

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.09.2000**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.10.1999**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/1013404**  
(33) Země priority: **NL**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.10.2002**  
(Věstník č. 10/2002)  
(86) PCT číslo: **PCT/NL00/00635**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/30807**

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 1446**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 K 5/06**

**A 61 K 38/05**

(71) Přihlašovatel:

**DSM N. V., Heerlen, NL;**

(72) Původce:

**Boesten Wilhelmus Hubertus Joseph, Sittard, NL;**  
**Broxterman Quirinus Bernardus, Munstergeleen, NL;**  
**Plaum Marcus Joseph Maria, Limbricht, NL;**

(74) Zástupce:

**Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby dipeptidu, meziprodukt vzniklý  
při tomto způsobu a jeho použití při výrobě léčiv**

(57) Anotace:

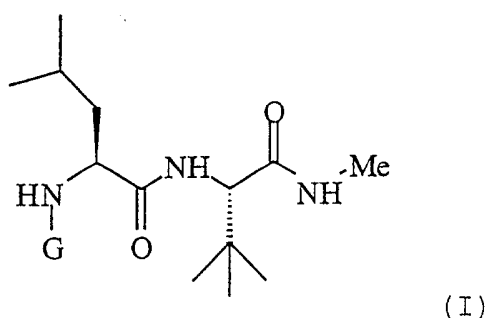
Je popsán způsob výroby N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu, při kterém se N-formyl-L-leucin aduje v přítomnosti aktivačního činidla na L-terc. leucin-N-methylamid. Dále je popsáno výhodné provedení uvedeného způsobu, kdy se používá L-terc. leucin-N-methylamid s enantiomerním přebytkem větším než 98 procent a N-formyl-L-leucin s enantiomerním přebytkem rovněž větším než 98 procent. V případě potřeby je možné získaný dipeptid deformylovat. Dále je možné vzniklý N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid, respektive L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid podrobit jedné nebo více krystalizacím. Dále je popsán n-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid a jeho použití při výrobě léčiv.

**CZ 2002 - 1446 A3**

Způsob výroby dipeptidu, meziprodukt vzniklý při tomto způsobu a jeho použití při výrobě léčiv

### Oblast techniky

Předmětný vynález se týká způsobu výroby dipeptidu obecného vzorce (I)

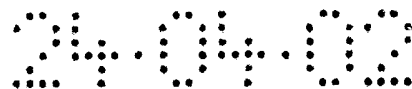


kde G představuje chránicí skupinu, při kterém se N-chráněný L-leucin aduje v přítomnosti aktivačního činidla na L-terc. leucin-N-methylamid.

### Dosavadní stav techniky

Ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 96/11209 byl popsán způsob, při kterém spolu vzájemně reagují N-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-L-leucin a L-terc. leucin-N-methylamid.

Nevýhodou tohoto známého způsobu je, že se při něm používá drahá chránicí skupina, takže tento způsob je z komerčního hlediska méně atraktivní. Předmětný vynález popisuje komerčně atraktivní způsob výroby výše zmíněného meziproduktu, který se používá například pro přípravu farmaceutických prostředků, jak



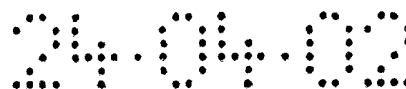
bylo popsáno v uvedené zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 96/11209.

Komerční atraktivita způsobu podle předmětného vynálezu je dána tím, že jako chránicí skupina se používá formylová skupina.

Dipeptidové adice, které zahrnují adici dvou aminokyselin, jsou obecně známé a detailně popsány v odborné literatuře. Při těchto adicích reaguje aktivovaná karboxylová skupina aminokyseliny, která má ve výsledném peptidu tvořit N-koncovou kyselinu, s aminoskupinou kyseliny, která má ve výsledném peptidu tvořit C-koncovou kyselinu, nebo s derivátem aminokyseliny. Při uvedeném způsobu je aminoskupina kyseliny, která má ve výsledném peptidu tvořit N-koncovou kyselinu, ochráněna prostřednictvím vhodné chránicí skupiny.

### **Podstata vynálezu**

Při způsobu podle předmětného vynálezu se adují dvě enantiomerně obohacené aminokyseliny. Enantiomerní přebytek uvedených enantiomerně obohacených aminokyselin je výhodně vyšší než 80 procent, výhodněji vyšší než 90 procent a zvláště výhodně vyšší než 98 procent. Je známo, že při adici aminokyseliny může docházet k racemizaci N-koncové aminokyseliny. K této racemizaci dochází zejména v případech, kdy se pro ochránění aminoskupiny používá formylová skupina, což bylo popsáno například v kompendiu Hoben-Weyl, Band 15/1 (1974), str. 166 a v publikaci The Peptides, Academic Press 1979, Volume 1, str. 279. Díky této skutečnosti se při adici



enantiomerně obohacených aminokyselin neuvažuje o chránění aminoskupiny formylovou chránicí skupinou.

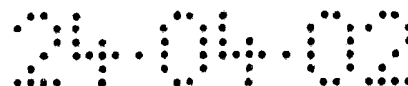
Nyní bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že pokud se uvedená adice provádí způsobem podle předmětného vynálezu, nedochází při použití formylové chránicí skupiny k racemizaci N-koncové aminokyseliny vůbec nebo jen ve velmi malé míře. Dále bylo zjištěno, že pokud dojde k racemizaci, je produkt vzniklý při adici podle tohoto vynálezu zvláště vhodný pro obohacení v požadované diastereoizomerní formě, a to prostřednictvím krystalizace.

Další výhodou způsobu podle předmětného vynálezu je, že se při něm používají laciná aktivační činidla.

N-Formyl-L-leucin, který se používá při způsobu podle předmětného vynálezu, je možné připravit například známým způsobem, při kterém se kontaktuje L-leucin s kyselinou mravenčí a například s anhydridem, kterým je výhodně acetanhydrid.

L-terc. Leucin-N-methylamid je možné připravit například z L-terc. leucinu tak, že L-terc. leucin nejprve reaguje s fosgenem za vzniku L-terc. leucin-N-karboxanhydridu, který je následně pomocí methylaminu převeden na L-terc. leucin-N-methylamid.

Při způsobu podle předmětného vynálezu se N-formyl-L-leucin aktivuje pomocí aktivačního činidla, kterým je výhodně stericky bráněný chlorid kyseliny nebo alkylchlorformiát, a bázi. Takovéto aktivační stupně jsou všeobecně známé a v



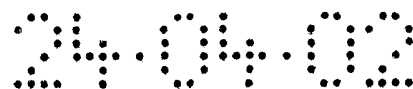
oblasti syntézy peptidů se velmi často používají. Proto jsou báze, které se používají při způsobu podle předmětného vynálezu, výhodně vybrané ze skupiny bází běžně používaných při uvedených aktivačních stupních, přičemž při jejich použití dochází k racemizaci jen ve velmi malé míře. Jako uvedená báze se podle tohoto vynálezu výhodně používá N-methylmorfolin.

Teplota, při které se provádí výše uvedená aktivace není rozhodující a v praxi tato teplota činí od  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , výhodně od  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

V případě potřeby je možné aktivaci provádět v přítomnosti rozpouštědla, které je výhodně inertní k použitým reakčním činidlům. jako příklad rozpouštědel vhodných pro tento účel jsou estery, jako je ethylacetát, isopropylacetát a isobutylacetát, ethery, jako je tetrahydrofuran (THF), methyl-terc. butylether (MTBE) a dioxan, a nitrily, jako je acetonitril.

Při jednom z možných provedení tohoto vynálezu se nejprve provádí uvedená aktivace, po které následuje vlastní adice. Za účelem adice se aktivovaný N-formyl-L-leucin kontaktuje s L-terc. leucin-N-methylamidem. Výhodně se při tomto stupni L-terc. leucin-N-methylamid používá ve formě roztoku.

Pro teplotu, při které se provádí adice podle tohoto vynálezu, platí v principu to samé co pro teplotu, při které se provádí výše popsaná aktivace. Ve výhodném provedení je teplota při adici přibližně stejná jako při uvedené aktivaci. Jako příklad rozpouštědel, která jsou vhodná pro rozpuštění



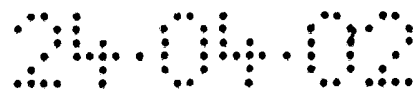
L-terc. leucin-N-methylamidu, je možné uvést alkoholy, jako je methanol, ethanol a isopropylalkohol, estery, jako je ethylacetát, isopropylacetát a isobutylacetát, a ethery, jako je tetrahydrofuran (THF), methyl-terc. butylether (MTBE) a dioxan.

V alternativním provedení způsobu podle tohoto vynálezu je možné použít jednostupňový proces, který zahrnuje jak shora popsanou aktivaci, tak adici podle tohoto vynálezu. Při tomto provedení jsou N-formyl-L-leucin, L-terc. leucin-N-methylamid a uvedená báze rozpuštěny v jednom z výše uvedených vhodných rozpouštědel a k tomuto roztoku se přidává uvedené aktivační činidlo.

Vzniklý N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid je možné v dalším reakčním stupni deformylovat, a to všeobecně známým způsobem, jako je například reakce v kyselém prostředí. Uvedenou deformylaci je možné provádět například ve vodném prostředí, ve směsích voda/alkohol nebo ve dvoufázovém systému.

Deformylace se podle tohoto vynálezu provádí například při teplotě v rozmezí od 20 °C do 110 °C, výhodně při teplotě v rozmezí od 40 °C do 80 °C.

Vzniklý N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid nebo L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid je rovněž možné v případě potřeby přečistit, například krystalizací. V této souvislosti bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že v těch případech, kdy při syntéze peptidu došlo k racemizaci, je možné krystalizací



zvýšit enantiomerní přebytek N-koncové aminokyseliny v chráněném nebo nechráněném dipeptidu podle tohoto vynálezu.

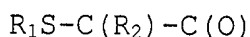
Jako příklad rozpouštědel vhodných pro provedení krystalizace podle předmětného vynálezu je možné uvést uhlovodíky, jako je heptan a hexan, estery, jako je isopropylacetát, isobutylacetát a ethylacetát, ethery, jako je methyl-terc. butylether (MTBE), alkoholy, jako je methanol, ethanol, isopropylalkohol a butanol, a jejich směsi. Konkrétním příkladem vhodné směsi rozpouštědel je směs heptanu a isopropylacetátu.

Teplota, při které se provádí krystalizace podle předmětného vynálezu, není nijak zvlášť důležitá a závisí hlavně na fyzikálních vlastnostech zvoleného rozpouštědla, zejména pak na teplotě varu tohoto rozpouštědla. V praxi se uvedená krystalizace provádí při teplotě v rozmezí od 20 °C do 100 °C.

Podle konkrétního provedení syntézy peptidu podle tohoto vynálezu může být výhodné izolovat vzniklý meziprodukt, kterým je N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid, přičemž tento meziprodukt lze izolovat například pomocí extrakce nebo krystalizace.

L-Leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid vzniklý při způsobu podle předmětného vynálezu je možné použít například při výrobě léčiv, jako jsou například různé N-( $\alpha$ -merkaptokarboxyl)-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidy, které mohou být případně substituované v  $\alpha$ -merkaptokarboxylové části a které byly popsány ve zveřejněných mezinárodních přihláškách

číslo WO 96/11209 a WO 97/12902. V těchto sloučeninách představuje uvedená, případně substituovaná  $\alpha$ -merkaptokarboxylová skupina například skupinu obecného vzorce



kde

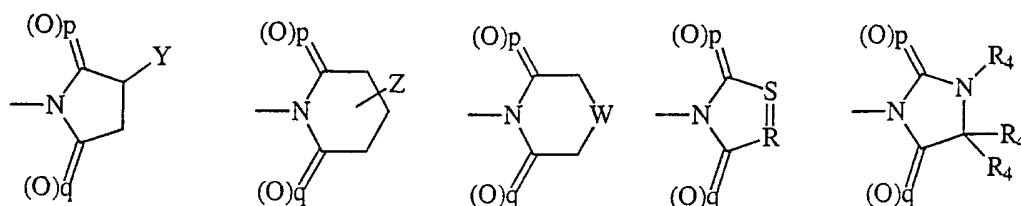
$R_1$  je atom vodíku nebo skupina  $R_3CO$

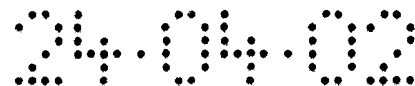
kde

$R_3$  je alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylarylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylheteroarylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části od 3 do 6 atomů uhlíku a v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkenylarylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 6 atomů uhlíku, arylová skupina nebo heteroarylová skupina;

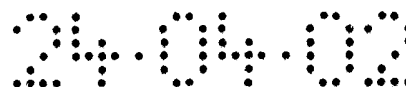
$R_2$  je atom vodíku nebo skupina alkyl-C(O)-A- nebo skupina alkyl-NH-C(O)-A, ve kterých alkylové skupiny obsahují od 1 do 4 atomů uhlíku a

A je vybraná ze skupiny zahrnující





- p a q jsou nezávisle na sobě 0 nebo 1,
- R<sub>4</sub> představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,
- Y a Z představují nezávisle na sobě atom vodíku, skupinu R<sub>5</sub> a alkyl-R<sub>5</sub> skupinu, která v alkylové skupině obsahuje od 1 do 4 atomů uhlíku,
- R<sub>5</sub> je skupina NHR<sub>4</sub>, skupina N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ve které skupiny R<sub>4</sub> mohou, ale nemusí být shodné, skupina COOR<sub>4</sub>, skupina CONHR<sub>4</sub>, skupina NHCO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, skupina NHSO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> nebo skupina NHCOR<sub>4</sub> a
- W je atom kyslíku, skupina S(O)<sub>m</sub>, kde m = 0, 1 nebo 2, nebo skupina NR<sub>6</sub>,
- R<sub>6</sub> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, skupina COR<sub>7</sub>, skupina CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, skupina CONHR<sub>7</sub> nebo skupina SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>,
- R<sub>7</sub> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylarylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku nebo alkylheteroarylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku,
- R a S představují nezávisle na sobě skupinu CH nebo atom dusíku.



Tyto sloučeniny je možné připravit známým způsobem, kdy se například nejprve aktivuje substituovaná nebo nesubstituovaná  $\alpha$ -merkaptokarboxylová kyselina, která se následně aduje na L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidový dipeptid získaný způsobem podle předmětného vynálezu, přičemž při této adici se používají klasické postupy používané v oblasti chemie peptidů, jako jsou například postupy popsané ve zveřejněných mezinárodních přihláškách číslo WO 96/11209 a WO 97/12902.

### Příklady provedení vynálezu

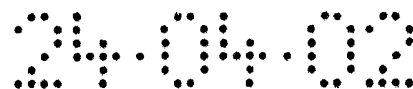
Vynález bude nyní dále popsán pomocí níže uvedených příkladů, které slouží jen pro ilustraci a nijak neomezují jeho rozsah.

#### Příklad 1

*Příprava N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu z N-formyl-L-leucinu a L-terc. leucin-N-methylamidu*

6,5 gramu (48 milimolů) isobutylchlorformiátu bylo při teplotě  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidáno k roztoku 8,0 gramů (50 milimolů) N-formyl-L-leucinu ve 125 mililitrech tetrahydrofuranu. Ke vzniklé směsi bylo přikapáno 4,8 gramu (48 milimolů) N-methyl-morfolinu, a to takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nevystoupila nad  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Během přikapávání došlo k vytvoření sraženiny.

Reakční směs byla 15 minut míchána a byl k ní přidán roztok 6,5 gramu (45 milimolů) L-terc. leucin-N-methylamidu v 50 mililitrech tetrahydrofuranu, a to opět takovou rychlostí,



aby teplota reakční směsi nevystoupila nad  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po přidání veškerého množství uvedeného roztoku byla reakční směs 1 hodinu míchána při teplotě  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a při této teplotě do ní bylo přidáno 100 gramů vody. Ze směsi byl destilací ve vakuu odstraněn tetrahydrofuran, bylo k ní přidáno 75 mililitrů isopropylacetátu a pomocí kyseliny chlorovodíkové bylo pH výsledné směsi upraveno na hodnotu 1,5. Po oddělení jednotlivých vrstev byla vodná vrstva dvakrát extrahována isopropylacetátem, a to nejprve 50 mililitry a poté 35 mililitry. Spojené organické vrstvy byly promyty nejprve 50 mililitry a poté 25 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakonec 25 mililitry vody a následně odpařeny ve vakuu.

Požadovaný N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid byl získán v dobrém výtěžku a v enantiomerním přebytku (e. e.) (vztaženo k L-leucinovému fragmentu) 99 procent (stanoveno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC)).

## Příklad 2

*Příprava L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu z N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu*

11,7 gramu (41 milimolů) N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu (jehož příprava byla popsána v příkladu 1) bylo suspendováno ve 100 mililitrech 1molární kyseliny chlorovodíkové a vzniklá suspenze byla zahřáta na teplotu  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs byla míchána při této teplotě po dobu 18 hodin,



během které došlo k rozpuštění veškeré pevné látky, ponechána zchladnout na teplotu místnosti a extrahována 50 mililitry isopropylacetátu.

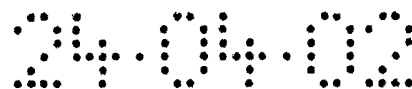
Po oddělení jednotlivých vrstev bylo pH vodné vrstvy upraveno pomocí 50procentního roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 10. Směs byla extrahována dvakrát 75 mililitry isopropylacetátu a spojené organické vrstvy byly odpařeny ve vakuu.

Získaný zbytek byl suspendován v 75 mililitrech heptanu a vzniklá suspenze byla zahřáta na teplotu 65 °C. Ke směsi bylo přidáno takové množství isopropylacetátu, aby právě došlo k rozpuštění veškeré pevné látky. Po krystalizaci, vyvolané ponecháním roztoku zchladnout na teplotu místnosti, byly ze směsi odfiltrovány vzniklé krystaly, které byly následně promyty dvakrát 25 mililitry heptanu a usušeny. Požadovaný L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid byl získán v dobrém výtěžku, jeho čistota stanovená pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) byla alespoň 98 procent a enantiomerní přebytek (e. e.) (vztaženo k L-leucinovému fragmentu) činil 99 procent (stanoveno opět pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC)).

### Příklad 3

*Příprava N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu z N-formyl-L-leucinu a L-terc. leucin-N-methylamidu*

12,3 gramu (90 milimolů) isobutylchlorformiátu bylo při teplotě -15 °C přidáno k suspenzi 15,9 gramu (100 milimolů)

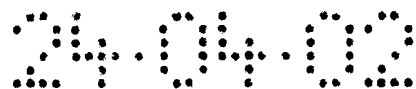


N-formyl-L-leucinu v 85 mililitrech isopropylacetátu. Ke vzniklé směsi bylo přikapáno 9,1 gramu (90 milimolů) N-methyl-morfolinu ve 25 mililitrech isopropylacetátu, a to takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nevystoupila nad  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Reakční směs byla 90 minut míchána a vytvořená suspenze byla přidána k ochlazenému roztoku 13,0 gramů (90 milimolů) L-terc. leucin-N-methylamidu v 65 mililitrech methanolu, a to opět takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nevystoupila nad  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po přidání veškerého množství uvedeného roztoku byla reakční směs 30 minut míchána při teplotě  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána při této teplotě další 2 hodiny. Poté bylo do směsi přidáno 100 mililitrů vody a pomocí 37procentní kyseliny chlorovodíkové bylo pH výsledné směsi upraveno na hodnotu 1,0. Po oddělení jednotlivých vrstev byla vodná vrstva extrahována dvakrát 75 mililitry isopropylacetátu. Spojené organické vrstvy byly promyty nejprve 100 mililitry a poté 50 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následně odpařeny ve vakuu.

Požadovaný N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid byl získán v dobrém výtěžku a v enantiomerním přebytku (e. e.) (vztaženo k L-leucinovému fragmentu) 98 procent (stanoveno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC)).



## Příklad 4

*Příprava N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu z N-formyl-L-leucinu a L-terc. leucin-N-methylamidu*

N-Formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid byl připraven způsobem popsáným v příkladu 3 s tím rozdílem, že teplota reakční směsi byla nyní udržována v rozmezí od 0 °C do 5 °C. Požadovaný N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid byl získán v enantiomerním přebytku (e. e.) (vztaženo k L-leucinovému fragmentu) 86 procent (stanoveno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC)).

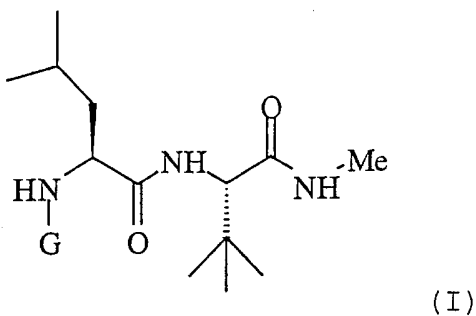
## Příklad 5

*Příprava L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu z N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu*

Produkt získaný v příkladu 4 byl podroben reakci popsané v příkladu 2. Požadovaný L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid byl získán v enantiomerním přebytku (e. e.) (vztaženo k L-leucinovému fragmentu) 95 procent (stanoveno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC)).

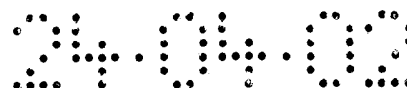
## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsobu výroby dipeptidu obecného vzorce (I)



ve kterém G představuje chránicí skupinu, kdy se N-chráněný L-leucin aduje v přítomnosti aktivačního činidla na L-terc. leucin-N-methylamid, **vyznačující se tím, že** jako uvedená chránicí skupina se používá formylová skupina.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** enantiomerní přebytek L-terc. leucin-N-methylamidu je větší než 98 procent.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** enantiomerní přebytek N-formyl-L-leucinu je větší než 98 procent.
4. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím, že** získaný N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid je následně podroben jedné nebo více krystalizacím.



5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím, že** získaný dipeptid je následně podroben deformylaci.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** získaný L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid je následně podroben jedné nebo více krystalizacím.
7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, **vyznačující se tím, že** L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid se následně aduje na substituovanou nebo nesubstituovanou  $\alpha$ -merkaptokarboxylovou kyselinu za vzniku odpovídajícího N- $\alpha$ -merkaptokarboxyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu, který může být případně substituovaný v  $\alpha$ -merkaptokarboxylové části.
8. N-Formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid.
9. N-Formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid s enantiomerním přebytkem N-koncové aminokyseliny uvedeného dipeptidu vyšším než 80 procent.
10. N-Formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid s enantiomerním přebytkem N-koncové aminokyseliny uvedeného dipeptidu vyšším než 98 procent.
11. N-Formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid podle nároku 9 nebo 10 s diastereoizomerním přebytkem vyšším než 80 procent.



- 12.** N-Formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamid podle nároku **11** s diastereoizomerním přebytkem vyšším než 98 procent.
- 13.** Použití N-formyl-L-leucyl-L-terc. leucin-N-methylamidu podle kteréhokoli z nároků **8** až **12** při výrobě léčiv.

Zastupuje:

Dr. Miloš Všečetka