_4) alkyl;

Z^1 je skupina, která má strukturu:



kde:

a je 1, 2, 3, 4 nebo 5;

b je 1 nebo 2;

c je 1 nebo 2;

d je 1, 2, 3 nebo 4;

každý R^7 je nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, hydroxyl, thiol, halogen, aminoskupinu, C_1-C_4 alkylaminoskupinu, di(C_1-C_4) alkylaminoskupinu, nitroskupinu, karboxyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, halo(C_1-C_4)alkyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_4 alkylthio(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4) alkoxykarbonyl, karbamoyl, N-(C_1-C_4)alkylkarbamoyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, N,N-di(C_1-C_4)alkylkarbamoyl nebo C_1-C_4 alkylsulfonylaminoskupinu;

A^1 a A^2 jsou nezávisle $-CH_2-$ nebo $-N(R^8)-$;

A^3 a A^4 jsou nezávisle $-CH-$ nebo $-N-$;

A^5 a A^6 jsou nezávisle $-CH_2-$ nebo $-N(R^9)-$;

A^7 a A^8 jsou nezávisle $-CH-$ nebo $-N-$;

R^8 je vodík nebo C_1-C_4 alkylová skupina;

R^9 je vodík nebo C_1-C_4 alkylová skupina;

T^2 je vodík nebo C_1-C_4 alkylová skupina; s výjimkou že:

(1) jedna z A^1 a A^2 musí být $-N(R^8)-$;

(2) A^1 a A^2 nemohou být obě $-N(R^8)-$;

(3) A^3 a A^4 nemohou být obě $-N-$;

(4) jedna z A^5 a A^6 musí být $-N(R^9)-$;

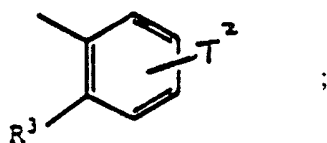
(5) A^5 a A^6 nemohou být obě $-N(R^9)-$;

(6) A^7 a A^8 nemohou být obě $-N-$;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

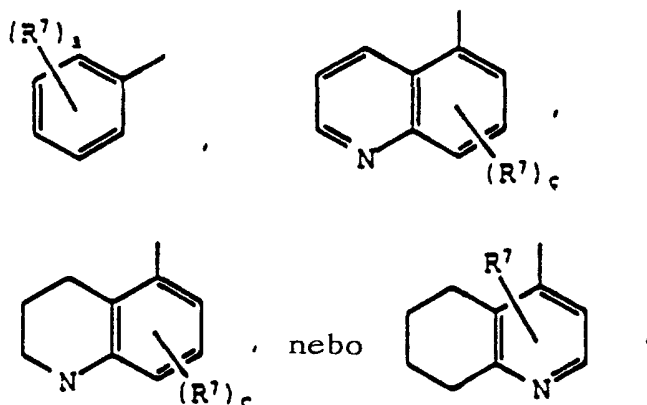
76. Sloučenina podle nároku 75 kde:

X^1 je



T^2 je vodík nebo methyl;

Z^1 je skupina, která má strukturu:



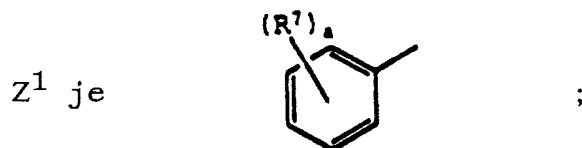
R^7 je vodík, C_1 - C_4 alkyl, halogen, nitroskupina, aminoskupina, hydroxyl;

a je 1, 2 nebo 3;

c je 1;

nebo její farmaceuticky přijatelná sloučenina.

77. Sloučenina podle nároku 76 kde:



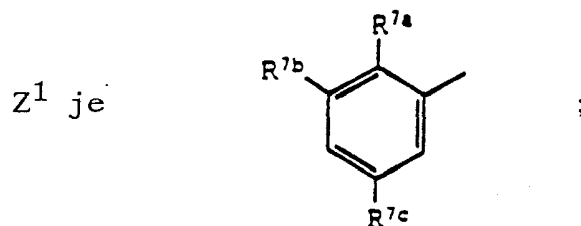
R^7 je vodík, methyl, ethyl, hydroxyl, aminoskupina, chlor;

R^1 je -S-fenyl nebo -S-naft-2-yl; a

R^3 je -C(O)NR⁴R⁴;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

78. Sloučenina podle nároku 77, kde:



R^{7a} je vodík, methyl, ethyl, chlor, brom nebo fluor;

R^{7b} je vodík, hydroxyl, chlor nebo aminoskupina;

R^{7c} je vodík, hydroxyl nebo aminoskupina;

R³ je -C(O)NH(t-butyl);

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

79. Sloučenina podle nároku 77, která je [2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(1'',2'',3'',4''-tetrahydrochinolin-5''-yl)pentyl]benzamidem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

80. Sloučenina podle nároku 79, která je [2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]benzamidem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

81. Sloučenina podle nároku 79, která je [2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3'',5''-diaminofenyl)pentyl]benzamidem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

82. Sloučenina podle nároku 79, která je [2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-methyl-3''-hydroxyfenyl)pentyl]-1-naftylamidem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

83. Sloučenina podle nároku 79, která je [2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-t-butyl-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(2''-chlor-3''-aminofenyl)pentyl]-1-naftylamidem, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.