

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996-3698**  
(22) Přihlášeno: **16.06.1995**  
(30) Právo přednosti: **17.06.1994 US 1994/261452**  
**17.03.1995 US 1995/405581**  
**25.05.1995 US 1995/440898**  
(40) Zveřejněno: **11.06.1997**  
**(Věstník č. 6/1997)**  
(47) Uděleno: **18.10.2007**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.11.2007**  
**(Věstník č. 48/2007)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US1995/007617**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1995/035308**

(11) Číslo dokumentu:

**298 625**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

**C07K 5/023** (2006.01)  
**A61K 38/05** (2006.01)  
**A61K 38/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0519748 A; WO 93/09135 A; WO 93/14777 A; WO 93/16710 A; EP 0529713 A; EP 0533350 A; EP 0547699 A.

(73) Majitel patentu:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED,  
Cambridge, MA, US

(72) Původce:

Bemis Guy, Arlington, MA, US  
Golec Julian M. C., Swindon, GB  
Lauffer David J., Stow, MA, US  
Mullican Michael D., Needham, MA, US  
Murcko Mark A., Holliston, MA, US  
Livingston David J., Newtonville, MA, US

(74) Zástupce:

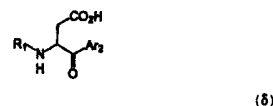
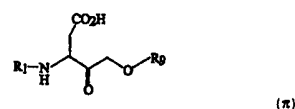
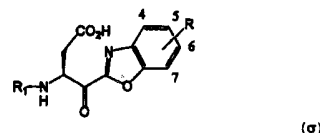
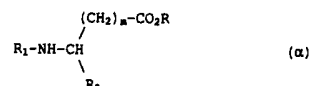
Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1beta, způsob jejich selekce a farmaceutické prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

N-acylaminosloučeniny obecných vzorců  $\alpha$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  a  $\delta$ , které jsou inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 $\beta$  (ICE) a vyznačují se specifickými strukturními a fyzikálně chemickými znaky, způsob jejich selekce a farmaceutické prostředky, které tyto sloučeniny obsahují a jsou vhodné pro ošetřování onemocnění zprostředkovaných interleukinem-1, k nimž patří zánětlivá onemocnění, autoimunitní onemocnění a neurodegenerativní onemocnění.



CZ 298625 B6

## Inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 $\beta$ , způsob jejich selekce a farmaceutické prostředky, které je obsahují

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká nových skupin sloučenin, které jsou inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 $\beta$  (ICE, interleukin-1 $\beta$  converting enzyme). Inhibitory ICE podle vynálezu jsou charakterizovány konkrétními strukturními a fyzikálně chemickými znaky. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují. Sloučeniny a farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou zejména velmi vhodné pro inhibici aktivity ICE a v důsledku toho je lze výhodně použít jako činidel proti onemocněním zprostředkovaným interleukinem-1 (IL-1), včetně zánětlivých onemocnění, autoimunitních onemocnění a neurodegenerativních onemocnění. Vynález se rovněž týká způsobu inhibice aktivity ICE a způsobů léčení onemocnění zprostředkovaných interleukinem-1 za použití sloučenin a prostředků podle vynálezu.

### Dosavadní stav techniky

20 Interleukin 1 (IL-1) je důležitým prozánětlivým a imunoregulačním proteinem, který stimuluje diferenciaci a proliferaci fibroblastů, produkci prostaglandinů, kolagenasy a fosfolipasy synoviálními buňkami a chondrocyty, degranulaci basofilů a eosinofilů a aktivaci neutrofilů (Oppenheim, J. H. a kol., Immunology Today, 7, str. 45 – 56 (1986)). Jako takový se podílí na patogenezi chronických a akutních zánětlivých a autoimunitních onemocnění. IL-1 je produko-

25 ván převážně periferními krevními monocyty jako součást zánětlivé odpovědi a vyskytuje se ve dvou odlišných agonistických formách, IL-1 $\alpha$  a IL-1 $\beta$  (Mosely, B. S. a kol., Proc. Nat. Acad. Sci., 84 str. 4572 – 4576 (1987); Lonnemann, G. a kol., Eur. J. Immunol., 19, str. 1531 – 1536 (1989)).

30 IL-1 $\beta$  je syntetizován jako biologicky neaktivní prekurzor, pIL-1 $\beta$ . pIL-1 $\beta$  postrádá konvenční vedoucí sekvenci (leader sequence) a není upravován signální peptidasou (March, C. J., Nature, 315, str. 641 – 647 (1985)). Místo toho je pIL-1 $\beta$  štěpen enzymem konvertujícím interleukin-1 $\beta$  (ICE, interleukin-1 $\beta$  converting enzyme) mezi Asp-116 a Ala-117, čímž vzniká biologicky aktivní C-koncový fragment nacházející se v lidském séru a synoviální kapalině (Sleath, P. R. a kol., J. Biol. Chem., 265, str. 14526 – 14528 (1992); A. D. Howard a kol., J. Immunol., 147, str. 2964 – 2969 (1991)). Úprava účinkem ICE je rovněž nutná pro transport maturovaného IL-1 $\beta$  přes buněčnou membránu.

40 ICE je cysteinová proteáza lokalizovaná převážně v monocytech. Konvertuje prekurzor IL-1 $\beta$  na jeho maturovanou formu (Black, R. A. a kol., FEBS Lett., 247, str. 386 – 390 (1989); Kostura, M. J. a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, str. 527 – 5231 (1989)). Zdá se, že ICE nebo jeho homology se rovněž podílí na regulaci smrti buňky nebo apoptosy (Yuan, J. a kol., Cell, 75, str. 641 – 652 (1993); Miura, M. a kol., Cell, 75, str. 653 – 660 (1993); Nett-Fiordalisi, M. A. a kol., J. Cell Biochem., 17B, str. 117 (1993)). Zejména se má za to, že ICE nebo homology ICE

45 souvisí s regulací apoptosy u nerodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova a Parkinsonova choroba (Marx, J. A M. Baringa, Science, 259, str. 760 – 762 (1993); Gagliardini, V. a kol., Science, 263, str. 826 – 828 (1994)).

50 ICE byl již dříve popsán jako heterodimer složený ze dvou podjednotek, p20 a p10 (s molekulovou hmotností 20 kDa respektive 10 kDa). Tyto podjednotky vznikají z proenzymu o hmotnosti 45 kDa (p45) přes formu p30, pomocí aktivačního mechanismu, který je autokatalytický (Thornberry, N. A. a kol., Nature, 356, str. 768 – 774 (1992)). Proenzym ICE byl rozdělen na několik funkčních domén: prodoménu (p14), podjednotku p22/20, polypeptidový linker a podjednotku p10 (Thornberry a kol., viz výše; Casano a kol., Genomics, 20, str. 474 – 481 (1994)).

p45 o plné délce byl charakterizován pomocí své cDNA-sekvence a aminokyselinové sekvence (patentové přihlášky PCT WO 91/15577 a WO 94/00154). Známe jsou i cDNA-sekvence a aminokyselinové sekvence p20 a p10 (Thornberry a kol., viz výše). Sekvenovány a klonovány byly rovněž myši a krysí ICE. Vykazují vysokou homologii aminokyselinové sekvence a sekvence nukleové kyseliny s lidským ICE (Miller, D. K. a kol., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 696, str. 133 – 148 (1993); Molineaux, S. M. a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 90, str. 1809 – 1813 (1993)). Znalost primární struktury ICE však neumožňuje předpovězení jeho terciární struktury. Neumožňuje ani pochopení strukturních, konformačních a chemických interakcí ICE a jeho substrátu pIL-1 $\beta$  nebo jiných substrátů nebo inhibitorů.

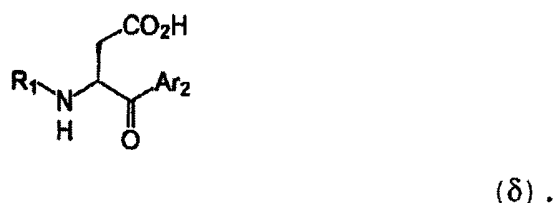
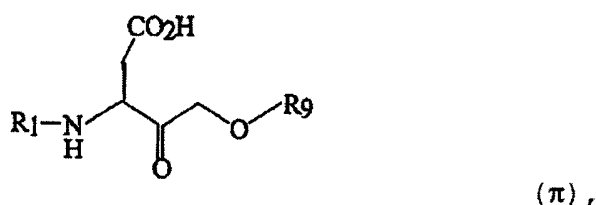
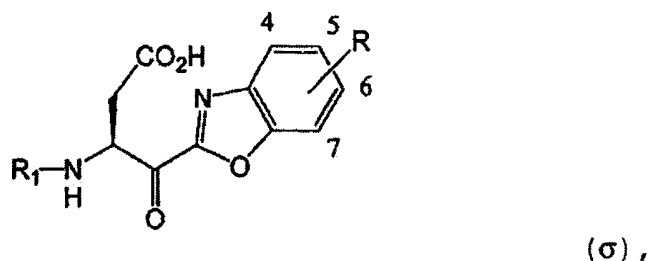
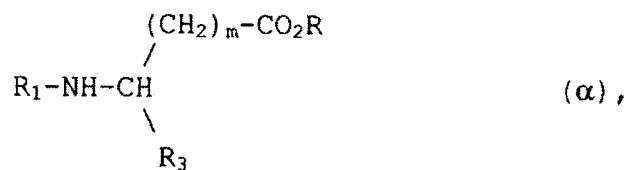
Inhibitory ICE představují skupinu sloučenin vhodných pro kontrolu zánětu nebo apoptosu nebo obojího. Byly popsány peptidové a peptidylové inhibitory ICE (patentové přihlášky PCT WO 91/15577; WO 93/05071; WO 93/09135; WO 93/14777 a WO 93/16710; a Evropská patentová přihláška 0 547 699). V důsledku jejich peptidické povahy se však takovéto inhibitory typicky vyznačují nežádoucími farmakologickými vlastnostmi, jako je špatná orální absorpce, špatná stabilita a rychlý metabolismus (Plattner, J. J. a D. W. Norbeck, v *Drug Discovery Technologies*, C. R. Clark a W. H. Moos, editoři (Ellis Horwood, Chichester, Velká Británie, 1990), str. 92 – 126). To brání vyvinutí účinných léčiv na jejich bázi.

V souladu s tím existuje potřeba nalezení sloučenin, které mohou účinně inhibovat působení ICE, pro použití jako činidel pro prevenci a léčení chronických a akutních forem onemocnění zprostředkovaných IL-1, včetně různých rakovin, jakož i zánětlivých, autoimunitních nebo neurodegenerativních onemocnění.

#### Podstata vynálezu

Vynález popisuje nové skupiny sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných derivátů, které lze použít jako inhibitory ICE. Tyto sloučeniny lze použít samotné nebo v kombinaci s jinými terapeutickými nebo profylaktickými činidly, jako jsou antibiotika, imunomodulátory nebo jiná protizánětlivá činidla, pro ošetření nebo profylaxi onemocnění zprostředkovaných IL-1. Podle výhodného provedení jsou sloučeniny podle vynálezu schopné vázat se na aktivní centrum ICE a inhibovat aktivitu tohoto enzymu.

Základním předmětem vynálezu jsou N-acylaminosloučeniny obecných vzorců  $\alpha$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  a  $\delta$ :



Jednotlivé obecné symboly v těchto obecných vzorcích mají níže uvedený význam.

- 5 Tyto sloučeniny náleží do nové skupiny inhibitorů ICE a vyznačují se následujícími strukturními a fyzikálně chemickými znaky:
  - a) obsahují první a druhý zbytek vytvářející vodíkovou vazbu, přičemž každý z těchto zbytků je schopen vytvářet vodíkovou vazbu s jiným atomem hlavního řetězce ICE, kterýžto atom hlavního řetězce je vybrán ze skupiny kterou tvoří karbonylový atom kyslíku v Arg-341, amidová skupina -NH- v Arg-341, karbonylový atom kyslíku v Ser-339 a amidová skupina -NH- v Ser-339,
  - 10 b) obsahují první a druhý mírně hydrofobní zbytek, přičemž každý z těchto zbytků je schopen asociovat se s jinou vazebnou kapsou ICE, pokud je na něj tento inhibitor navázán, kterážto vazebná kapsa je vybrána ze skupiny kterou tvoří vazebná kapsa P2, vazebná kapsa P3, vazebná kapsa P4 a vazebná kapsa P', a
  - 15 c) obsahují elektronegativní zbytek obsahující jeden nebo několik elektronegativních atomů, kteréžto atomy jsou navázány na stejný atom nebo na sousedící atomy v tomto zbytku a uvedený zbytek je schopen vytvářet jednu nebo několik vodíkových vazeb nebo solných můstků se zbytky ve vazebné kapse P1 v ICE.
- 20 Předmětem vynálezu je rovněž způsob selekce inhibitorů ICE výše uvedených obecných vzorců α, σ, π a δ, který zahrnuje následující kroky, při nichž se provede:
  - a) selekce kandidátní sloučeniny s definovanou chemickou strukturou, obsahující alespoň dva zbytky vytvářející vodíkové vazby, alespoň dva mírně hydrofobní zbytky a jeden elektronegativní zbytek obsahující jeden nebo více elektronegativních atomů, kteréžto atomy jsou navázány
  - 25 buď na jeden atom nebo na sousedící atomy v elektronegativním zbytku,



- b) stanovení konformace s nízkou energií pro vazbu shora uvedené sloučeniny na aktivní centrum ICE,
- c) zhodnocení schopnosti uvedené sloučeniny v uvedené konformaci vytvářet alespoň dvě vodíkové vazby s atomy hlavního řetězce, jinými než atomy uhlíku, v Arg-341 a Ser-339 ICE,
- 5 d) zhodnocení schopnosti shora uvedené sloučeniny ve shora uvedené konformaci asociovat se s alespoň dvěma z vazebných kapes ICE vybraných ze skupiny kterou tvoří vazebná kapsa P2, vazebná kapsa P3, vazebná kapsa P4 a vazebná kapsa P',
- e) zhodnocení schopnosti shora uvedené sloučeniny ve shora uvedené konformaci interagovat s vazebnou kapsou P1 ICE, a
- 10 f) přijetí nebo zamítnutí shora uvedené kandidátní sloučeniny jako inhibitoru ICE na základě stanovení a zhodnocení prováděných v předcházejících krocích.

#### Zkratky a definice

- 15 V tomto textu se používají následující zkratky:

| <u>Zkratka</u> | <u>Činidlo nebo zbytek</u> |
|----------------|----------------------------|
| Ala            | alanin                     |
| Arg            | arginin                    |
| 20 Asn         | asparagin                  |
| Asp            | kyselina asparagová        |
| Cys            | cystein                    |
| Gln            | glutamin                   |
| Glu            | kyselina glutamová         |
| 25 Gly         | glycin                     |
| His            | histidin                   |
| Ile            | isoleucin                  |

| <u>Zkratka</u> | <u>Činidlo nebo zbytek</u> |
|----------------|----------------------------|
| 30 Leu         | leucin                     |
| Lys            | lysin                      |
| Met            | methionin                  |
| Phe            | fenylalanin                |
| Pro            | prolin                     |
| 35 Ser         | serin                      |
| Thr            | threonin                   |
| Trp            | tryptofan                  |
| Tyr            | tyrosin                    |
| 40 Val         | valin                      |

V tomto textu se používají následující termíny, které, pokud není uvedeno jinak, mají následující významy:

- 45 Termín „aktivní centrum“ označuje kterékoli, kterákoli nebo všechna z následujících míst v ICE: místo kde se váže substrát, místo kde se váže inhibitor a místo kde probíhá štěpení substrátu. Aktivní centrum je charakterizováno alespoň aminokyselinovými zbytky: 173, 176, 177, 178, 179, 180, 236, 237, 238, 239, 244, 248, 283, 284, 285, 290, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 348, 352, 381, 383, za použití sekvence a číslování jak je uvedli Thornberry a kol., viz výše.

Termíny „vazebná kapsa P“, „podmísto S“, „kapsa S“ a podobně označují vazebná podmísta nebo části místa vázajícího substrát na molekule ICE. Aminokyselinové zbytky substrátu jsou označovány podle jejich polohy vzhledem k štěpitelné vazbě, tj. vazbě, která je štěpena proteázou. Zbytky jsou označeny P1, P2 atd. pro ty zbytky, které se vyskytují směrem k N-konci substrátu a P1', P2' atd. pro ty zbytky, které se vyskytují směrem k C-konci substrátu. Části inhibitoru, které odpovídají zbytkům P nebo P' substrátu, jsou rovněž označeny P1, P1' atd., analogicky se substrátem. Vazebná podmísta molekuly ICE, která přijímají zbytky označené P1, P1' atd., jsou označena S1, S1' atd., nebo mohou být alternativně označena „vazebná kapsa P1“, „vazebná kapsa P1“ atd. (I. Schechter a A. Berger, „On the Size of the Active Site in Proteázy“, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, svazek 27, str. 157 – 162 (1967)).

Termíny „vazebná kapsa P2“ nebo „podmísto S2“ aktivního centra ICE jsou ekvivalentní a jsou definovány jako prostor obklopený aminokyselinovými zbytky Pro-290, Val-338 nebo Trp-340.

Termíny „vazebná kapsa P3“ nebo „podmísto S3“ aktivního centra ICE jsou ekvivalentní a jsou definovány jako prostor obklopený aminokyselinovými zbytky Pro-177, Arg-178, Thr-180, Arg-341 nebo Pro-343.

Termíny „vazebná kapsa P4“ nebo „podmísto S4“ aktivního centra ICE jsou ekvivalentní a jsou definovány jako prostor obklopený aminokyselinovými zbytky His-342, Met-345, Val-348, Arg-352, Asp-381, Arg-383 nebo Trp-340.

Termíny „vazebná kapsa P1“ nebo „podmísto S1“ aktivního centra ICE jsou ekvivalentní a jsou definovány jako prostor obklopený aminokyselinovými zbytky Arg-179, His-237, Gln-283 nebo Arg-341.

Termíny „vazebná kapsa P“ nebo „podmísto S“ aktivního centra ICE jsou ekvivalentní a jsou definovány jako prostor obklopený aminokyselinovými zbytky Phe-173, Ile-176, His-237, Gly-238, Ile-239, Cys-244 nebo His-248.

Termín „hydrofobní“ označuje zbytek, který má sklon nerozpouštět se ve vodě a je rozpustný v tucích. Mezi hydrofobní zbytky patří, aniž by však šlo o vyčerpávající a omezující výčet, uhlovodíky, jako jsou alkany, alkeny, alkiny, cykloalkany, cykloalkeny, cykloalkiny a aromatické sloučeniny, jako jsou aryly, určité nasycené a nenasycené heterocykly a zbytky, které jsou v podstatě podobné postranním řetězcům hydrofobních přirozených a nepřirozených  $\alpha$ -aminokyselin, včetně valinu, leucinu, isoleucinu, methioninu, fenylalaninu, kyseliny  $\alpha$ -aminoisomáselné, alloisoleucinu, tyrosinu a tryptofanu.

Termín „mírně hydrofobní“ označuje hydrofobní zbytek, ve kterém byly jeden nebo dva atomy uhlíku nahrazeny více polárními atomy, jako je kyslík nebo dusík.

Termín „heterocyklus“ nebo „heterocyklický“ označuje stabilní mono- nebo polycyklickou sloučeninu, která může popřípadě obsahovat jednu nebo dvě dvojné vazby nebo může popřípadě obsahovat jeden nebo několik aromatických kruhů. Každý heterocyklus tvoří atomy uhlíku a jeden až čtyři heteroatomy nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru. Termín „dusíkový heteroatom“, „dusík jako heteroatom“ a „sírový heteroatom“, „síra jako heteroatom“, jak jsou zde používány, zahrnují libovolnou oxidovanou formu dusíku nebo síry nebo kvaternizovanou formu jakéhokoli bazického dusíku. Mezi heterocykly definované výše patří například pyrimidinyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroisochinolyl, purinyl, pyrimidyl, indolyl, benzimidazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, chinolyl, isochinolyl, indolyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, chinoxolyl, piperidinyl, morfolinyl, thiamorfolinyl, furyl, thienyl, triazolyl, thiazolyl,  $\beta$ -karbolinyl, tetrazolyl, thiazolidinyl, benzofuranoyl, thiamorfolinyl-sulfon, benzoxazolyl, oxopiperidinyl, oxopyrrolidinyl, oxoazepinyl, azepinyl, isoxazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, tetrahydrothio-

fenyl a sulfolanyl. Další heterocykly jsou popsány v A. R. Katritzky a C. W. Rees, editoři, Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, svazek 1 – 8, Pergamen Press, New York (1984).

- 5 Termín „cykloalkyl“ nebo „cykloalkylová skupina“ označuje mono– nebo polycyklickou skupinu, která obsahuje 3 až 15 atomů uhlíku a může popřípadě obsahovat jednu nebo dvě dvojné vazby. Mezi příklady patří cyklohexyl, adamantyl a norbornyl.

- 10 Termín „aryl“ nebo „arylová skupina“ označuje mono– až polycyklickou skupinu která obsahuje 6, 10, 12 nebo 14 atomů uhlíku, ve které je alespoň jeden kruh aromatický. Mezi příklady patří fenyl, naftyl a bifenyl.

- 15 Termín „heteroaromatický“ nebo „heteroaromatická skupina“ označuje mono– nebo polycyklickou skupinu, která obsahuje 1 až 15 atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomy, nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, a která dále obsahuje 1 až 3 pěti– nebo šestičlenné kruhy, z nichž alespoň jeden je aromatický.

- 20 Termín „ $\alpha$ -aminokyselina“ („alfa-aminokyselina“) označuje jak v přírodě se vyskytující aminokyseliny tak jiné „neproteinové“  $\alpha$ -aminokyseliny běžně používané odborníky v chemii peptidů při přípravě syntetických analogů přirozeně se vyskytujících peptidů, včetně D– a L–form. V přírodě se vyskytujícími aminokyselinami jsou glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, serin, methionin, threonin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, cystein, prolin, histidin, kyselina asparagová, asparagin, kyselina glutamová, glutamin, kyselina  $\gamma$ -karboxyglutamová, arginin, ornithin a lysin. Mezi příklady „neproteinových“  $\alpha$ -aminokyselin patří hydroxylysin, homoserin, homotyrosin, 25 homofenylalanin, citrullin, kynurenin, 4-aminofenylalanin, 3-(2-naftyl)alanin, 3-(1-naftyl)alanin, methionin-sulfon, terc-butylalanin, terc-butylglycin, 4-hydroxygenylglycin, aminoalanin, fenylglycin, vinylalanin, propargylglycin, 1,2,4-triazolo-3-alanin, 4,4,4-trifluorthreonin, thyronin, 6-hydroxytryptofan, 5-hydroxytryptofan, 3-hydroxykynurenin, 3-aminotyrosin, trifluormethylalanin, 2-thienylalanin, (2-(4-pyridyl)ethyl)cystein, 3,4-dimethoxyfenylalanin, 3-(2-thiazolyl)alanin, kyselina ibotenová, kyselina 1-amino-1-cyklopentankarboxylová, kyselina 1-amino-1-cyklohexankarboxylová, kyselina chiskvalová, 3-trifluormethylfenylalanin, 4-trifluormethylfenylalanin, cyklohexylalanin, cyklohexylglycin, thiohistidin, 3-methoxytyrosin, elastinal, norleucin, norvalin, alloseleucin, homoarginin, thioprolin, dehydroprolin, hydroxyprolin, kyselina isonipektotová, homoprolin, cyklohexylglycin, kyselina  $\alpha$ -amino-n-máselná, 35 cyklohexylalanin, kyselina aminofenylmáselná, fenylalaniny substituované v ortho– meta– nebo para–poloze fenylového kruhu jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů a nitroskupinu, nebo substituované methylen-dioxykupinou,  $\beta$ -2– a 3-thienylalanin,  $\beta$ -2– a 3-furanylalanin,  $\beta$ -2–, -3– a -4-pyridylalanin,  $\beta$ -(benzothienyl-2– a -3-yl)alanin,  $\beta$ -(1– a 2-naftyl)alanin, O-alkylované deriváty serinu, threoninu nebo tyrosinu, S-alkylovaný cystein, S-alkylovaný homocystein, O-sulfáty, O-fosfáty a O-karboxyláty tyrosinu, 3-sulfotyrosin, 3-karboxytyrosin, 3-fosfotyrosin, ester methansulfonové kyseliny a tyrosinu, ester methanfosfonové kyseliny a tyrosinu, 3,5-dijodtyrosin, 3-nitrotyrosin,  $\epsilon$ -alkyllysiny a  $\delta$ -alkylornithiny. Kterákoli z těchto  $\alpha$ -aminokyselin může být substituována methylovou skupinou v  $\alpha$ -poloze, halogenem 40 na kterémkoli aromatickém zbytku na postranním řetězci  $\alpha$ -aminokyseliny, nebo vhodnou chránicí skupinou na atomech kyslíku, dusíku nebo síry ve zbytcích postranních řetězců. Vhodné chránicí skupiny jsou uvedeny v práci „Protective Groups in Organic Synthesis“, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, J. Wiley and Sons, New York, 1991.

- 50 Termín „postranní řetězec  $\alpha$ -aminokyseliny“ nebo „zbytek který je postranním řetězcem  $\alpha$ -aminokyseliny“ označuje chemický zbytek, který je navázán na  $\alpha$ -uhlík  $\alpha$ -aminokyseliny.

Termín „bioisosterní náhrada za  $\text{CO}_2\text{H}$ “ označuje skupinu, která může nahradit karboxylovou skupinu v bioreaktivních molekulách. Příklady takových skupin popsal Christopher A. Lipinski,

„Bioisosteres in Drug Design“, Annual Reports in Medical Chemistry, 21, str. 286 – 88 (1986) a C. W. Thornber, „Isosterism and Molecular Modification in Drug Design“, Chemical Society Reviews, str. 563 – 580 (1979).

- 5 Termín „asociace“ je používán k označení stavu blízkosti mezi inhibitorem nebo jeho částmi k molekule ICE nebo jejím částem, při kterém je vzájemná poloha energeticky zvýhodněna elektrostatickými nebo van der Waalsovými interakcemi.

10 Termín „vodíková vazba“ označuje příznivou interakci, ke které dochází kdykoli jsou vhodný donorový atom, X, nesoucí proton a vhodný akceptorový atom, Y, ve vzájemné vzdálenosti mezi  $2,5 \times 10^{-10}$  m a  $3,5 \times 10^{-1}$  m a úhel X–H – – Y je větší než  $90^\circ$ . Vhodné donorové a akceptorové atomy jsou v lékařské chemii dobře známy (G. C. Pimentel a A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor a O. Kennard, „Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals“, Accounts of Chemical Research, 17, str. 320 – 326 (1984)).

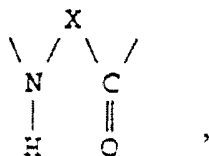
15 Termín „solný můstek“ označuje nekovalentní přitažlivou interakci mezi kladně nabitým zbytkem (P) a negativně nabitým zbytkem (N) pokud je vzdálenost mezi těžišti P a N mezi  $2 \times 10^{-10}$  m a  $6 \times 10^{-10}$  m. Při výpočtu těžiště se započítávají atomy, které mohou obsahovat formální náboj a atomy které s nimi bezprostředně sousedí. Solný můstek se může například vytvořit mezi  
20 kladně nabitým guanidiniovým postranním řetězcem argininového zbytku a záporně nabitým karboxylátovým postranním řetězcem glutamátového zbytku. Solné můstky jsou v lékařské chemii dobře známy (L. Stryer, Biochemistry, Freeman, San Francisco, (1975); K. A. Dill. „Dominant. Forces in Protein Folding“, Biochemistry, 29, č. 31, str. 7133 – 7155, (1990)).

- 25 Termín „těžiště“ označuje bod v třírozměrném prostoru, který představuje hmotnostní průměrnou polohu hmoty, která tvoří objekt.

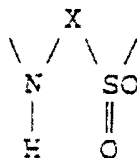
Termín „hlavní řetězec“ označuje část polypeptidu, která obsahuje opakující se jednotku –CO–CH–NH–.

30 Termín „skelet“ označuje strukturní stavební blok, který tvoří základ inhibitoru ICE podle vynálezu. K tomuto skeletu mají být připojeny různé zbytky a funkční skupiny. Skelety podle vynálezu jsou tedy uváděny s volnými vazbami. Různé skelety inhibitorů ICE podle vynálezu zahrnují části:

35



nebo



40

V těchto skeletech představují zbytky NH a CO nebo SO<sub>2</sub> první a druhý zbytek vytvářející vodíkovou vazbu, přičemž každý z těchto zbytků je schopen vytvářet vodíkovou vazbu s atomem hlavního řetězce ICE, kterýžto atom hlavního řetězce je vybrán ze skupiny kterou tvoří karbonylový atom kyslíku v Arg–341, amidová skupina –NH– v Arg–341, karbonylový atom kyslíku  
45 v Ser–339 a amidová skupina –NH– v Ser–339.

- Termín „substituce“ označuje nahrazení atomu vodíku ve sloučenině substituentovou skupinou. V tomto vynálezu jsou ze substituce vyloučeny ty atomy vodíku, které tvoří část zbytku vytvářejícího vodíkovou vazbu, který je schopen vytvářet vodíkovou vazbu s karbonylovým atomem kyslíku v Arg-341 v ICE nebo s karbonylovým atomem kyslíku v Ser-339 v ICE. Mezi tyto vyloučené atomy vodíku patří ty atomy, které tvoří skupinu  $-NH-$ , která je v poloze alfa vzhledem k symbolu Z nebo skupině  $-CO-$  a která je uvedena jako  $-NH-$  a nikoli jako skupina X nebo nějak jinak označená skupina v následujících obecných vzorcích: (a) až (t), (v) až (y) a (I) až (VIID).
- Termín „přímý řetězec“ označuje souvislý nerozvětvený řetěz kovalentně vázaných členů, tj. atomů, které tvoří části řetězce. Přímý řetězec nebo kruh, kterého tvoří tento přímý řetězec součást, mohou být substituovány, ale tyto substituenty nejsou částí přímého řetězce.
- Termín „ $K_i$ “ představuje numerické měřítko účinnosti sloučeniny při inhibici aktivity cílového enzymu, jako je ICE. Nižší hodnoty  $K_i$  odrážejí vyšší účinnost. Hodnota  $K_i$  se získá zpracováním experimentálně stanovených údajů standardními rovnicemi enzymové kinetiky viz. I. H. Segel, *Enzyme Kinetics*, Wiley-Interscience, 1975).
- Termín „minimalizovat“ označuje systematické upravení atomové geometrie molekuly nebo molekulového komplexu tak, že jakákoli drobná odchylka atomové geometrie by způsobila zvýšení celkové energie systému při měření pomocí silového pole molekulární mechaniky. Minimalizace a silová pole molekulární mechaniky jsou dobře známé ve výpočetní chemii (U. Burkert a N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, D.C. 1982, str. 59 – 78).
- Termín „energie napjatosti“ se v této přihlášce používá pro označení rozdílu mezi volnou konformační energií sloučeniny a vazebnou konformační energií této sloučeniny při navázání na ICE. Energií napjatosti lze stanovit pomocí následujících kroků: Určí se energie molekuly v konformaci nutné pro navázání na ICE. Poté se provede minimalizace a znovu se určí energie – to je volná konformační energie. Energií napjatosti pro vazbu potenciálního inhibitoru na ICE je rozdíl mezi volnou konformační energií a vazebnou konformační energií. Ve výhodném provedení činí energie napjatosti inhibitoru podle vynálezu méně než zhruba 42 kJ/mol.
- Termín „pacient“, jak je zde používán, označuje libovolného savce, zejména člověka.
- Termín „farmaceuticky účinné množství“ označuje množství účinné k léčení nebo zlepšení onemocnění zprostředkovaného IL-1 u pacienta. Termín „profylakticky účinné množství“ označuje množství účinné k prevenci nebo podstatnému snížení možnosti onemocnění zprostředkovaného IL-1 u pacienta.
- Termín „farmaceuticky přijatelná nosná nebo pomocná látka“ označuje netoxickou nosnou nebo pomocnou látku, kterou lze podat pacientovi, spolu se sloučeninou podle vynálezu, a která není její farmakologickou účinností.
- Termín „farmaceuticky přijatelný derivát“ znamená libovolnou farmaceuticky přijatelnou sůl, ester, nebo sůl takového esteru, sloučeniny podle vynálezu, nebo jakoukoli jinou sloučeninu, která je po podání příjemci schopná poskytovat (přímo nebo nepřímo) sloučeninu podle vynálezu nebo její metabolit nebo zbytek s anti-ICE aktivitou.
- Mezi farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle vynálezu patří například soli odvozené od farmaceuticky přijatelných anorganických a organických kyselin a bází. Mezi příklady vhodných kyselin patří kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, chloristá, fumarová, maleinová, fosforečná, glykolová, mléčná, salicylová, jantarová, toluen-p-sulfonová, vinná, octová, citronová, methansulfonová, mravenčí, benzoová, malonová, naftalen-2-sulfonová a benzensulfonová. Další kyseliny, jako je kyselina šťavelová, ačkoli nejsou farmaceuticky příja-

telné, lze použít k přípravě solí vhodných jako meziprodukty pro získání sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Mezi soli odvozené od vhodnýchází patří soli s alkalickými kovy (například sodíkem), soli s kovy alkalických zemin (například hořčíkem), amonné soli a tetraalkylamoniové soli s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkyl-  
 5 lové části.

Vynález rovněž bere v úvahu „kvaternizaci“ libovolných bazických skupin obsahujících dusík ve zde popsaných sloučeninách. Bazický dusík lze kvaternizovat libovolným z činidel, která jsou známá odborníkovi, včetně například nižších alkylhalogenidů, jako je methyl-, ethyl-, propyl- a  
 10 butylchlorid, -bromid a jodid, dialkylsulfátů včetně dimethyl-, diethyl-, dibutyl a diamylsulfátu, halogenidů s dlouhým řetězcem, jako je decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchlorid, -bromid a -jodid, a aralkylhalogenidů, včetně benzyl- a fenylethylbromidu. Pomocí takové kvaternizace lze získat produkty rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo v oleji.

Inhibitory ICE podle vynálezu mohou obsahovat jeden nebo několik „asymetrických“ atomů uhlíku a mohou se tedy vyskytovat jako racemáty a racemické směsi, jednotlivé enantiomery, směsi diastereomerů a jednotlivé diastereomery. Vynález výslovně zahrnuje všechny takové izomerní formy těchto sloučenin. Každý stereogenní atom uhlíku může být v R- nebo S-konfiguraci. Ačkoli konkrétní sloučenina a skelety zmíněné v této přihlášce jako příklady mohou být  
 15 uvedeny v konkrétní stereochemické konfiguraci, jsou zahrnuty rovněž sloučeniny a skelety buď s opačnou stereochemií na libovolném z chirálních center nebo jejich směsi.

Inhibitory ICE podle vynálezu mohou obsahovat kruhové struktury, které mohou být popřípadě substituovány na atomech uhlíku, dusíku nebo jiných atomech různými substituenty. Takovéto  
 25 kruhové struktury mohou být substituovány jednou nebo vícekrát. Výhodně kruhové struktury obsahují mezi 0 a 3 substituenty. Při vícenásobných substitucích může být každý substituent vybrán nezávisle na jiných substituentech, pokud při této kombinaci substituentů vznikne stabilní sloučenina.

Kombinacemi substituentů a proměnných podle vynálezu jsou pouze ty, které mají za následek vytvoření stabilní sloučeniny. Termín „stabilní“, jak je zde používán, označuje sloučeniny, které vykazují dostatečnou stabilitu pro umožnění přípravy a podání savci pomocí způsobů známých v oboru. Typicky jsou takové sloučeniny stabilní při teplotě 40 °C nebo nižší, za nepřítomnosti  
 30 vlhkosti nebo jiných chemicky reaktivních podmínek, po dobu alespoň jednoho týdne.

#### Podrobný popis vynálezu

Za účelem úplnějšího pochopení zde popsaného vynálezu je uveden následující podrobný popis.  
 40

Bylo zjištěno, že sloučeniny vykazující následující novou kombinaci znaků jsou překvapivě účinnými inhibitory ICE. Tyto sloučeniny:

a) obsahují první a druhý zbytek vytvářející vodíkovou vazbu, přičemž každý z těchto zbytků je schopen vytvářet vodíkovou vazbu s jiným atomem hlavního řetězce ICE, kterýžto atom hlavního  
 45 řetězce je vybrán ze skupiny kterou tvoří karbonylový atom kyslíku v Arg-341, amidová skupina -NH- v Arg-341, karbonylový atom kyslíku v Ser-339 a amidová skupina -NH- v Ser-339,

b) obsahují první a druhý mírně hydrofobní zbytek, přičemž každý z těchto zbytků je schopen asociovat se s jinou vazebnou kapsou ICE, pokud je na něj tento inhibitor navázán, kterážto vazebná kapsa je vybrána ze skupiny kterou tvoří vazebná kapsa P2, vazebná kapsa P3, vazebná  
 50 kapsa P4 a vazebná kapsa P', a

c) obsahují elektronegativní zbytek obsahující jeden nebo několik elektronegativních atomů, kterážto atomy jsou navázány na stejný atom nebo na sousedící atomy v tomto zbytku a uvedený zbytek je schopen vytvářet jednu nebo několik vodíkových vazeb nebo solných můstků se zbytky ve vazebné kapse P1 v ICE.

Výhodně se jakýkoli mírně hydrofobní zbytek, který se asociuje s vazebnou kapsou P2 v ICE, asociuje tak, že:

- a) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P2 ke karbonylovému atomu kyslíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $7,1 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $12,5 \times 10^{-10}$  m,
- b) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P2 k amidovému atomu dusíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $6,0 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $12 \times 10^{-10}$  m, a
- c) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P2 ke karbonylovému atomu kyslíku v Ser-339 v ICE je mezi přibližně  $3,7 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $9,5 \times 10^{-10}$  m.

Výhodně se jakýkoli mírně hydrofobní zbytek, který se asociuje s vazebnou kapsou P3 v ICE, asociuje tak, že:

- a) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P3 ke karbonylovému atomu kyslíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $3,9 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $9,5 \times 10^{-10}$  m,
- b) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P3 k amidovému atomu dusíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $5,4 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $11 \times 10^{-10}$  m, a
- c) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P3 ke karbonylovému atomu kyslíku v Ser-339 v ICE je mezi přibližně  $7,0 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $13 \times 10^{-10}$  m.

Výhodně se jakýkoli mírně hydrofobní zbytek, který se asociuje s vazebnou kapsou P4 v ICE, asociuje tak, že:

- a) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P4 ke karbonylovému atomu kyslíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $4,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $7,5 \times 10^{-10}$  m,
- b) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P4 k amidovému atomu dusíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $5,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $8,5 \times 10^{-10}$  m, a
- c) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P4 ke karbonylovému atomu kyslíku v Arg-339 v ICE je mezi přibližně  $8 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $11 \times 10^{-10}$  m.

Výhodně se jakýkoli mírně hydrofobní zbytek, který se asociuje s vazebnou kapsou P' v ICE, asociuje tak, že:

- a) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P' ke karbonylovému atomu kyslíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $11 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $16 \times 10^{-10}$  m,
- b) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P' k amidovému atomu dusíku v Arg-341 v ICE je mezi přibližně  $10 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $15 \times 10^{-10}$  m, a
- c) vzdálenost od těžiště tohoto mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P' ke karbonylovému atomu kyslíku v Ser-339 v ICE je mezi přibližně  $8 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $12 \times 10^{-10}$  m.

Tento inhibitor ICE výhodně vykazuje neutrální nebo příznivý enthalpický příspěvek součtu všech elektrostatických interakcí mezi ním a ICE, je-li na něj tento inhibitor navázán.

Tento inhibitor ICE výhodně dále obsahuje méně než dvě sekundární amidové vazby.

Výhodně tento inhibitor ICE dále obsahuje méně než dvě skupiny vybrané ze souboru zahrnujícího sekundární amidové skupiny a karbamátové skupiny.

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně se uvedené mírně hydrofobní zbytky samostatně asociují s vazebnou kapsou P' v ICE a vazebnou kapsou P2 v ICE a vzdálenost od těžiště mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P' k těžišti mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P2 je mezi přibližně  $6,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $13 \times 10^{-10}$  m.

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně se uvedené mírně hydrofobní zbytky samostatně asociují s vazebnou kapsou P' v ICE a vazebnou kapsou P3 v ICE a vzdálenost od těžiště mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P' k těžišti mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P3 je mezi přibližně  $6 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $15 \times 10^{-10}$  m.

5

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně se uvedené mírně hydrofobní zbytky samostatně asociují s vazebnou kapsou P' v ICE a vazebnou kapsou P4 v ICE a vzdálenost od těžiště mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P' k těžišti mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P4 je mezi přibližně  $14 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $22 \times 10^{-10}$  m.

10

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně se uvedené mírně hydrofobní zbytky samostatně asociují s vazebnou kapsou P' v ICE a vazebnou kapsou P2 v ICE a vazebnou kapsou P3 v ICE a vzdálenost od těžiště mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P2 k těžišti mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P3 je mezi přibližně  $5,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $13 \times 10^{-10}$  m.

15

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně se uvedené mírně hydrofobní zbytky samostatně asociují s vazebnou kapsou P2 v ICE a vazebnou kapsou P4 v ICE a vzdálenost od těžiště mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P2 k těžišti mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P4 je mezi přibližně  $9 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $17 \times 10^{-10}$  m.

20

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně se uvedené mírně hydrofobní zbytky samostatně asociují s vazebnou kapsou P3 v ICE a vazebnou kapsou P4 v ICE a vzdálenost od těžiště mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P3 k těžišti mírně hydrofobního zbytku ve vazebné kapse P4 je mezi přibližně  $7,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $17 \times 10^{-10}$  m.

25

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně uvedený první zbytek vytvářející vodíkovou vazbu tvoří vodíkovou vazbu s karbonylovým atomem kyslíku v Ser-339 v ICE a uvedený druhý zbytek vytvářející vodíkovou vazbu tvoří vodíkovou vazbu s karbonylovým atomem kyslíku v Arg-341 v ICE a vzdálenost mezi uvedenými zbytky vytvářejícími vodíkovou vazbu je mezi přibližně  $5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $7,5 \times 10^{-10}$  m.

30

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně uvedený první zbytek vytvářející vodíkovou vazbu tvoří vodíkovou vazbu s karbonylovým atomem kyslíku v Ser-339 v ICE a uvedený druhý zbytek vytvářející vodíkovou vazbu tvoří vodíkovou vazbu s amidovou skupinou -NH- v Arg-341 v ICE a vzdálenost mezi uvedenými zbytky je mezi přibližně  $2,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $5 \times 10^{-10}$  m.

35

V případě, že je tento inhibitor navázán na ICE, výhodně uvedený první zbytek vytvářející vodíkovou vazbu tvoří vodíkovou vazbu s karbonylovým atomem kyslíku v Arg-341 v ICE a uvedený druhý zbytek vytvářející vodíkovou vazbu tvoří vodíkovou vazbu s amidovou skupinou -NH- v Arg-341 v ICE a vzdálenost mezi uvedenými zbytky vytvářejícími vodíkovou vazbu je mezi přibližně  $2,5 \times 10^{-10}$  m a přibližně  $4 \times 10^{-10}$  m.

40

Ještě výhodněji jsou všechny výše uvedené podmínky asociace splněny ve sloučeninách podle vynálezu.

45

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že existuje řada způsobů jak projektovat inhibitory podle vynálezu. Stejně způsoby lze použít pro selekci kandidátní sloučeniny pro zkoumání jako inhibitoru ICE. Toto projektování nebo selekce může začínat selekcí různých zbytků, které zaplňují vazebné kapsy.

50

Existuje řada způsobů selektování zbytků, které zaplňují jednotlivé vazebné kapsy. Patří mezi ně vizuální zkoumání fyzikálního modelu nebo počítačového modelu aktivního centra a manuální připojování modelů vybraných zbytků od různých vazebných kapes. Lze použít modelovací

55



software, který je v oboru dobře známý a dostupný. Patří sem software QUANTA (Molecular Simulations, Inc., Burlington, MA, 1992), SYBYL (Molecular Modeling Software, Tripos Associates, Inc., St. Louis, MO, 1992), AMBER (S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona a P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.*, svazek 106, str. 765 – 784 (1984)) nebo CHARMM (B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathna a M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, svazek 4, str. 187 – 217 (1983)). Po tomto stupni modelování může následovat energetická minimalizace pomocí standardních silových polí molekulární mechaniky, jako je CHARMM a AMBER. Kromě toho existuje řada specializovanějších počítačových programů nepomáhajících při způsobu selekce vazebných zbytků podle vynálezu. Patří sem:

1. GRID (Goodford, P. J., A. Computational Procedure for Determining Energetically Favorable Binding Sites on Biologically Important Macromolecules. *J. Med. Chem.*, 28, str. 849 – 857 (1985)). GRID je dostupný od Oxford University, Oxford, Velká Británie.
2. MCSS (Miranker, A., Karplus, M., Functionality Maps of Binding Sites: A Multiple Copy Simultaneous Search Method. *Proteins: Structure, Functions and Genetics*, 11, str. 29 – 34 (1991)). MCSS je dostupný od firmy Molecular Simulations, Burlington, MA, USA.
3. AUTODOCK (Goodsell, D. X., Olsen, A. J., Automated Docking of Substrates to Proteins by Simulated Annealing. *PROTEINS: Structure, Functions and Genetics*, 8, str. 195 – 202 (1990)). AUTODOCK je dostupný od institutu Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA.
4. DOCK (Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., Ferrin, T. E., A Geometric Approach to Macromolecule–Ligand Interactions, *J. Mol. Biol.*, 161, str. 269 – 288 (1982)). DOCK je dostupný od University of California, San Francisco, CA, USA.

Jakmile jsou vyselektovány vhodné vazebné zbytky, lze je sestavit do jediného inhibitoru. Toto sestavení lze provést připojením různých zbytků k centrálnímu skeletu. Proces sestavení lze provést například pomocí vizuálního zkoumání s následujícím manuálním vytvářením modelů, opět za použití softwaru jako je Quanta nebo Sybyl. Pro pomoc při selekci způsobů spojení různých zbytků lze rovněž použít řadu jiných programů. Patří sem:

1. CAVEAT (Bartlett, P. A., Shea, G. T., Tefler, S. J., Waterman, S., CAVEAT: A Program to Facilitate the Structure–Derived Design of Biologically Active Molecules. V „Molecular Recognition in Chemical and Biological Problems“, zvláštní vydání, Royal Chem. Soc., 78, str. 182 – 196 (1989)). CAVEAT je dostupný od University of California, Berkeley, CA, USA.
2. Trojrozměrné databázové systémy jako je MACCS–3D (MDL Information Systems, San Leandro, CA, USA). O této oblasti napsal v poslední době článek Martin (Martin, Y. C., 3D Database Searching in Drug Design. *J. Med. Chem.*, 35, str. 2145 – 2154 (1992)).
3. HOOK (dostupný od firmy Molecular Simulations, Burlington, MA, USA).

Kromě výše uvedeného modelování inhibitorů za použití počítačů lze inhibitory podle vynálezu konstruovat „de novo“ za použití buď prázdného aktivního centra nebo popřípadě včetně některých částí známého inhibitoru. Takovéto způsoby jsou v oboru dobře známé. Patří k nim například:

1. LUDI (Bohm, H. J., The Computer Program LUDI: A New Method for the De Novo Design of Enzyme Inhibitors. *J. Comp. Aid. Molec. Design.*, 6, 61 – 78 (1992)). LUDI je dostupný od firmy Biosym Technologies, San Diego, CA, USA.
2. LEGEND (Nishibata, Y., Itai, A., *Tetrahedron*, 47, 8985 (1991)). LEGEND je dostupný od firmy Molecular Simulations, Burlington, MA, USA.
3. LeapFrog (dostupný od firmy Tripos associates, St. Louis, MO, USA).

Lze použít řadu způsobů běžně používaných pro modelování léčiv (přehled viz. Cohen, N. C., Blaney, J. M., Humblet, C., Gund, P., Barry, D. C., „Molecular Modeling Software and Methods for Medicinal Chemistry“, *J. Med. Chem.*, 33, str. 883 – 894 (1990)). Podobně v chemické lite-

ratuře existuje řada příkladů způsobů, které lze použít při konkrétních projektech projektování léčiv (přehled viz. Navia, M. A. a Murcko, M. A., „The Use of Structural Information in Drug Design“, *Current Opinions in Structural Biology*, 2, str. 202 – 210 (1992)). Mezi některé příklady těchto konkrétních použití patří: Baldwin, J. J. a kol., „Thienothiopyran–2–sulfonamides: Novel

5 Topically Active Carbonic Anhydrase Inhibitors for the Treatment of Glaucoma“, *J. Med. Chem.*, 32, str. 2510 – 2513 (1989), Appelt, K. a kol., „Desing of Enzyme Inhibitors Using Iterative Protein Crystallographic Analysis“, *J. Med. Chem.*, 34, str. 1925 – 1934 (1991), a Ealick, S. E. a kol., „Application of Crystallographic and Modeling Methods in the Design of Purine Nucleotide Phosphorylase Inhibitors“ *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 88, str. 11540 – 11544 (1991).

10 Za použití nové kombinace kroků podle vynálezu se odborník může výhodně vyhnout časově náročnému a nákladnému experimentování pro stanovení aktivity konkrétních sloučenin pro inhibici enzymu. Uvedený způsob je rovněž vhodný pro usnadnění racionálního projektování inhibitorů ICE a terapeutických a profylaktických činidel proti onemocněním zprostředkovaným

15 IL–1. V souladu s tím se vynález týká takových inhibitorů.

Pro provádění každého z výše uvedených zhodnocení stejně jako hodnocení nutných při zkoumání kandidátní sloučeniny pokud jde o její aktivitu při inhibici ICE lze použít řadu běžných způsobů. Obecně mezi tyto způsoby patří stanovení umístění a vazebné blízkosti daného zbytku, zaujímaného prostoru navázaným inhibitorem, deformační energie vazby dané sloučeniny a

20 energií elektrostatických interakcí. Mezi příklady běžných způsobů vhodných při výše uvedených hodnoceních patří: způsoby kvantové mechaniky, molekulární mechaniky, molekulární dynamiky, vzorkování metodou Monte Carlo, systematických vyhledávání a vzdálenostní geometrie (G. R. Marshall, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 27, str. 193 (1987)). Pro použití k provádění

25 těchto způsobů byl vyvinut speciální počítačový software. Mezi příklady programů vytvořených pro taková použítá patří: Gaussian 92, revize E.2 (M. J. Frisch, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA 1993), AMBER, verze 4.0 (P. A. Kollman, University of California v San Francisco, 1993), QUANTA/CHARMM (Molecular Simulations, Inc., Burlington, MA 1992) a Insight II/Discover (Biosysm Technologies Inc., San Diego, CA 1992). Tyto programy lze provozovat například za

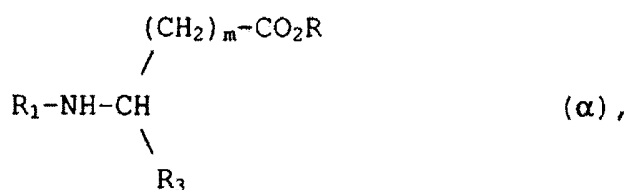
30 použití pracovní stanice Silicon Graphics Indigo 2 nebo IBM RISC/6000 workstation model 550. Odborníkovi jsou známé, a jsou pro něj zřejmě použitelné, další hardwarové systémy a softwarové systémy.

Různé skupiny aktivních inhibitorů ICE podle vynálezu mohou interagovat podobnými způsoby s různými vazebnými kapsami aktivního centra ICE. Prostorové uspořádání těchto důležitých skupin je často označováno jako farmakofor. Pojem farmakoforu byl dobře popsán v literatuře (D. Mayer, C. B. Naylor, I. Motoc, a G. R. Marshall, *J. Comp. Aided Molec. Design*, svazek 1, str. 3 – 16 (1987), A. Hopfinger a B. J. Burke, v *Concepts and Applications of Molecular Similarity*, M. A. Johnson a G. M. Maggiora, editoři, Wiley (1990)).

40 Různé skupiny inhibitorů ICE podle vynálezu mohou rovněž používat různé skelety nebo jaderné struktury, ale všechny z těchto jaderných struktur umožňují, aby byly nutné zbytky umístěny do aktivního centra tak, že lze dosáhnout specifických interakcí nutných pro vazbu. Tyto sloučeniny jsou nejlépe definovány pomocí jejich schopnosti odpovídat farmakoforu, tj. pomocí jejich

45 strukturní shodnosti vzhledem ke tvaru a vlastnostem aktivního centra ICE.

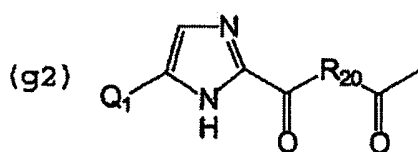
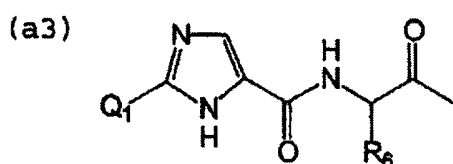
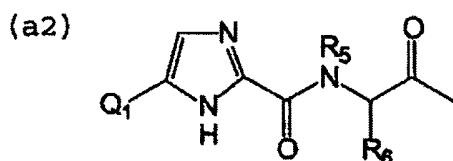
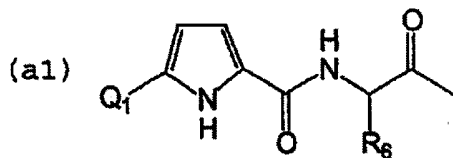
Inhibitory ICE podle jednoho provedení vynálezu (provedení A) jsou N–acylaminosloučeniny obecného vzorce  $\alpha$



ve kterém

$R_1$  je vybrán ze souboru sestávajícího ze skupin následujících obecných vzorců:

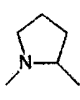
5



přičemž

10 m je 1;

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

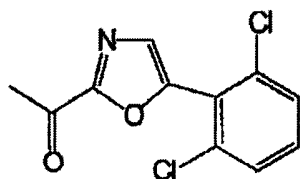
$R_{20}$  je skupina  popřípadě substituovaná fenyloxy skupinou nebo 1,3-dithiolanovou skupinou,

15

$Q_1$  je atom vodíku, přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou, kde fenylová skupina je popřípadě substituovaná skupinou  $-OH$ ,  $-Oalkyl$  s přímou či rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $-CF_3$ ,

20

$R_3$  je  $-C(O)H$ ,  $-C(=N-N(H)-C(O)-NH_2)H$ ,  $-C(O)CH_2OC(O)Ar_1$ , kde  $Ar_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina nebo skupina



25

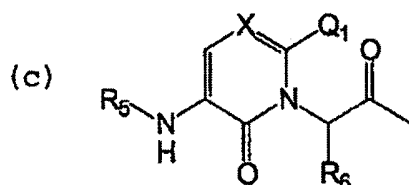
;

R<sub>5</sub> je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou a

R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

5

nebo R<sub>1</sub> je:



10 přičemž

m je 1;

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

15

X je CH,

R<sub>3</sub> je:

20

–C(O)H,

–C(O)CH<sub>2</sub>OH,

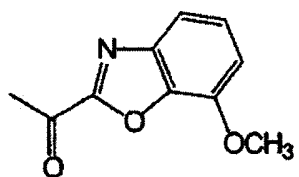
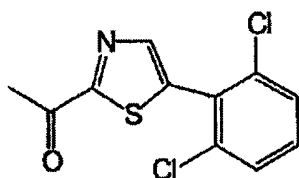
–C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

–C(O)CH<sub>2</sub>OC(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2,6-dichlorfenylová skupina,

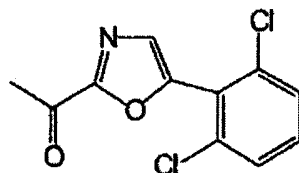
–C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,

–C(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,

25



nebo



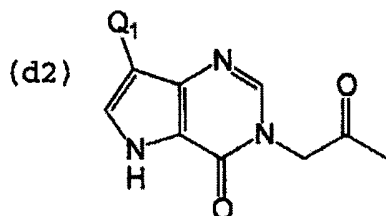
R<sub>5</sub> je –COR<sub>9</sub>, –CO–O–R<sub>9</sub>, –SO<sub>2</sub>–R<sub>9</sub> nebo N-acetyl-tyrosinylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,

30

$R_6$  je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

5  $Q_1$  je atom vodíku, fenylová skupina nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou;

nebo  $R_1$  je:



10

přičemž

$m$  je 1,

15  $R$  je atom vodíku,

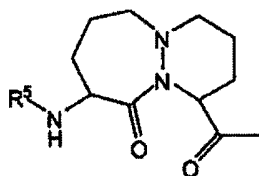
$Q_1$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

$R_3$  je  $-C(O)H$ ;

20

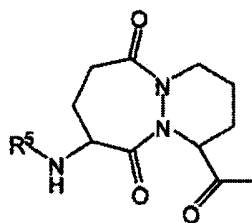
nebo  $R_1$  je:

(e1)



nebo

(e2)



25 přičemž

$m$  je 1;

$R$  je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30

$X$  je  $CH_2$ ,

$R_5$  je:

35  $-C(O)R_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

4-pyridylakryloylová skupina,

$-C(O)C(O)N(H)-Ar_1$ , kde  $Ar_1$  je 4-chlorfenylová skupina,

$-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je fenylová skupina nebo 2,6- $(\text{R}_9\text{O})_2$ -fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ , kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, nebo

5  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a  $\text{R}_{10}$  je atom vodíku, nebo

$-\text{SO}_2-\text{R}_9$ , kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$-\text{SO}_2-\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je fenylová skupina,

10  $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ , kde  $\text{R}_9$  a  $\text{R}_{10}$  jsou každý přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

$-\text{COAr}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je:

fenylová skupina,

15  $4-\text{R}_9\text{C}(\text{O})$ -amino-3-chlorfenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

1-isochinolinylová skupina,

2,6-dichlorfenylová skupina,

3-chlor-4- $(\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}))$ fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

20 2-chinolinylová skupina,

3-chinolinylová skupina,

4-chinolinylová skupina,

6-chinolinylová skupina,

8-chinolinylová skupina,

25 4-alkoxy-2-chinolinylová skupina, kde alkoxy skupinou je přímá nebo rozvětvená alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$2-\text{R}_9\text{C}(\text{O})$ -aminofenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30  $3-(\text{R}_9)_2\text{N}$ -fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$4-(\text{R}_9)_2\text{N}$ -fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35  $4-\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a kde alkylová skupina je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

$3-\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$4-\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)$ fenylová skupina, kde každý  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

40  $4-\text{R}_9\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$4-\text{R}_9\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ fenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

45  $3,4-(\text{R}_9\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H}))_2$  fenylová skupina, kde každý  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$4-\text{R}_9\text{S}(\text{O})_2$ -aminofenylová skupina, kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9S(O)_2$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-aminosulfonylfenylová skupina,

5 2- $R_9$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2- $R_9$ -3-hydroxyfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

3,5-( $R_9$ )<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

10 2- $R_9O$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

3- $R_9O$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

15 4- $R_9O$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a kde alkylová skupina je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

2-chlorfenylová skupina,

3-chlorfenylová skupina,

4-chlorfenylová skupina,

20 3,4-dichlorfenylová skupina,

3,5-dichlorfenylová skupina,

3,5-dichlor-4-hydroxyfenylová skupina,

3,5-dichlor-4- $R_9O$ -fenylová skupina,

kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

25 2- $R_9$ -3-chlorfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2- $R_9$ -5-chlorfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30 3-chlor-4- $R_9O$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

3-chlor-4-hydroxyfenylová skupina,

3-chlor-4-aminofenylová skupina,

3,5-dichlor-4-aminofenylová skupina,

2-fluorfenylová skupina,

35 3-fluorfenylová skupina,

4-fluorfenylová skupina,

3,4-difluorfenylová skupina,

3-chlor-4-fluorfenylová skupina,

40 3-fluor-4- $R_9O$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-hydroxyfenylová skupina,

4-(4-hydroxybenzoyloxy)fenylová skupina,

4-benzyloxyfenylová skupina,

4-hydroxy-3-methyl-N-morfolinylfenylová skupina,

45 4-hydroxyalkylfenylová skupina, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9C(O)$ fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

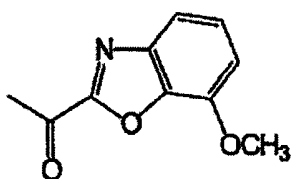
- 4-benzoylaminofenylová skupina,  
 4-aminofenylová skupina,  
 4-fenoxyfenylová skupina,  
 cinnamoylová skupina,  
 1-naftylová skupina,  
 2-naftylová skupina,  
 4-bifenylová skupina,  
 1-hydroxy-2-naftylová skupina,  
 6-hydroxy-2-naftylová skupina,  
 2-amino-3-naftylová skupina,  
 4-(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>N-1-naftylová skupina, kde každý R<sub>10</sub> je atom vodíku nebo přímá či  
 rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 2-R<sub>9</sub>-4,5-methylenedioxyfenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená  
 alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 3,4-methylenedioxyfenylová skupina,  
 2-thienylová skupina,  
 3-thienylová skupina,  
 2-thienothienylová skupina,  
 2-benzothienylová skupina,  
 2-benzofuranylová skupina,  
 2-pyridylová skupina,  
 cyklopropylová skupina,  
 cyklohexylová skupina  
 3,4,5-(R<sub>9</sub>O)<sub>3</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová sku-  
 pina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 1,3-dialkyl-5-pyrazol, kde každou z alkylových skupin je přímá či rozvět-  
 vená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 1,4-dialkyl-5-thiazol, kde každou z alkylových skupin je přímá či rozvětvená  
 alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 4-alkyl-2-trifluormethylfenyl-5-thiazol, kde alkylovou skupinou je přímá či  
 rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 5-alkyl-3-isoxazol, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená alkylová  
 skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 6-benzotriazolylová skupina,  
 2-indolylová skupina,  
 1-alkyl-2-indolylová skupina, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená  
 alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 2-imidazol,  
 6-benzimidazol, nebo  
 5-(1,2,3-thiadiazol), a

R<sub>3</sub> je:

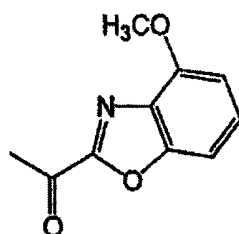
- C(O)H,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>OC(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:  
 2,6-dichlorfenylová skupina,



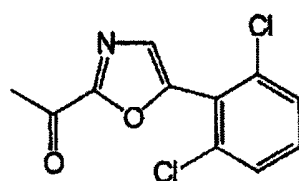
- 1-naftylová skupina,  
 4-(3-fenyl-5-methylisoxazolyl)ová skupina,  
 2-fenoxyfenylová skupina,  
 3-fenoxyfenylová skupina,  
 5 3-methyl-2-thienylová skupina, nebo  
 2,6-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina  
 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>F,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>Br,  
 10 -CN,  
 -C(=N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sub>1</sub>)H, kde n je 1 až 6 a Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina nebo 2,6-dichlor-  
 fenylová skupina,  
 -C(=N-O-R<sub>9</sub>)H, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6  
 atomů uhlíku,  
 15 -C(=N-N(H)C(O)NH<sub>2</sub>)H,  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>S(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,



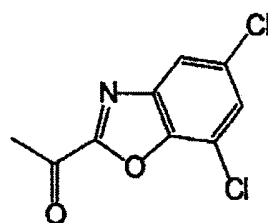
,



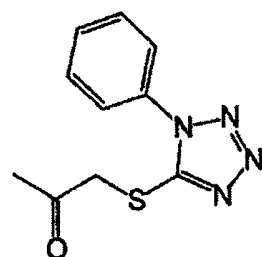
,



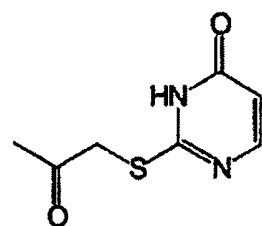
,



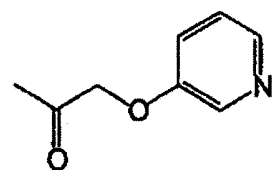
,



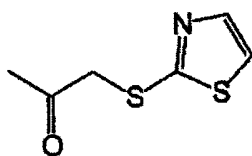
,



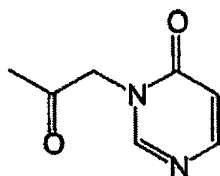
,



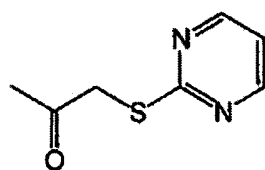
,



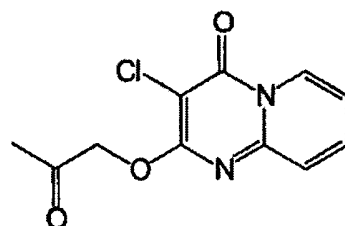
,



,



,



, nebo

kde

5

m je 1,

R je atom vodíku,

10

R<sub>5</sub> je:

–COR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku  
a substituovaná fenylovou skupinou, nebo

–COAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, a

15

R<sub>3</sub> je –C(O)H, nebo

m je 2,

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

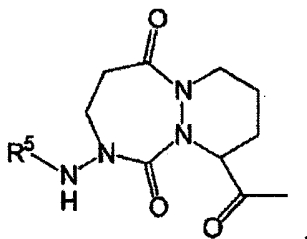
20

R<sub>5</sub> je –COAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, aR<sub>3</sub> je –C(O)H nebo –C(=N–N(H)C(O)NH<sub>2</sub>)H;

25

nebo R<sub>1</sub> je:

(e6)



přičemž

m je 1,

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R<sub>3</sub> je -C(O)H, aR<sub>5</sub> je:

-C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkylová skupina je popřípadě nenasycená a kde alkylová skupina je popřípadě substituovaná:

fenylovou skupinou,

4-chlorfenylovou skupinou,

3,4-methyldioxyfenylovou skupinou,

3,4-dichlorfenylovou skupinou,

cyklohexylovou skupinou, a

2,4,6-(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>-fenylovou skupinou, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-SO<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-naftylová skupina,

-C(O)NHA<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, 2-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina nebo 3-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

2,3-methyldioxyfenylová skupina,

4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2-benzothiénylová skupina,

4-hydroxyfenylová skupina,

2-indolylová skupina,

4-R<sub>9</sub>O-3,5-R<sub>9</sub>-fenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-R<sub>9</sub>O-3,5-dichlorfenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-C(O)C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

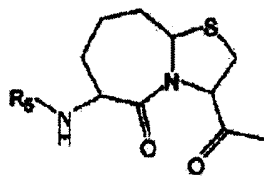
thienylová skupina,

3-indolylová skupina,

3,4-methylenedioxyfenylová skupina,  
 4- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina  
 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 2- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina  
 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 2,6-( $R_9$ O) $_2$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina  
 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 2,4,6-( $R_9$ ) $_3$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina  
 obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo  
 3,4,5-( $R_9$ O) $_3$ -fenylová skupina, kde každý  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová  
 skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo  
 -C(O)C(O)N(H)Ar $_1$ , kde Ar $_1$  je 4-chlorfenylová skupina;

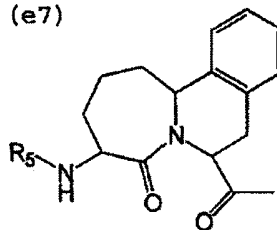
nebo R $_1$  je:

(e4)



nebo

(e7)



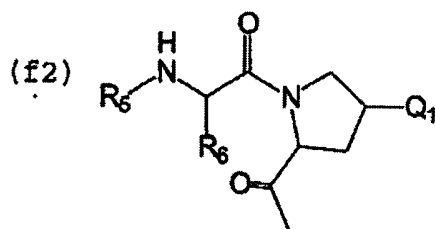
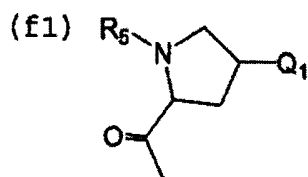
přičemž

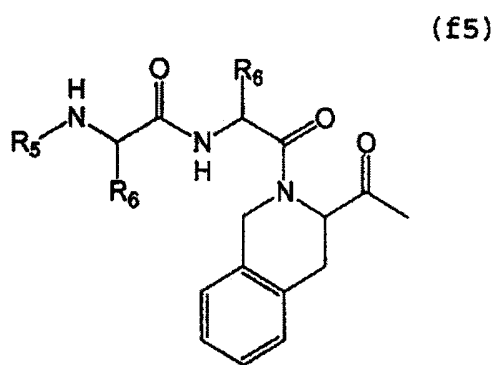
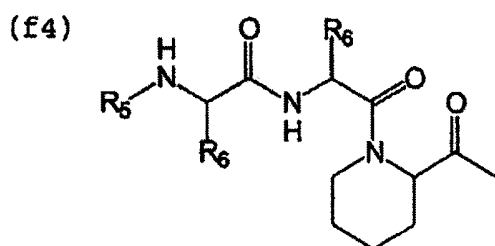
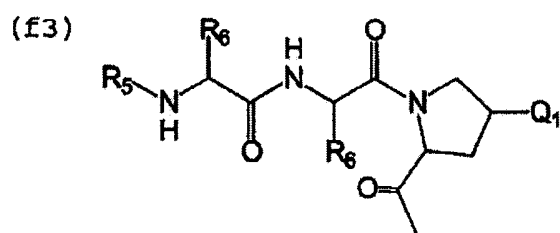
m je 1,

R $_5$  je -C(O)R $_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku, kde alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou, a

R $_3$  je -C(O)H;

nebo R $_1$  je:





přičemž

5 m je 1,

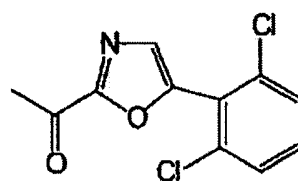
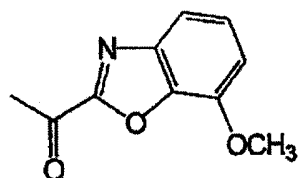
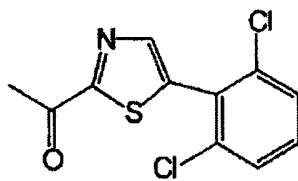
R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

10 R<sub>5</sub> je -COR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

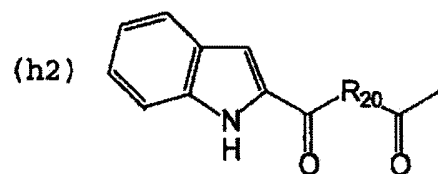
každý R<sub>6</sub> je nezávisle přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná 4-hydroxyfenylovou skupinou,

15 Q<sub>1</sub> je -O-fenylová skupina nebo skupina -OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou, nebo je R<sub>9</sub> alkenylová nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, a

20 R<sub>3</sub> je:  
 -C(O)H,  
 -C(=N-N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>)H,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,



nebo  $R_1$  je:



5

přičemž

$m$  je 1,

10

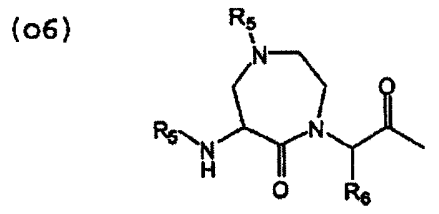
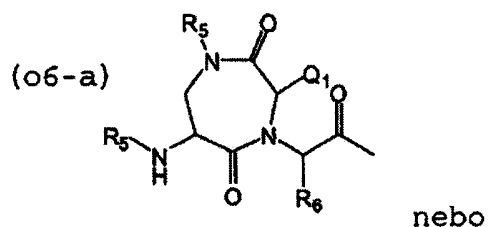
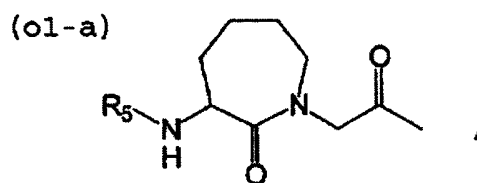
$R$  je atom vodíku

$R_3$  je  $-C(O)H$ , a

15

$R_{20}$  je  ;

nebo  $R_1$  je:



přičemž

5 m je 1,

R je atom vodíku,

R<sub>3</sub> je -C(O)H,

10

Q<sub>1</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,

každý R<sub>5</sub> je nezávisle:

15

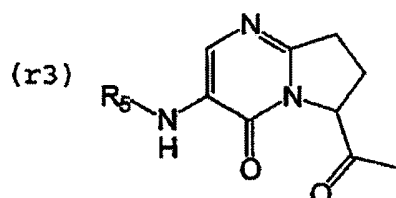
-C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou nebo 4-hydroxyfenylovou skupinou, nebo

-C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou, a

20

R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo R<sub>1</sub> je:



25

přičemž

m je 1,

30

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

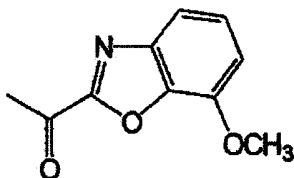
R<sub>3</sub> je:

-C(O)H,

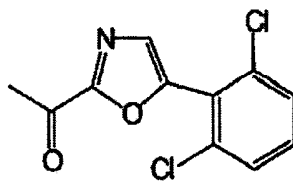


$-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2)\text{H}$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,



, nebo



a

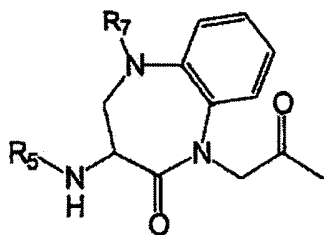
$\text{R}_5$  je:

$-\text{C}(\text{O})\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je fenylová skupina, nebo

$-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ , kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou;

nebo  $\text{R}_1$  je:

(w1)



přičemž

m je 1,

$\text{R}$  je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

$\text{R}_3$  je:

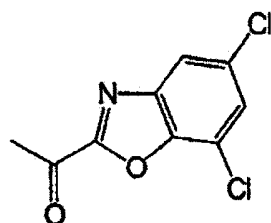
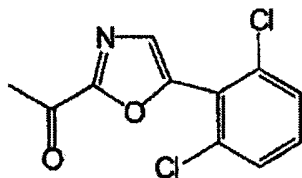
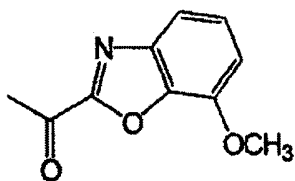
$-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ,

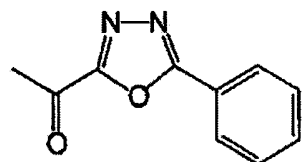
$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,

$-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ar}_1)\text{H}$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,



nebo

R<sub>5</sub> je:

5        -C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, 3,4-dichlorfenylovou skupinou, 3,4-methyldioxyfenylovou skupinou, 2,4-dihydroxy-5-thiazolylovou skupinou, nebo 5-hydantoinylovou skupinou, přičemž alkylová skupina je popřípadě nenasycená,

      -R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou nebo 2-naftylovou skupinou,

10       -C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, 6-hydroxy-2-naftylová skupina, 6-(6-hydroxy-2-naftoyloxy)-2-naftylová skupina, 2-chinolinylová skupina, 4-chinolinylová skupina, 8-chinolinylová skupina, 1-iso-chinolinylová skupina, 2-hydroxy-4-chinolinylová skupina, 4-hydroxy-6-chlor-8-R<sub>9</sub>-3-chinolinylová skupina, 4-R<sub>9</sub>O-2-chinolinylová skupina, 4-hydroxy-7-R<sub>9</sub>O-3-chinolinylová skupina, 3-thienylová skupina, 2,4-dialkyl-5-thiazolylová skupina, 2-alkyl-3-hydroxyfenylová skupina, 4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)fenylová skupina, 3,4-methyldioxyfenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, 2-indolylová skupina, 5-benzimidazolylová skupina, 3,5-dichlor-4-aminofenylová skupina, 3-chlor-4-hydroxyfenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, 3-(R<sub>9</sub>O)-4-hydroxyfenylová skupina, 4-hydroxyfenylová skupina, 4-(R<sub>9</sub>O)-fenylová skupina, 4-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>N-fenylová skupina, 3,5-dichlor-4-hydroxyfenylová skupina, 3,5-dichlor-4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, 3-chlor-4-aminofenylová skupina, 3-chlor-4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)-fenylová skupina, 3,5-dichlor-4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)-fenylová skupina, 2-chlor-3-hydroxy-4-pyridylová skupina, 3,5-dichlorpyridylová skupina, 6-benzothiazolylová skupina, 2-(1,8-naftyridin), 5-(4-chlorfenyl)-4-oxazolylová skupina, 4-cinnolinylová skupina, 3-fenyl-5-alkyl-4-isoxazolylová skupina, 3-chlor-4-alkylsulfonyl-2-thienylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 4-pyridinyl-N-oxid, 3-pyridinyl-N-oxid, 2-hydroxy-6-pyridinylová skupina, 2-R<sub>9</sub>C(O)N(H)-3-thienylová skupina, 2,3-dialkyl-7-indolylová skupina, 2-hydroxy-5-

pyridylová skupina, 2,6-(R<sub>9</sub>O)-5-pyridylová skupina, 2-chlor-6-R<sub>9</sub>O-4-pyridylová skupina, 2-chinoxalinylová skupina, 2-(1,6-naftiridinylová skupina), 3-pyridylová skupina, 2,6-dichlorfenylová skupina, 6-benzotriazolylová skupina, nebo 4-(N-morfolinyl-alkyloxy)fenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> a každá alkylová skupina jsou přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a každá alkoxy skupina je přímá či rozvětvená alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-S(O)<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina,

-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinu,

-C(O)OAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 3-tetrahydrofuran,

-C(O)C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

2,6-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2-thienylová skupina,

3,4-methylenedioxyfenylová skupina,

3-indolylová skupina,

4-(R<sub>9</sub>O)fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2-(R<sub>9</sub>O)fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2,4,6-(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

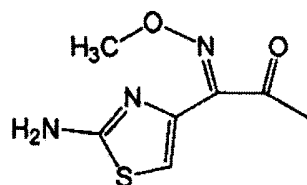
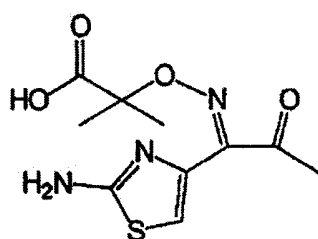
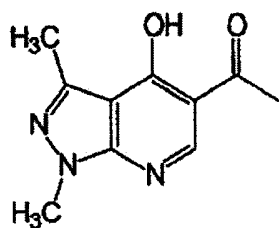
4-chlorfenylová skupina, nebo

2-furanylová skupina,

-C(O)C(O)N(H)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 4-chlorfenylová skupina,

-C(O)-C(H)(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)N(H)C(O)CH<sub>3</sub>,

-C(O)-C(H)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)N(H)C(O)CH<sub>3</sub>,



R<sub>7</sub> je:

–H,

5       –R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,

–C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná:

fenylovou skupinou,

10       –OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4–pyridylovou skupinou,

15       3–R<sub>9</sub>–fenylovou skupinou, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–OC(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–OH,

20       –N(H)C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–N(H)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–OAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina,

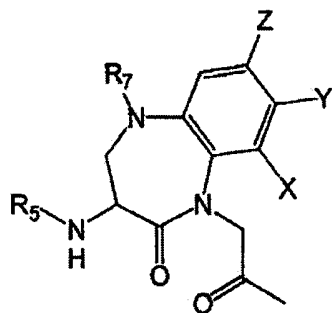
25       3–pyridylovou skupinou,

–SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

N–morfolinylovou skupinou,

- CN,  
 2-amino-4-thiazolylovou skupinou,  
 5-tetrazolylovou skupinou,  
 2-alkyl-R<sub>9</sub>-4-thiazolylovou skupinou,  
 N-piperidinylovou skupinou,  
 N-pyrrolidinylovou skupinou,  
 N-thiamorfolinylovou skupinou,  
 4-R<sub>9</sub>-1-piperazinylovou skupinou,  
 4-hydroxy-N-piperidinylovou skupinou,  
 N-thiamorfolinyl-S,S-dioxidem,  
 -N(R<sub>9</sub>)-O(R<sub>9</sub>),  
 4-fenyl-1-piperazinylovou skupinou,  
 4-oxopiperidinylovou skupinou,  
 1-R<sub>9</sub>-2-merkaptimidazolylovou skupinou,  
 4-R<sub>9</sub>C(O)-1-piperazinylovou skupinou,  
 -S-fenylovou skupinou, nebo  
 dihydroxyskupinou,  
 -C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina nebo 2-R<sub>9</sub>-4-thiazolylová skupina, kde R<sub>9</sub> je  
 přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 -C(O)C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6  
 atomů uhlíku,  
 -C(O)C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku,  
 -C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku,  
 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku,  
 -C(O)N(H)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,  
 -C(O)OAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-tetrahydrofuranylová skupina,  
 -C(O)H, nebo  
 -Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> 5-tetrazolylová skupina;

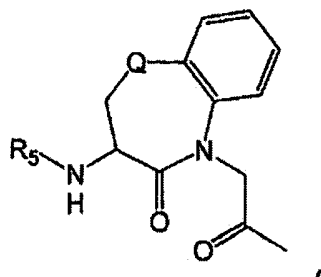
nebo R<sub>1</sub> je:



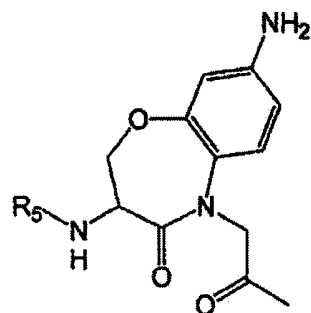
příčemž

m je 1,

- R je atom vodíku,
- 5 X je  $-H$ ,  $-F$  nebo  $-R_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- Y je  $-H$ ,  $-F$ ,  $-N(R_9)_2$ , kde každý  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo  $-CF_3$ ,
- 10 Z je  $-H$ ,  $-R_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OR_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,  $-SO_2R_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  $-OH$  nebo  $NH_2$ ,
- 15  $R_3$  je  $-C(O)H$ ,
- $R_5$  je  $-C(O)Ar_1$ , kde  $Ar_1$  je fenylová skupina, 3,5- $(R_9)_2$ -4-hydroxyfenylová skupina, 1-isochinolinylová skupina nebo 2-indolylová skupina, a
- 20  $R_7$  je  $-C(O)R_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná skupinu  $-OR_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- 25 nebo  $R_1$  je:



- příčemž
- 30 m je 1,
- R je atom vodíku,
- 35  $R_3$  je  $-C(O)H$ ,
- Q je  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ , nebo  $-S(O)_2-$ , a
- 40  $R_5$  je 1-isochinolinylová skupina, 3-indolylová skupina, nebo 3,5- $(R_9)_2$ -4-hydroxyfenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- nebo  $R_1$  je:



přičemž

5 m je 1,

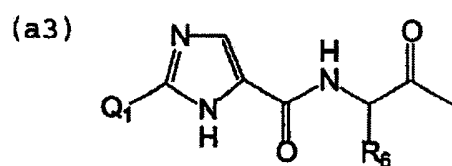
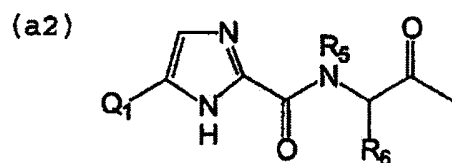
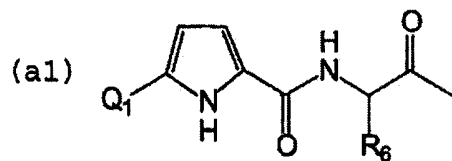
R je atom vodíku,

10 R<sub>3</sub> je -C(O)H, a

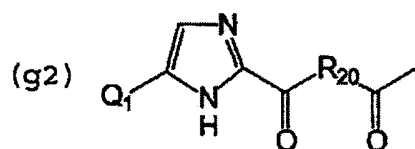
R<sub>5</sub> je 1-isochinolinyllová skupina.

Výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých R<sub>1</sub> představuje skupinu obecného vzorce

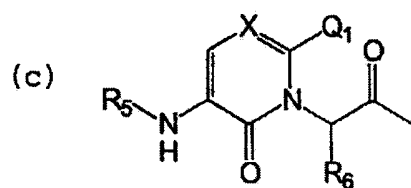
15



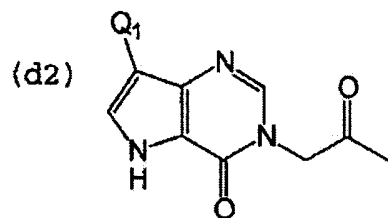
nebo



20 Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých R<sub>1</sub> představuje skupinu obecného vzorce (c)



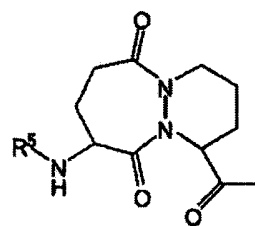
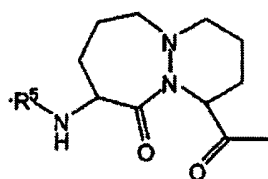
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce (d2)



Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce

(e1)

(e2)

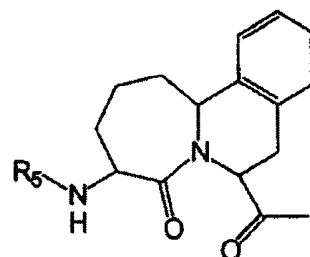
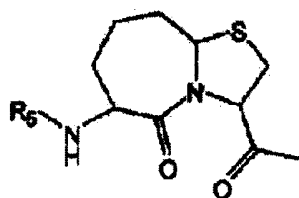


nebo

Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce

(e4)

(e7)

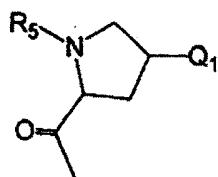


nebo

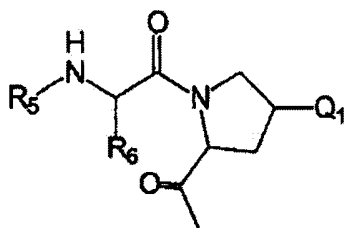
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce



(f1)

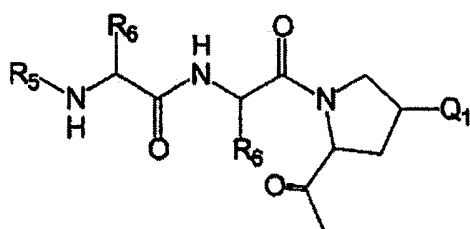


(f2)



, nebo

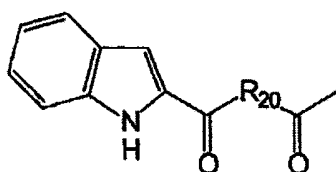
(f3)



Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce (h2)

5

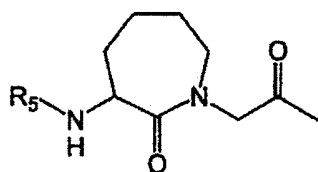
(h2)



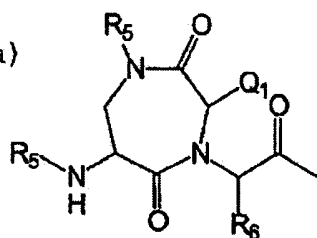
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce

10

(o1-a)

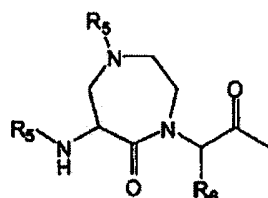


(o6-a)



nebo

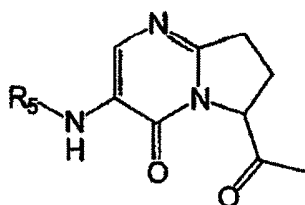
(o6)



Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce (r3)

5

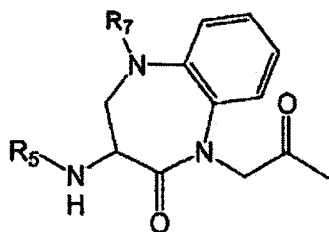
(r3)



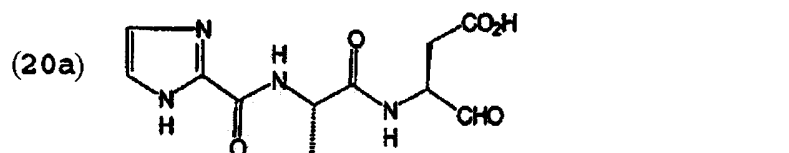
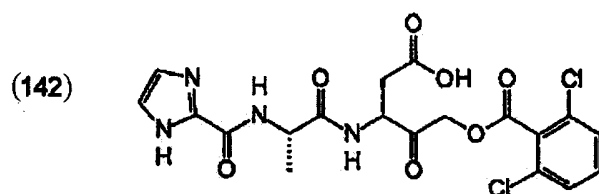
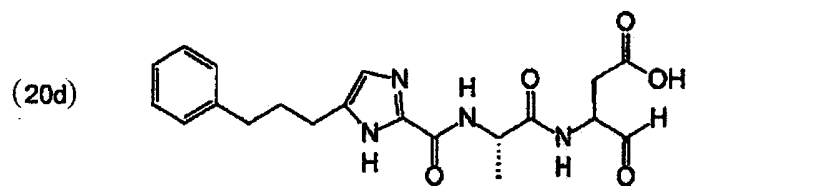
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny, ve kterých  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce (w1)

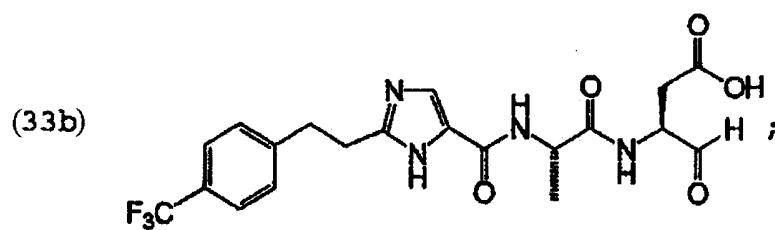
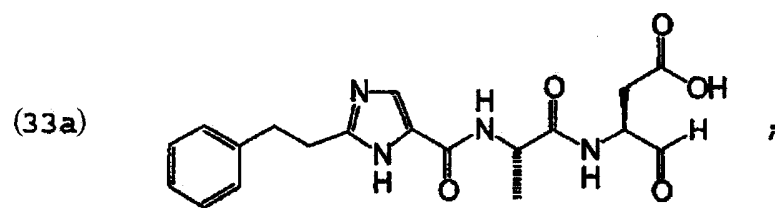
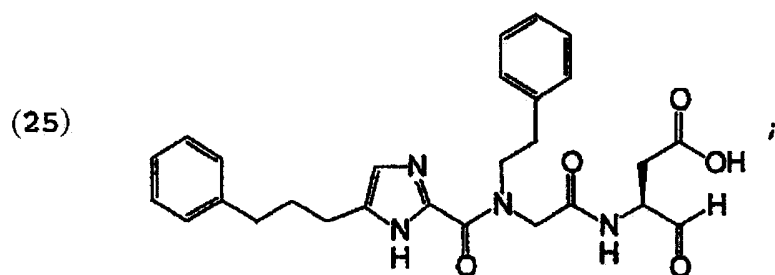
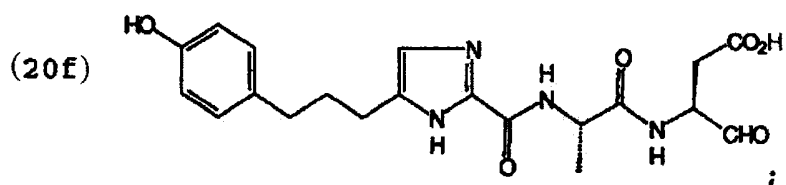
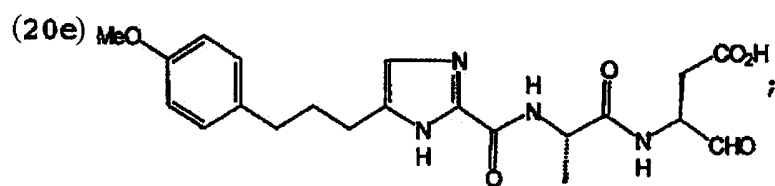
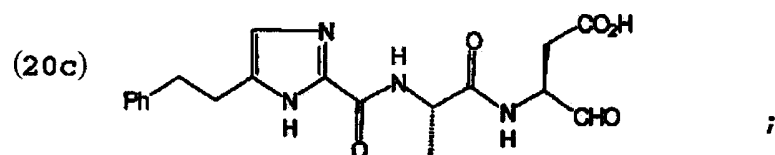
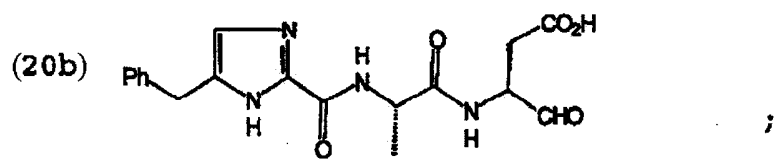
10

(w1)

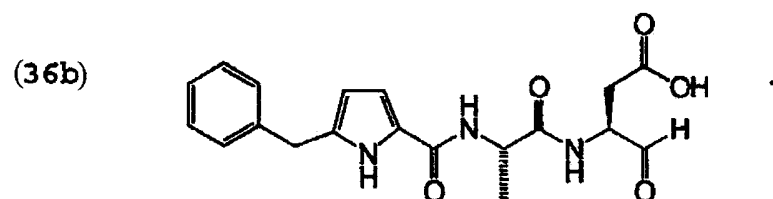
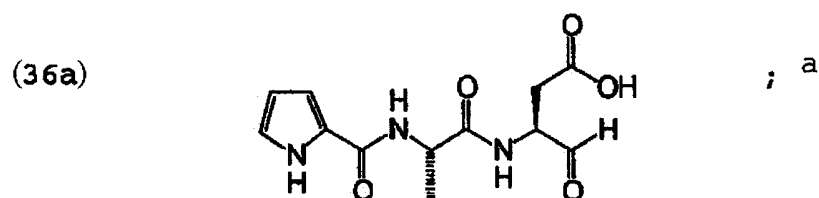
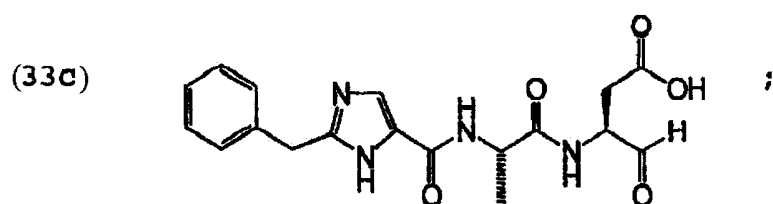


Výhodnějšími sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

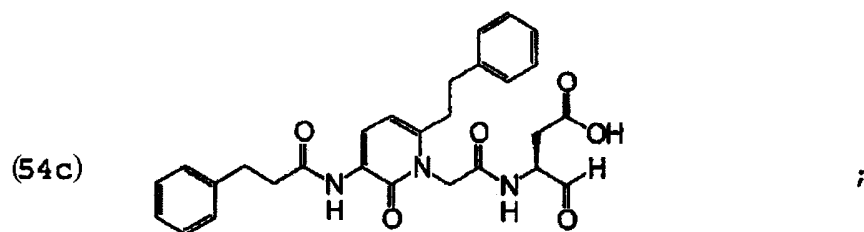
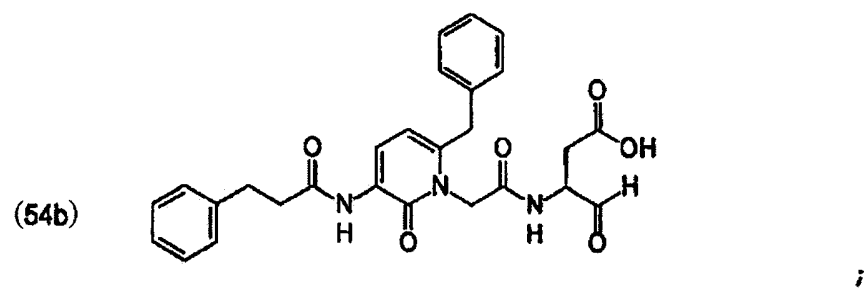
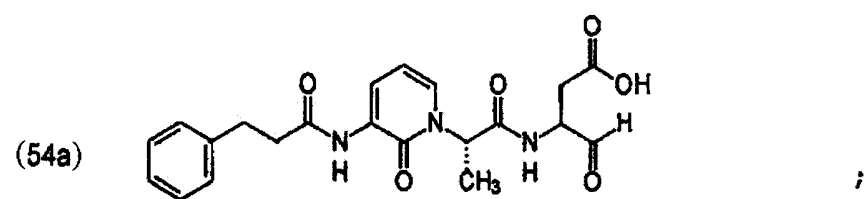


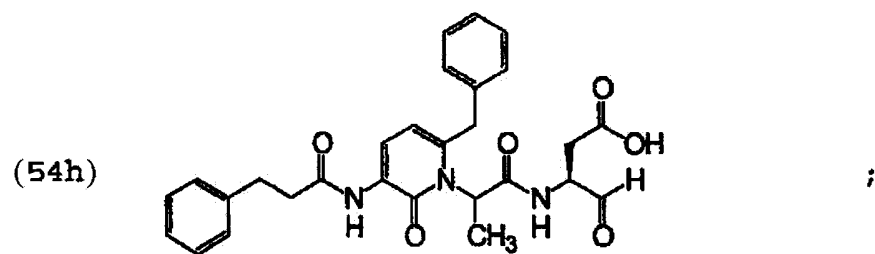
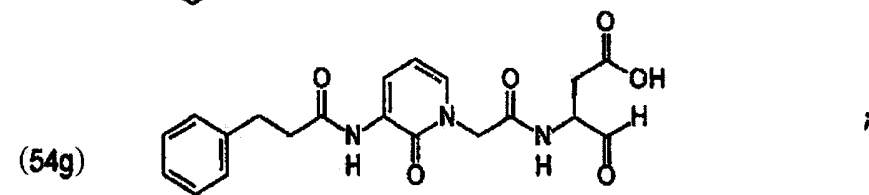
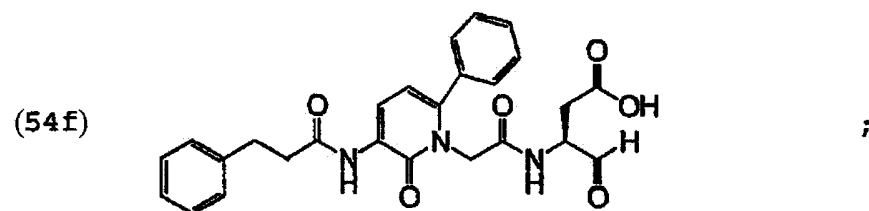
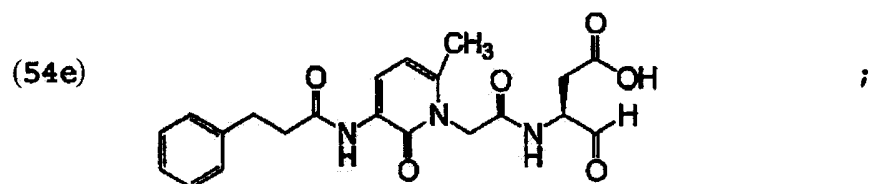
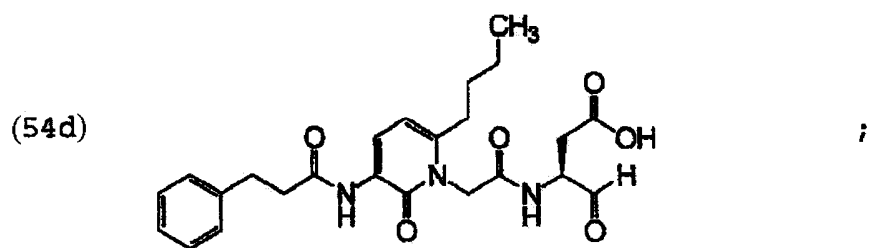


Me = methylová skupina, Ph = fenylová skupina,

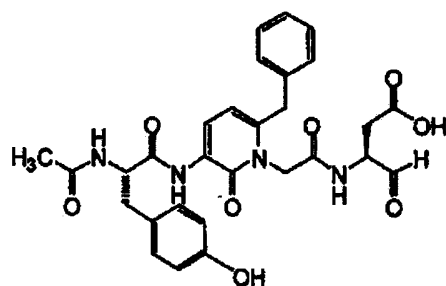


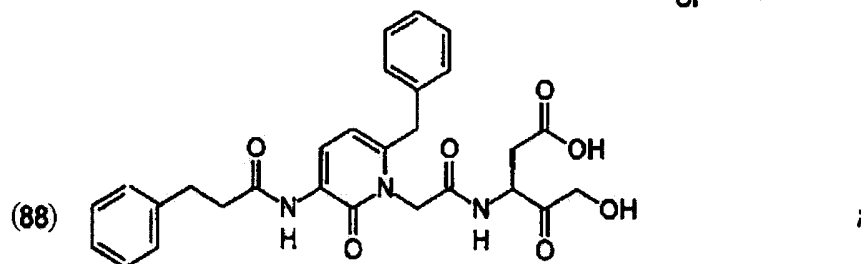
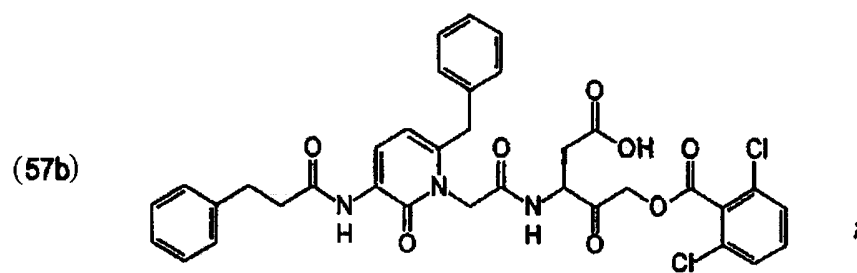
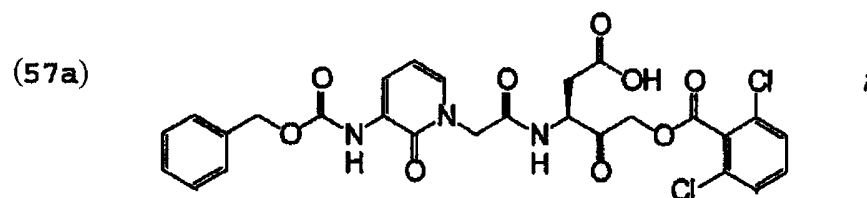
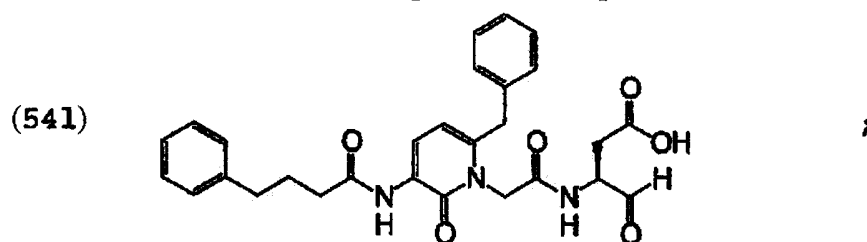
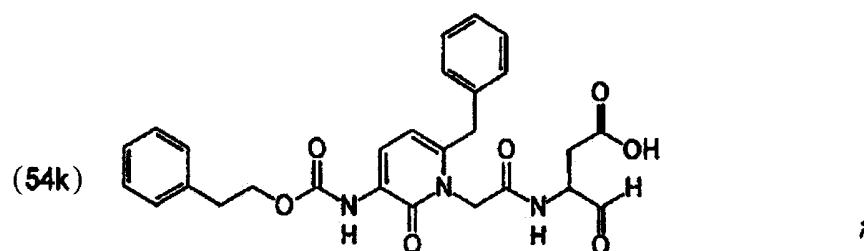
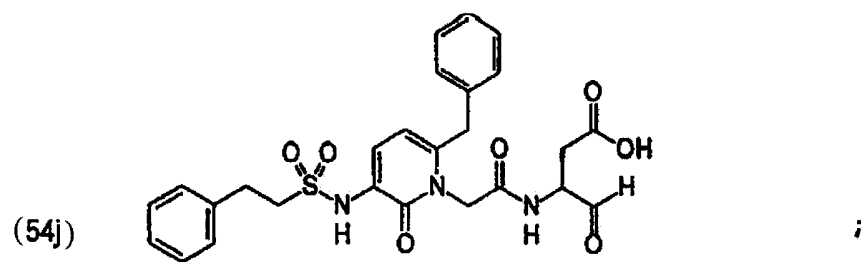
5 Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

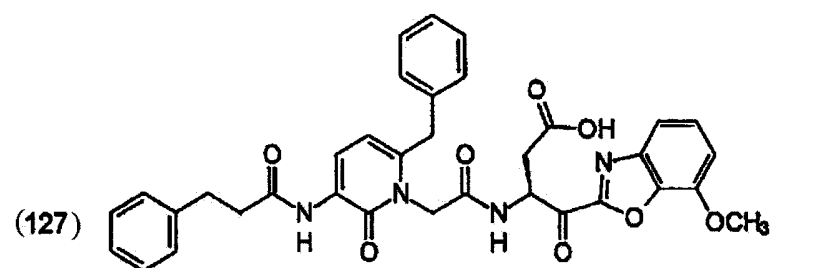
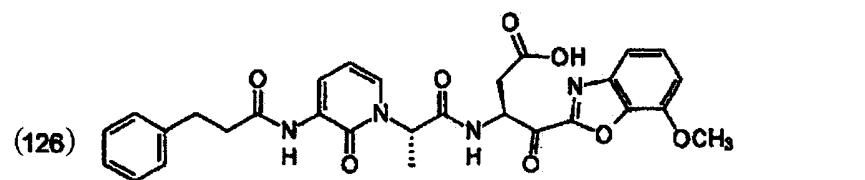
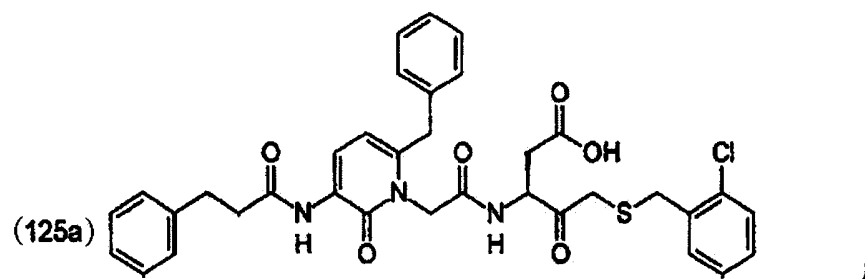
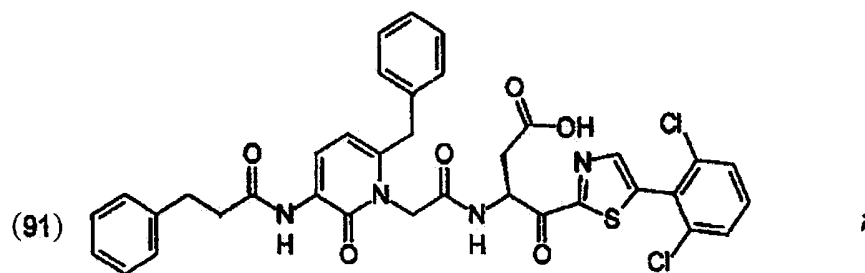
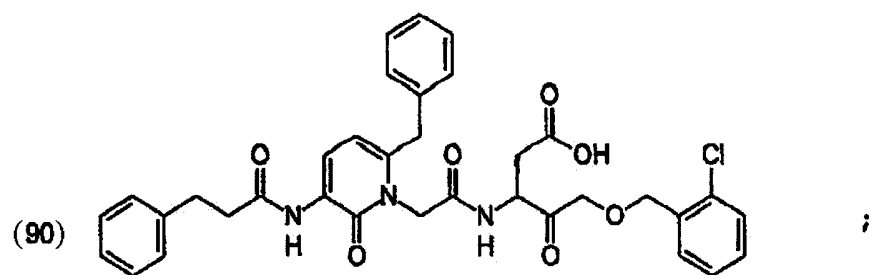




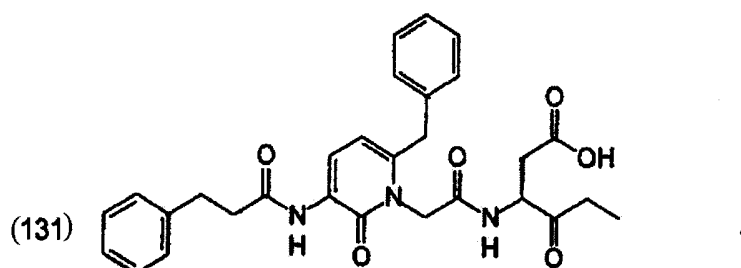
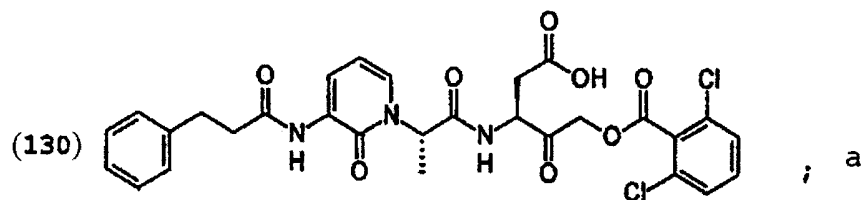
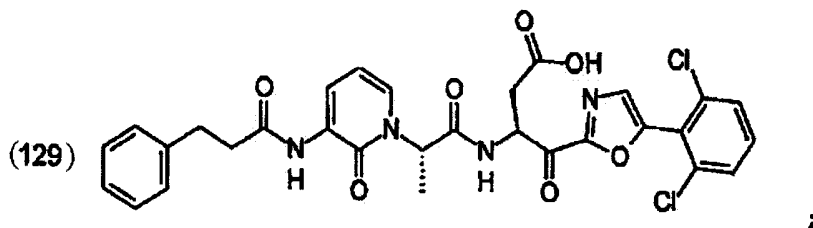
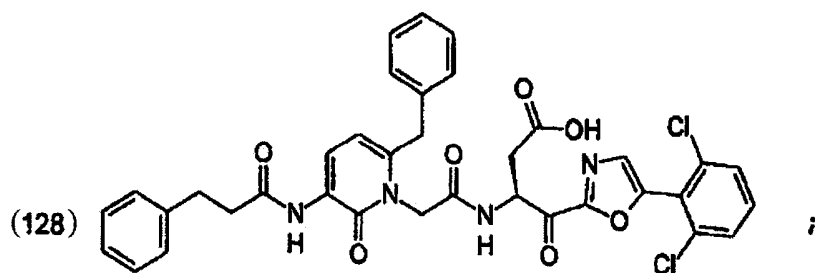
(54i)





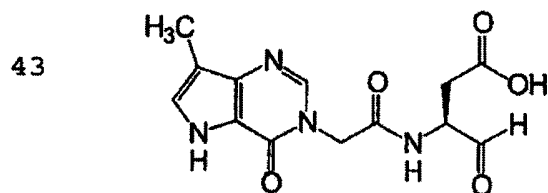






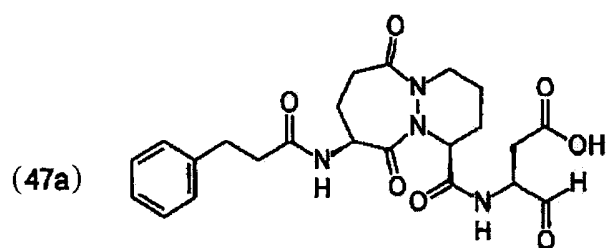
Další výhodnou sloučeninou je v rámci provedení A sloučenina vzorce 43

5

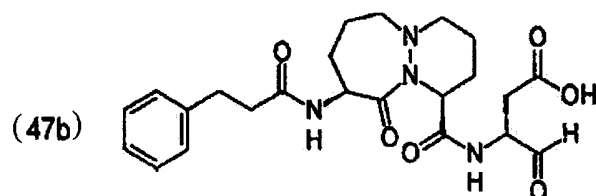


Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

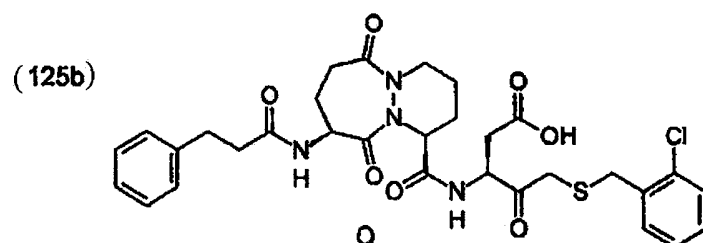
10



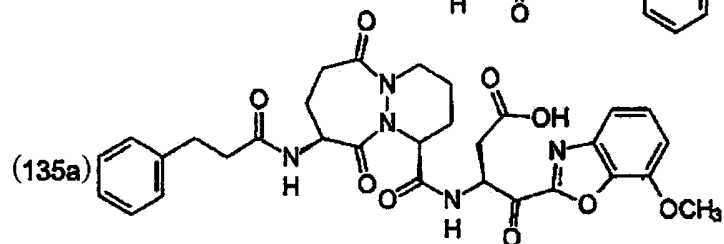
;



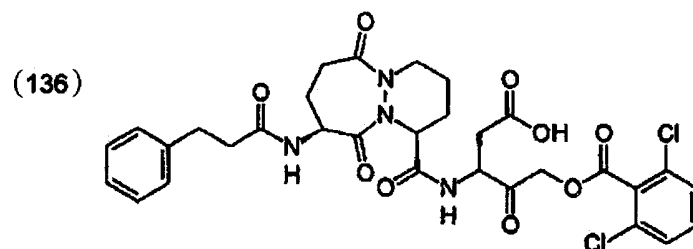
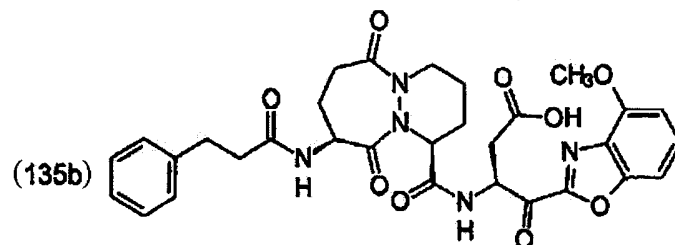
;



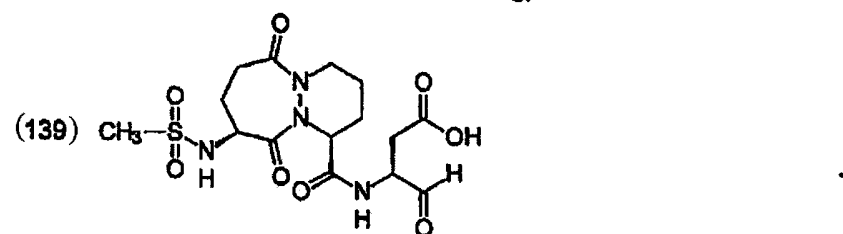
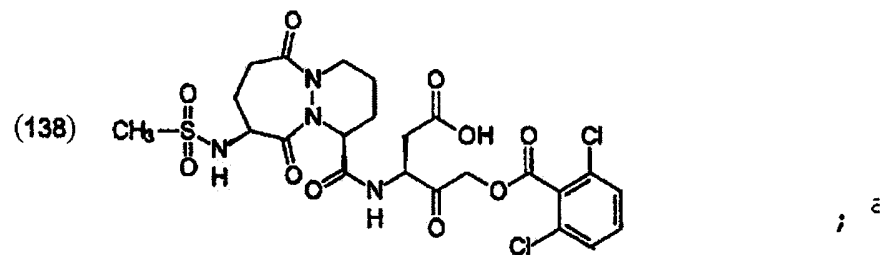
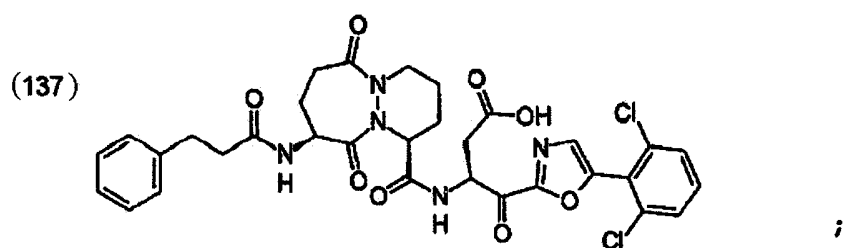
;



;

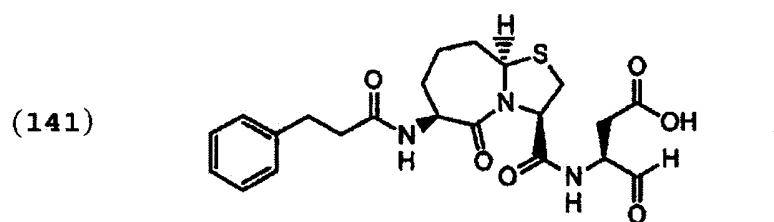
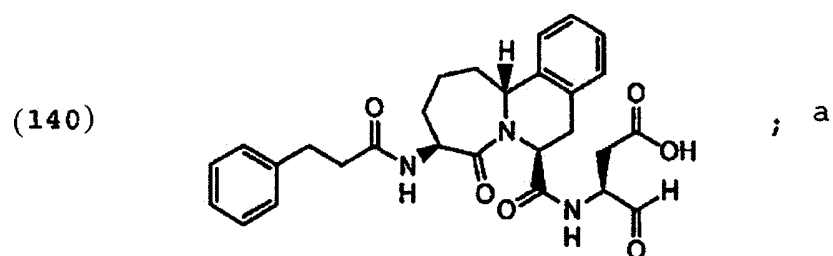


;

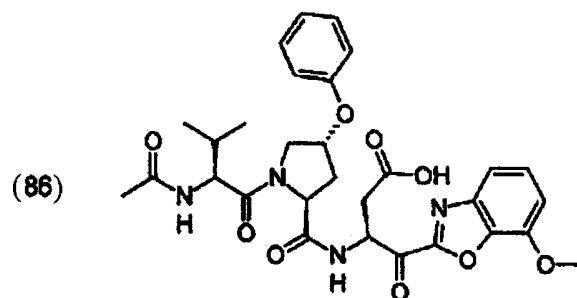


Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

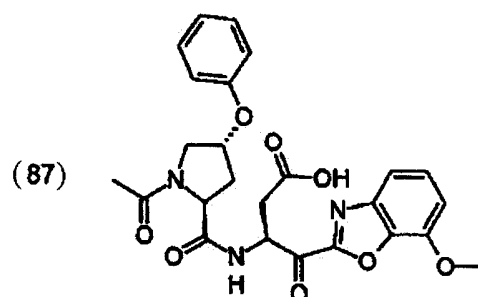
5



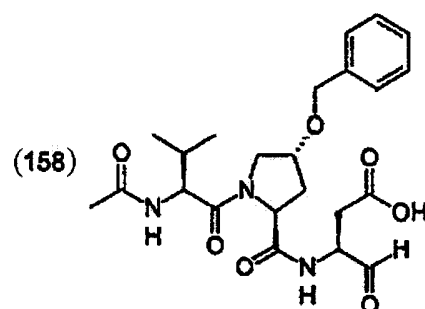
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:



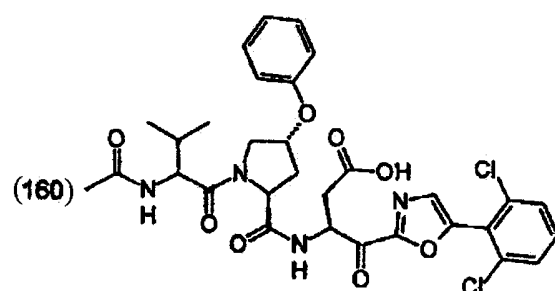
;



;

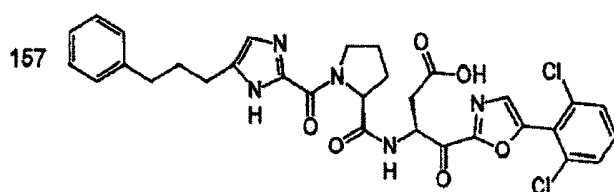
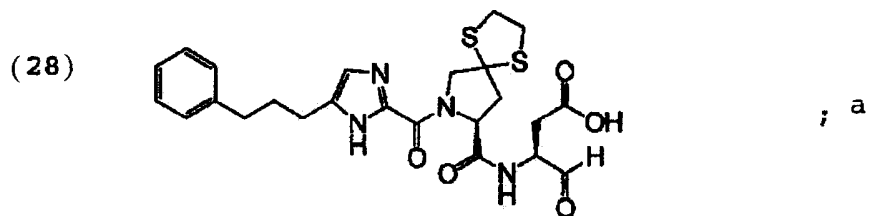
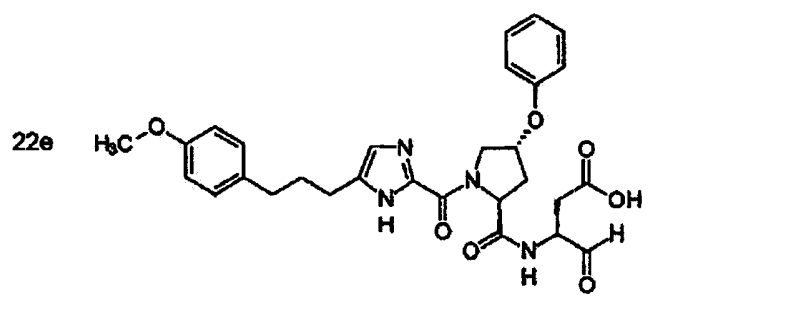
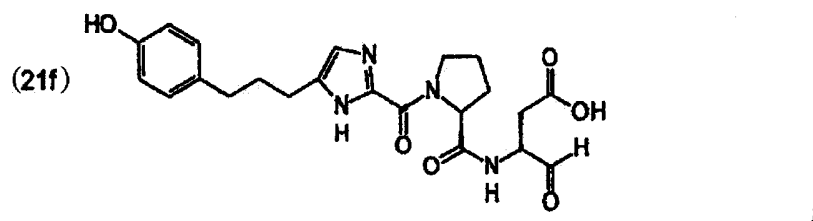
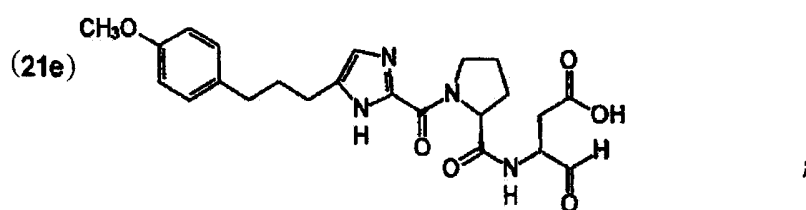
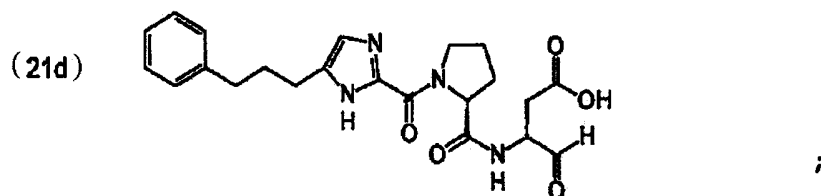
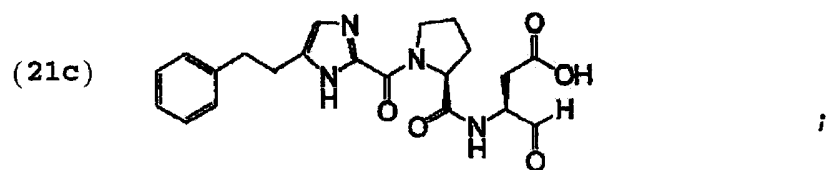


;

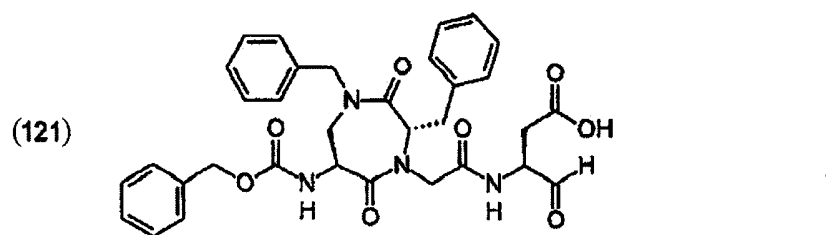
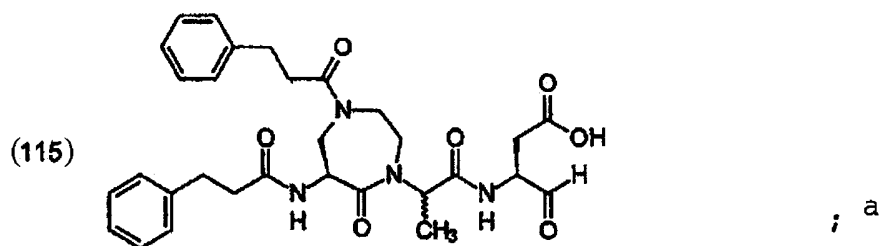
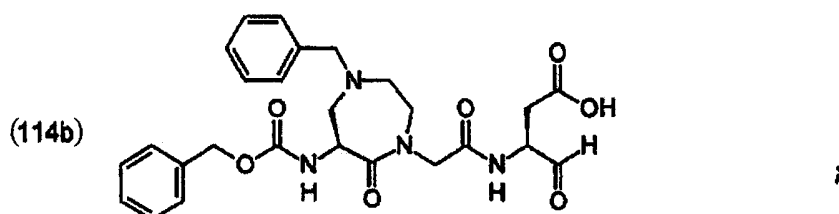
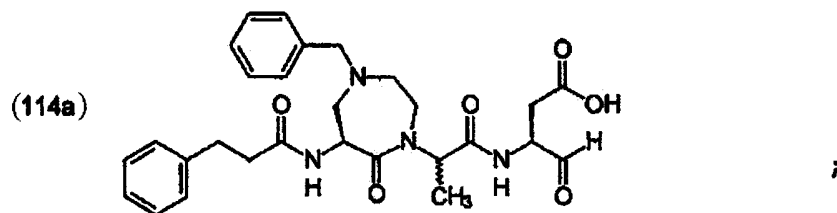
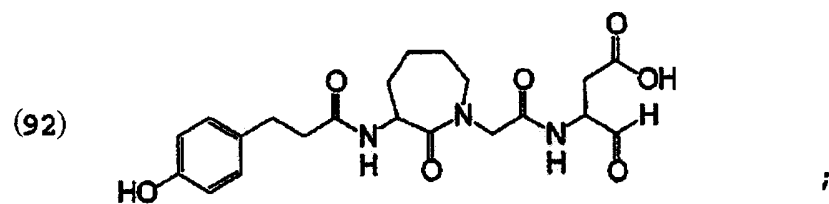


.

Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

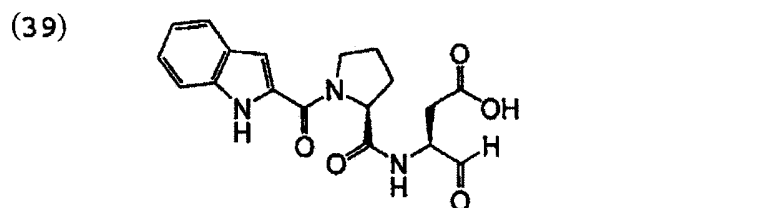


Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:



5

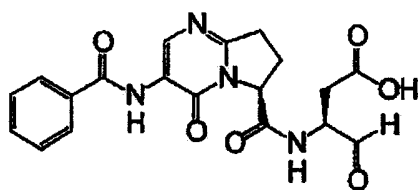
Další výhodnou sloučeninou je v rámci provedení A sloučenina vzorce 43



10

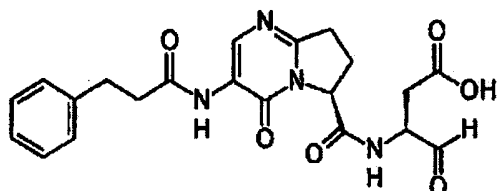
Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

(7)



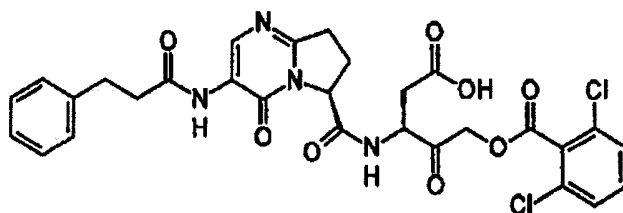
;

(98)



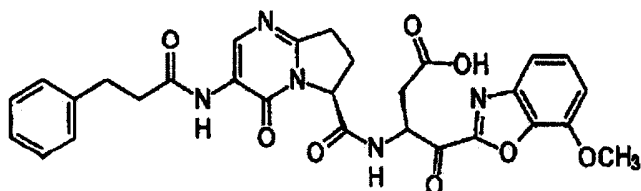
;

(102a)



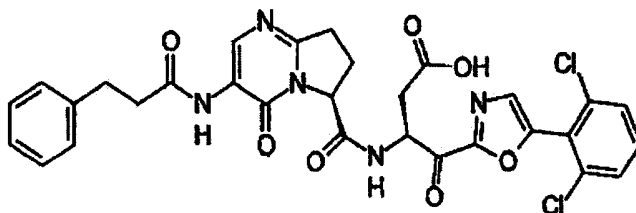
;

(102b)



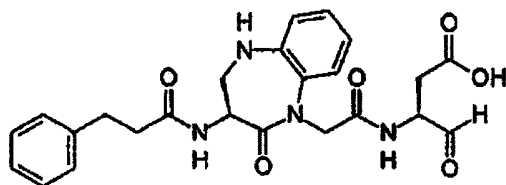
; a

(102c)



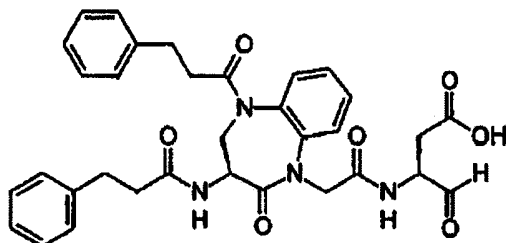
5 Další výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

(106a)



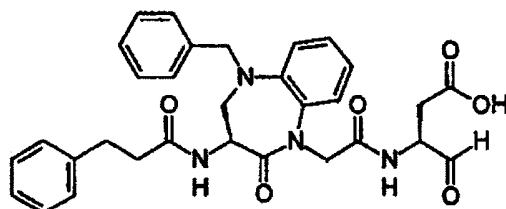
;

(106b)



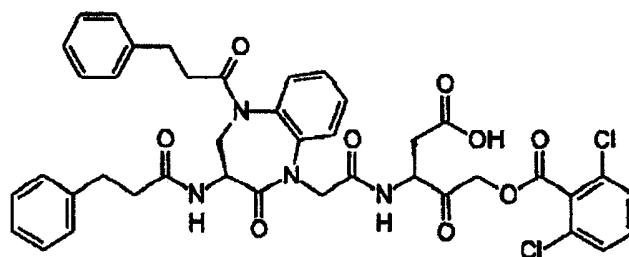
;

(106c)



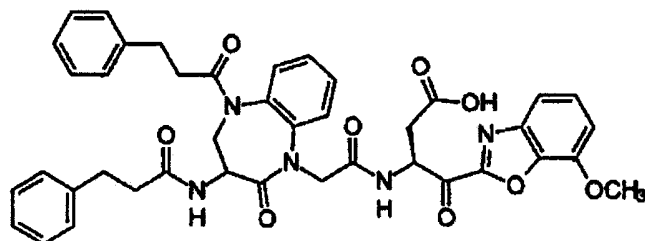
;

(108a)



;

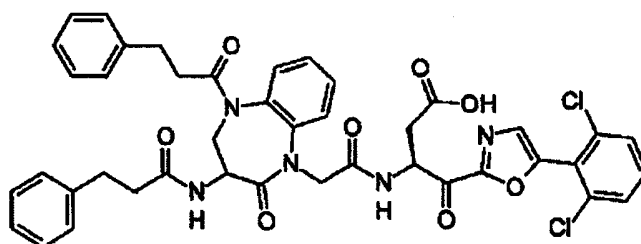
(108b)



;

a

(108c)

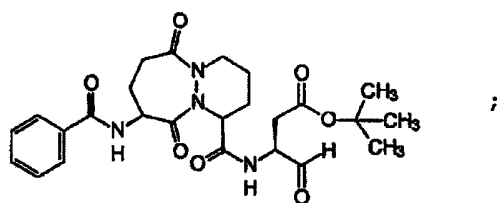


.

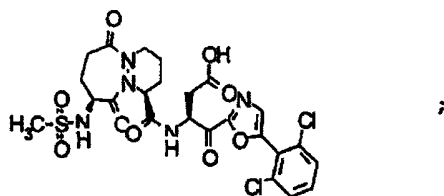
5 Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:



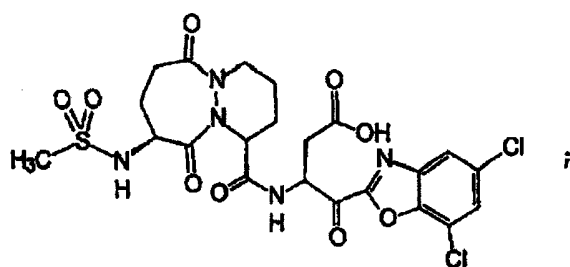
(302)



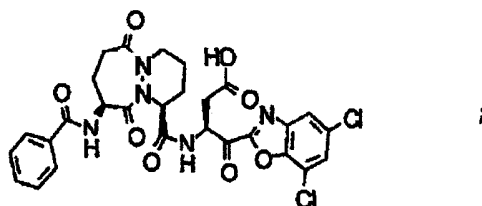
(220b)



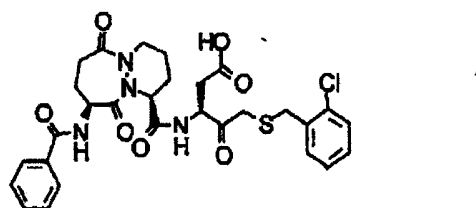
(223b)



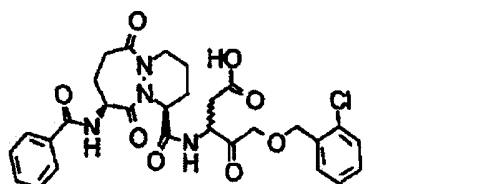
(223e)



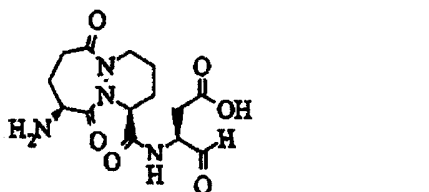
(226e)



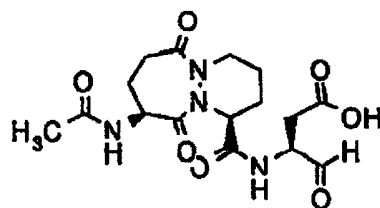
(227e)



(429)

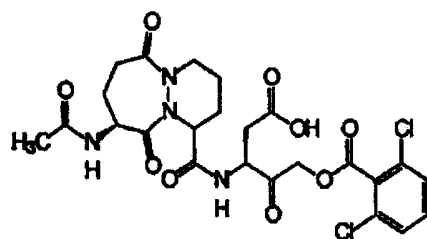


(214c)



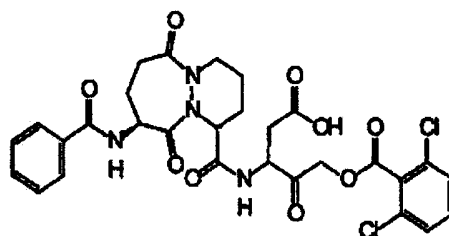
;

(217c)



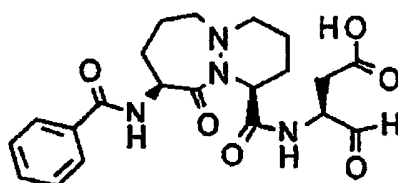
;

(217e)



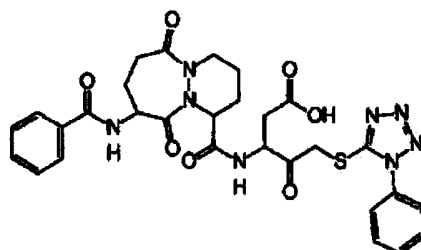
;

(246)



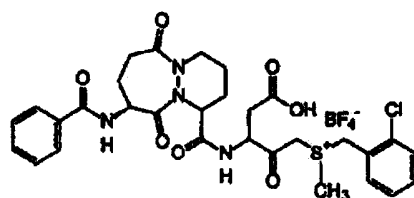
;

(280)



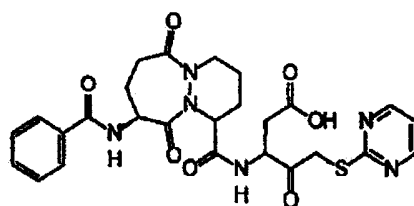
;

(281)



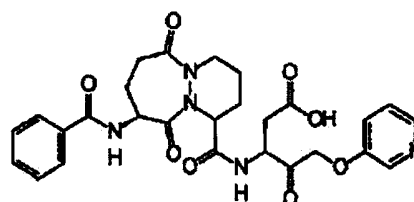
;

(282)



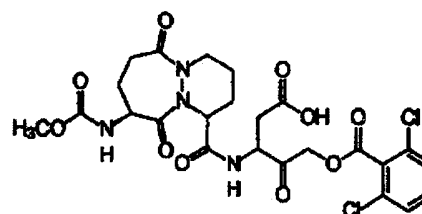
;

(283)



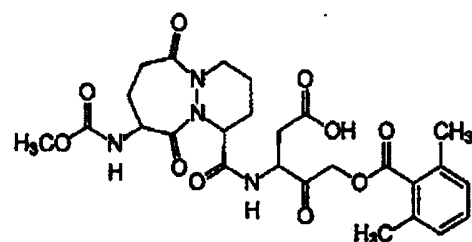
;

(284)



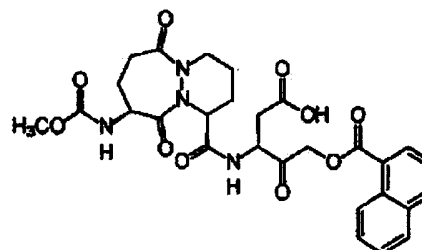
;

(285)



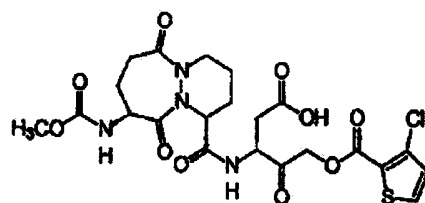
;

(286)



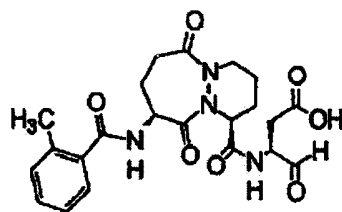
;

(287)



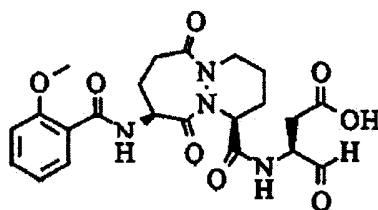
;

(404)



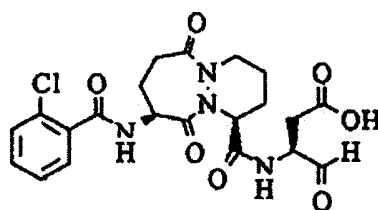
;

(405)



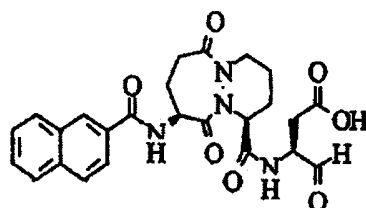
;

(406)



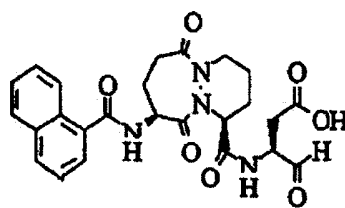
;

(407)



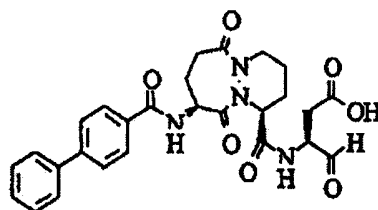
;

(408)



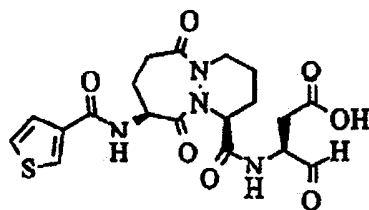
;

(409)



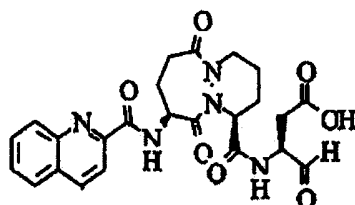
;

(410)



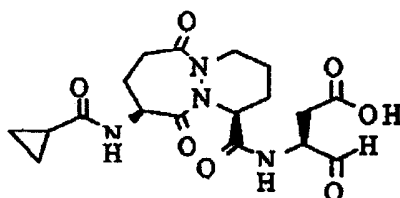
;

(411)



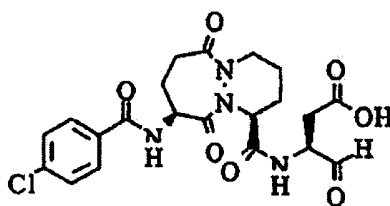
;

(413)



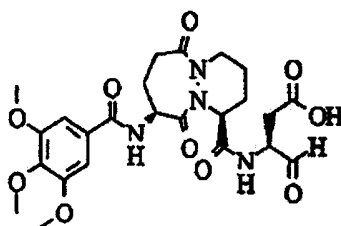
;

(416)



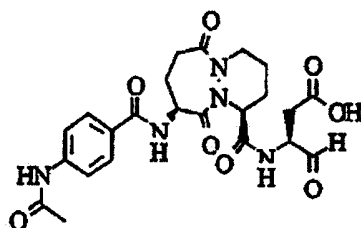
;

(417)



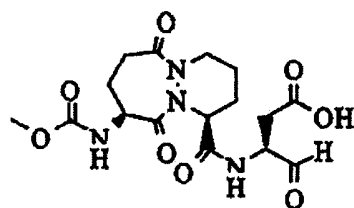
;

(418)



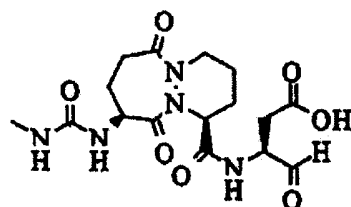
;

(419)



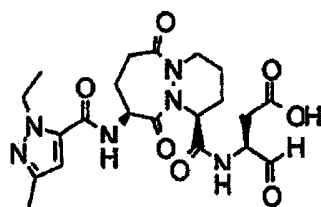
;

(420)



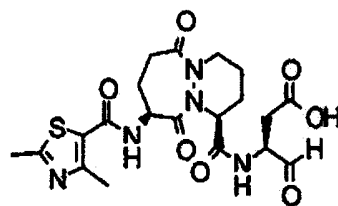
;

(422)



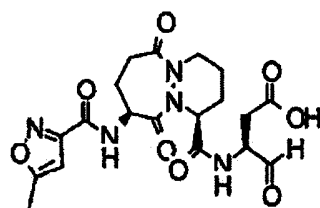
;

(423)



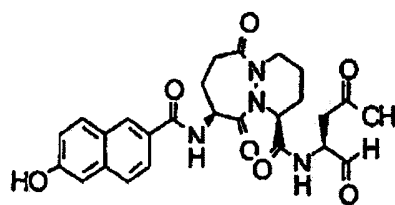
;

(424)



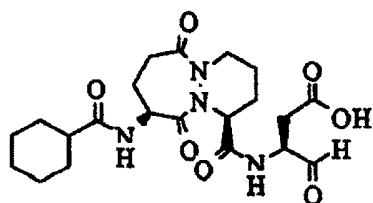
;

(425)



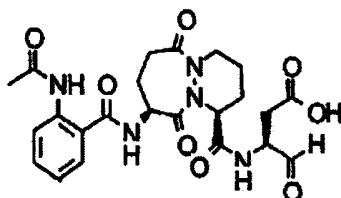
;

(426)



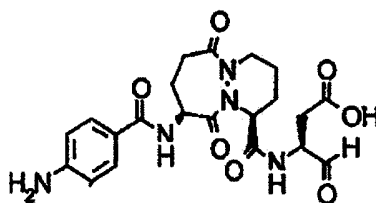
;

(430)



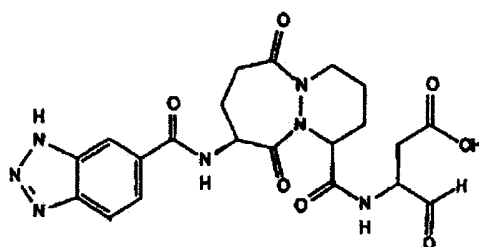
;

(431)



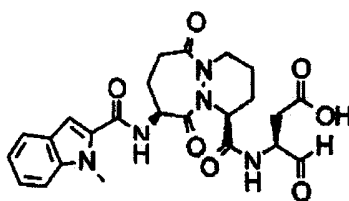
;

(432)



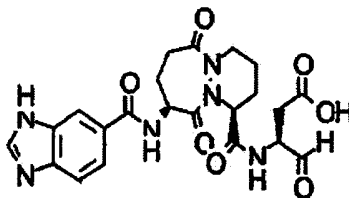
;

(433)



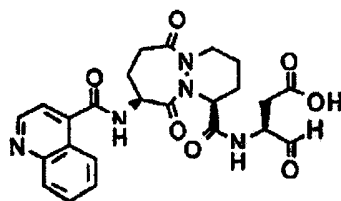
;

(434)



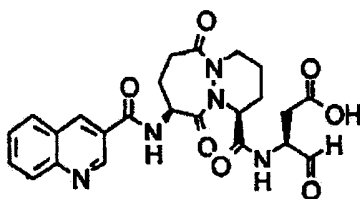
;

(435)



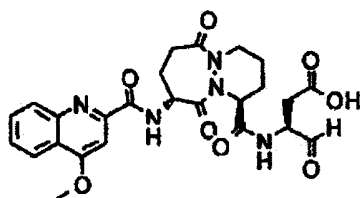
;

(436)



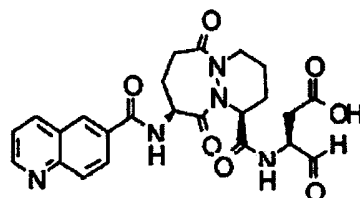
;

(437)



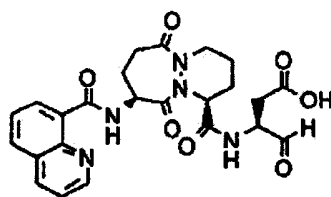
;

(438)



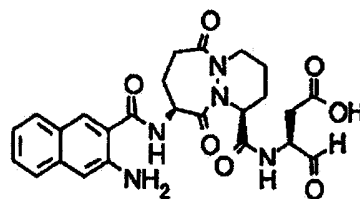
;

(439)



;

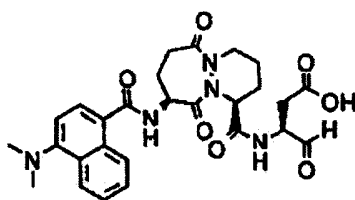
(440)



;

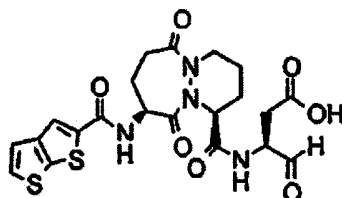


(441)



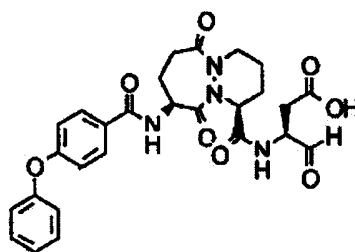
;

(442)



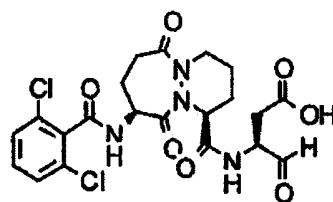
;

(443)



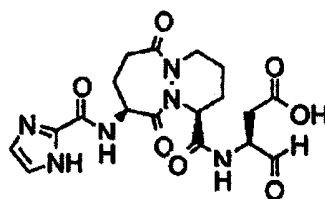
;

(444)



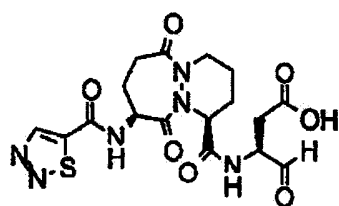
;

(445)



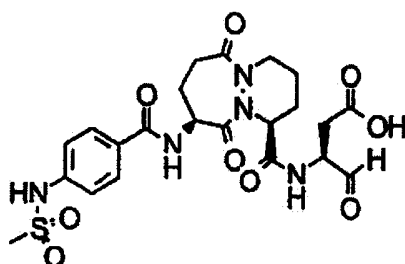
;

(446)



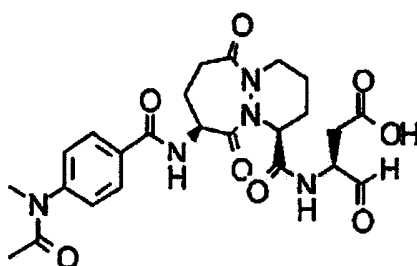
;

(447)



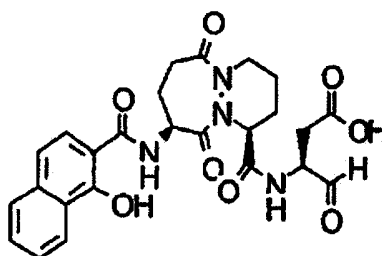
;

(448)



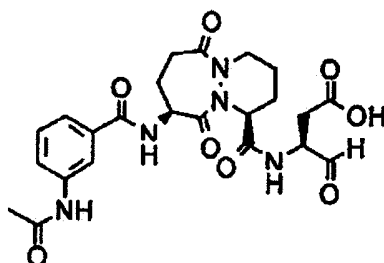
;

(449)



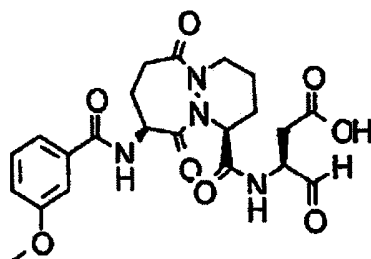
;

(450)



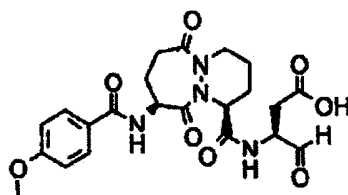
;

(451)



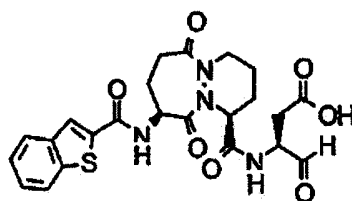
;

(452)



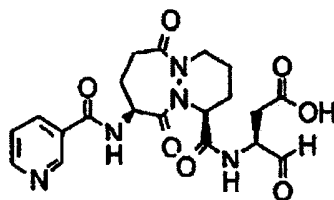
**i**

(453)



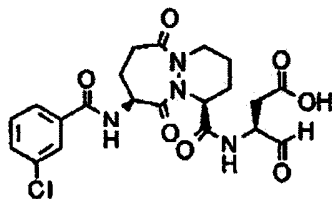
**i**

(454)



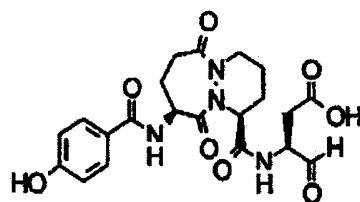
**i**

(455)

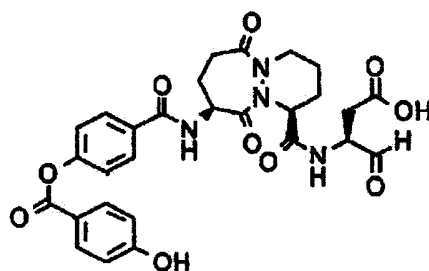


**i**

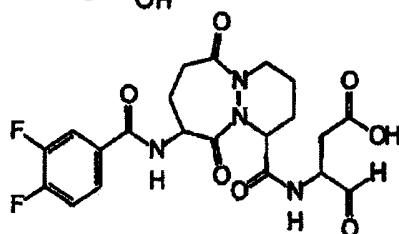
(456)



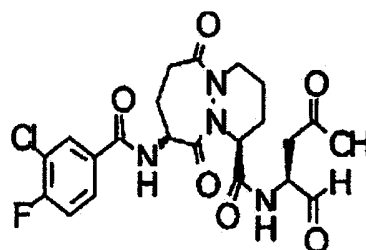
(457)



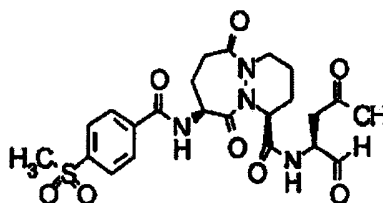
(458)



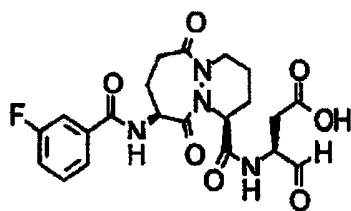
(459)



(460)

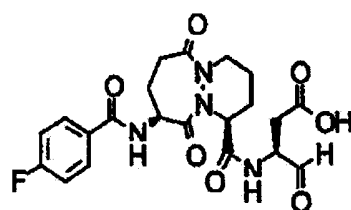


(462)



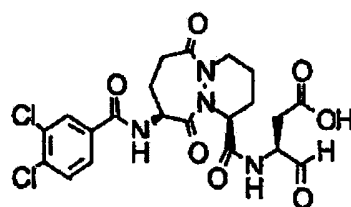
;

(463)



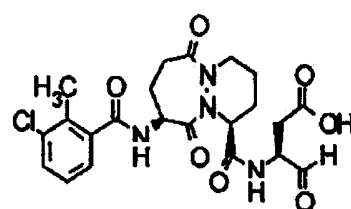
;

(464)



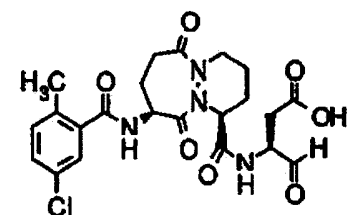
;

(465)



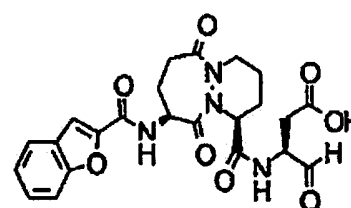
;

(466)



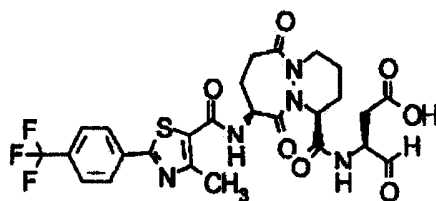
;

(467)



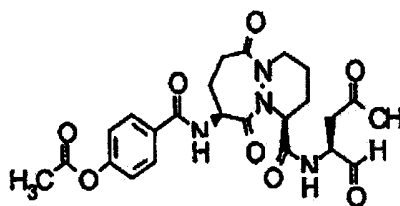
;

(468)



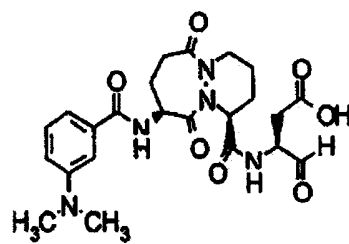
;

(469)



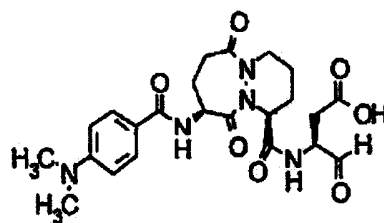
;

(470)



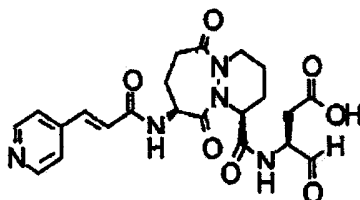
;

(471)



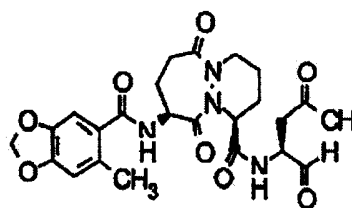
;

(472)



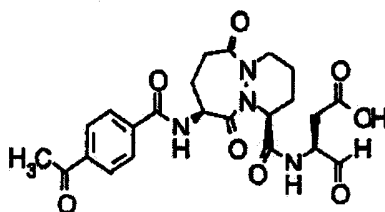
;

(473)



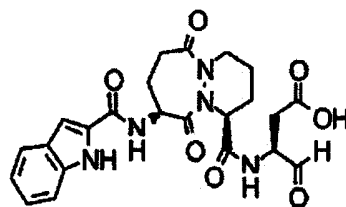
;

(474)



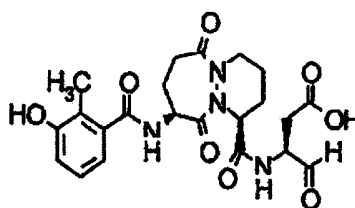
;

(475)



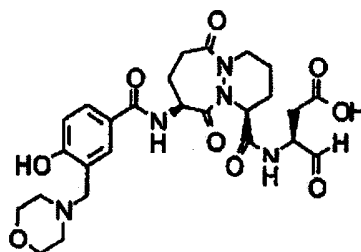
;

(476)



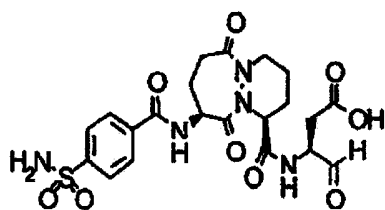
;

(477)



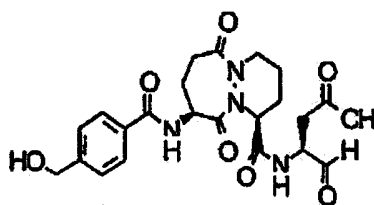
;

(478)



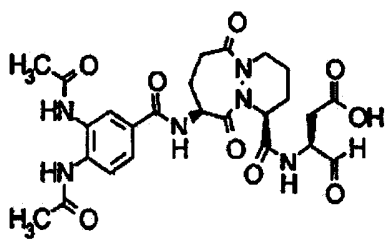
;

(479)



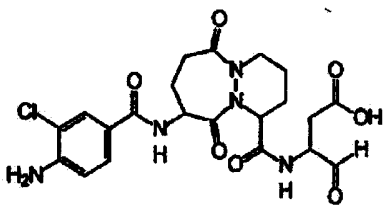
;

(480)



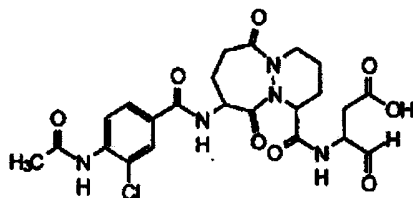
;

(481)



;

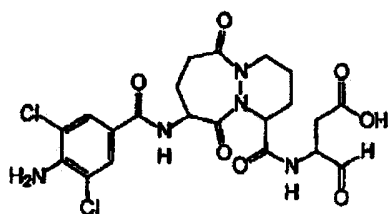
(481s)



;

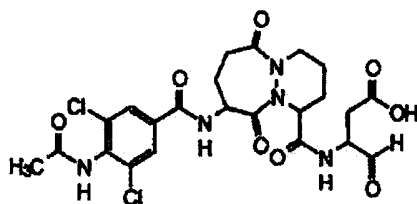


(482)



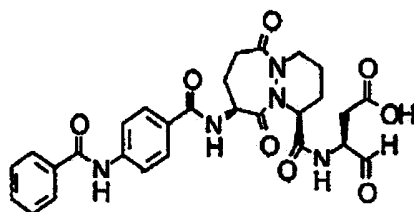
;

(482s)



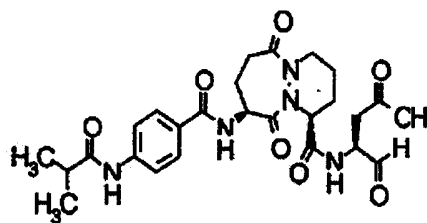
;

(483)



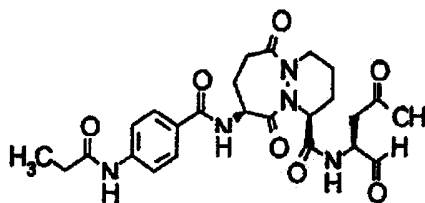
;

(484)



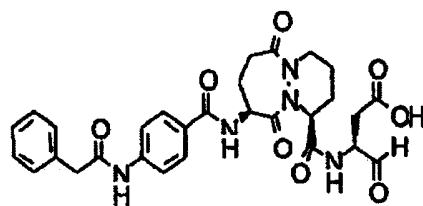
;

(485)



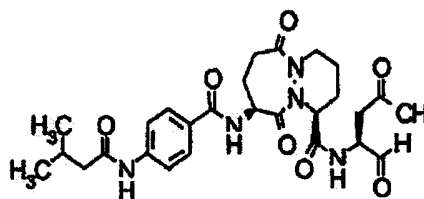
;

(486)



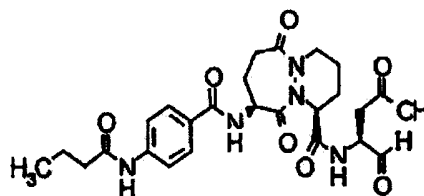
;

(487)



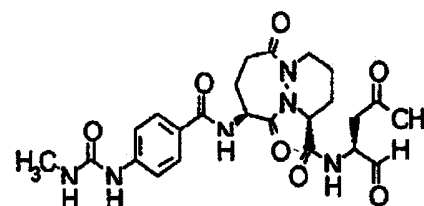
;

(488)



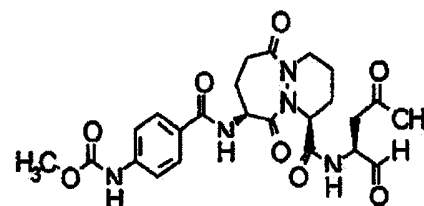
;

(489)



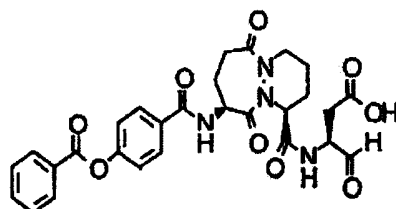
;

(490)



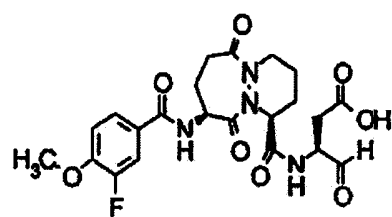
;

(491)



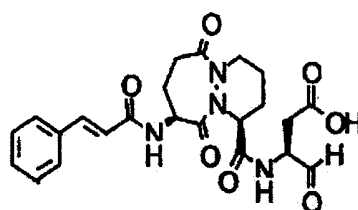
;

(493)



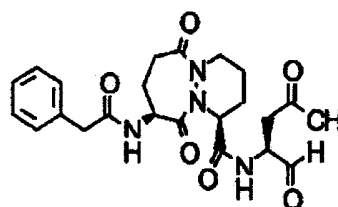
;

(494)



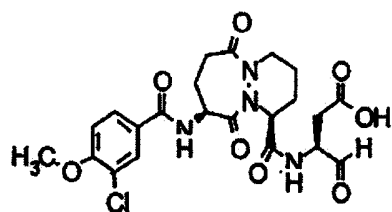
;

(495)



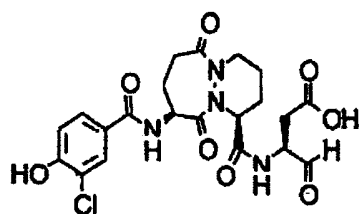
;

(497)



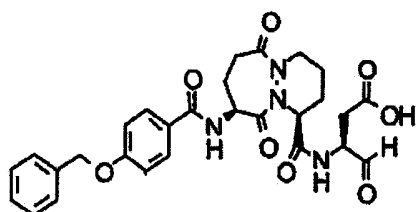
;

(498)



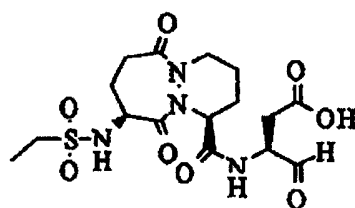
;

(499)



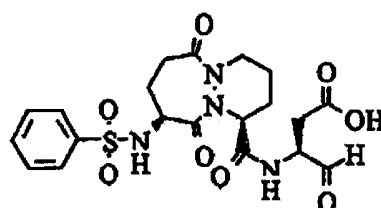
;

(421)



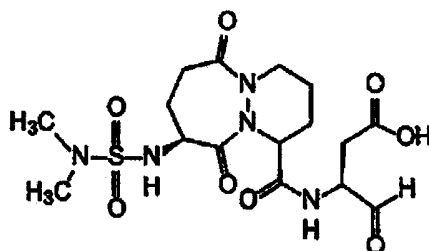
;

(427)



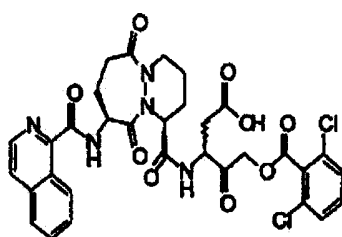
;

(428)



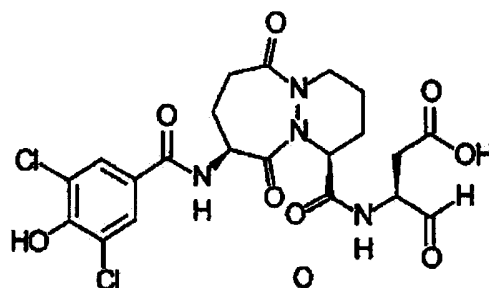
;

(4051)



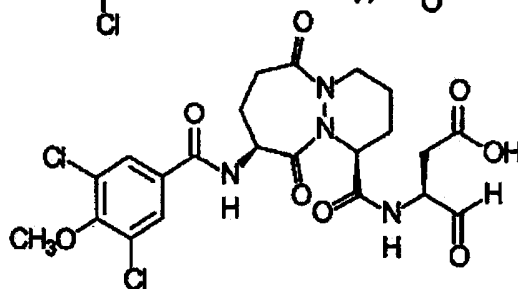
;

(214k)



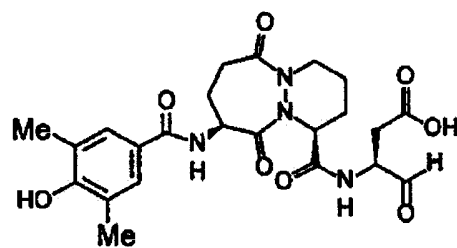
;

(214m)



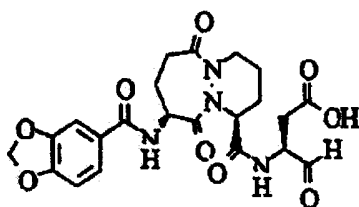
;

(214w)



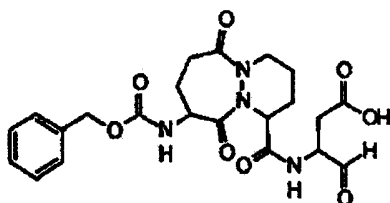
;

(415)



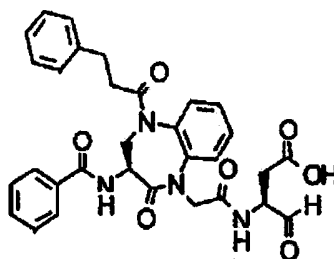
;

(5002)



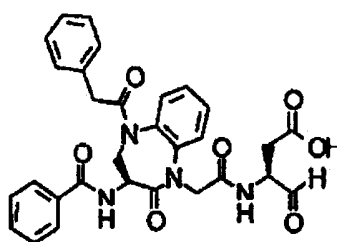
;

(605a)



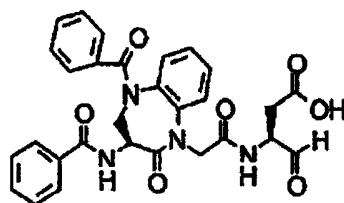
;

(605b)



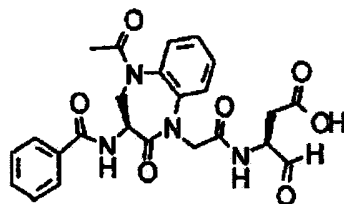
;

(605c)



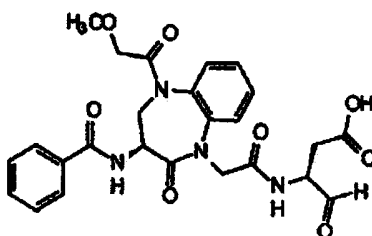
;

(605d)



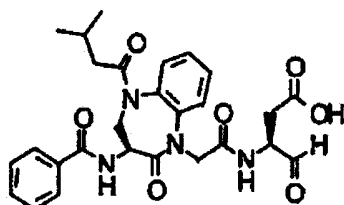
;

(605e)



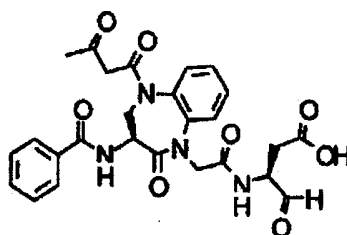
;

(605f)



;

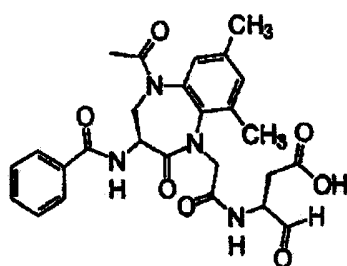
(605g)



;

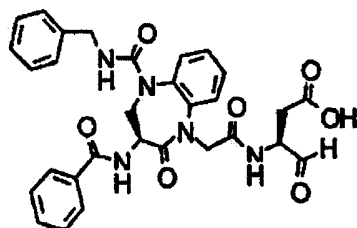


(605o)



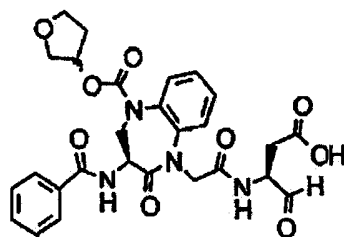
;

(605p)



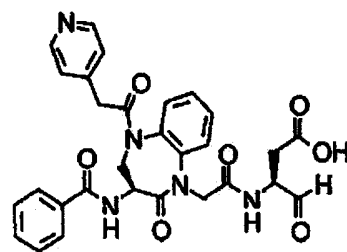
;

(605q)



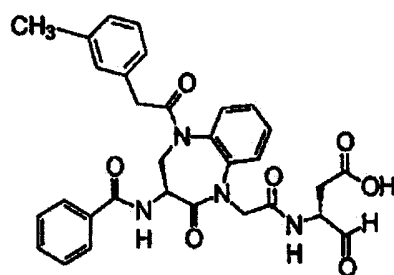
;

(605s)



;

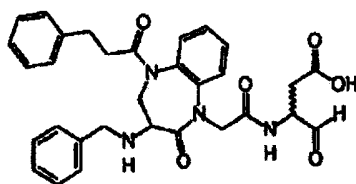
(605t)



;

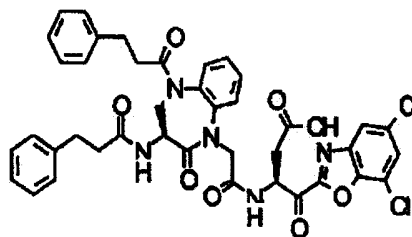


(605v)



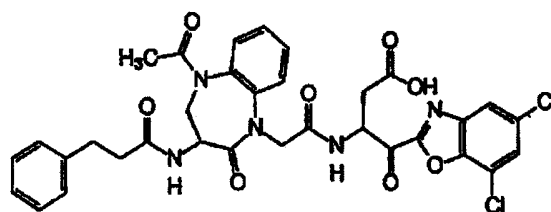
;

(609a)



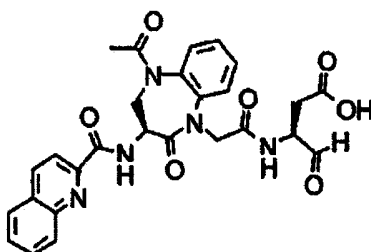
;

(609b)



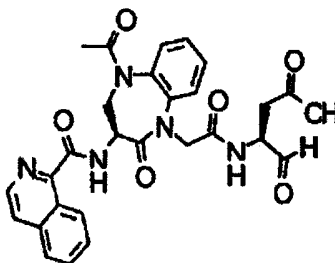
;

( 619 )



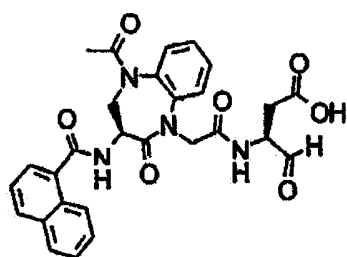
;

( 620 )

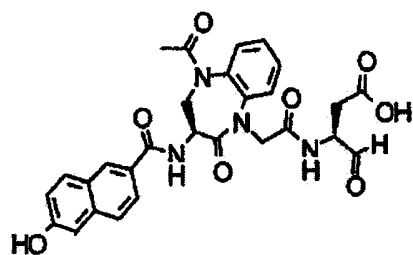


;

( 621 )

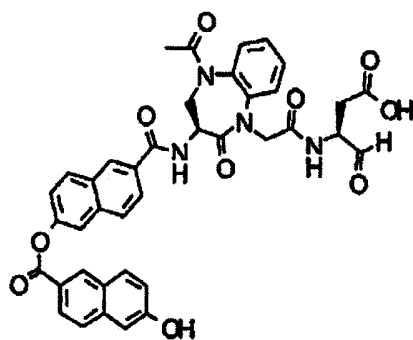
*i*

( 622 )



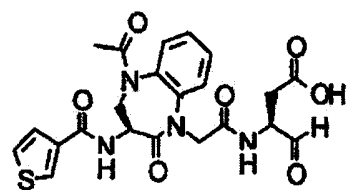
;

( 623 )



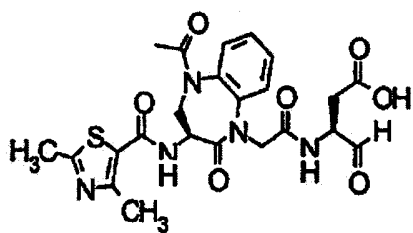
**i**

( 624 )

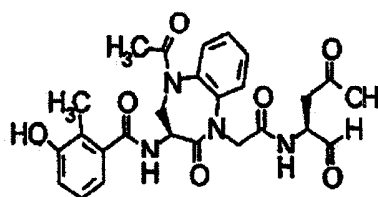


i

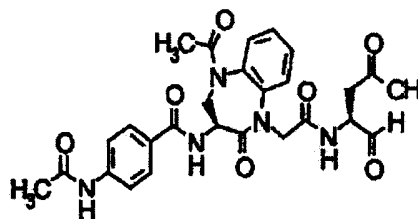
( 625 )

*i*

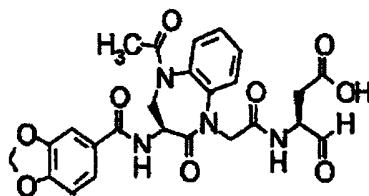
( 626 )



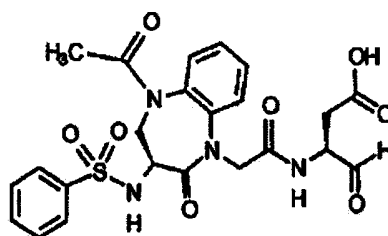
( 627 )



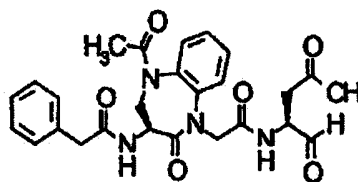
( 628 )



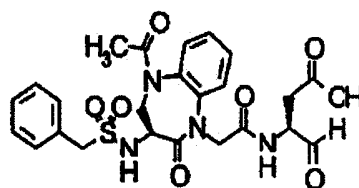
( 629 )



( 630 )

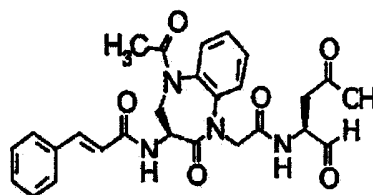


( 631 )



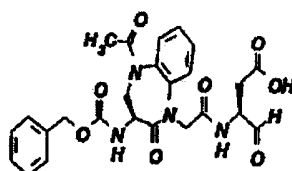
;

( 632 )



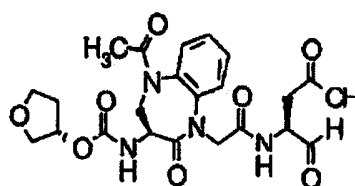
;

( 633 )



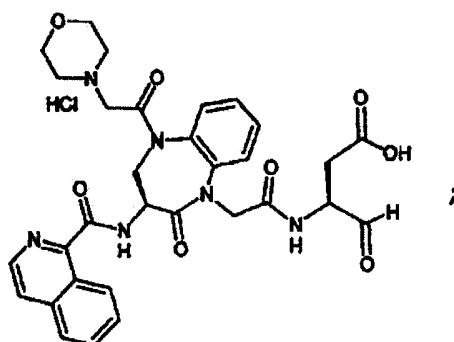
;

( 634 )



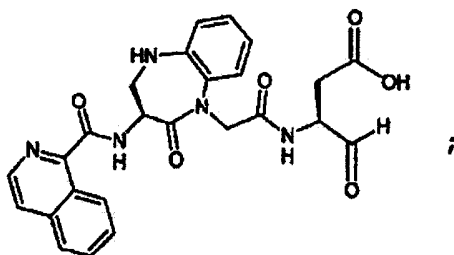
;

(3047)

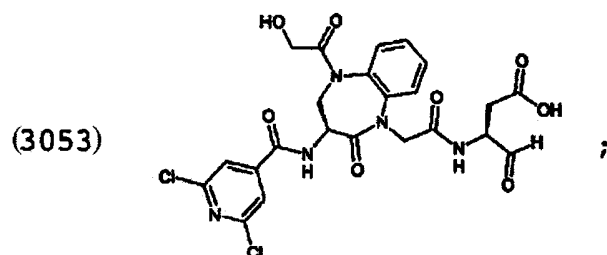
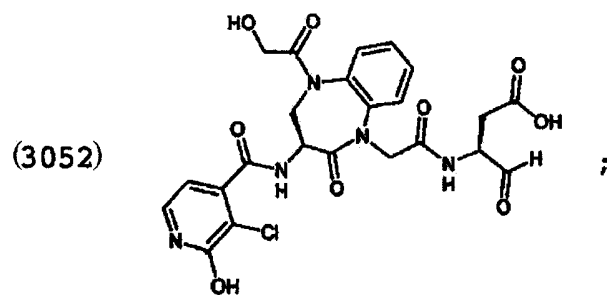
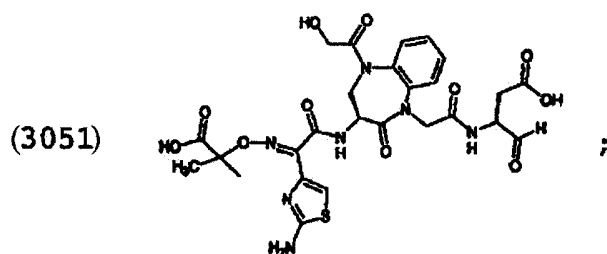
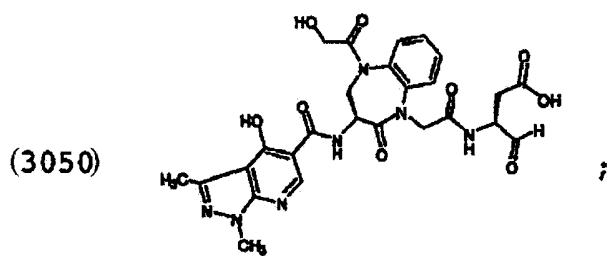
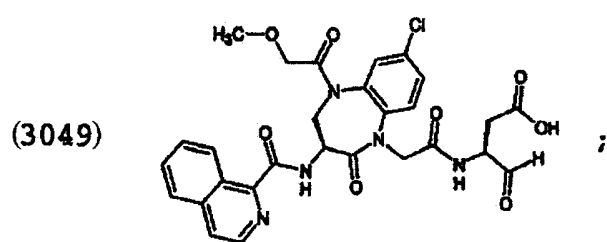


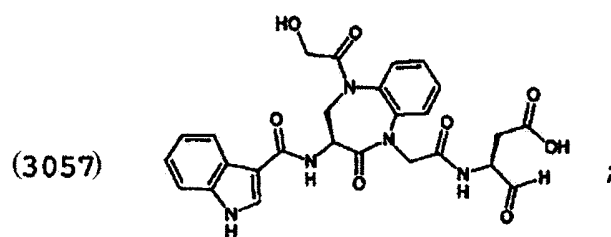
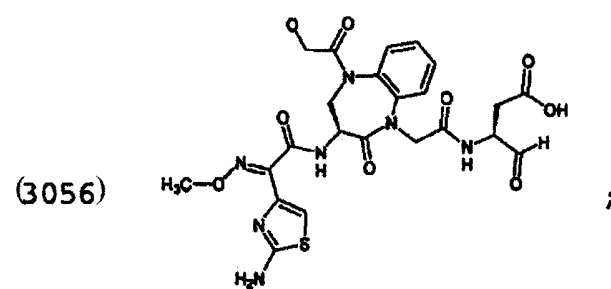
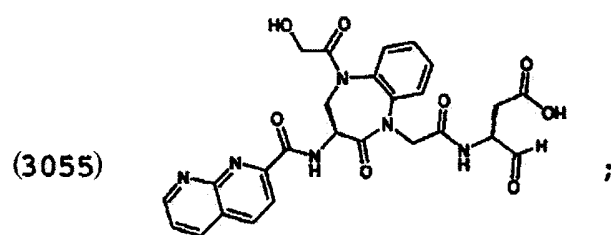
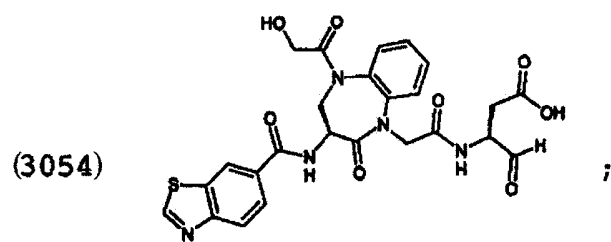
;

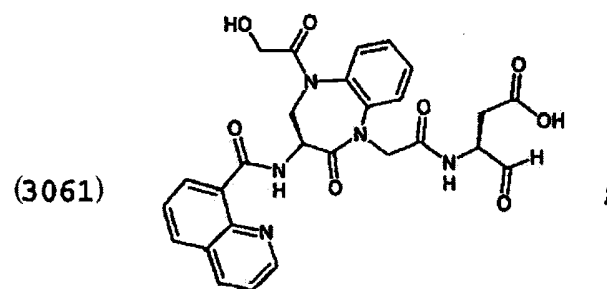
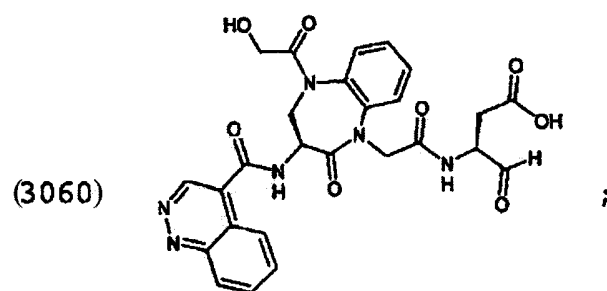
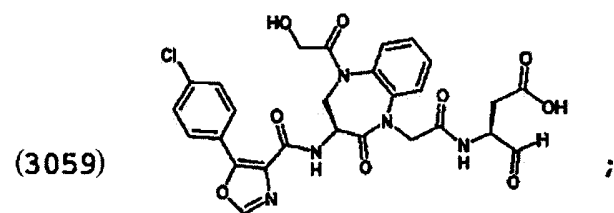
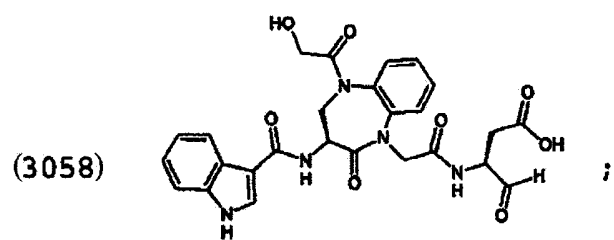
(3048)

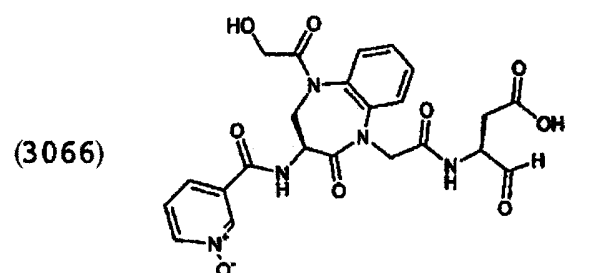
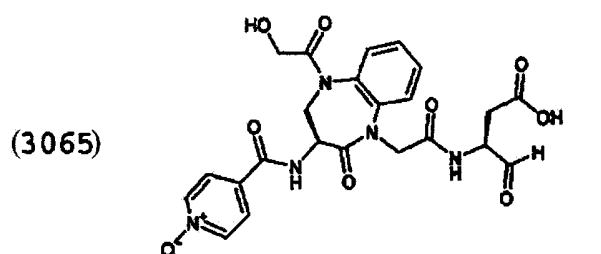
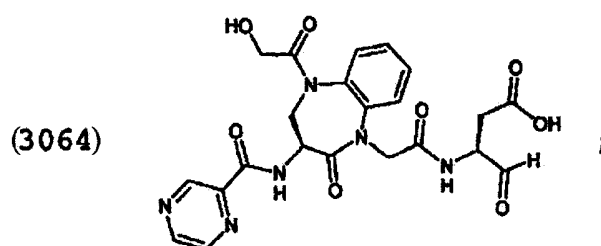
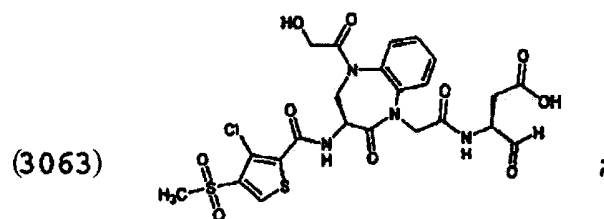
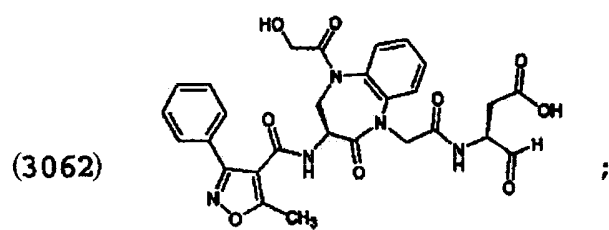


;

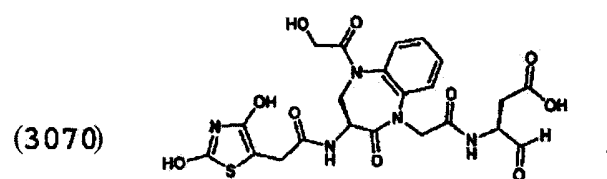
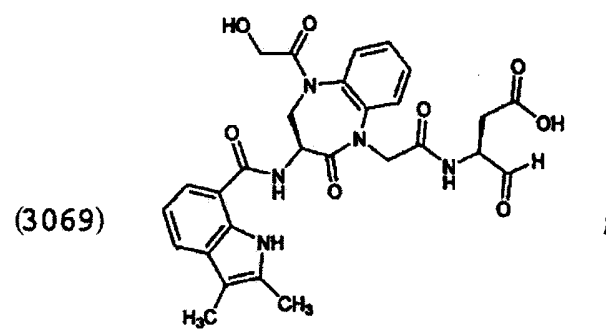
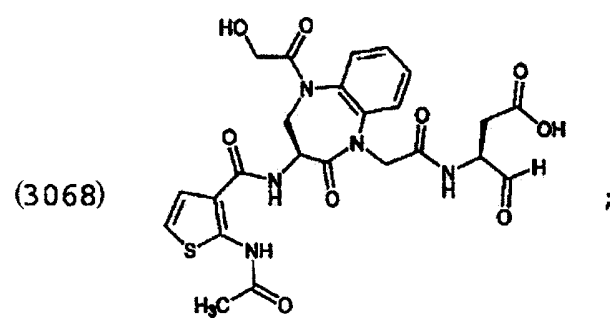
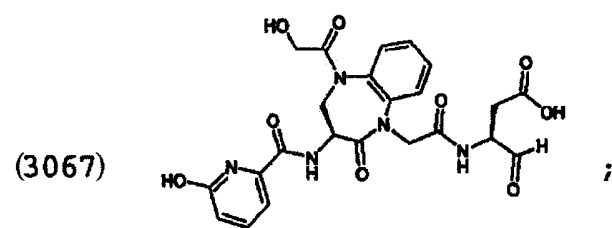


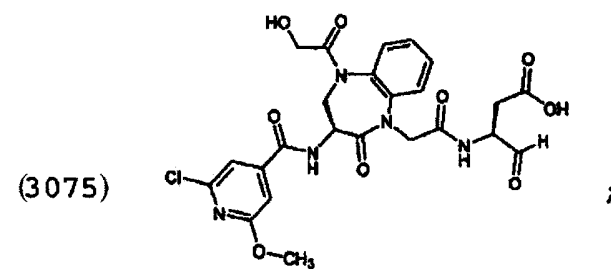
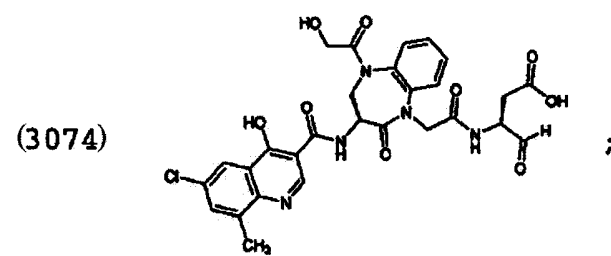
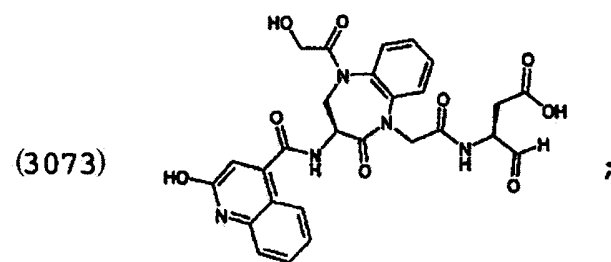
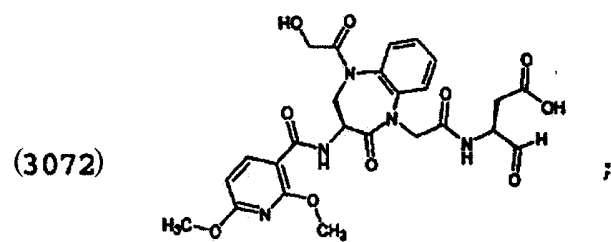
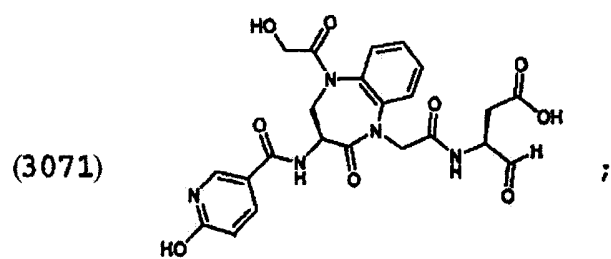


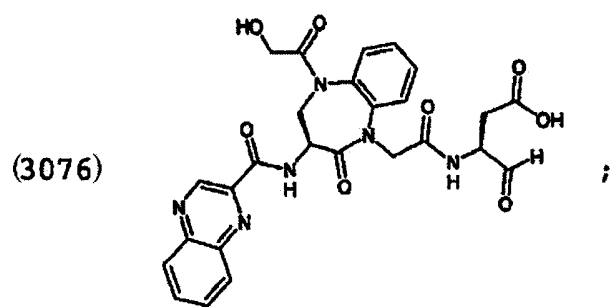




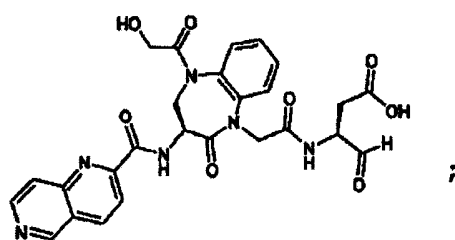


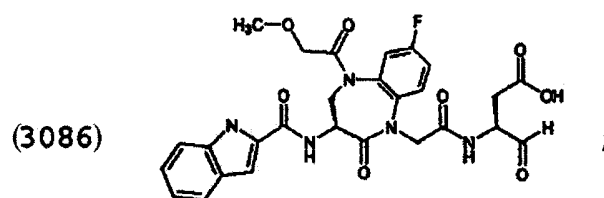
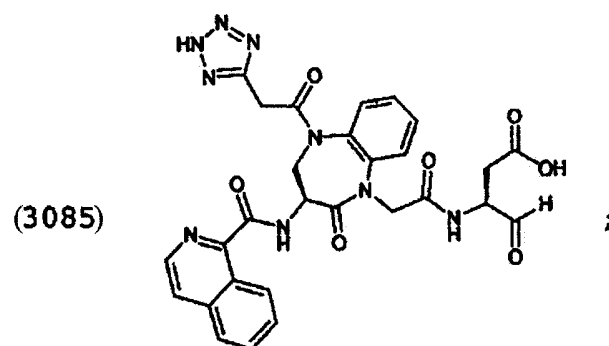
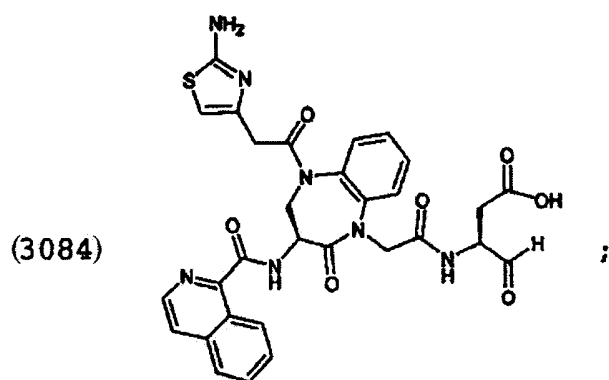




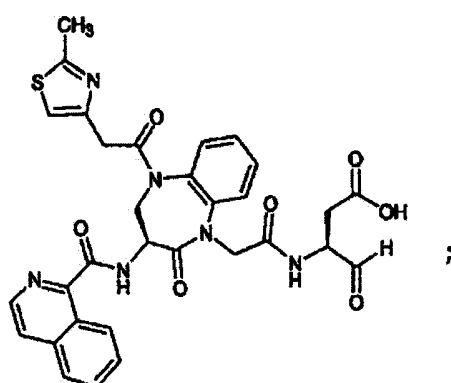


(3080)

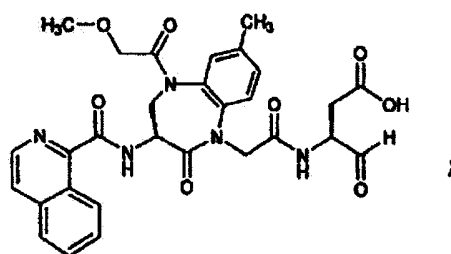




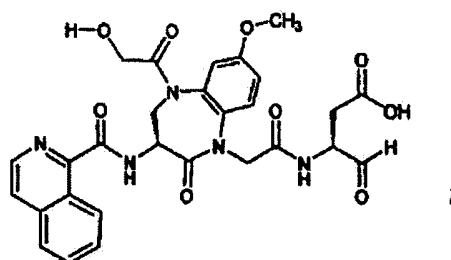
(3087)



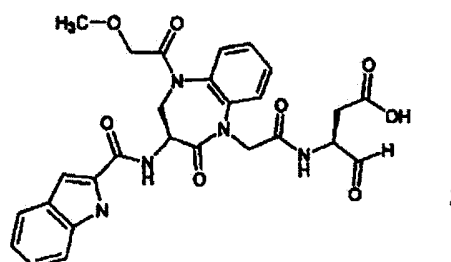
(3088)



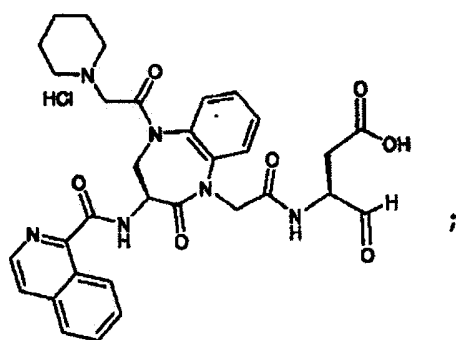
(3089)



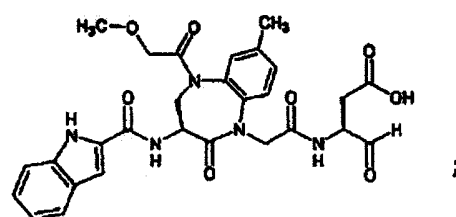
(3090)



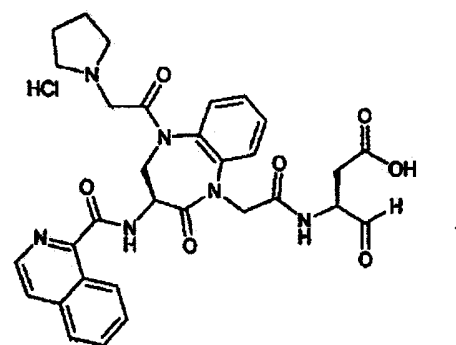
(3091)



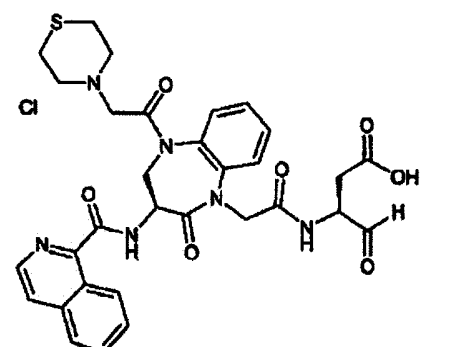
(3092)



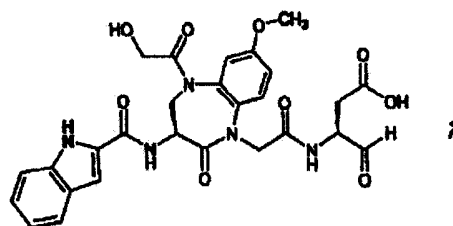
(3093)



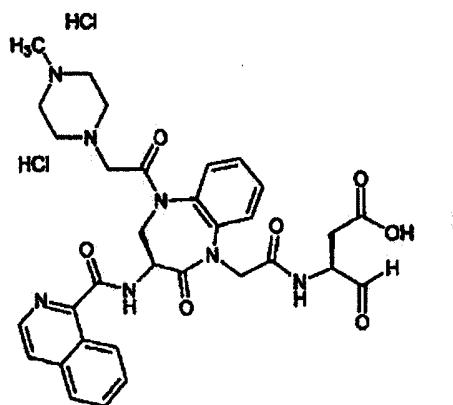
(3094)



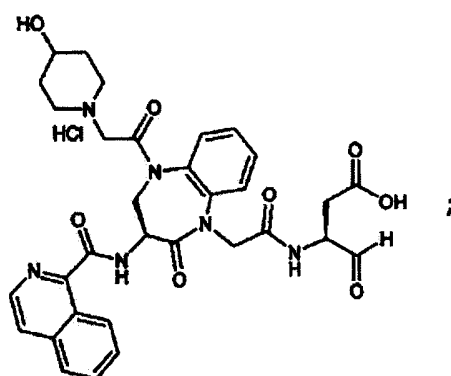
(3095)



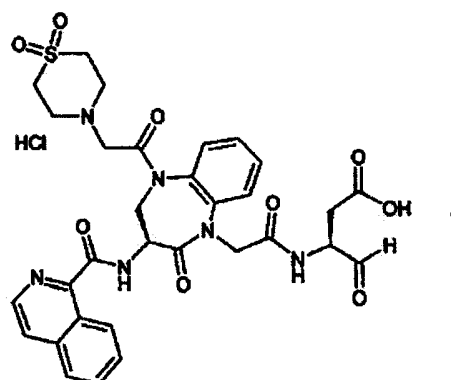
(3096)



(3097)

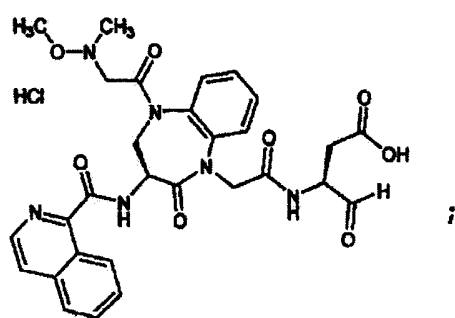


(3098)

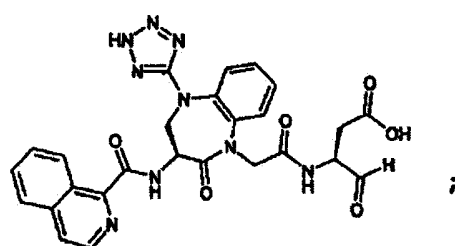




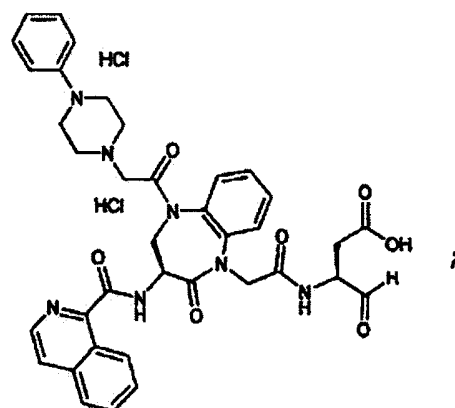
(3099)



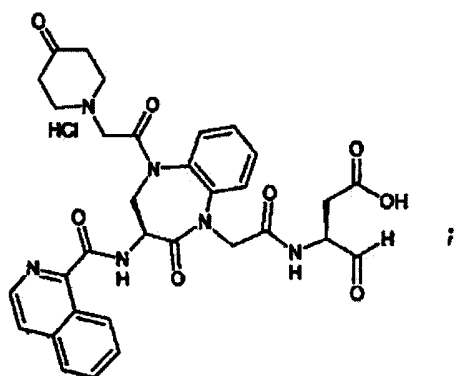
(3100)



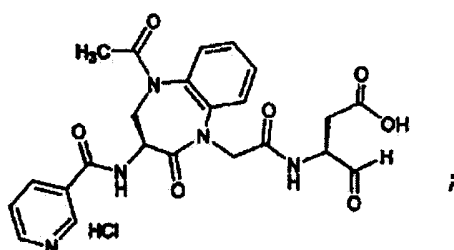
(3101)



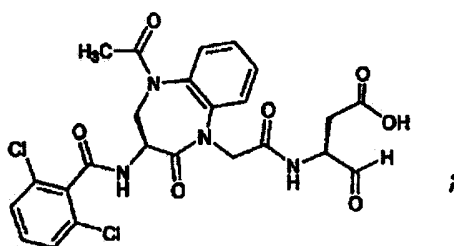
(3102)



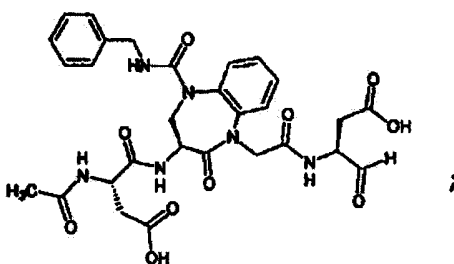
(3103)

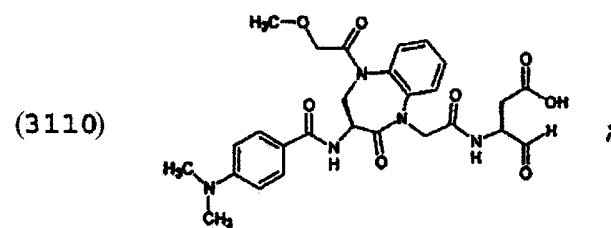
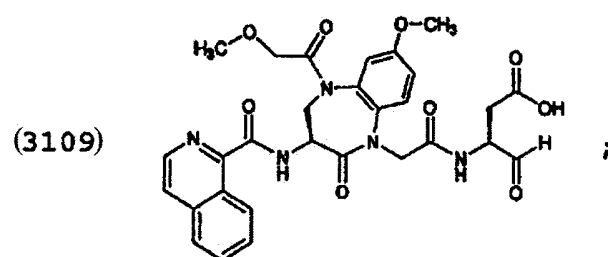
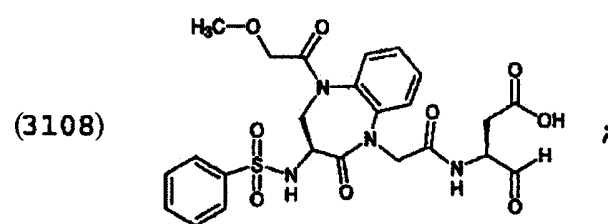
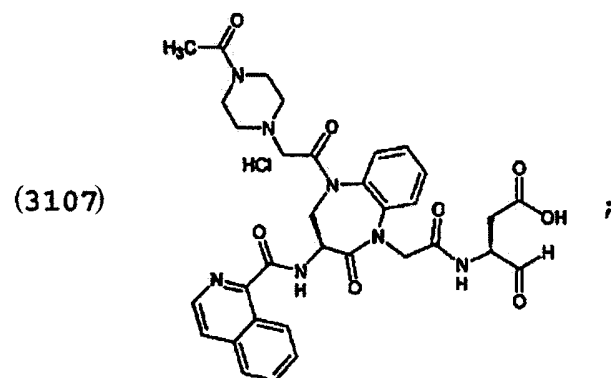
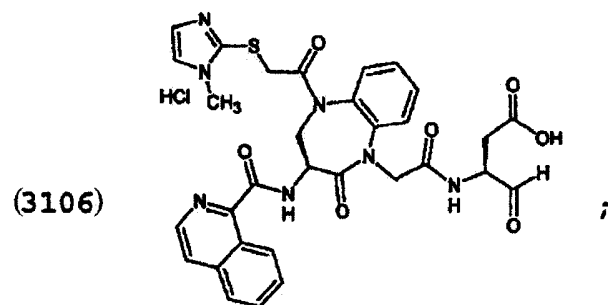


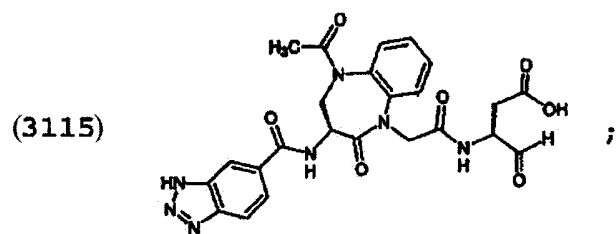
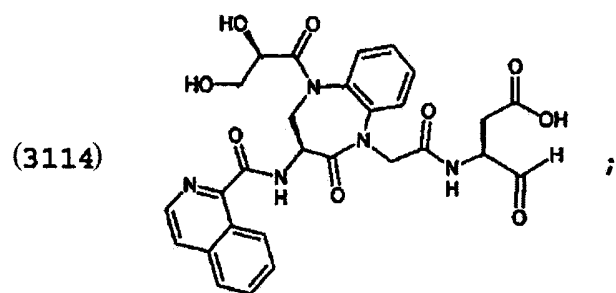
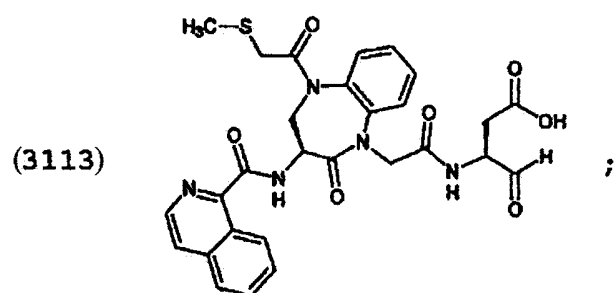
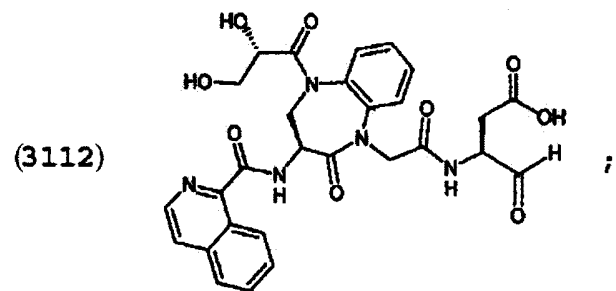
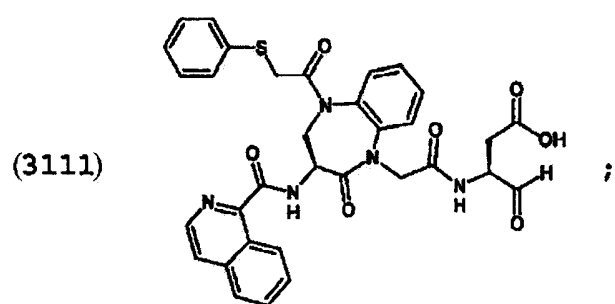
(3104)

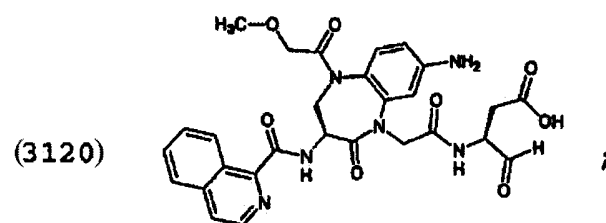
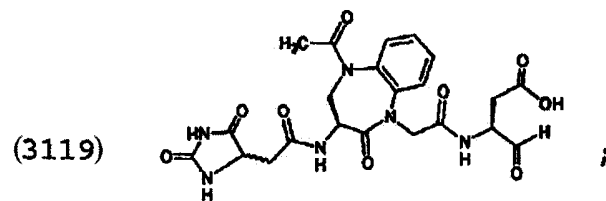
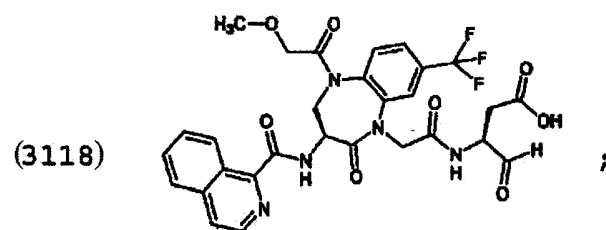
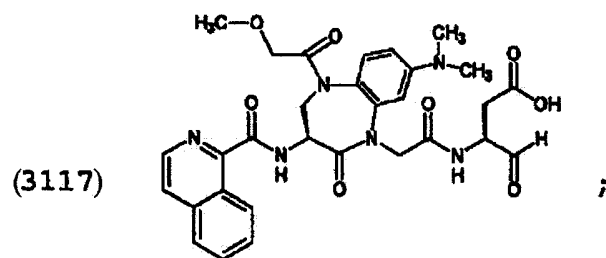
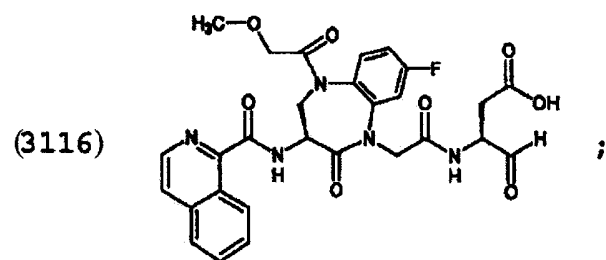


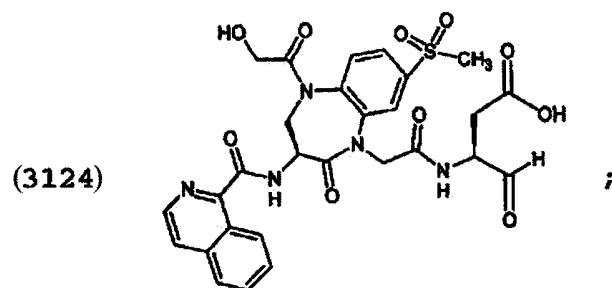
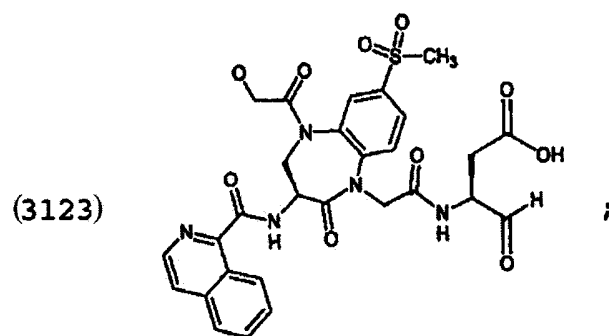
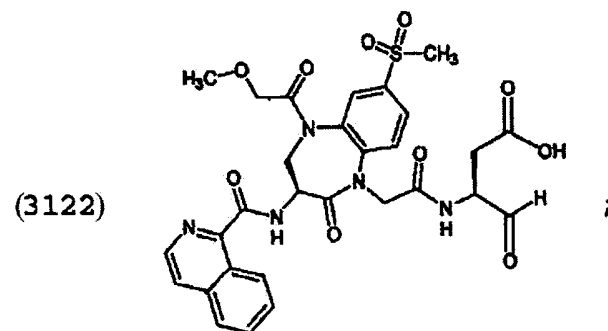
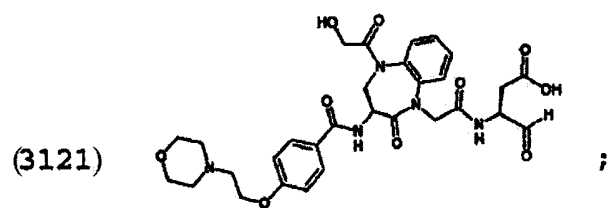
(3105)

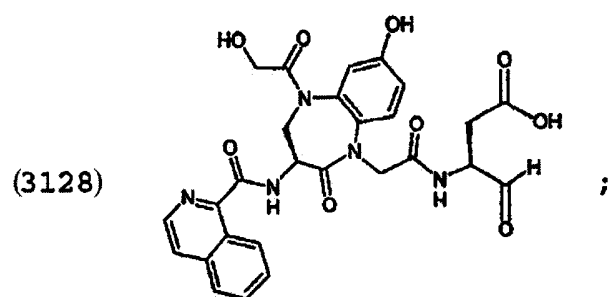
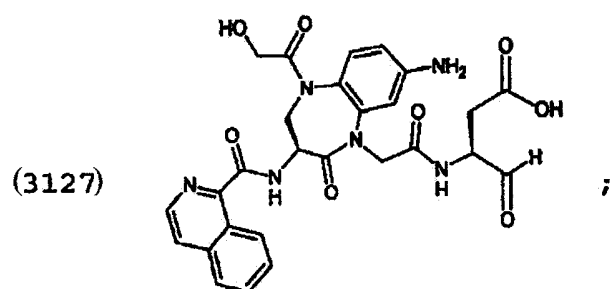
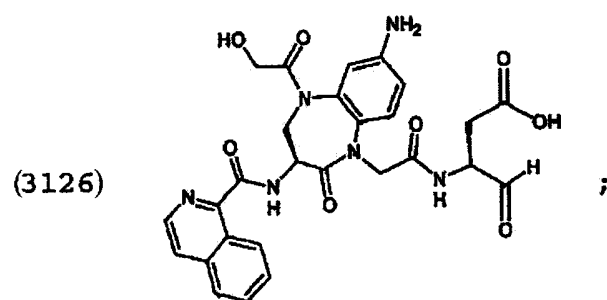
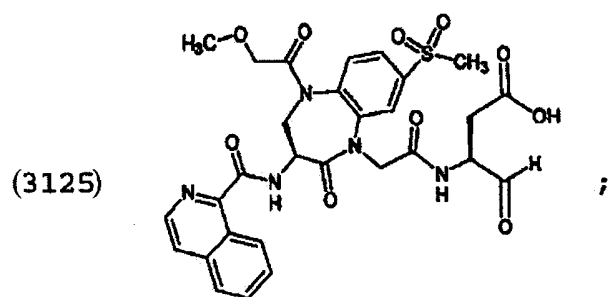


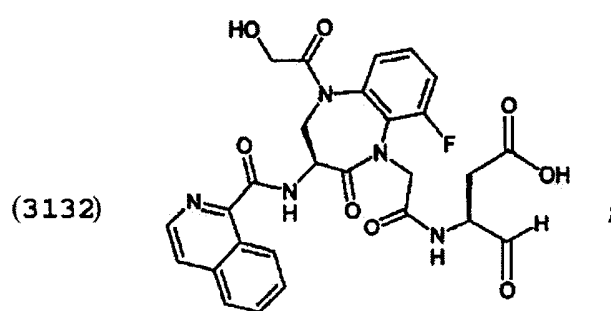
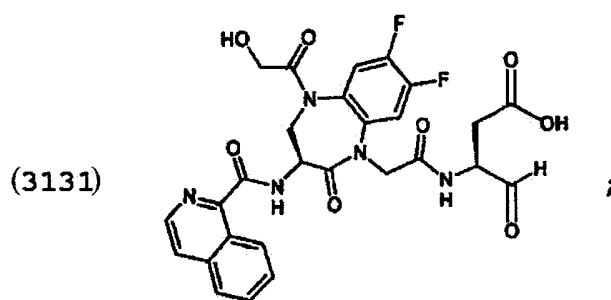
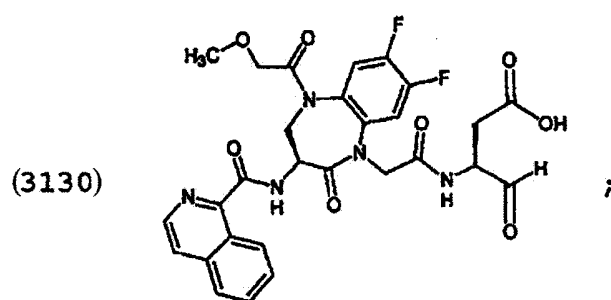
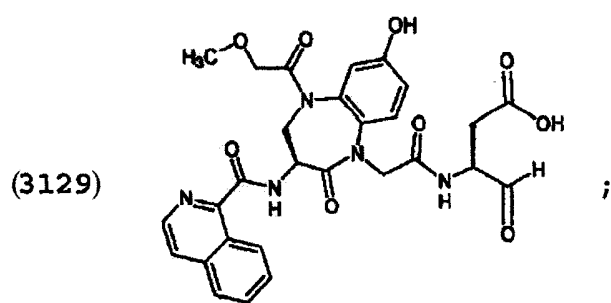




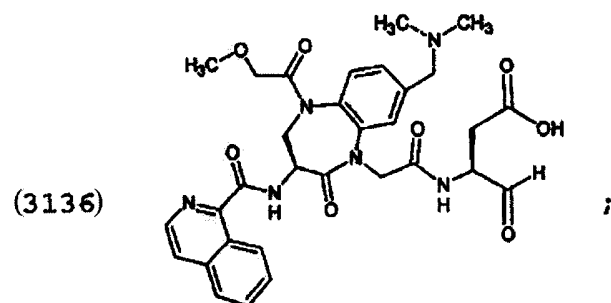
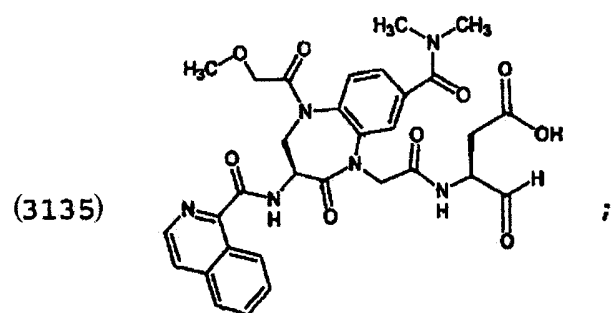
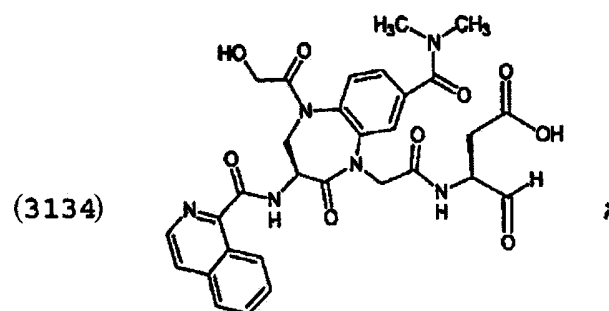
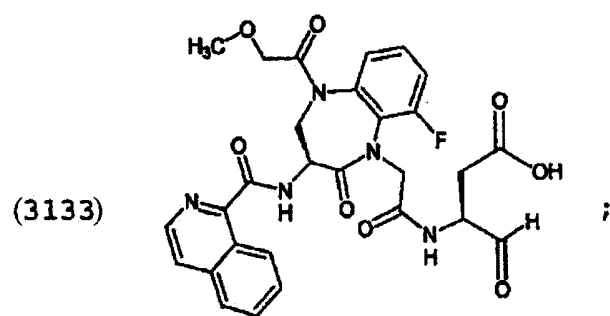


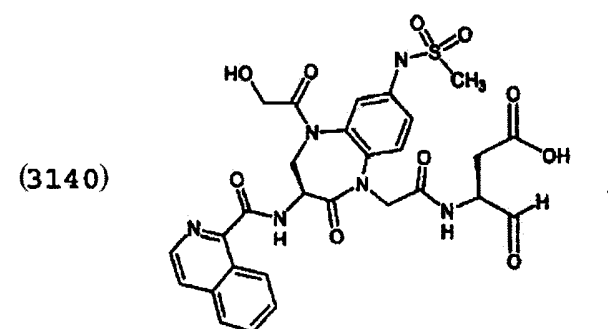
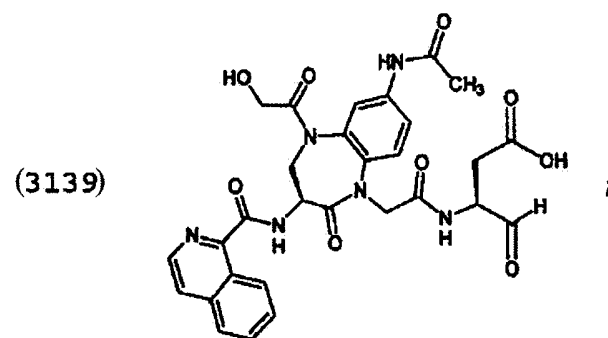
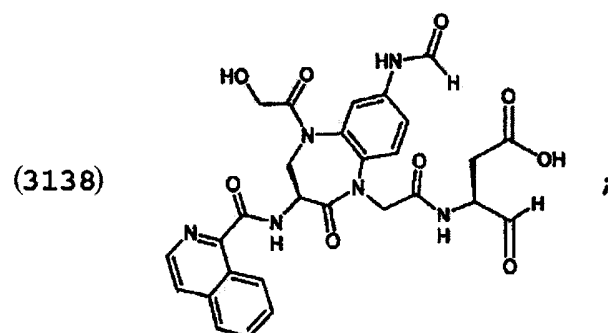
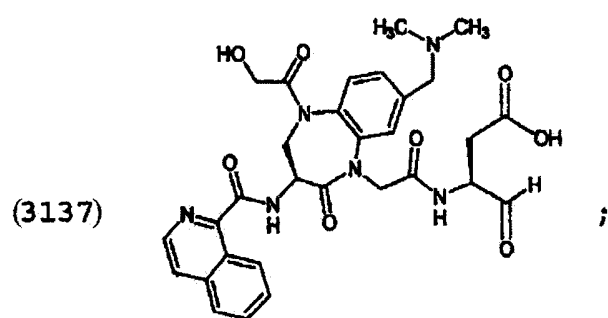


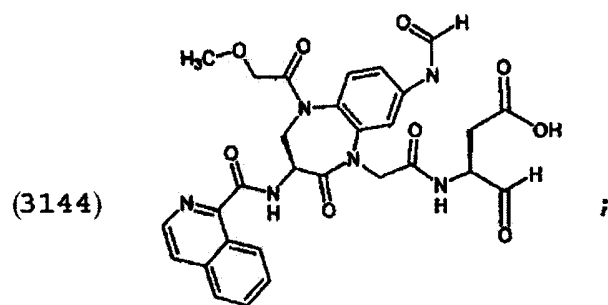
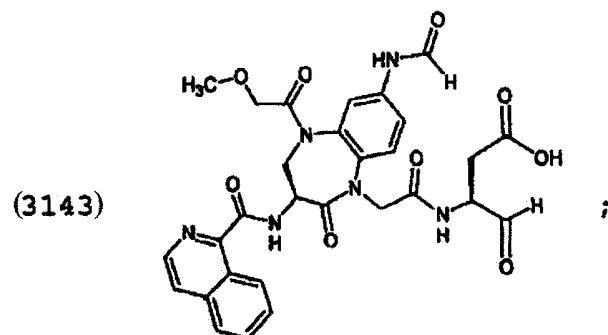
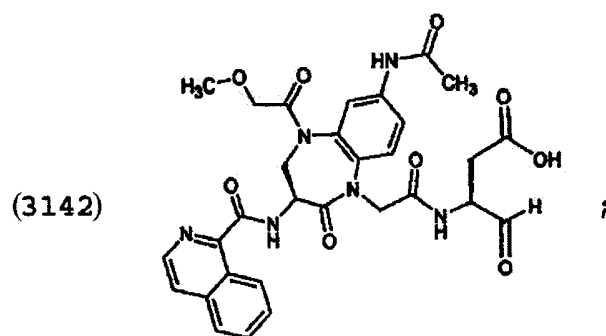
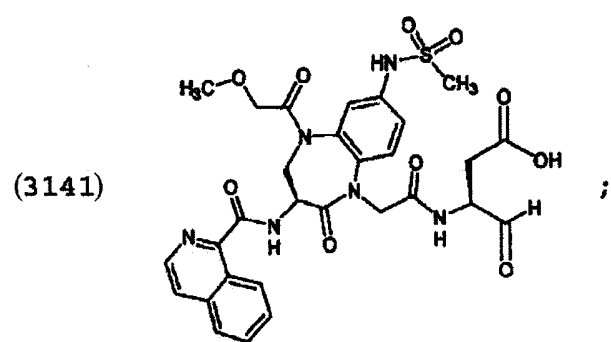


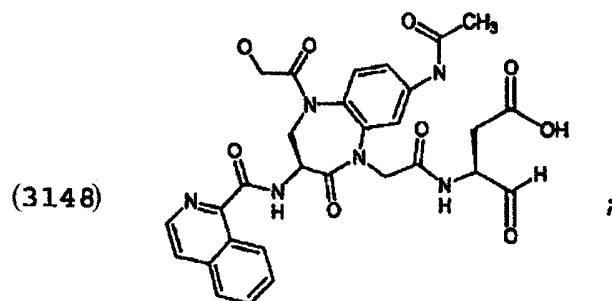
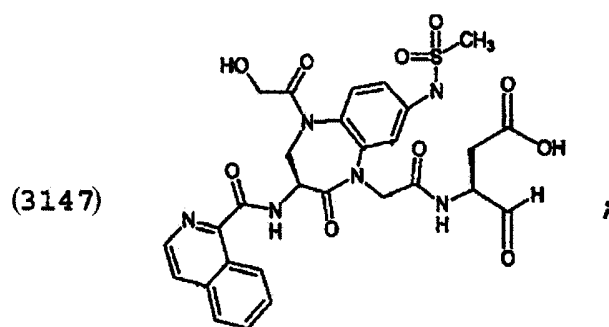
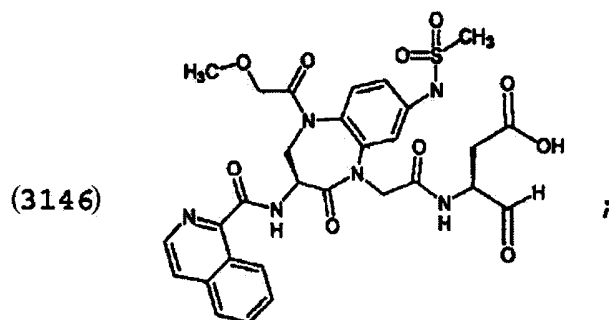
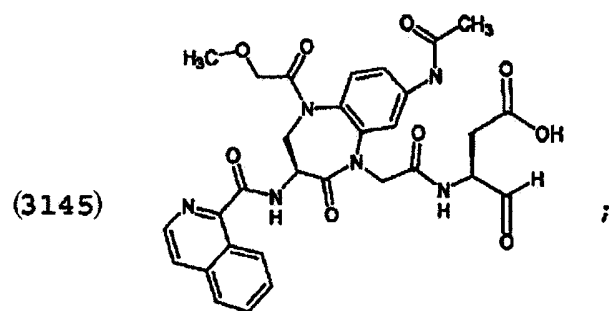


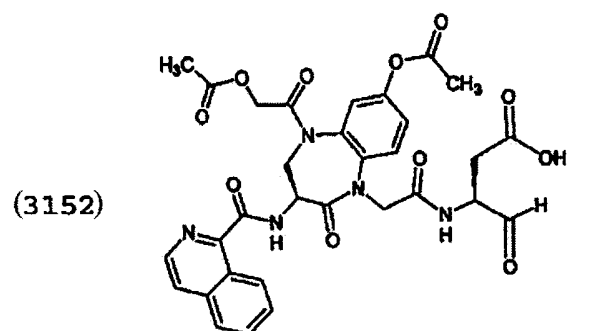
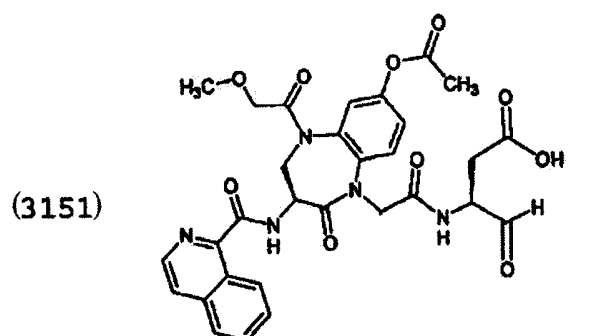
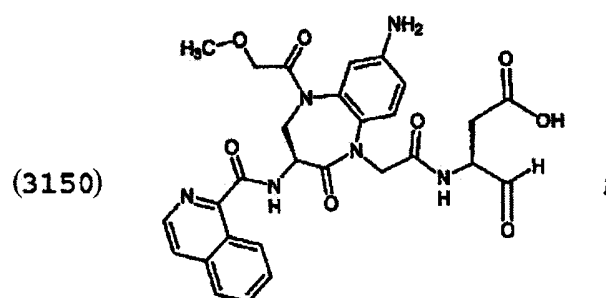
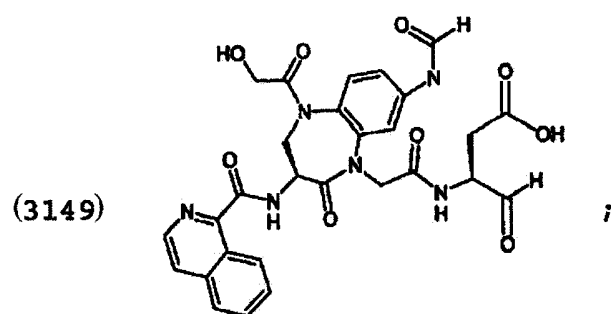


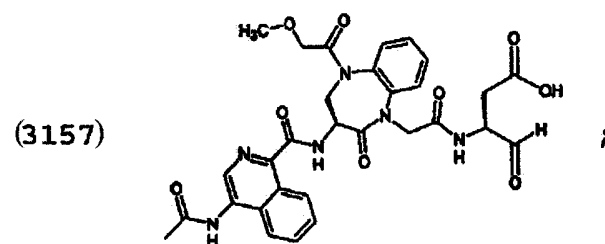
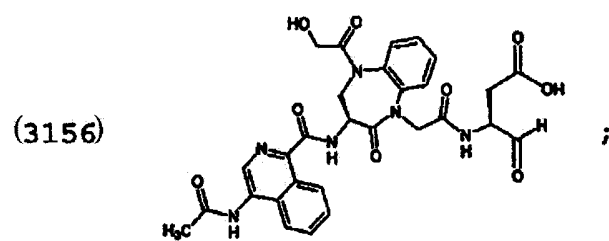
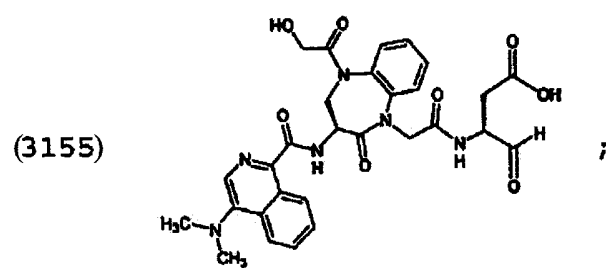
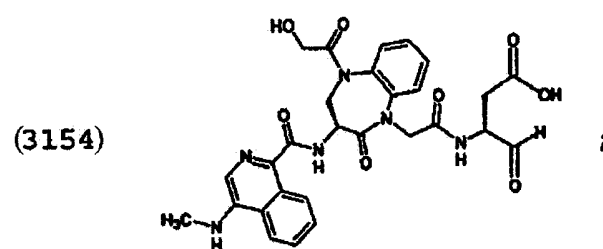
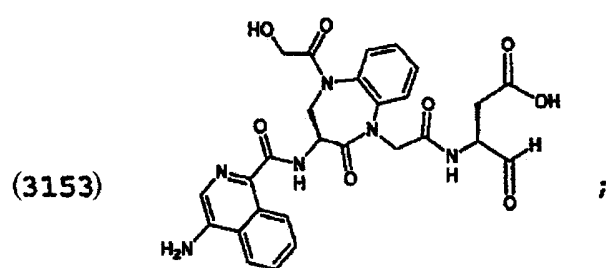




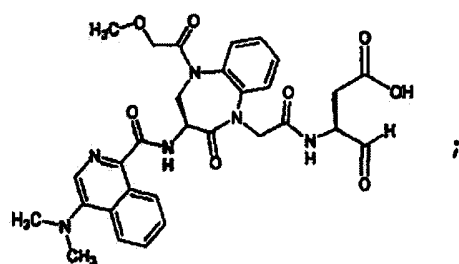




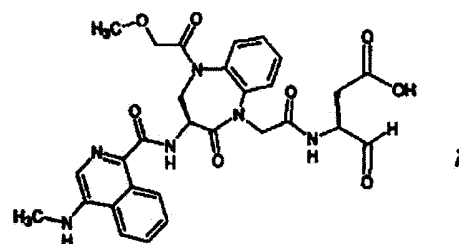




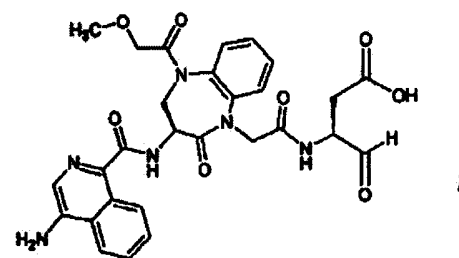
(3158)



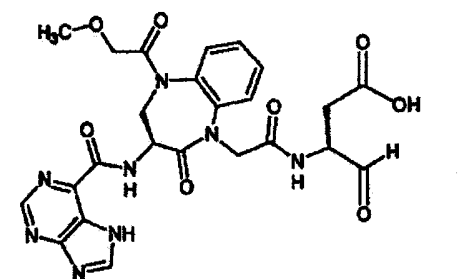
(3159)

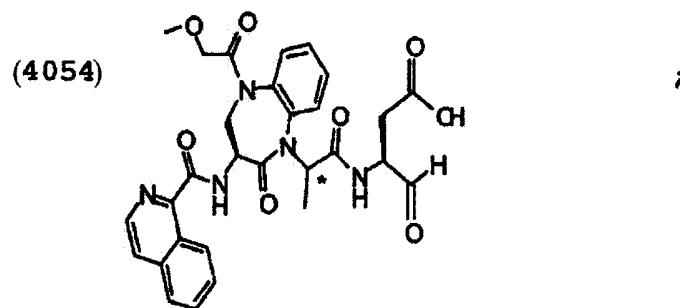
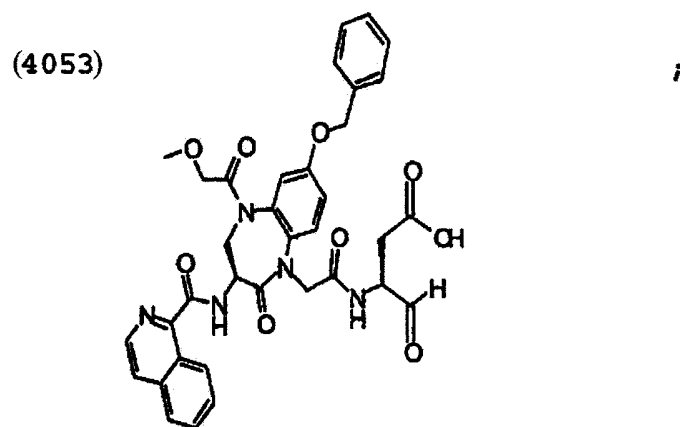
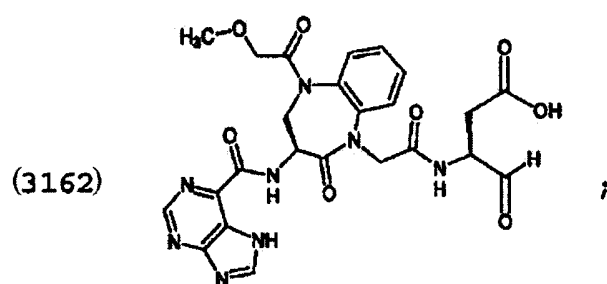


(3160)

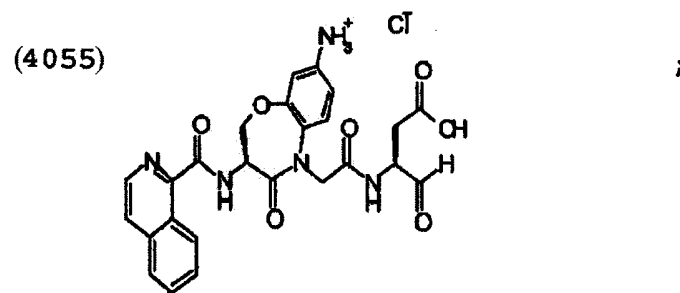


(3161)



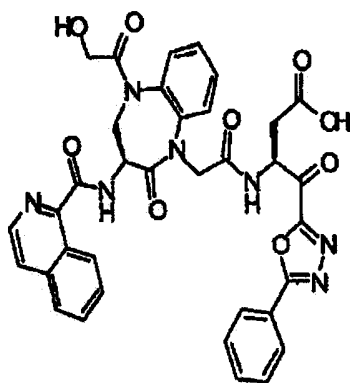


\* diastereome



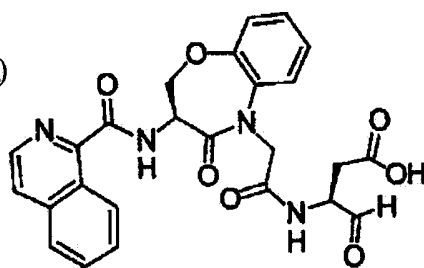


(4056)



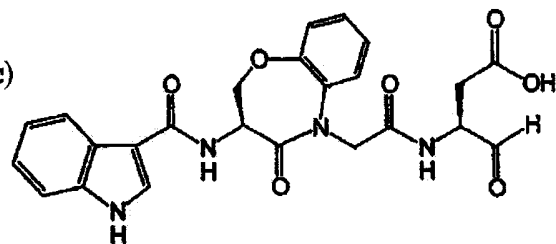
;

(4006a)



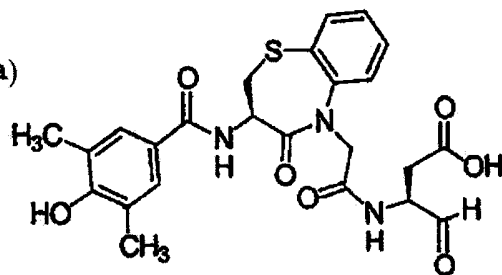
;

(4006c)



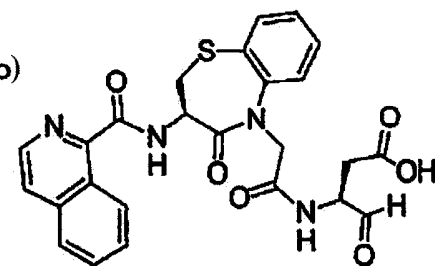
;

(4011a)

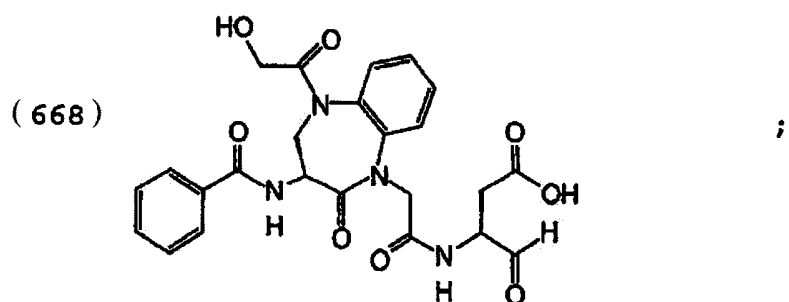
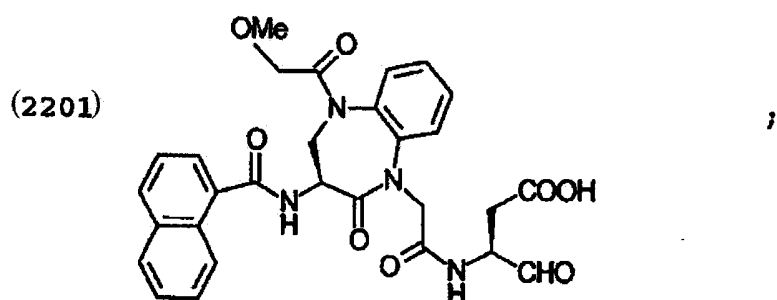
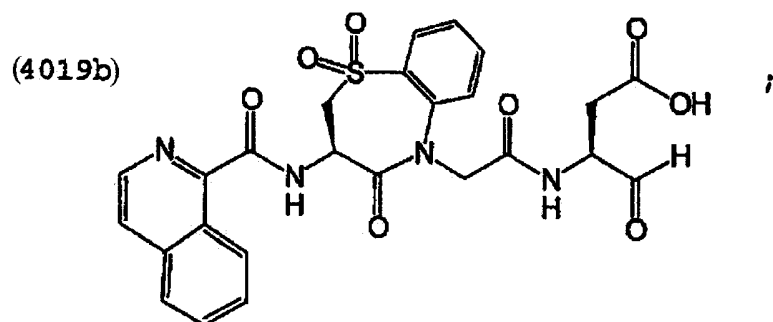
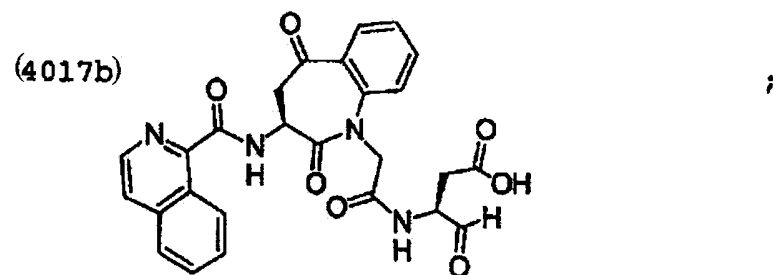
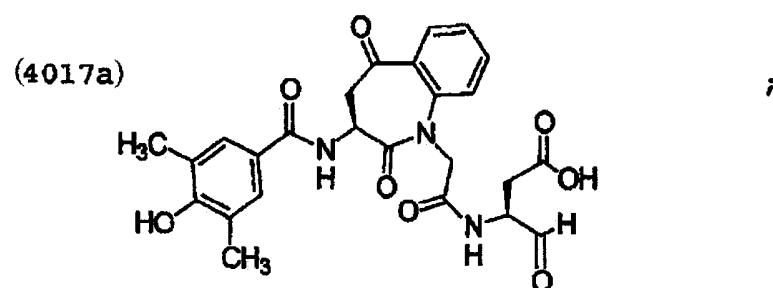


;

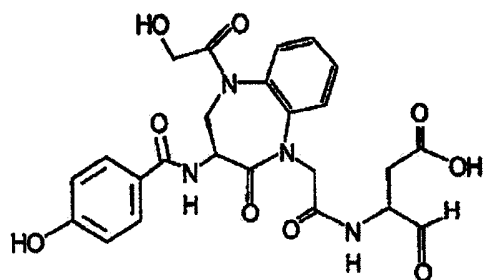
(4011b)



;

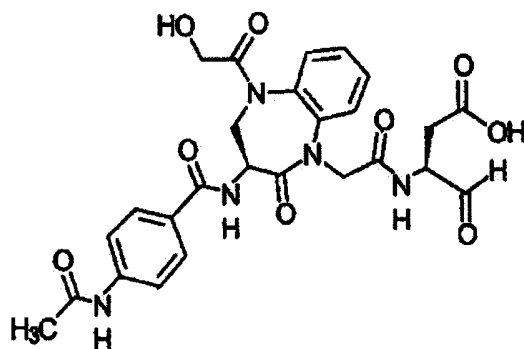


(691b)



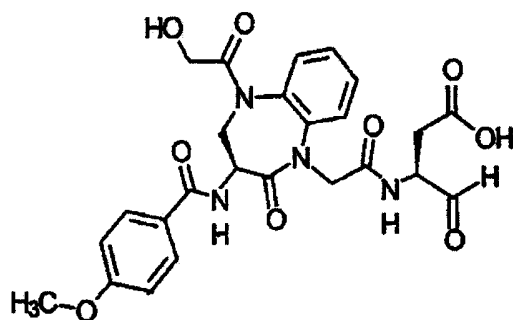
;

(911)



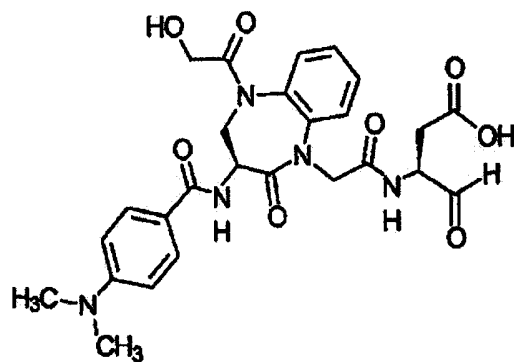
;

(912)



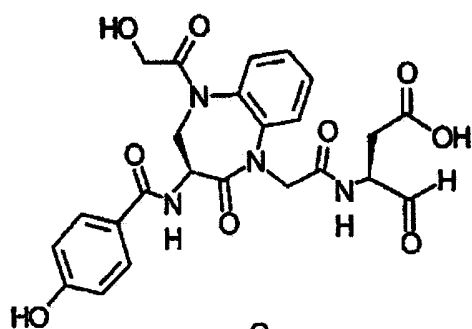
;

(913)



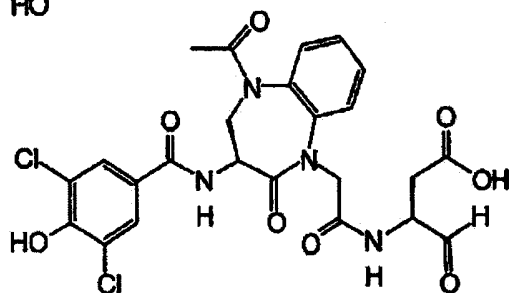
;

(916)



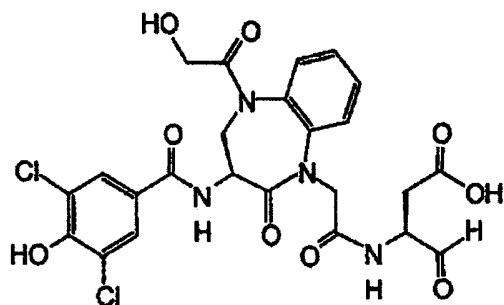
;

(656)



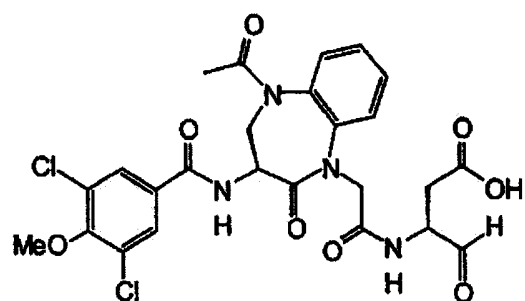
;

(662)



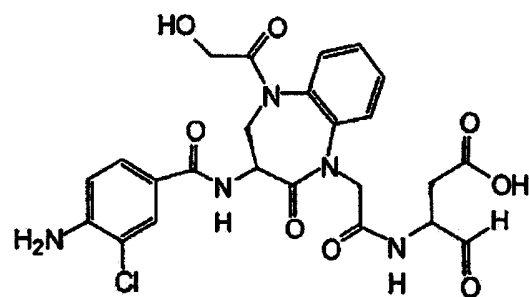
;

(669)

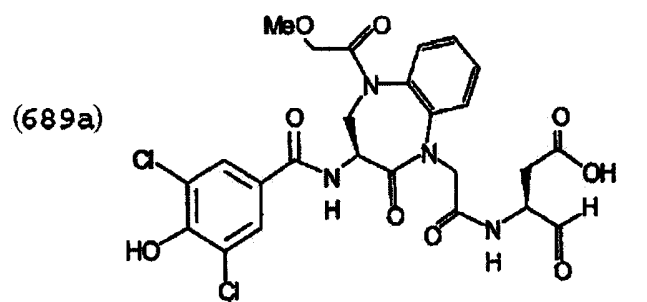


;

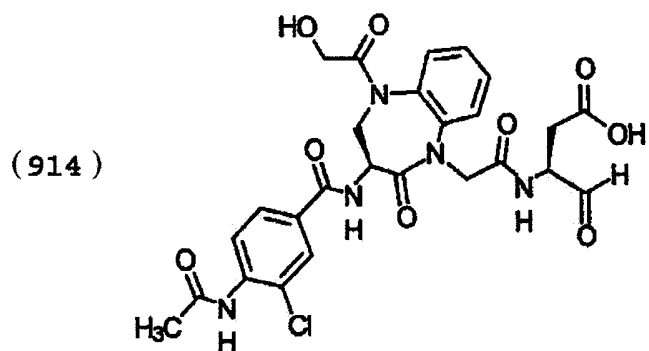
(686)



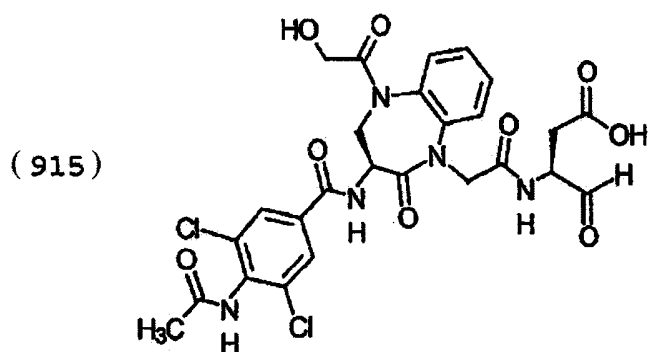
;



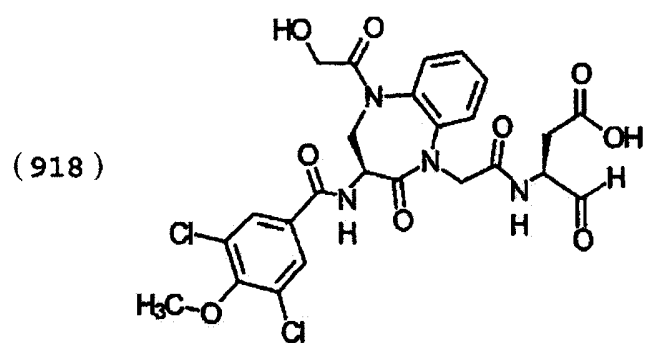
;



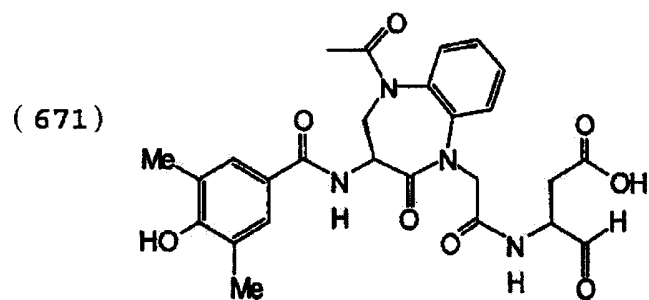
;



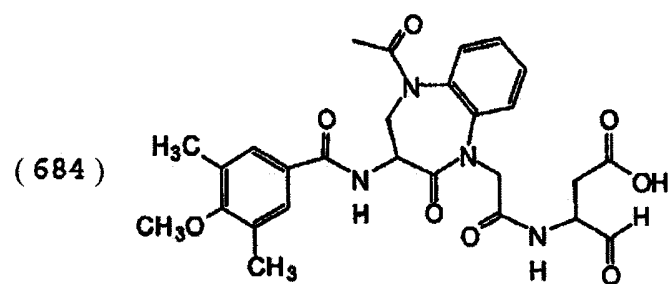
;



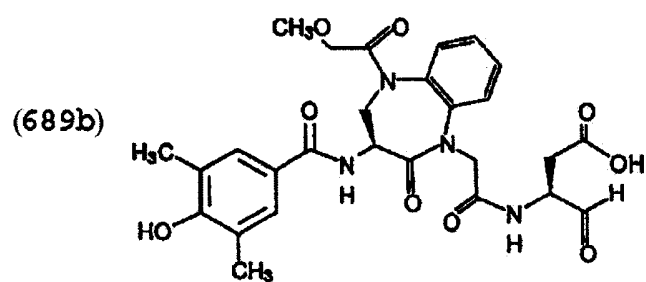
;



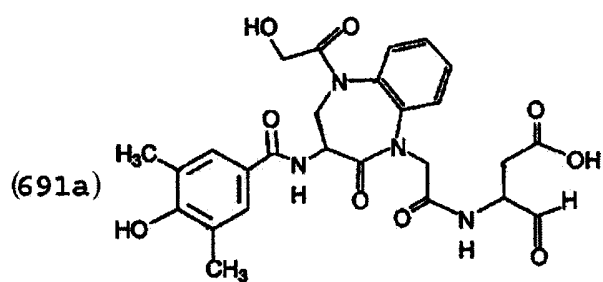
;



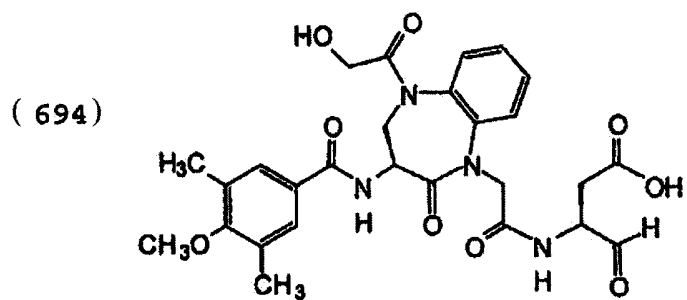
;



;

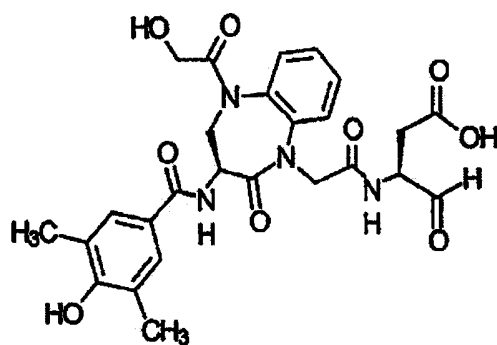


;



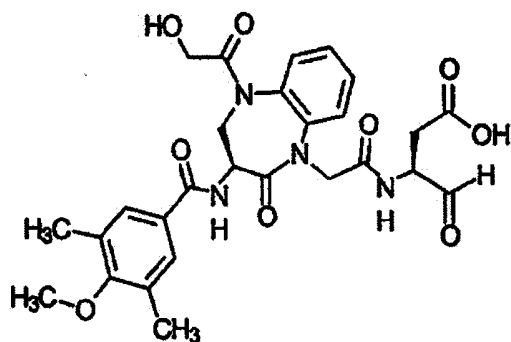
;

(917)



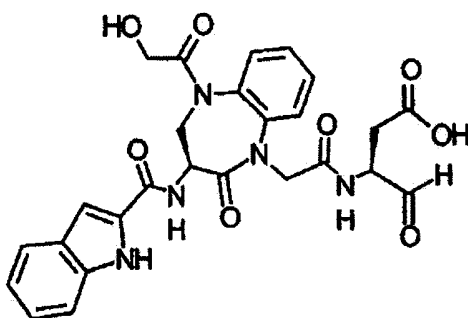
;

(922)



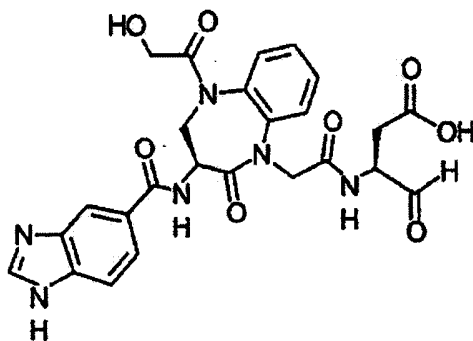
;

(919)

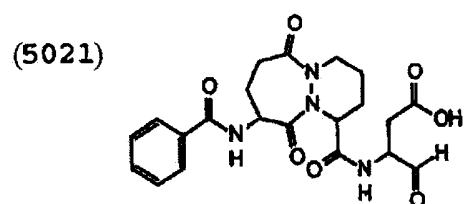
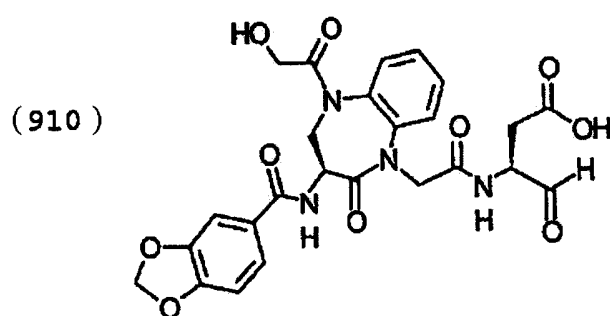
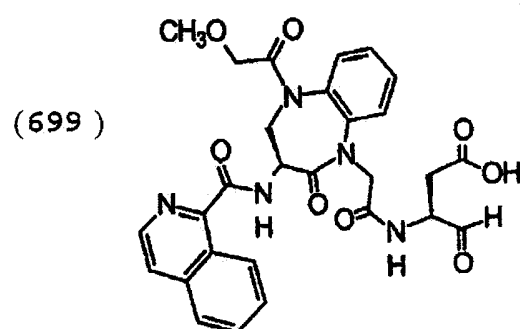
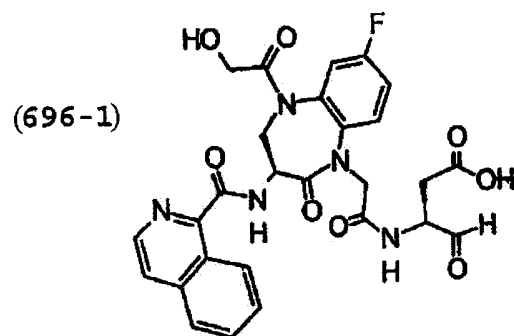
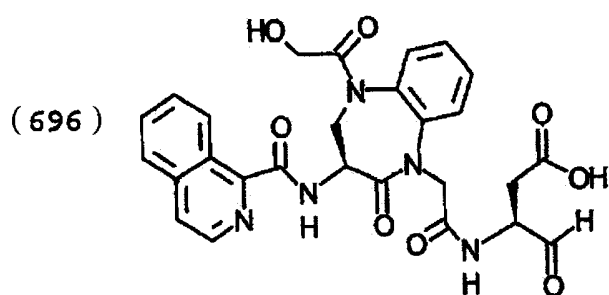


;

(920)

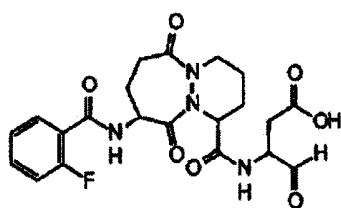


;





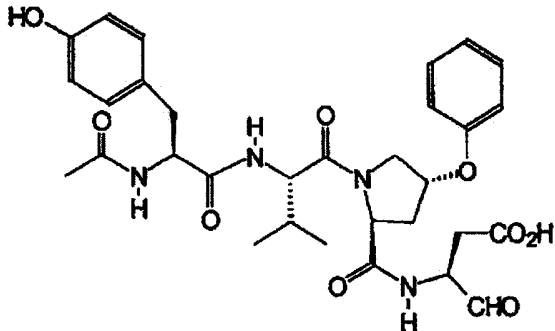
(5026)



přičemž Me je methylová skupina.

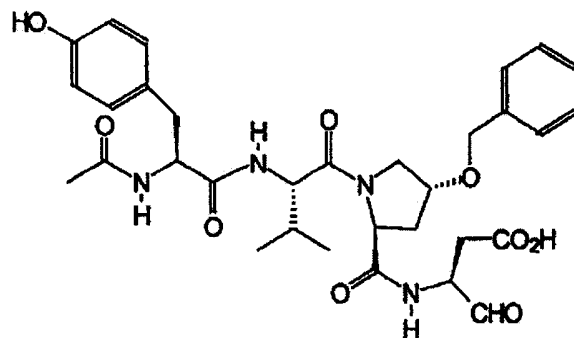
- 5 Dalšími výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení A sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:

( I )



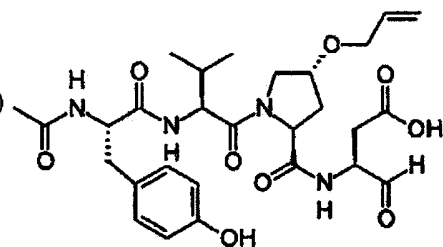
;

( K )

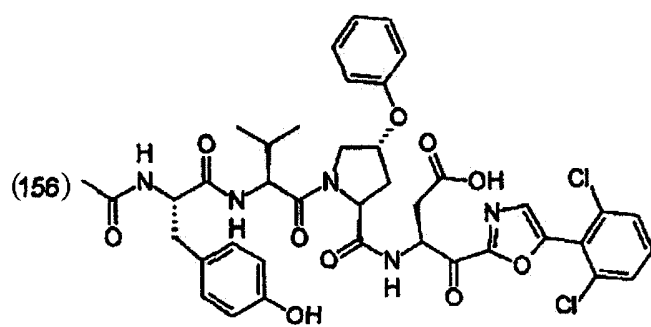


;

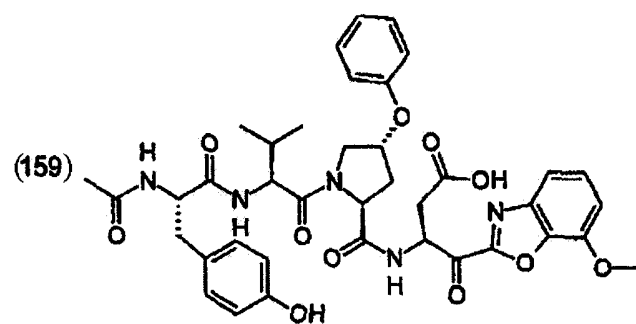
( 85 )



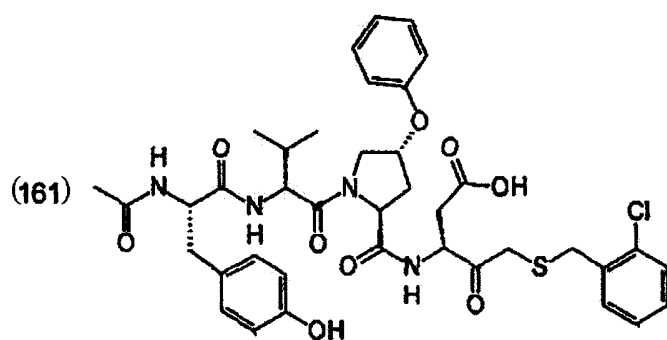
;



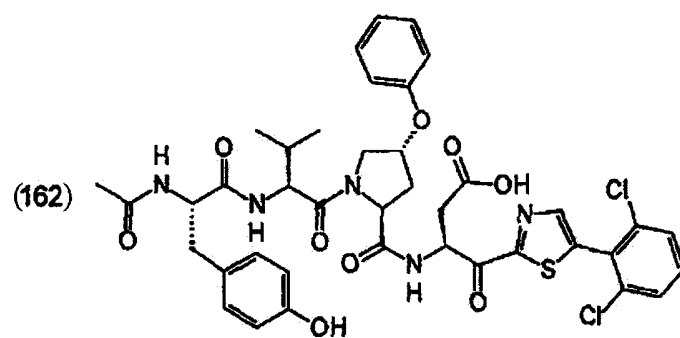
;



;

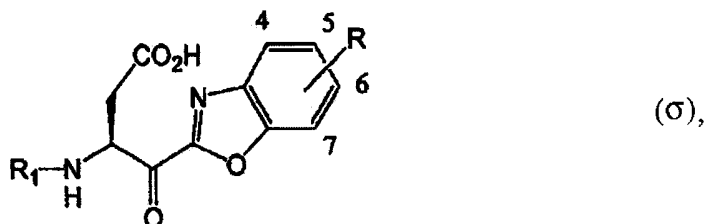


; a



.

Dalším provedením vynálezu (provedením B) jsou N-acylaminosloučeniny obecného vzorce  $\sigma$



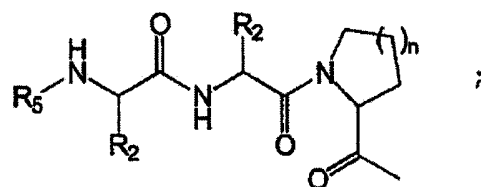
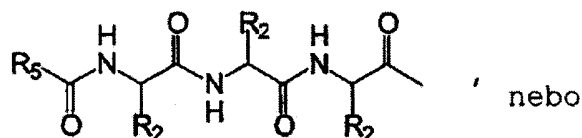
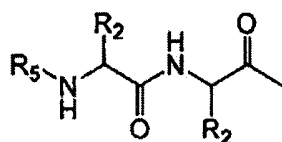
5

ve kterém je kruh popřípadě substituován skupinou R, a ve kterém:

R je -H nebo -Oalkylová skupina, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a je přímá nebo rozvětvená;

10

R<sub>1</sub> je:

15

n je 1 nebo 2;

každý R<sub>2</sub> je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxyfenylovou skupinou; a

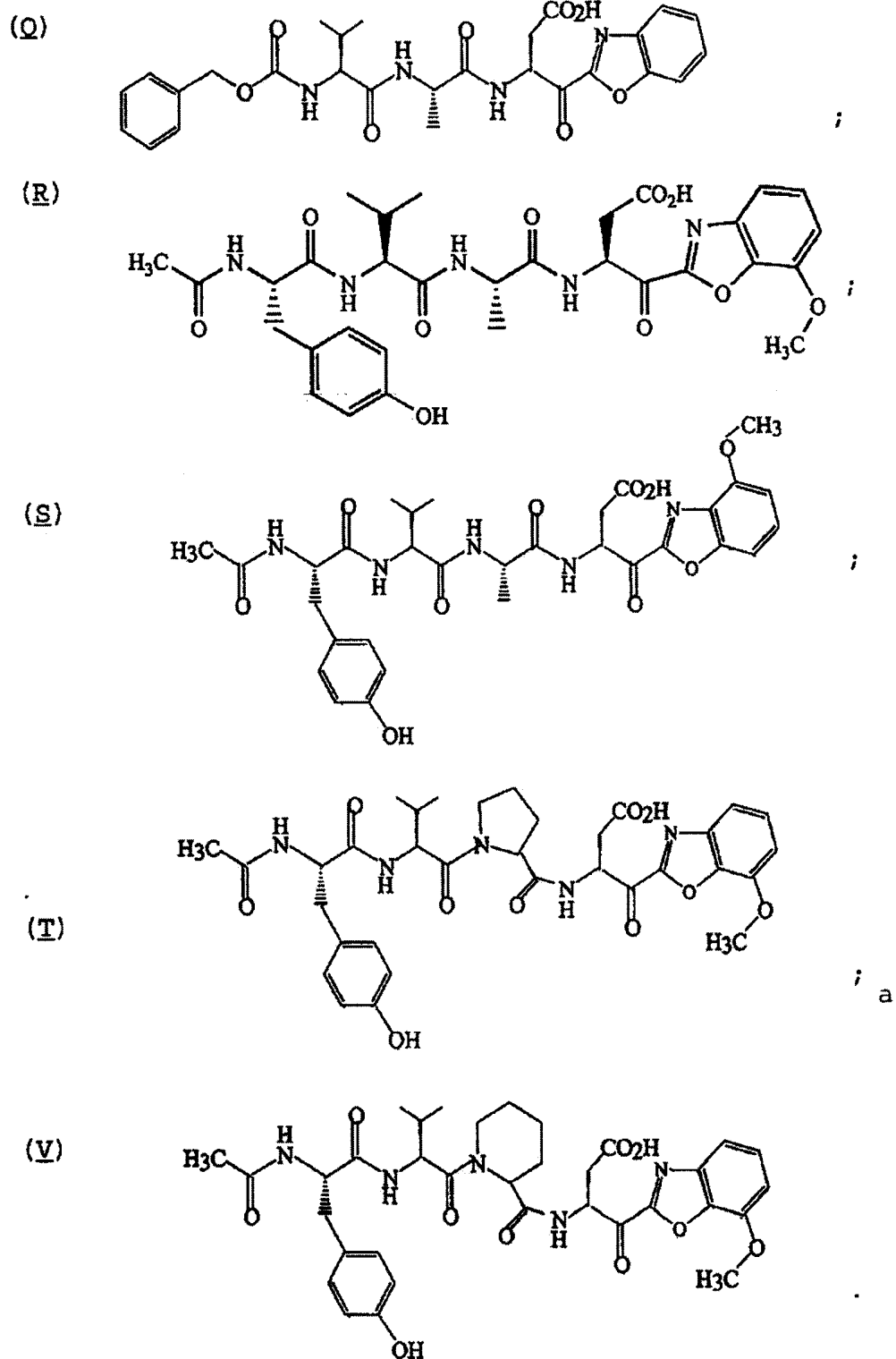
20

R<sub>5</sub> je:

-CO-R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo  
 -CO-O-R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná fenylovou skupinou.

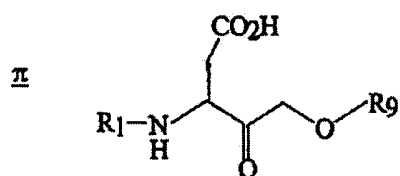
25

Výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení B sloučeniny vzorců Q, R, S, T a V



Dalším provedením vynálezu (provedením C) jsou N-acylaminosloučeniny obecného vzorce  $\pi$

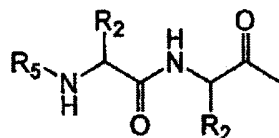
5



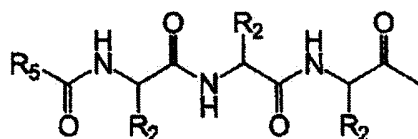
ve kterém:

$R_1$  je:

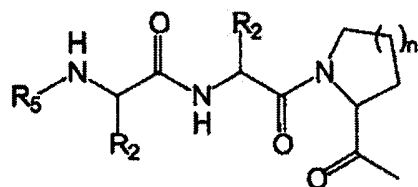
5



,



, nebo



;

$n$  je 1 nebo 2;

- 10 každý  $R_2$  je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxyfenylovou skupinou;

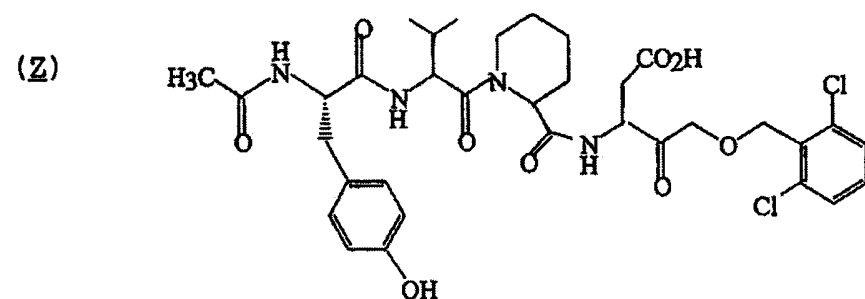
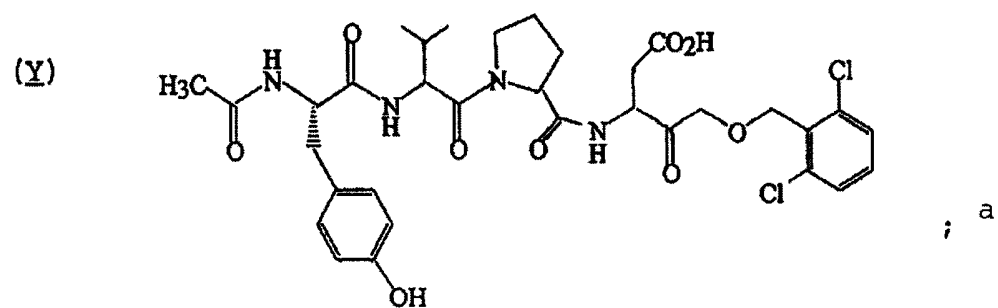
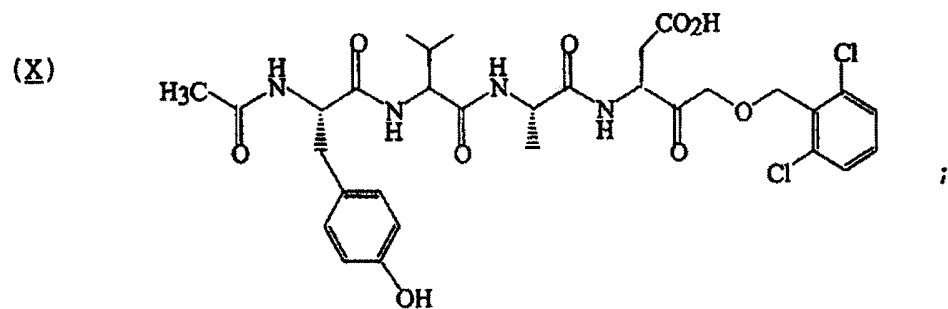
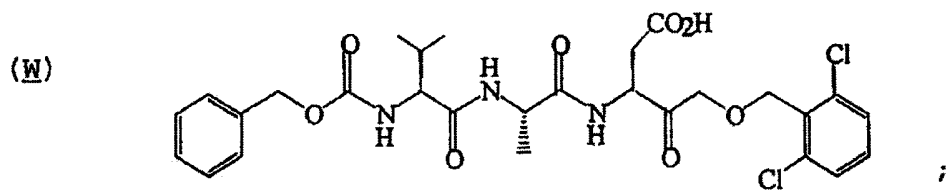
$R_5$  je:

- 15  $-\text{CO}-R_4$ , kde  $R_4$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo  $-\text{CO}-\text{O}-R_4$ , kde  $R_4$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná fenylovou skupinou; a

$R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná chlorfenylovou skupinou nebo dichlorfenylovou skupinou.

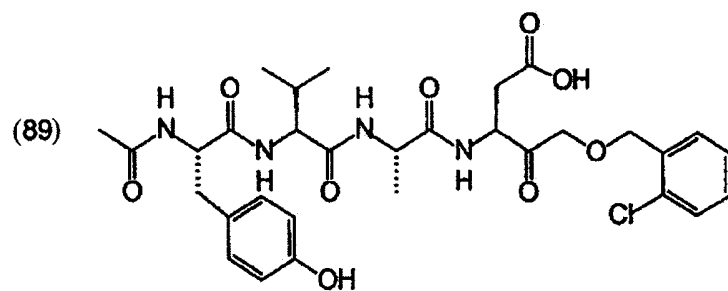
20

Výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení C sloučeniny vzorců W, X, Y a Z

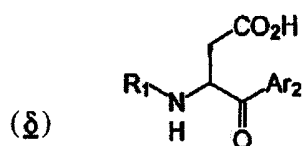


Další výhodnou sloučeninou je v rámci provedení C sloučenina vzorce 89

5

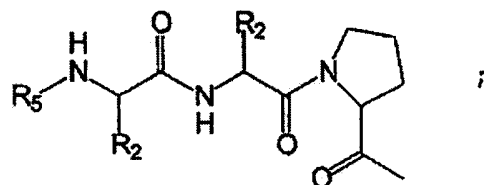
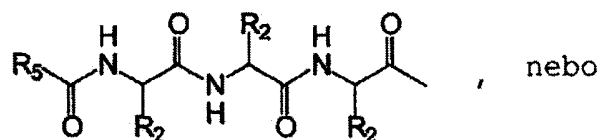
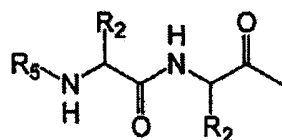


Dalším provedením vynálezu (provedením D) jsou N-acylaminosloučeniny obecného vzorce  $\delta$



ve kterém:

5 R<sub>1</sub> je



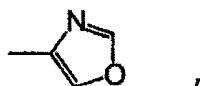
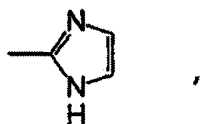
10 každý R<sub>2</sub> je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxyfenylovou skupinou;

R<sub>5</sub> je:

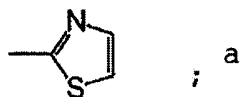
–CO–R<sub>4</sub>, kde R<sub>4</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

15 –CO–O–R<sub>4</sub>, kde R<sub>4</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná fenylovou skupinou;

každý Ar<sub>2</sub> je nezávisle vybrán z následující skupiny, ve které je libovolný z kruhů popřípadě jednou nebo vícenásobně substituován skupinou –Q<sub>1</sub>:



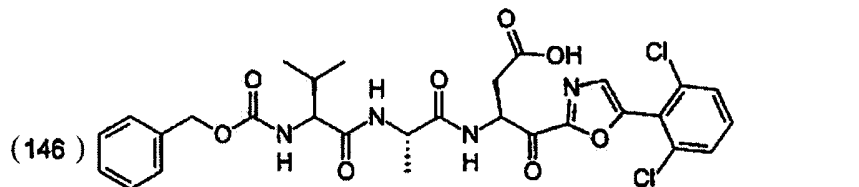
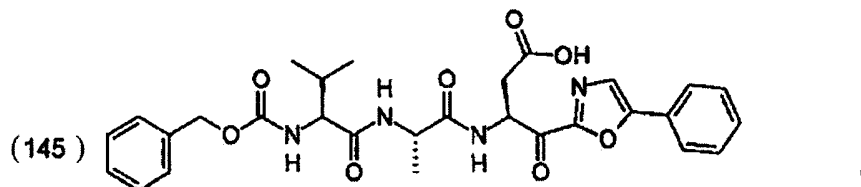
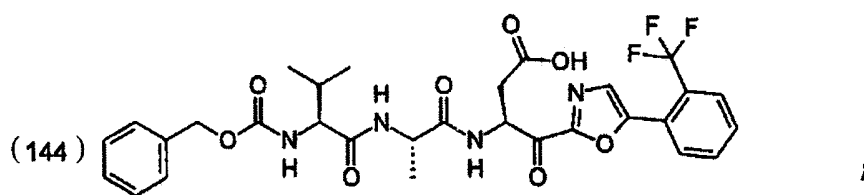
20



$Q_1$  je fenylová skupina, kde fenylová skupina je popřípadě substituovaná chloroskupinou, dichloroskupinou nebo trifluormethylovou skupinou.

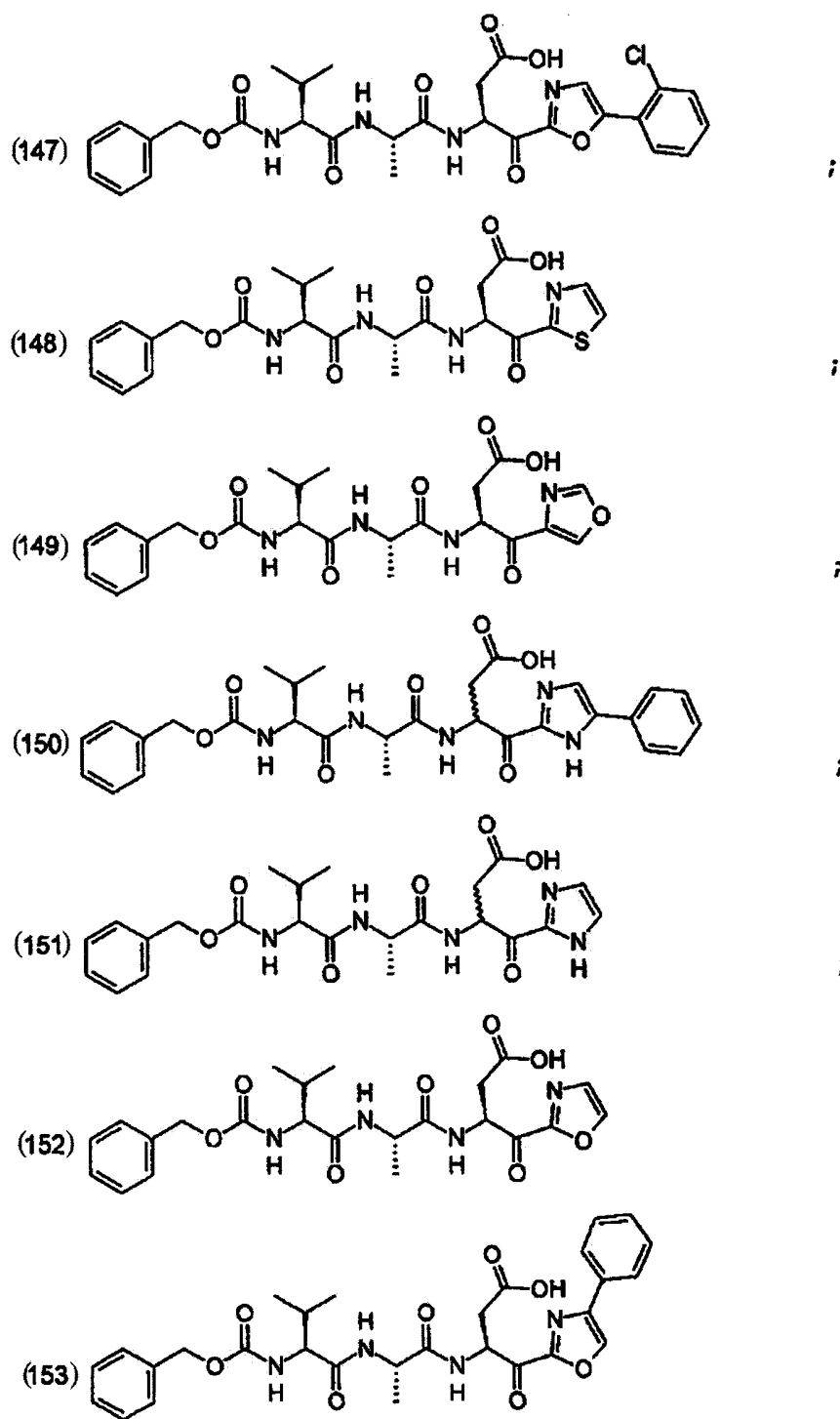
5

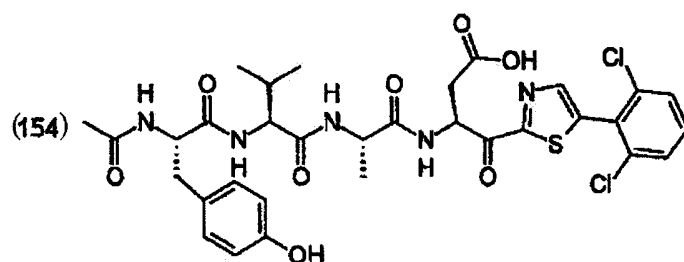
Výhodnými sloučeninami jsou v rámci provedení D sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující sloučeniny:



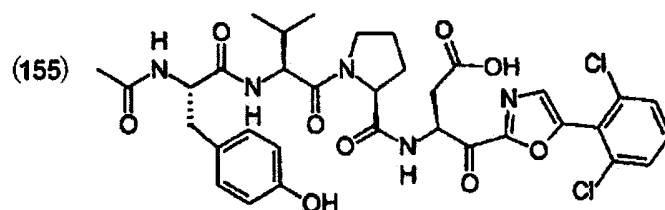
10



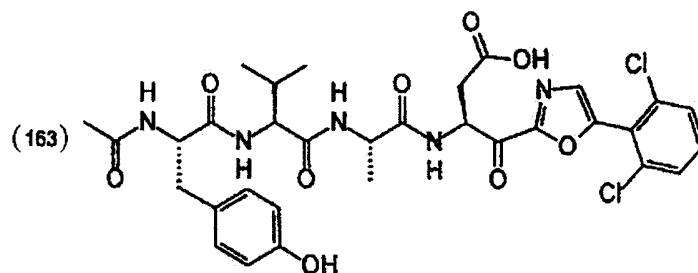




;



; a



Veškerá výhodná provedení vynálezu zde uvedená nelze chápat jako omezující rozsah vynálezu pouze na toto provedení.

Výhodné jsou sloučeniny podle vynálezu, které mají molekulovou hmotnost menší nebo rovnou přibližně 700 daltonům, a výhodněji mezi přibližně 400 a 600 daltony. Tyto výhodné sloučeniny mohou být snadno absorbovány krví pacienta při orálním podání. Tato orální dostupnost způsobuje, že jsou tyto sloučeniny výbornými činidly pro orálně zprostředkované léčení a prevenci proti onemocněním zprostředkovaným IL-1.

Inhibitory ICE podle vynálezu lze syntetizovat za použití běžných postupů. Výhodně se tyto sloučeniny účelně syntetizují ze snadno dostupných výchozích materiálů.

Sloučeniny podle vynálezu patří mezi nejsnadněji syntetizovatelné známé inhibitory ICE. Dříve popsané inhibitory ICE často obsahují čtyři nebo více chirálních center a řadu peptidických vazeb. Relativní jednoduchost syntézy sloučenin podle vynálezu představuje nesmírnou výhodu při velkovýrobní produkci těchto sloučenin.

Je třeba vzít v úvahu, že sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat v různých rovnovážných formách, v závislosti na podmínkách včetně výběru rozpouštědla, pH a dalších, jak je známo odborníkovi v oboru. Všechny takové formy těchto sloučenin jsou výslovně zahrnuty v rozsahu vynálezu. Zejména se mohou mnohé sloučeniny podle vynálezu, obzvláště ty, které obsahují aldehydicke skupiny nebo ketoskupiny ve zbytku  $R_3$  a karboxylové skupiny ve zbytku  $-CO_2R$ , vyskytovat v hemiketalových (nebo hemiacetalových) nebo hydratovaných formách.

V závislosti na výběru rozpouštědla a dalších podmínkách známých odborníkovi v oboru se mohou sloučeniny podle vynálezu vyskytovat rovněž v acyloxyketalové, acyloxyacetalové, ketalové nebo acetalové formě.

- 5 Kromě toho je třeba vzít v úvahu, že rovnovážné formy sloučenin podle vynálezu mohou zahrnovat tautomerní formy. Všechny takové formy těchto sloučenin jsou výslovně zahrnuty v rozsahu vynálezu.

- 10 Je třeba vzít v úvahu, že sloučeniny podle vynálezu lze modifikovat vhodnými funkčními skupinami pro rozšíření selektivních biologických vlastností. Takové modifikace jsou v oboru známy a patří mezi ně modifikace, které zvyšují biologickou penetraci do daného biologického systému (například krve, lymfatického systému, centrálního nervového systému), zvyšují orální dostupnost, zvyšují rozpustnost pro umožnění injekčního podání, mění metabolismus a mění rychlost vylučování. Kromě toho lze sloučeniny podle vynálezu měnit do formy prekurzorů, takže se  
15 požadovaná sloučenina vytváří v těle pacienta jako výsledek působení metabolických nebo jiných biochemických procesů na prekurzor. Mezi několik příkladů prekurzorových forem patří ketalové, acetalové, oximové a hydrazonové formy sloučenin, které obsahují ketoskupiny nebo aldehydové skupiny, zejména pokud se vyskytují ve skupině  $R_3$  sloučenin podle vynálezu.

- 20 Sloučeniny podle vynálezu jsou výhodnými ligandy pro ICE. V souladu s tím jsou tyto sloučeniny schopné zaměřit se na určité procesy související s onemocněními zprostředkovanými IL-1 a inhibovat je, jako je tomu v případě konverze prekurzoru IL-1 $\beta$  na maturovaný IL-1 $\beta$ , a tím inhibovat rozhodující aktivitu tohoto proteinu při zánětlivých onemocněních, autoimunitních onemocněních a neurodegenerativních onemocněních. Sloučeniny podle vynálezu například inhibují  
25 konverzi prekurzoru IL-1 $\beta$  na maturovaný IL-1 $\beta$  v důsledku inhibice ICE. Jelikož má ICE zásadní význam pro produkci maturovaného IL-1, blokuje inhibice tohoto enzymu účinně zahájení fyziologických účinků a symptomů zprostředkovaných IL-1, jako jsou záněty, pomocí inhibice produkce maturovaného IL-1. Inhibicí aktivity prekurzoru IL-1 $\beta$  tedy sloučeniny podle vynálezu účinně fungují jako inhibitory IL-1.

- 30 Sloučeniny podle vynálezu lze použít běžným způsobem pro léčení onemocnění, která jsou zprostředkována IL-1. Takovéto způsoby léčení, dávkování při nich a podmínky léčení může odborník v oboru vybrat z dostupných způsobů a technik. Například lze sloučeninu podle vynálezu kombinovat s farmaceuticky přijatelnou nosnou nebo/a pomocnou látkou pro podání pacientovi  
35 postiženému onemocněním zprostředkovaným IL-1 farmaceuticky přijatelným způsobem a v množství účinném pro snížení závažnosti tohoto onemocnění.

- Alternativně lze sloučeniny podle vynálezu použít v prostředcích a způsobech léčení nebo ochrany jedinců proti onemocněním zprostředkovaným IL-1 po delší časová období. Tyto sloučeniny  
40 lze použít v takových prostředcích buďto samotné nebo spolu s jinými sloučeninami podle vynálezu, způsobem, který je v souladu s běžným využitím inhibitorů ICE ve farmaceutických prostředcích. Například lze sloučeninu podle vynálezu míchat s farmaceuticky přijatelnými nosnými nebo/a pomocnými látkami běžně používanými ve vakcínách a podávat v profylakticky účinných množstvích pro ochranu jedinců po delší dobu proti onemocněním zprostředkovaným IL-1.

- 45 Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž podávat společně s jinými inhibitory ICE pro zvýšení účinku terapie nebo profylaxe proti různým onemocněním zprostředkovaným IL-1.

- Kromě toho lze sloučeniny podle vynálezu použít v kombinaci buď s běžnými protizánětlivými  
50 činidly nebo s matricovými metaloproteázovými inhibitory, lipoxigenasovými inhibitory a antagonisty cytokinů jiných než IL-1 $\beta$ .

- Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž podávat v kombinaci s imunomodulátory (například bropi-  
55 riminem, protilátkou proti lidskému alfa-interferonu, IL-2, GM-CSF, methionin-enkefalinem, interferonem alfa, diethyldithiokarbamáty, faktorem nekrosy tumorů (tumor necrosis factor),

naltrexonem a rEPO) nebo s prostaglandiny, pro prevenci nebo potírání symptomů onemocnění zprostředkovaných IL-1, jako je zánět.

5 Pokud se sloučeniny podle vynálezu podávají v kombinačních terapiích s jinými činidly, lze je pacientovi podávat postupně nebo současně. Alternativně mohou být farmaceutické nebo profylaktické prostředky podle vynálezu tvořeny kombinací inhibitoru ICE podle vynálezu a jiného terapeutického nebo profylaktického činidla.

10 Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují libovolné ze sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných solí, s libovolným farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou látkou nebo vehikulem. Mezi farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a vehikula, které lze použít ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu patří, aniž by však šlo o omezující výčet, iontoměniče, alumina, aluminium-stearát, lecithin, sérové proteiny, jako je albumin lidského séra, pufrovací látky, jako jsou fosfáty, glycin, kyselina sorbová, sorbat draselný, směsi 15 částečných glyceridů nasycených rostlinných mastných kyselin, voda, soli nebo elektrolyty, jako je protamin-sulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidní oxid křemičitý, magnesium-trisilikát, polyvinyl-pyrrolidon, látky na bázi celulosy, polyethylenglykol, natrium-karboxymethylcelulosa, polyakryláty, vosky, polyethylen-polyoxypropylenové blokové polymery, polyethylenglykol a lanolín.

20 Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze podávat orálně, parenterálně, inhalačním sprayem, místně, rektálně, nasálně, bukálně, vaginálně nebo pomocí implantovaného zásobníku. Výhodné je orální podání. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat libovolné běžné netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky nebo vehikula. Termín „parenterální“, jak je zde používán, zahrnuje subkutánní, intrakutánní, intravenózní, intramuskulární, intraarti- 25 kulární, intrasynoviální, intrasternální, intrathekální, intralezionální a intrakraniální injekce nebo infuze.

30 Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilního injikovatelného přípravku, například ve formě sterilní injikovatelné vodné nebo olejové suspenze. Tuto suspenzi lze formulovat podle postupů známých v oboru za použití vhodných dispergátorů nebo smáčedel (jako je například Tween 80) a suspendujících činidel. Sterilním injikovatelným přípravkem může být rovněž sterilní injikovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidlo nebo rozpouštědle, například roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která lze 35 použít, patří mannitol, voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědlo nebo suspendující prostředí běžně používají sterilní nevysychavé oleje. Pro tento účel lze použít libovolný nedráždivý nevysychavý olej včetně syntetických mono- a diglyceridů. Pro přípravu injikovatelných prostředků jsou vhodné mastné kyseliny, jako je kyselina olejová a její glyceridové deriváty, stejně jako v přírodě se vyskytující farmaceuticky přijatelné 40 oleje, jako je olivový olej nebo ricinový olej, zejména v jejich polyoxyethylovaných formách. Tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat alkohol s dlouhým řetězcem jako ředidlo nebo dispergátor, jako je Ph. Helv nebo podobný alkohol.

45 Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být orálně podávány v libovolné orálně přijatelné dávkovací formě, včetně, aniž by však šlo o omezující výčet, kapslí, tablet a vodných suspenzí a roztoků. V případě tablet pro orální použití patří mezi běžně používané nosiče laktosa a kukuřičný škrob. Typicky se přidávají rovněž lubrikační činidla, jako je stearát hořečnatý. Pro orální podání ve formě kapslí patří mezi vhodná ředidla laktosa a sušený kukuřičný škrob. Pokud se orálně podávají vodné suspenze, kombinuje se účinná látka s emulgátory a suspendujícími 50 činidly. Pokud je to žádoucí, lze přidávat některá sladidla nebo/a chuťové přísady nebo/a barviva.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze rovněž podávat ve formě čípků pro rektální podání. Tyto prostředky lze připravit smícháním sloučeniny podle vynálezu s vhodným nedráždivým vehikulem, které je pevné při teplotě místnosti, ale kapalné při teplotě rektu a tudíž v rektu taje,

čím se uvolní účinné složky. Mezi takové materiály patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, kakaové máslo, včelí vosk a polyethylenglykoly.

- 5 Místní podání farmaceutických prostředků podle vynálezu je zejména vhodné pokud požadované ošetření zahrnuje oblasti nebo orgány snadno dostupné místním podáním. Pro místní podání na kůži by měl být farmaceutický prostředek formulován jako vhodná mast obsahující účinné složky suspendované nebo rozpuštěné v nosiči. Mezi nosiče pro místní podání sloučenin podle vynálezu patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, minerální oleje, vazelinový olej, albolen, propylen-  
 10 glykol, polyoxyethylen–polyoxypropylenové sloučeniny, emulgační vosk a voda. Alternativně lze farmaceutický prostředek formulovat jako vhodný lotion nebo krém obsahující účinnou sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou v nosiči. Mezi vhodné nosiče patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, minerální oleje, sorbitan–monostearát, polysorbat 60, cetylsterový vosk, cetylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a voda. Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze rovněž místně aplikovat na spodní část intestinálního traktu pomocí rektálních čípků  
 15 nebo ve vhodném klystýru. Vynález rovněž zahrnuje místně transdermální náplasti.

- Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze podávat nasálním aerosolem nebo inhalací. Takovéto prostředky se připraví pomocí způsobů dobře známých v oboru vytváření farmaceutických prostředků a lze je připravit jako roztoky ve fyziologickém roztoku, za použití benzylalkoholu  
 20 nebo jiných vhodných konzervačních přísad, látek podporujících absorpci pro zvýšení biologické dostupnosti, fluorovaných uhlovodíků nebo/a jiných solubilizačních nebo dispergačních činidel známých v oboru.

- Mezi onemocnění zprostředkovaná IL–1, která lze léčit nebo jejichž prevenci lze provádět pomocí sloučenin podle vynálezu, patří, aniž by však šlo o omezující výčet, zánětlivá onemocnění, autoimunitní onemocnění a neurodegenerativní onemocnění.

- Mezi zánětlivá onemocnění, která lze léčit nebo jejichž prevenci lze provádět, patří například septický šok, septikémie a syndrom respirační tísně dospělých (adult respiratory distress syn-  
 30 drome). Mezi cílová autoimunitní onemocnění patří například revmatická artritida, systémový lupus erythematosus, sklerodermie, chronická thyroditida, Gravesova choroba, autoimunitní gastritida, diabetes mellitus závislá na inzulinu, autoimunitní hemolytická anémie, autoimunitní neutropenie, trombocytopenie, chronická aktivní hepatitida, myastenie gravis a roztroušená skleróza. Mezi cílová neurodegenerativní onemocnění patří například amyotrofní laterální skle-  
 35 róza, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a primární laterální skleróza. Inhibitory ICE podle vynálezu lze rovněž používat pro zlepšení hojení poranění. Inhibitory ICE podle vynálezu lze rovněž použít k léčení infekčních chorob.

- Ačkoli se vynález zaměřuje na použití zde popsaných sloučenin na prevenci a léčení onemocnění zprostředkovaných IL–1, lze sloučeniny podle vynálezu použít rovněž jako inhibiční činidla pro  
 40 další cysteinové proteázy.

- Sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž vhodné jako komerční reakční činidla, která se účinně vážou na ICE nebo jiné cysteinové proteázy. Jako komerční reakční činidla lze sloučeniny podle  
 45 vynálezu a jejich deriváty použít pro blokování proteolýzy cílového peptidu nebo z nich lze tvořit deriváty vážající se na stabilní pryskyřici jako imobilizovaný substrát pro afinitní chromatografie. Tato a další použití, která charakterizují komerční inhibitory cysteinových proteáz, jsou odborní-  
 kovi v oboru zřejmá.

- 50 Dalším provedením vynálezu je způsob selekce inhibitorů ICE obecných vzorců  $\alpha$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  a  $\delta$  definovaných výše, který zahrnuje následující kroky, při nichž se provede:

a) selekce kandidátní sloučeniny s definovanou chemickou strukturou, obsahující alespoň dva zbytky vytvářející vodíkové vazby, alespoň dva mírně hydrofobní zbytky a jeden elektronega-

tivní zbytek obsahující jeden nebo více elektronegativních atomů, kteréžto atomy jsou navázány buď na jeden atom nebo na sousední atomy v elektronegativním zbytku,

b) stanovení konformace s nízkou energií pro vazbu shora uvedené sloučeniny na aktivní centrum ICE,

5 c) zhodnocení schopnosti uvedené sloučeniny v uvedené konformaci vytvářet alespoň dvě vodíkové vazby s atomy hlavního řetězce, jinými než atomy uhlíku, v Arg-341 a Ser-339 ICE,

d) zhodnocení schopnosti shora uvedené sloučeniny ve shora uvedené konformaci asociovat se s alespoň dvěma z vazebných kapes ICE vybraných ze skupiny kterou tvoří vazebná kapsa P2, vazebná kapsa P3, vazebná kapsa P4 a vazebná kapsa P',

10 e) zhodnocení schopnosti shora uvedené sloučeniny ve shora uvedené konformaci interagovat s vazebnou kapsou P1 ICE, a

f) přijetí nebo zamítnutí shora uvedené kandidátní sloučeniny jako inhibitoru ICE na základě stanovení a zhodnocení prováděných v předcházejících krocích.

15 Výhodně výše uvedený způsob podle vynálezu dále zahrnuje následující kroky, které následují po kroku e) a předcházejí krok f), při nichž se provede:

g) zhodnocení deformační energie vazby uvedené sloučeniny na ICE, a

h) zhodnocení příspěvku součtu všech elektrostatických interakcí mezi ICE a shora uvedenou sloučeninou v uvedené konformaci, navázanou na ICE.

20

Pro úplnější pochopení vynálezu jsou uvedeny následující příklady. Tyto příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a rozsah vynálezu se jimi v žádném směru neomezuje.

## 25 Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

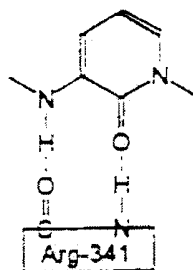
30 Následující příklad demonstruje způsob projektování léčiva, který je provedením vynálezu.

Stupeň 1) v ICE se vyberou 2 zbytky vytvářející vodíkovou vazbu, v tomto případě zbytky C=O a N-H v Arg-341 v hlavním řetězci.

35 Stupeň 2) Vybere se skelet, v tomto případě pyridinový derivát, a potvrdí se, že zbytky vytvářející vodíkovou vazbu skeletu jsou schopné tvořit uspokojivé vodíkové vazby se zbytky vytvářejícími vodíkové vazby vybranými ve stupni 1. Toto potvrzení se provede za použití způsobů molekulární mechaniky pro minimalizaci skeletového fragmentu vzhledem k aktivnímu centru ICE.

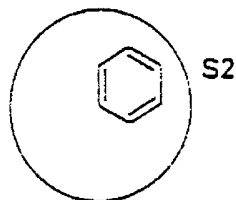
40

(Z1)



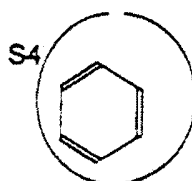
Stupeň 3) Vybere se hydrofobní kapsa, v tomto případě S2, jako další cíl a hydrofobní zbytek, v tomto případě benzen. Benzenová skupina se minimalizuje v kapse S2 pro zajištění toho, aby se dosáhlo podstatného hydrofobního překrytí.

5 (Z2)



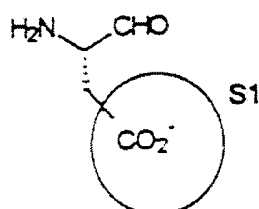
10 Stupeň 4) Vybere se jiná hydrofobní kapsa, v tomto případě S4, jako další cíl a hydrofobní zbytek, v tomto případě benzen. Benzenová skupina se minimalizuje v kapse S4 pro zajištění toho, aby se dosáhlo podstatného hydrofobního překrytí.

(Z3)



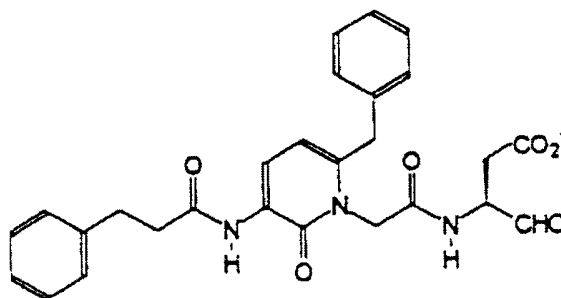
15 Stupeň 5) Polární kapsa S1 se vyplní elektronegativním zbytkem, v tomto případě karboxylátovým postranním řetězcem poskytnutým asparagovou kyselinou ve kterém byl C-konec redukován na aldehyd. Provede se minimalizace pro zajištění toho, aby si karboxylátový postranní řetězec zachoval příznivou elektrostatickou interakci s polární kapsou S1.

20 (Z4)



25 Stupeň 6) Skelet se spojí se zbytky ze stupňů 3, 4 a 5, výhodně za použití minimálního počtu vazeb v souladu s chemicky racionální strukturou. Celá složená molekula se minimalizuje v aktivním centru ICE.

(Z5)



Stupeň 7) Určí se energie molekuly v konformaci nutné pro navázání na ICE. Poté se provede minimalizace a znovu se určí energie – to je volná konformační energie. Rozdíl mezi volnou konformační energií a vazebnou konformační energií je energií napjatosti pro vazbu potenciálního inhibitoru na ICE. Energie napjatosti má činit méně než zhruba 42 kJ/mol. V tomto případě činí vazebná konformační energie –6,7 kJ/mol a volná konformační energie –49,0 kJ/mol. Energie napjatosti tedy činí 42,3 kJ/mol.

Stupeň 8) Připraví se inhibitor vyprojektovaný za použití výše uvedených stupňů a zjistí se, že vykazuje  $K_i$  150 nM.

## Příklad 2

Byly získány inhibiční konstanty ( $K_i$ ) a hodnoty  $IC_{50}$  pro několik sloučenin podle vynálezu za použití tří níže popsaných metod:

### 1. Enzymový test se substrátem viditelným v UV–světle

Tento test se provádí za použití sukcinyl–Tyr–Val–Ala–Asp–p–nitroanilidového substrátu. Syn-  
tému analogických substrátů popsal L. A. Reiter (Int. J. Peptide Protein Res. 43, 87 – 96 (1994)).  
Testovaná směs obsahuje:

65  $\mu$ l pufru (10 mM Tris, 1 mM DTT (dithiothreitolu), 0,1 % CHAPS (3–[(3–cholamidopropyl)-  
dimethylamonio]–1–propansulfonátu), pH 8,1),

10  $\mu$ l ICE (konečná koncentrace 50 nM, pro dosažení rychlosti zhruba 1 mOD/min),

5  $\mu$ l směsi dimethylsulfoxidu a inhibitoru,

20  $\mu$ l 400  $\mu$ M substrátu (konečná koncentrace 80  $\mu$ M)

100  $\mu$ l = celkový reakční objem

Vizuálně vyhodnocovaný test ICE se provádí na mikrotitrační desce s 96 jamkami. Pufr, ICE a  
dimethylsulfoxid (pokud je přítomen inhibitor) se dají do jamek v uvedeném pořadí. Složky se  
nechají inkubovat při teplotě místnosti po dobu 15 minut, počítáno od doby, kdy jsou všechny  
složky přítomné ve všech jamkách. Inkubace se provádí při teplotě 37 °C. Po 15 minutách inkubace  
se do jamek přímo přidá substrát a reakce se monitoruje pomocí následujícího uvolňování  
chromoforu (pNA) při 405 – 603 nm při teplotě 37 °C po dobu 20 minut. Provede se lineární  
vyhodnocení údajů a vypočítá se rychlost v mOD/min. Dimethylsulfoxid je přítomen pouze při  
experimentech za použití inhibitorů, při ostatních experimentech se na doplnění objemu na 100  
 $\mu$ l použije pufr.

### 2. Enzymový test a fluorescentním substrátem

Tento test se provádí v podstatě jak popsali Thornberry a kol. (Nature 356: 768 – 774 (1992)), za  
použití substrátu 17 popsaného ve výše uvedeném článku. Substrátem je acetyl–Tyr–Val–Ala–  
Asp–amino–4–methylkumarin (AMC). Smíchají se následující složky:

65  $\mu$ l pufru (10 mM Tris, 1 mM DTT (dithiothreitolu), 0,1 % CHAPS (3–[(3–cholamidopropyl)-  
dimethylamonio]–1–propansulfonátu), pH 8,1),

10  $\mu$ l ICE konečná koncentrace 2 – 10 nM),

5  $\mu$ l roztoku inhibitoru v dimethylsulfoxidu, a

20  $\mu$ l 150  $\mu$ M substrátu (konečná koncentrace 30  $\mu$ M)

100  $\mu$ l = celkový reakční objem



Test se provádí na mikrotitrační desce s 96 jamkami. Do jamek se dá pufr a ICE. Složky se nechají inkubovat při teplotě 37 °C po dobu 15 minut v desce s řízenou teplotou. Po 15 minutách inkubace se zahájí reakce přidáním substrátu přímo do jamek a reakce se monitoruje při teplotě 37 °C po dobu 30 minut pomocí sledování uvolňování AMC-fluoroforu za použití excitační vlnové délky 380 nm a emisní vlnové délky 460 nm. Provede se lineární vyhodnocení údajů pro každou jamku a stanoví se rychlost v jednotkách fluorescence za sekundu.

Pro stanovení enzymových inhibičních konstant ( $K_i$ ) nebo způsobu inhibice (kompetitivní, akompetitivní, nekompetitivní) se údaje o rychlosti stanovené v enzymových testech s různými koncentracemi inhibitoru počítačově zpracují standardními rovnicemi enzymové kinetiky (viz. I. H. Segel, *Enzyme Kinetics*, Wiley-Interscience, 1975).

### 3. Buněčný test

Test IL-1 $\beta$  se smíšenou populací lidských periferních krevních mononukleárních buněk (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) nebo obohacenými adherentními mononukleárními buňkami

Úpravu (processing) pre-IL-1 $\beta$  působením ICE lze měřit v buněčné kultuře za použití řady zdrojů buněk. Lidské PBMC získané ze zdravých donorů poskytují smíšenou populaci subtypů lymfocytů a mononukleárních buněk, která produkuje řadu interleukinů a cytokinů jako odpověď na mnoho druhů fyziologických stimulací. Adherentní mononukleární buňky z PBMC jsou obohaceným zdrojem normálních monocytů pro selektivní studie produkce cytokinů aktivovanými buňkami.

#### Postup experimentu:

Připraví se počáteční série ředění testované sloučeniny v dimethylsulfoxidu nebo ethanolu s následujícím naředěním do média RPMI-10% FBS (obsahujícího 2 mM L-glutaminu, 10 mM HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonové kyseliny), 50 U a 50  $\mu$ g/ml pen/strep) pro dosažení koncentrace léčiv, která je čtyřnásobkem konečné testové koncentrace, tedy koncentrace 0,4 % dimethylsulfoxidu nebo 0,4 % ethanolu. Konečná koncentrace dimethylsulfoxidu činí 0,1 % pro všechna ředění léčiv. Pro počáteční orientační testování sloučeniny se obecně použije titrace koncentrace, která vymezuje zjevnou  $K_i$  pro testovanou sloučeninu stanovenou v testu inhibice ICE.

Obecně se testuje 5 – 6 ředění sloučeniny a celulární část testu se provádí ve dvou opakováních, se dvojím stanovením ELISA-testem na každém supernatantu buněčné kultury.

#### Izolace PBMC a test IL-1:

Vysrážené buňky (buffy coat cells) izolované ze zhruba 0,5 l lidské krve (ze které se získá 40 – 45 ml konečného objemu plazmy + buňky) se naředí médiem na 80 ml a separační kyvety LeukoPREP (Becton Dickinson) se naplní 10 ml suspenze buněk. Po 15 minutách centrifugace při 1500 – 1800 g se vrstva plazmy a média odsaje a vrstva mononukleárních buněk se poté izoluje Pasteurovou pipetou a přenese se do kónické centrifugační kyvety (Corning) o objemu 15 ml. Přidá se médium pro upravení objemu na 15 ml, buňky se jemně promíchají převrácením kyvety a provádí se centrifugace při 300 g po dobu 15 minut. Peleta PBMC se resuspenduje v malém objemu média, buňky se spočítají a koncentrace se upraví na  $6 \times 10^6$  buněk/ml.

Pro buněčný test se do každé jamky desky pro tkáňovou kultivaci s 24 jamkami s rovným dnem (Corning) vnese 1,0 ml buněčné suspenze, 0,5 ml ředění testované sloučeniny a 0,5 ml roztoku LPS (Sigma č. L-3012, roztok o koncentraci 20 ng/ml připravený v kompletním médiu RPMI, konečná koncentrace LPS činí 5 ng/ml). Přidáváním 0,5 ml testované sloučeniny a LPS se obsahy jamek obvykle dostatečně promíchají. Pro každý experiment se provádí tři kontroly, a to buď

kontrola se samotným LPS, kontrola s rozpouštědlem nebo/a kontrola s dalším médiem pro úpravu konečného kultivačního objemu na 2,0 ml. Buněčné kultury se inkubují po dobu 16 – 18 hodin při teplotě 37 °C za přítomnosti 5 % oxidu uhličitého.

- 5 Na konci inkubační doby se buňky izolují a přenesou do kónických centrifugačních kyvet o objemu 15 ml. Po centrifugaci po dobu 10 minut při 200 g se supernatanty izolují a přenesou do Eppendorfových zkumavek. Buněčné pelety lze využít pro biochemické zhodnocení obsahu pre-IL-1 $\beta$  nebo/a maturovaného IL-1 $\beta$  v cytosolových extraktech pomocí western blottingu nebo ELISA-testu s antisérem specifickým pro pre-IL-1 $\beta$ .

10

Izolace adherentních mononukleárních buněk:

- Jak je popsáno výše, izolují a preparují se PBMC. Do jamek se vnese nejprve 1,0 ml média a poté 0,5 ml suspenze PBMC. Po jednohodinové inkubaci se deskami mírně zatřeše a neadherentní buňky se z každé jamky odsají. Jamky se poté opatrně promyjí třikrát 1,0 ml média a nakonec se resuspendují v 1,0 ml média. Obohacením adherentních buněk se obecně získá 2,5 – 3,0 x 10<sup>5</sup> buněk na jamku. Přidání testovaných sloučenin a LPS, podmínky inkubace buněk a zpracování supernatantů se provádí jak je popsáno výše.

- 20 ELISA-test:

- Pro měření maturované IL-1 $\beta$  se použijí soupravy Quantikine (R&D Systems). Testy se provádějí podle pokynů výrobce. V pozitivních kontrolách jak s PBMC tak s adherentními mononukleárními buňkami jsou pozorovány hladiny maturovaného IL-1 $\beta$  přibližně 1 – 3 ng/ml. Provedou se ELISA-testy na ředěních 1 : 5, 1 : 10 a 1 : 20 supernatantů z LPS-pozitivních kontrol pro výběr optimálního ředění pro supernatanty v testovaném souboru.

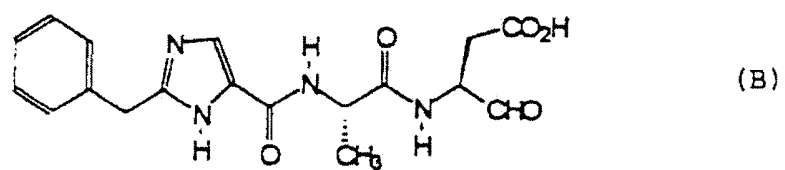
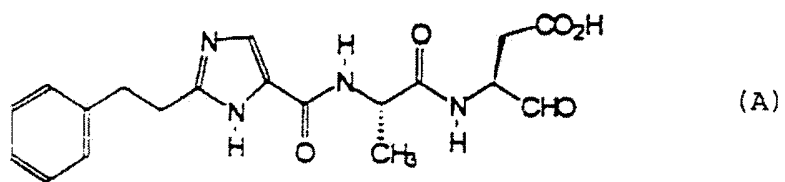
- Inhibiční účinnost sloučenin může být reprezentována hodnotou IC<sub>50</sub>, což je koncentrace inhibitoru, při které je v supernatantu detekováno 50 % maturovaného IL-1 $\beta$  ve srovnání s pozitivními kontrolami.

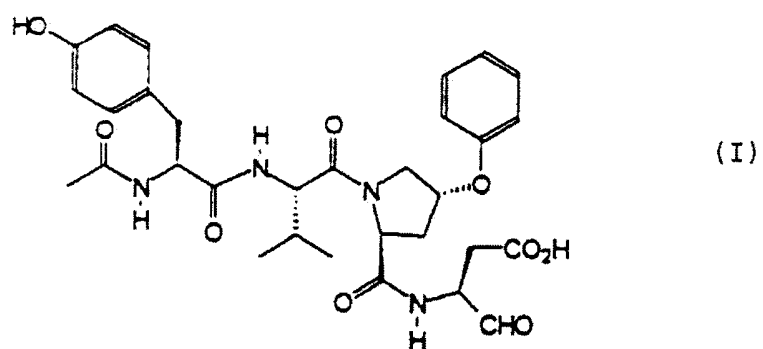
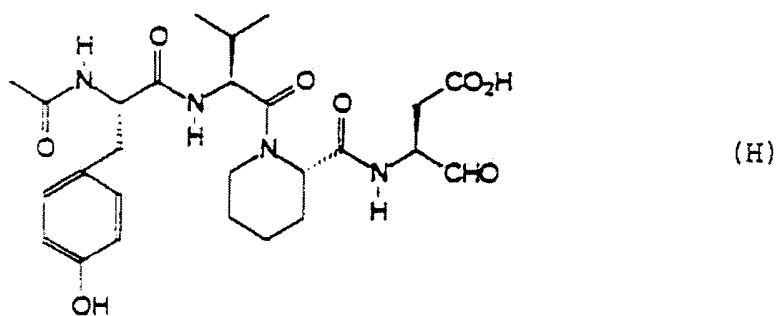
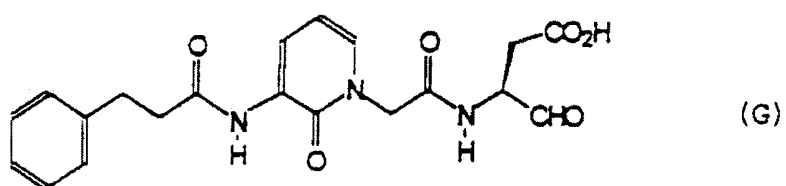
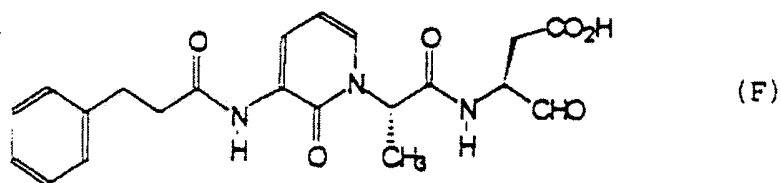
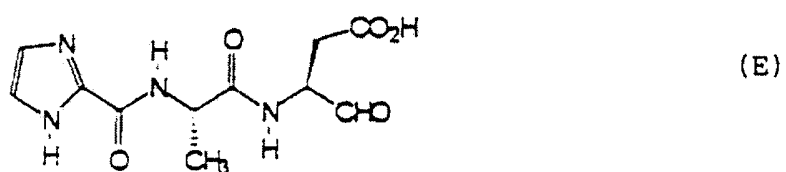
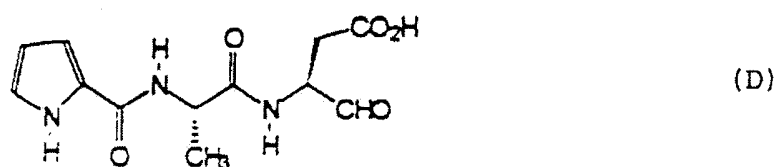
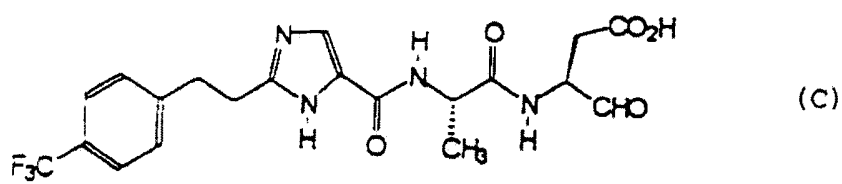
- 30 Za použití výše uvedených testů byly pro sloučeniny A až N stanoveny následující hodnoty K<sub>i</sub> a IC<sub>50</sub>. Vzorce sloučenin A až N jsou uvedeny za tabulkou.

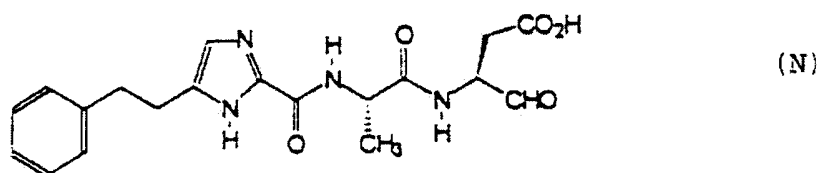
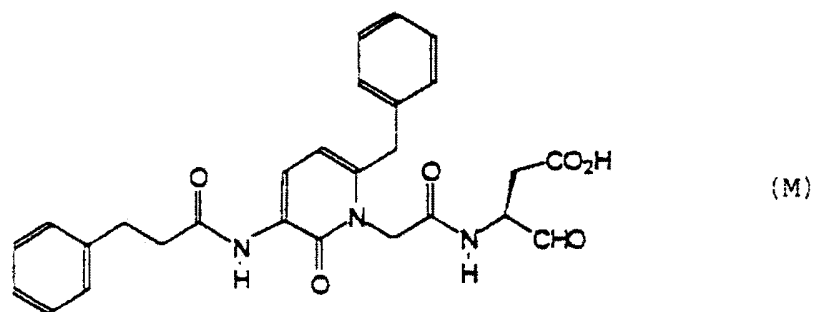
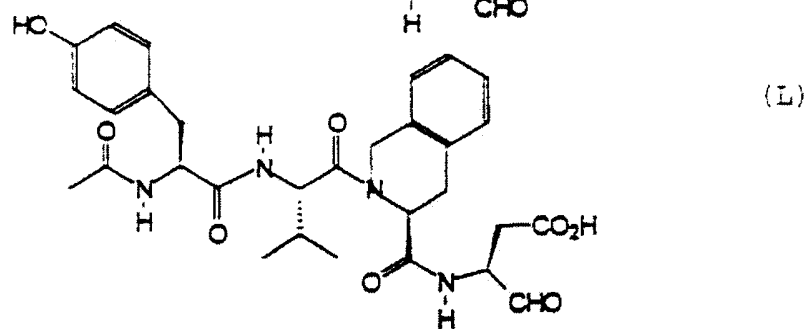
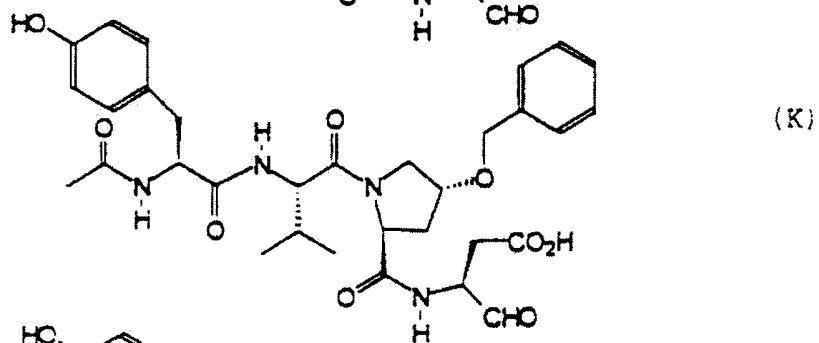
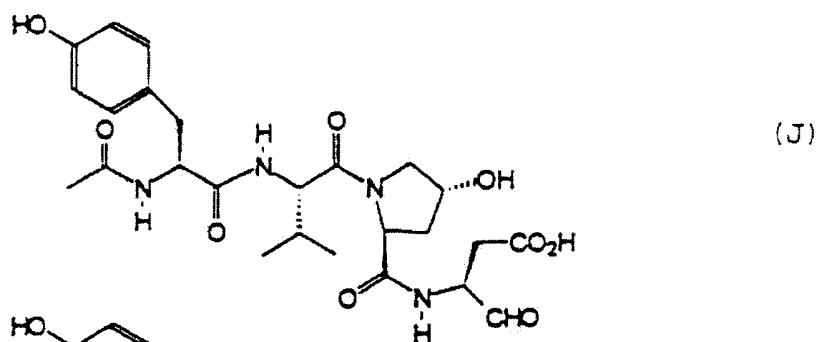
| sloučenina | hodnoty získané testem:                       |                                       |                                   |
|------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|            | viditelným v UV-světle<br>K <sub>i</sub> (μM) | fluorescenčním<br>K <sub>i</sub> (μM) | buněčným<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
| A          | 5,5                                           |                                       | 25,0                              |
| B          | 8,6                                           |                                       | 20,0                              |
| C          | 10                                            |                                       | více než 30                       |
| D          | 4,7                                           |                                       |                                   |
| E          | 3,2                                           |                                       |                                   |
| F          | 0,15                                          |                                       | 2 – 4                             |
| G          | 4,8                                           |                                       |                                   |
| H          | 0,023                                         | 0,0047                                | 6 – 11                            |
| I          | 0,0072                                        | 0,0052                                | 2,6                               |
| J          | 0,012                                         | 0,0039                                | 5,7                               |
| K          | 0,010                                         | 0,002                                 | 2 – 11                            |
| L          | 0,014                                         |                                       |                                   |
| M          | 0,15                                          |                                       |                                   |
| N          | 0,95                                          |                                       |                                   |

35

Vzorce sloučenin A až N:







## Příklad 3

Sloučeniny z příkladu 2 se syntetizují následovně:

H. N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-pipecolyl)-3-amino-4-oxobutanová kyselina

Stupeň A. N-(N-terc-butoxykarbonylpipecolyl)-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuran

Analogickým způsobem jako popsal Chapman (Bioorg. and Med. Chem. Lett. 1992, 2, 613 – 618) se provede reakce 460 mg (2,0 mmol) N-terc-butoxykarbonylpipecolové kyseliny a 530 mg (1,82 mmol) N-allyloxykarbonyl-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuranu, čímž se získá 654 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuterochloroform (existuje jako rotamery)), hodnoty δ: 7,35 (m, 5H), 6,88 (široký s, 1H), 4,9 – 4,45 (m, 4H), 3,95 (široký m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (široký m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,7 – 1,5 (m, 3H), 1,45 (dva s, 9H)

Stupeň B. N-pipecolyl-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuran

654 mg N-(N-terc-butoxykarbonylpipecolyl)-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuranu se rozpustí v 15 ml 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu a směs se míchá při teplotě místnosti. Směs se zahustí, čímž se získá gumovitý zbytek. Tento zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se 10% hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zahustí, čímž se získá 422 mg sloučeniny uvedené v názvu ve formě béžové pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuterochloroform), hodnoty δ: 7,38 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,395 – 4,8 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,2 (m, 0,5H), 3,05 (m, 0,5H), 2,95 (m, 0,5H), 2,85 (m, 0,5H), 2,65 (m, 1H), 2,55 – 2,38 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,38 (m, 2H)

Stupeň C. N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-pipecolyl)-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuran

464 mg (1,44 mmol) N-acetyl-tyrosinyl-valinu a 412 mg (1,3 mmol) N-pipecolyl-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuranu se rozpustí ve směsi 5 ml dimethylformamidu a 5 ml dichlormethanu a směs se ochladí na teplotu 0 °C. K ochlazenému roztoku se přidá 210 mg (1,56 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a poté 326 mg (1,7 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu (EDC). Směs se míchá po dobu 18 hodin, poté se naředí ethylacetátem, promyje se vodou, 10% hydrogensíranem sodným, 10% hydrogenuhlíčanem sodným a znovu vodou. Organická vrstva se zahustí, čímž se získá surová pevná látka, která se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, isopropanolu a pyridinu v poměru 94 : 6 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 370 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuteromethanol (existuje jako diastereomery jakož i rotamery)), hodnoty δ: 7,35 (m, 5H), 7,05 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 5,65 a 5,25 (m, 1H), 4,9 – 3,95 (m, 8H), 3,4 – 2,6 (m, 4H), 2,5 – 2,1 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,9 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,8 – 1,6 (m, 2H), 1,55 – 1,3 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 6H)

Stupeň D. N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-pipecolyl)-3-amino-4-oxobutanová kyselina

K roztoku 100 mg N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-pipecolyl)-4-amino-5-benzyloxy-2-oxo-tetrahydrofuranu v 10 ml methanolu se přidá 60 mg hydroxidu paladnatého na uhlí a směs se udržuje ve vodíkové atmosféře. Směs se zfiltruje přes celit a zahustí, čímž se získá bílá pevná látka. Tato surová pevná látka se rozpustí ve 2 ml methanolu a trituruje se s diethyletherem, čímž se získá 26 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuteromethanol (existuje jako diastereomery jakož i rotamery)), hodnoty δ: 7,1 (m, 2H), 6,7 (m, 2H), 5,2 (široký m, 1H), 4,8 – 3,6 (m, 6H), 3,2 – 2,5 (m, 4H), 2,5 – 2,1 (m, 1H), 1,95 (tří s, 3H), 1,9 – 1,3 (m, 6H), 1,1 – 0,7 (m, 6H)

Následující sloučeniny se připraví analogickým způsobem jako je uveden pro sloučeninu H:

J. N-[N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-hydroxyprolinyl)]-3-amino-4-oxobutanová kyselina  
N-terc-butoxykarbonylpipekolová kyselina se nahradí N-terc-butoxykarbonyl-4-benzyloxyprolinem.

L. N-[2-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(S)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karbonyl)]-3-aminooxobutanová kyselina

N-terc-butoxykarbonylpipekolová kyselina se nahradí (S)-N-terc-butoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylovou kyselinou.

I. N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxyprolinyl))-3-amino-4-oxobutanová kyselina

Stupeň A. Methylester N-terc-butoxykarbonyl-4-fenoxyprolinu

K roztoku 2,0 g (8,15 mmol) N-terc-butoxy-cis-4-hydroxyprolinu, 0,77 g (8,15 mmol) fenolu a 2,14 g (8,15 mmol) trifenylofosfinu ve 20 ml tetrahydrofuranu chlazenému na teplotu 0 °C se po kapkách v průběhu 30 minut přidá 1,4 ml (9 mmol) diethyl-azodikarboxylátu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a poté se zahustí, čímž se získá viskózní zbytek. Surový zbytek se vyčistí pomocí velmi rychle chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 7 jako elučního činidla, čímž se získá 1,89 g sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,3 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,9 (široký m, 1H), 4,55 – 4,15 (m, 2H), 3,88 – 3,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,4 (3 x s, 9H)

Stupeň B. Hydrochlorid methylesteru 4-fenoxyprolinu

Roztokem 0,6 g methylesteru N-terc-butoxykarbonyl-4-fenoxyprolinu ve 20 ml ethylacetátu, chlazeným v ledové lázni, se probublává bezvodý chlorovodík, až se dosáhne nasycení roztoku. Směs se zahřeje na teplotu místnosti, míchá se po dobu 3 hodin a poté se zahustí, čímž se získá 480 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,22 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,1 (široký signál, 1H), 4,6 (široký m, 1H), 4,06 (široký m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (široký m, 1H), 2,58 (m, 2H)

Stupeň C. Methylester N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxyprolinu

0,524 g (1,63 mmol) N-acetyl-tyrosinyl-valinu a 0,381 g (1,48 mmol) methylesteru 4-fenoxyprolinu se rozpustí ve směsi 4 ml dimethylformamidu a 4 ml dichlormethanu a směs se ochladí na teplotu 0 °C. K ochlazenému roztoku se přidá 28 µl (1,86 mmol) diisopropylethylaminu, 0,24 g (1,78 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a 0,37 g (1,92 mmol) 1-(3-dimethylaminopro-

pyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu (EDC) a směs se míchá po dobu 18 hodin. Směs se naředí 400 ml ethylacetátu, promyje se vodou, 10% hydrogensíranem sodným, 10% hydrogen-  
 5 uhličitánem sodným a znovu vodou. Organická vrstva se zahustí, čímž se získá zbytek, který se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, iso-  
 propanolu a pyridinu v poměru 94 : 6 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 360 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuteriochloroform (existuje jako rotamery)), hodnoty δ: 7,3 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,9 – 6,2 (4 x d, 4H), 5,05 (široký s, 1H), 4,7 – 3,94 (m, 5H), 2,93 (m, 1H),  
 10 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,88 (d, 3H)

Stupeň D. N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxy)prolin

15 K roztoku 360 mg (0,685 mmol) methylesteru N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxy)prolinu rozpuštěného v 8 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v poměru 1 : 1 se přidá 57 mg (1,37 mmol) hydroxidu lithného a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Směs se okyselí 10% kyselinou chlorovodíkovou za vzniku bílé sraženiny, která se izoluje, čímž se získá 175 mg slou-  
 čeniny uvedené v názvu.

20 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,2 (široký s, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,0 – 6,9 (m, 4H), 6,65 (d, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 2H), 3,3 (široký s, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (d, 3H)

25 Stupeň E. N-[N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxy)prolinyl]-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuran

30 Sloučenina uvedená v názvu se připraví způsobem uvedeným v případě sloučeniny H, stupeň A, reakcí N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxy)prolinu a N-allyloxykarbonyl-4-amino-5-benzyl-oxytetrahydrofuranu.

35 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuteriochloroform (existuje jako směs diastereomerů hemiacetalu v poměru 1 : 1)), hodnoty δ: 7,8 – 6,3 (m, 17H), 5,6 (d, 1H), 5,1 – 4,15 (m, 5H), 4,15 – 3,75 (m, 2H), 2,95 – 2,15 (m, 5H), 2,15 – 1,95 (m, 1H), 1,9 – 1,85 (2 x s, 3H), 1,1 – 0,75 (m, 6H)

Stupeň F. N-[N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-fenoxy)prolinyl]-3-amino-4-oxobutanová kyselina

40 Sloučenina uvedená v názvu se připraví hydrogenolýzou prováděnou způsobem uvedeným v případě sloučeniny H, stupeň D.

45 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuteromethanol (existuje jako směs diastereomerů hemiacetalu v poměru 1 : 1)), hodnoty δ: 7,25 (m, 2H), 7,10 – 6,85 (m, 5H), 6,65 (d, 2H), 5,1 (široký m, 1H), 4,65 – 4,05 (m, 5H), 4,0 – 3,40 (m, 2H), 2,95 – 2,35 (m, 5H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,0 (d, 3H), 0,95 (d, 3H)

K. N-[N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-benzyloxy)prolinyl]-3-amino-4-oxobutanová kyselina

50 Stupeň A. Semikarbazon terc-butylesteru N-(N-allyloxykarbonyl-4-benzyloxyprolinyl)-3-amino-4-oxobutanové kyseliny

55 Sloučenina uvedená v názvu se připraví reakcí N-allyloxykarbonyl-4-benzyloxyprolinu a semi-karbazonu terc-butylesteru 3-amino-4-oxobutanové kyseliny (T. L. Graybill a kol., Abstracts of papers, 206<sup>th</sup> National Meeting of the American Chemical Society, Abstract MEDI-235,



Chicago, IL, USA (1993)) za podobných podmínek kondenzace peptidu jako jsou uvedeny výše v případě sloučeniny H, stupeň C.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 9,05 (široký s, 1H), 7,85 (široký m, 1H), 7,4 – 7,2 (m, 5H), 7,15 (široký s, 1H), 6,55 (široký s, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,1 – 4,9 (široký m, 2H), 4,65 – 4,4 (m, 4H), 4,2 (široký m, 1H), 3,75 – 3,5 (m, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 2H), 2,5 (široký m, 1H), 2,25 (široký m, 1H), 1,4 (s, 9H)

Stupeň B. Semikarbazon terc-butylesteru N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-benzyloxyprolinyl))-3-amino-4-oxobutanové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví reakcí N-acetyl-tyrosinyl-valinu a semikarbazonu terc-butylesteru N-(N-allyloxykarbonyl-4-benzyloxyprolinyl)-3-amino-4-oxobutanové kyseliny za reakčních podmínek uvedených v případě sloučeniny H, stupeň A.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,35 – 7,2 (m, 6H), 7,0 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,6 – 4,45 (m, 4H), 4,3 (široký m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,75 – 2,6 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,95 (d, 3H), 0,90 (s, 3H)

Stupeň C. N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-benzyloxyprolinyl))-3-amino-4-oxobutanová kyselina

270 mg semikarbazonu terc-butylesteru N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-benzyloxyprolinyl))-3-amino-4-oxobutanové kyseliny se rozpustí v 10 ml 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Směs se zahustí, čímž se získá pevný zbytek. Tento zbytek se rozpustí v 10 ml směsi methanolu, kyseliny octové a 37% formaldehydu v poměru 3 : 1 : 1 a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Směs se zahustí a výsledný zbytek se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny mravenčí v poměru 100 : 5 : 0,5 jako elučního činidla, čímž se získá 37 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuteromethanol (existuje jako směs diastereomerů hemiacetalu v poměru 1 : 1)), hodnoty  $\delta$ : 7,4 – 7,25 (m, 5H), 7,0 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 4,65 – 4,05 (m, 7H), 3,75 – 3,4 (m, 2H), 3,05 – 2,3 (m, 5H), 2,2 – 1,95 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,0 (d, 3H), 0,95 (d, 3H)

#### Příklad 4

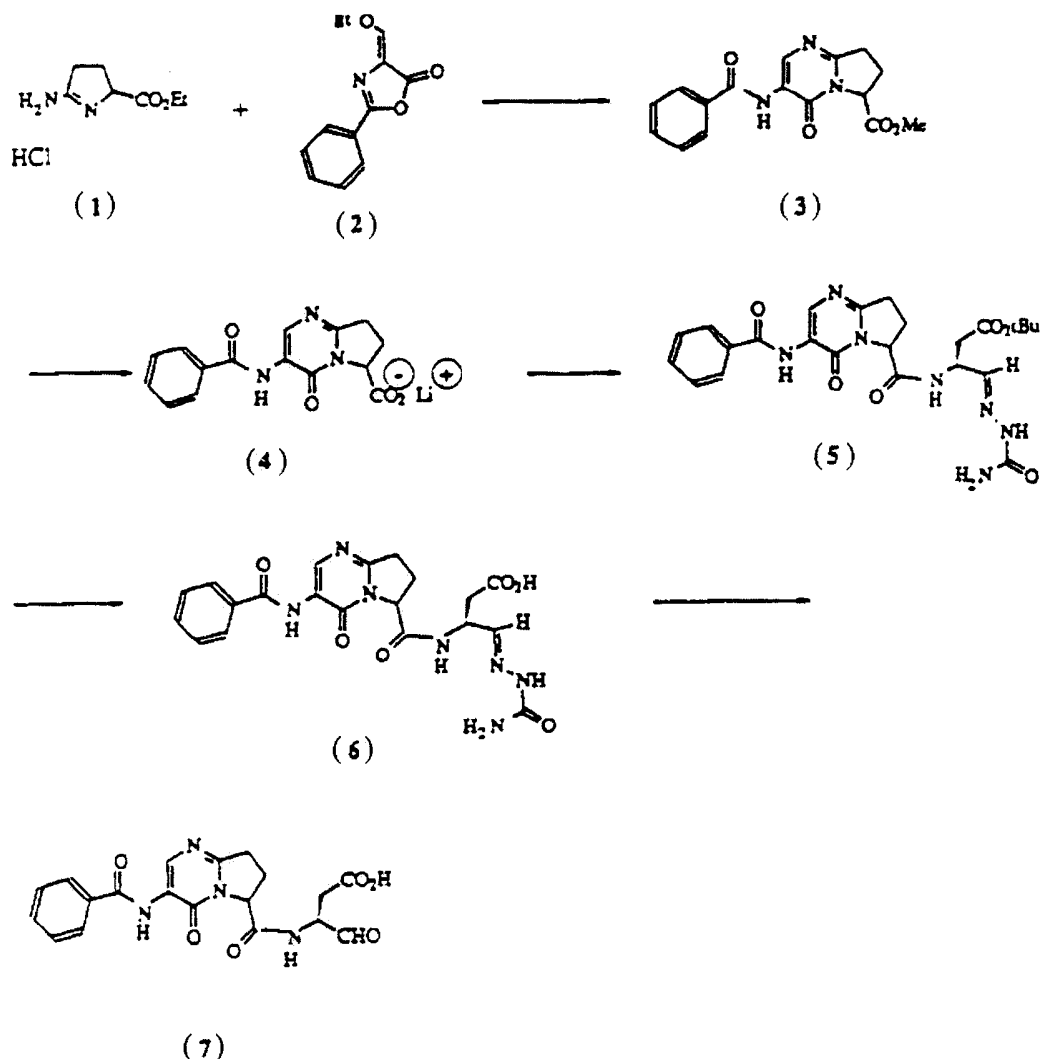
Byly získány inhibiční konstanty ( $K_i$ ) a hodnoty  $IC_{50}$  pro několik sloučenin podle vynálezu za použití enzymových testů se substrátem viditelným v UV-světle a buněčných testů, jak jsou popsány v příkladu 2. Za použití těchto testů byly pro sloučeniny 7a, 7b, 20a–d, 21c–f, 22e, 25, 28, 33a–c, 36a, 36b, 39, 43, 47a, 47b, 54a–l, 63, 69a, 69b, 84a a 84b stanoveny následující hodnoty  $K_i$  a  $IC_{50}$ . Odpovídající označení sloučenin pomocí písmen jsou uvedena v závorkách. Vzorci sloučenin jsou uvedeny v příkladech 2 a 5.

| sloučenina | test                                                        |                                  |
|------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|            | se substrátem viditelným<br>v UV–světle K <sub>i</sub> (μM) | buněčný<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
| 7a         | 35                                                          |                                  |
| 7b         | 1,2                                                         |                                  |
| 20a (= E)  | 3,2                                                         |                                  |
| 20b        | 0,85                                                        | 16,4                             |
| 20c (= N)  | 0,95                                                        |                                  |
| 20d        | 0,1                                                         | 6,2                              |
| 21c        | 0,64                                                        |                                  |
| 21d        | 0,24                                                        | 4,8                              |
| 21e        | 0,22                                                        | 2,9                              |
| 21f        | 0,17                                                        | 2,9                              |
| 22e        | 0,19                                                        |                                  |
| 25         | 6,2                                                         |                                  |
| 28         | 12,0                                                        |                                  |
| 33a (= A)  | 5,5                                                         | 25,0                             |
| 33b (= C)  | 10,0                                                        | více než 30,0                    |
| 33c (= B)  | 8,6                                                         | 20,0                             |
| 36a (= D)  | 4,7                                                         |                                  |
| 36b        | 0,8                                                         | 17,0                             |
| 39         | 2,5                                                         |                                  |
| 43         | 20,0                                                        |                                  |
| 47a        | 0,019                                                       | 2,1                              |
| 47b        | 0,027                                                       | 2,1                              |
| 54a (= F)  | 0,15                                                        | 2,7                              |
| 54b (= M)  | 0,15                                                        | 9,1                              |
| 54c        | 1,2                                                         | více než 19,0                    |
| 54d        | 1,0                                                         |                                  |
| 54e        | 3,5                                                         |                                  |
| 54f        | 0,9                                                         |                                  |
| 54g (= G)  | 4,8                                                         | více než 20,0                    |
| 54h        | 0,97                                                        |                                  |
| 54i        | 0,054                                                       | 2,4                              |
| 54j        | 0,28                                                        |                                  |
| 54k        | 0,085                                                       |                                  |
| 54l        | 0,215                                                       | 7,0                              |
| 63 (= Q)   | 0,85                                                        | 4,1                              |
| 69a (= R)  | 0,011                                                       | 0,735                            |
| 69b (= S)  | 0,050                                                       | 0,745                            |
| 84a (= V)  | 0,100                                                       | 3,3                              |
| 84b (= W)  | 0,019                                                       | 0,50                             |

## Příklad 5

5

Sloučeniny z příkladu 4 se syntetizují následovně:



(Et = ethyl, Me = methyl, tBu = terc-butyl)

5 Methylester 3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karboxylové kyseliny (sloučenina 3)

Směs 0,44 g (2,38 mmol) hydrochloridu ethylesteru (4S)-2-amino-1-pyrrolin-5-karboxylové kyseliny (sloučeniny 1, připravené analogickým způsobem jako methylester, jehož přípravu popsali Lee a Lown, *J. Org. Chem.*, 52, 2717 – 21 (1987)), 0,50 g (2,31 mmol) 4-ethoxymethylen-2-fenyl-2-oxazolin-5-onu (sloučeniny 2) a 0,12 g (2,22 mmol) methoxidu sodného v 10 ml ethanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a zahustí se ve vakuu. Zbytek se suspenduje ve vodě a přidává se 1N kyselina sírová až se dosáhne hodnoty pH 1. Vodná směs se extrahuje dichlormethanem, organická vrstva se oddělí a zahustí ve vakuu, čímž se získá 0,6 g oranžové pevné látky. Velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití gradientové eluce s postupným gradientem 60 % ethylacetátu v hexanu až 100 % ethylacetátu, a poté 10% methanolu v dichlormethanu se získá 0,5 g oranžové pevné látky. Směs této oranžové pevné látky a 0,03 g (0,5 mmol) kyanidu draselného v 10 ml methanolu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se zahustí ve vakuu, čímž se získá žlutá pevná látka. Velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití gradientové eluce s postupným gradientem 40 % ethylacetátu v hexanu až 100 % ethylacetátu se získá 0,22 g (31,6 %) sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 2,25 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,15 (dd, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,5 (s, 1H)

5 Semikarbazon terc-butylesteru (3S)-[(3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karbonyl)amino]-4-oxobutanové kyseliny (sloučeniny 5a a 5b)

10 Směs 0,22 g (0,70 mmol) ethylesteru 3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karboxylové kyseliny (sloučeniny 3) a 0,032 g (0,76 mmol) hydrátu hydroxidu lithného v 5 ml methanolu a 5 ml tetrahydrofuranu se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se zahustí, čímž se získá lithná sůl 3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karboxylové kyseliny (sloučenina 4) jako bílá pevná látka. Tato látka se použije v následující reakce bez dalšího čištění.

15 Ke směsi 0,163 g (0,71 mmol) semikarbazonu terc-butylesteru (3S)-amino-4-oxobutanové kyseliny (Graybill a kol., *Int. J. Protein Res.*, 44, str. 173 – 82 (1994)) a lithné soli 3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karboxylové kyseliny (sloučeniny 4) v 5 ml dimethylformamidu a 5 ml dichlormethanu o teplotě 0 °C se přidá 0,104 g (0,77 mmol) hydroxybenzotriazolu a 0,148 g (0,37 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 18 hodin.  
20 Reakční směs se vylije do 50 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Smíchané organické vrstvy se promyjí vodným 1M roztokem hydrogensíranu sodného, 50 ml zředěného vodného hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným chloridem sodným. Organická vrstva se zahustí ve vakuu, čímž se získá 0,43 g žluté pevné látky. Velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu s postupným gradientem 1 : 1 : 99 až 1 : 10 : 90 jako elučního činidla se získá 0,11 g (30,9 %) diastereomeru s vyšším R<sub>f</sub> (sloučenina 5a)

30 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,45 (s, 9H), 2,29 – 2,35 (m, 1H), 2,6 – 2,7 (m, 2H), 2,8 (dd, 1H), 3,1 – 3,15 (m, 1H), 3,2 – 3,3 (m, 1H), 4,9 – 4,95 (m, 1H), 5,2 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,5 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,6 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,9 (s, 1H)

a 0,11 g (30,9 %) diastereomeru s nižším R<sub>f</sub> (sloučenina 5b).

35 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,45 (s, 9H), 2,3 – 2,4 (m, 1H), 2,6 – 2,7 (m, 2H), 2,7 – 2,8 (m, 2H), 3,1 – 3,15 (m, 1H), 3,2 – 3,3 (m, 1H), 4,85 – 4,95 (m, 1H), 5,15 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,9 (s, 1H)

Diastereomer 5a a diastereomer 5b se odeberou odděleně.

40 (3S)-[(3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karbonyl)amino]-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 7a)

45 Suspenze 0,11 g (0,22 mmol) semikarbazonu terc-butylesteru (3S)-[(3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karbonyl)amino]-4-oxobutanové kyseliny (sloučeniny 5a) v 7,5 ml dichlormethanu a 2,5 ml kyseliny trifluoroctové se míchá po dobu 5 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se vyjme dichlormethanem, zahustí se ve vakuu, suspenduje v toluenu a zahustí ve vakuu, čímž se získá 0,07 g semikarbazonu (3S)-[(3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karbonyl)amino]-4-oxobutanové kyseliny (sloučeniny 6a) ve formě bílé pevné látky. Tato pevná látka se suspenduje ve směsi 37% vodného formaldehydu, kyseliny octové a methanolu v poměru 1 : 1 : 5 a míchá se při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zbytek se suspenduje v acetonitrilu a zahustí ve vakuu, čímž se získá 0,1 g bílé pevné látky. Vysoceúčinnou kapalinnou chromatografií (HPLC) s obrácenými fázemi na C<sub>18</sub>-silikagelu za použití gradientové eluce 1% až 75% acetonitrilem ve vodě (pufrováno 0,1 % kyseliny trifluoroctové) se získá 0,05 g  
55 (60 %) sloučeniny 7a ve formě bílé pevné látky.

Retenční čas: 7,9 min (vysoceúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) s obrácenými fázemi na C<sub>18</sub>-silikagelu za použití 20-minutové gradientové eluce 1% až 100% acetonitrilem ve vodě (pufrováno 0,1 % kyseliny trifluoroctové)

5

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol (existuje jako směs anomerů hemiacyloxyacetalové formy v poměru 1 : 1)), hodnoty δ: 2,25 – 2,4 (m, 1H), 2,45 – 2,8 (m, 4H), 3,05 – 3,15 (m, 1H), 4,25 – 4,35 (m, 1H), 4,55 – 4,6 (m, 1H), 5,1 – 5,2 (m, 1H), 7,45 – 7,65 (m, 3H), 7,9 – 8,0 (m, 2H), 8,9 (s, 1H)

10

(3S)-[(3-benzoylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-6-karbonyl)amino]-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 7b)

15

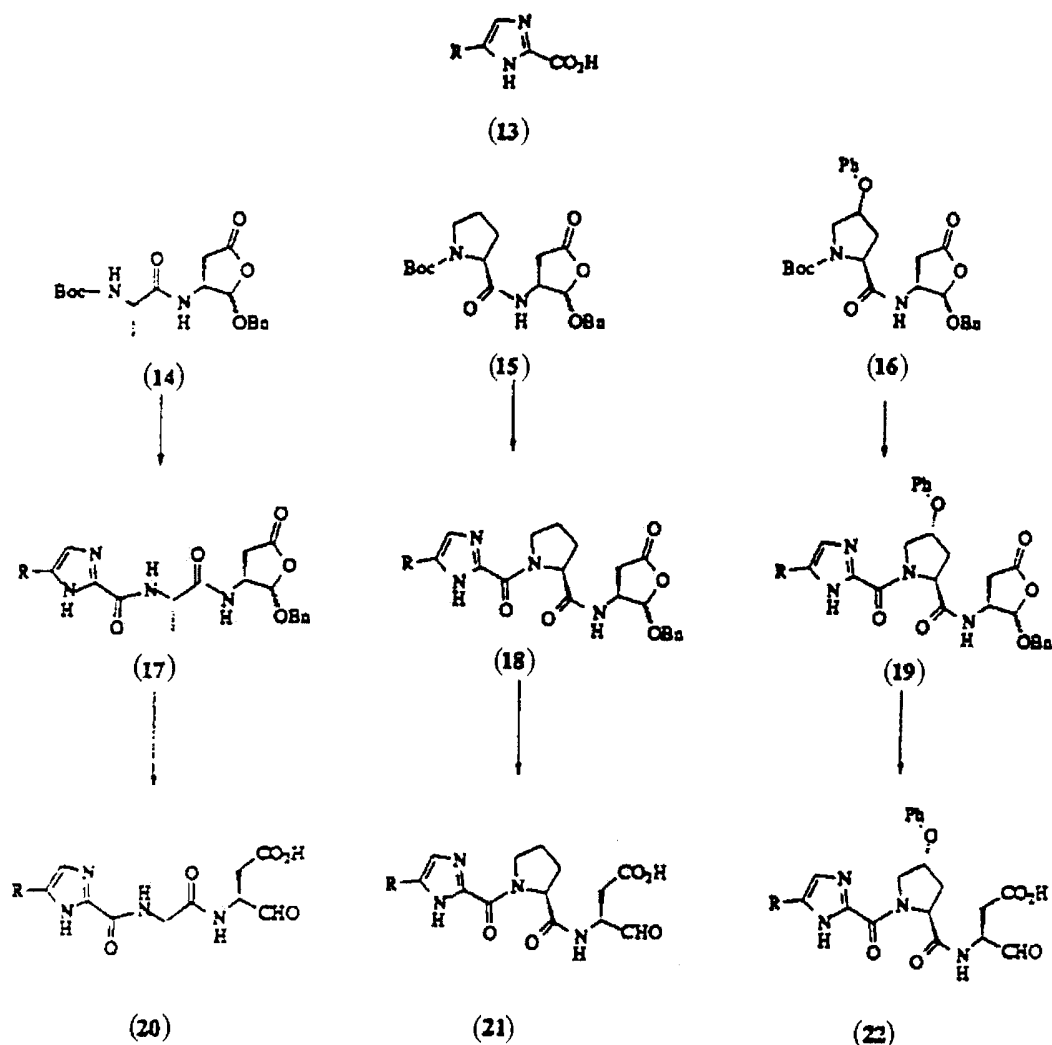
Tato sloučenina se připraví jak je popsáno výše v případě diastereomeru 7a. Získá se 0,03 g (35 %) sloučeniny 7b ve formě bílé pevné látky.

20

Retenční čas: 8,1 min (vysoceúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) s obrácenými fázemi na C<sub>18</sub>-silikagelu za použití 20-minutové gradientové eluce 1% až 100% acetonitrilem ve vodě (pufrováno 0,1 % kyseliny trifluoroctové)

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid (existuje jako směs anomerů hemiacyloxyacetalové formy v poměru 1 : 1)), hodnoty δ: 2,1 – 2,2 (m, 1H), 2,4 (d, 1H), 2,7 – 2,8 (m, 1H), 3,0 – 3,2 (m, 3H), 5,0 (dd, 1H), 5,1 – 5,2 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 5,7 – 5,8 (m, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,0 – 9,15 (m, 1H), 9,4 – 9,5 (m, 1H)

25



(Ph = fenyl, Bn = benzyl, Boc = terc-butoxykarbonyl)

- 5 (a) R = H  
 (b) R = fenyl-CH<sub>2</sub>-  
 (c) R = fenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
 (d) R = fenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
 (e) R = 4-methoxyfenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
 10 (f) R = 4-hydroxyfenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-

Imidazol-2-karboxylové kyseliny 13 se připraví za použití modifikací popsaných postupů (Yamanaka a kol., *Chem. Pharm. Bull.*, 31, str. 4549 – 53 (1983), Suzuki a kol., *J. Org. Chem.*, 38, str. 3571 – 75 (1973), a Oliver a kol., *J. Org. Chem.*, 38, str. 1437 – 38 (1973)).

15 Imidazol 2-karboxylová kyselina (sloučenina 13a) se připraví způsobem, který popsali Curtis a Brown, *J. Org. Chem.*, 45, str. 4038 – 40 (1980)

20 4-benzylimidazol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13b) se izoluje jako špinavě bílá pevná látka o teplotě tání 153 až 155 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3026 – 2624, 1630, 1515, 1498, 1438, 1405

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,31 (5H, m), 7,14 (1H, s), 3,95 (2H, s)

4-(2-fenylethyl)imidazol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13c) se izoluje jako světle žlutá pevná látka o teplotě tání 151 až 153 °C.

5

Infračervené spektrum (KBr): 3054 – 2617, 1637, 1497, 1376

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,27 (5H, m), 7,11 (1H, s), 2,92 (4H, s)

10

4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13d) se izoluje jako světle žlutá pevná látka o teplotě tání 148 až 150 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3020 – 2615, 1636, 1509, 1498, 1383

15

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,35 – 7,22 (5H, m), 7,01 (1H, s), 2,62 (4H, m), 1,94 (2H, m)

4-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]imidazol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13e) se izoluje jako bílá krystalická pevná látka tající za rozkladu při teplotě 155 až 156 °C.

20

Infračervené spektrum (KBr): 3300 – 2300, 1633, 1513, 1376, 1244

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,50 – 7,50 (2H, široký s), 7,15 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,5), 6,84 (2H, d, J = 8,5), 3,71 (3H, s), 2,60 – 2,50 (4H, m), 1,86 (2H, m)

25

Analýza pro C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

vypočteno: 64,60 % C, 6,20 % H, 10,76 % N;

nalezeno: 64,45 % C, 6,21 % H, 10,70 % N.

30

4-[3-(4-hydroxyfenyl)propyl]imidazol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13f)

K roztoku 1,15 g (4,0 mmol) ethylesteru sloučeniny 13e v 50 ml suchého dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 16 ml 1,0M roztoku bromidu boritého v dichlormethanu (16,0 mmol). Po 15 minutách při teplotě 0 °C se směs zahřeje na teplotu 25 °C a míchá se po dobu 16 hodin. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a po kapkách se přidá 20 ml vody. Výsledná směs se krátce míchá při teplotě 25 °C a poté se zfiltruje. Filtrát se opatrně neutralizuje přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného, čímž se získá 700 mg (71 %) sloučeniny 13f ve formě bíle zbarvené pevné látky tající za rozkladu 186 až 187 °C (překrystalováno z methanolu).

35

40

Infračervené spektrum (KBr): 3500 – 2400, 2935, 1640, 1516, 1396, 1232

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,83 (3H, široký s), 7,16 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,2), 6,66 (2H, d, J = 8,2), 2,60 – 2,40 (4H, m), 1,84 (2H, m)

45

Analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

vypočteno: 63,40 % C, 5,73 % H, 11,38 % N;

nalezeno: 62,96 % C, 5,70 % H, 11,27 % N.

50

(2R,S,3S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxykarbonyl-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 14)

K roztoku 2,91 g (10 mmol) (2R,S,3S)-3-(N-allyloxykarbonyl)amino-2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuranu (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, str. 613 – 17 (1992)), 2,08 g (11 mmol) N-

terc-butoxykarbonyl-L-alaninu a 150 mg bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu v 75 ml dichlormethanu se po kapkách přidá 4,0 ml (14,9 mmol) tri-n-butylcínhydridu, až barva roztoku přejde do tmavě oranžové. Přidá se 2,70 g (20 mmol) hydroxybenzotriazolu a směs se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se 2,30 g (12 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a poté se směs nechá v průběhu 4 hodin pomalu ohřát na teplotu místnosti. Směs se naředí 250 ml ethylacetátu, promyje se třikrát vždy 150 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, třikrát vždy 150 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vždy 150 ml roztoku chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití 50% – 70% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 3,17 g (84 %) směsi diastereomerů. Překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 132 až 145 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3357, 3345, 1781, 1688, 1661, 1535, 1517, 1165

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,49 (d, J = 6,8), 8,23 (d, J = 7,4), 7,40 (5H, m), 7,01 (1H, m), 5,68 (d, J = 5,0), 4,75 (m), 4,31 (m), 3,97 (1H, m), 2,82 (m), 3,11 (m), 2,82 (m), 2,59 (m), 2,45 (m), 1,40 (9H, s), 1,20 (d, J = 7,2), 1,16 (d, J = 7,2)

Analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>:

vypočteno: 60,31 % C, 6,92 % H, 7,40 % N;

nalezeno: 60,30 % C, 6,91 % H, 7,38 % N.

(2R,S, 3S)-terc-butoxykarbonyl-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamid (sloučenina 15) se připraví způsobem popsáným v případě sloučeniny 14, přičemž se získá 1,64 g (81 %) bezbarvé sklovité látky.

Infračervené spektrum (KBr): 3317, 2978, 1797, 1697, 1670, 1546, 1400, 1366, 1164, 1121

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,68 (1H, široký m), 7,35 (5H, m), 5,53 (d, J = 5,2), 5,43 (s), 4,93 – 4,61 (m), 4,44 (m), 4,25 (široký m), 3,39 (2H, široký m), 3,10 – 2,81 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,32 (široký m), 1,88 (široký m), 1,67 (široký m), 1,42 (9H, s)

(2R,S, 3S)-N-(N-terc-butoxykarbonyl-(4(R)-fenoxy-L-prolinyl)-3-amino-2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran (sloučenina 16) se připraví způsobem popsáným v případě sloučeniny 14, přičemž se získá 530 mg (84 %) bezbarvé amorfnní pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,65 (1H, m), 7,4 – 7,2 (7H, m), 6,95 (1H, m), 6,85 (1H, m), 5,55 (1H, d), 4,95 (1H, d), 4,8 – 4,7 (1H, široký m), 4,65 (1H, d), 4,55 – 4,55 (1H, široký m), 4,4 – 4,3 (0,5H, široký m), 3,95 – 3,85 (0,5H, široký m), 3,75 – 3,58 (2H, m), 2,95 – 2,8 (1H, m), 2,7 – 2,55 (1H, m), 2,54 – 2,4 (1H, m), 2,35 – 2,2 (1H, m), 1,4 (9H, s)

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-[4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 17d)

K roztoku 1,00 g (2,64 mmol) (2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxykarbonyl-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamidu (sloučeniny 14) v 7 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 7 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 75 minut. Směs se zahustí, ke zbytku se přidá diethylether a ether se poté odstraní ve vakuu. Tento postup se dvakrát opakuje, čímž se získá světle žlutá sklovitá látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 20 ml dimethylformamidu. K tomuto roztoku se poté přidá 1,38 ml (7,92 mmol) diizopropylethylaminu a následně 0,67 g (290 mmol) 4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karboxylové kyseliny (sloučeniny 13d), 0,56 g (2,90 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a 0,71 g (5,28 mmol) hydroxybenzotriazolu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin a poté se vylíje do roztoku chloridu sodného. Směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml ethylacetátu.



Smíchané organické extrakty se promyjí dvakrát vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a poté dvakrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 0,99 g (76 %) sloučeniny 17d jako směsi diastereomerů.

5

Infračervené spektrum (KBr): 3293, 3064, 2937, 1793, 1650, 1530, 1451, 1446, 1119

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,96 (široký m), 7,62 (široký d), 7,36 – 7,10 (10H, m), 6,88 (s), 6,86 (s), 5,53 (d, J = 5,2), 5,48 (s), 4,87 – 4,52 (4H, m), 3,11 – 2,38 (2H, m), 2,65 (4H, m), 1,99 (2H, m), 1,47 (d, J = 6,9), 1,46 (d, J = 7,0)

10

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-(imidazol-2-karbonyl)-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 17a) se izoluje, s výtěžkem 74 %, jako světle žlutá pevná látka.

15

Infračervené spektrum (KBr): 3289, 3056, 2937, 1793, 1664, 1642, 1528, 1453, 1440, 1124

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 13,13 (1H, široký s), 8,67 (d, J = 7,0), 8,48 (d, J = 7,8), 8,29 (d, J = 6,8), 8,25 (d, J = 7,6), 7,40 – 7,34 (6H, m), 7,11 (1H, s), 5,69 (d, J = 5,0), 5,49 (d, J = 0,8), 4,85 – 4,31 (4H, m), 3,19 – 2,42 (2H, m), 1,38 (d, J = 7,4), 1,34 (d, J = 7,4)

20

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-(4-benzimidazol-2-karbonyl)-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 17b) se izoluje, s výtěžkem 75 %, jako světle žlutá sklovitá látka.

25

Infračervené spektrum (KBr): 3294, 3031, 2937, 1792, 1650, 1530, 1453, 1444, 1119

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,99 (široký m), 7,75 (široký d), 7,36 – 7,11 (10H, m), 6,81 (1H, s), 5,51, 5,45 (d, s, J = 5,3), 4,85 – 4,47 (4H, m), 3,95 (2H, s), 3,04 – 2,72 (1H, m), 2,48 – 2,35 (1H, m), 1,44 (d, J = 6,9), 1,43 (d, J = 7,1)

30

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-[4-(2-fenylethyl)imidazol-2-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 17c) se izoluje, s výtěžkem 79 %, jako světle žlutá sklovitá látka.

35

Infračervené spektrum (KBr): 3292, 3029, 2936, 1793, 1650, 1530, 1453, 1444, 1119

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,06 (široký m), 7,70 (široký s), 7,39 – 7,15 (10H, m), 6,82 (s), 6,81 (s), 5,53 (d, J = 5,2), 5,48 (s), 4,87 – 4,53 (4H, m), 2,95 (4H, m), 3,11 – 2,37 (2H, m), 1,48 (d, J = 5,6), 1,45 (d, J = 6,7)

40

(2R,S, 3S)-1-[4-(2-fenylethyl)imidazol-2-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamid (sloučenina 18c) se izoluje, s výtěžkem 79 %, jako světle žlutá sklovitá látka.

45

Infračervené spektrum (dichlormethan): 3422, 2959, 1795, 1685, 1611, 1497, 1116

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 12,78 – 12,59 (1H, m), 8,61 – 8,34 (1H, m), 7,39 – 7,22 (10H, m), 6,99 – 6,61 (1H, m), 5,71 – 5,26 (1H, m), 4,85 – 4,02 (4H, m), 3,63 (1H, m), 3,18 – 1,74 (11H, m)

50

(2R,S, 3S)-1-[4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamid (sloučenina 18d) se izoluje, s výtěžkem 87 %, jako bezbarvá sklovitá látka.

55

Infračervené spektrum (dichlormethan): 3422, 3214, 2945, 1794, 1685, 1604, 1496, 1117

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 12,71 (1H, široký m), 8,61 – 8,34 (1H, m), 7,45 – 7,18 (10H, m), 7,05 – 6,64 (1H, m), 5,70 – 5,28 (1H, m), 4,85 – 4,02 (4H, m), 3,62 (1H, m), 3,18 – 1,71 (13H, m)

(2R,S, 3S)-1-{4-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]imidazol-2-karbonyl}-N-(tetrahydro-2-benzyl-oxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamid (sloučenina 18e) se izoluje, s výtěžkem 72 %, jako bílá sklovitá látka o teplotě tání 62 až 65 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3213, 2937, 1793, 1680, 1606, 1606, 1512, 1245

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 12,71, 12,67, 12,58 (1H, 3 x široký s), 8,60 – 8,30 (1H, m), 7,40 – 7,20 (5H, m), 5,66 – 5,20 (1H, m), 4,81 – 4,59 (2H, m), 4,55 – 4,05 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,65 – 3,45 (1H, m), 3,15 – 1,50 (13H, m)

Hmotová spektroskopie (FABSMS): m/z 547 (M<sup>+</sup>, 100 %), 439, 412, 340, 312, 243, 177, 154

(2R,S, 3S)-1-{4-[3-(4-hydroxyfenyl)propyl]imidazol-2-karbonyl}-N-(tetrahydro-2-benzyl-oxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamid (sloučenina 18f) se izoluje, s výtěžkem 70 %, jako světle žlutá sklovitá látka o teplotě tání 86 až 90 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3298, 1790, 1669, 1606, 1515, 1242

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 12,66, 12,56 (1H, 2 x široký s), 9,14 (1H, s), 8,57 – 8,30 (1H, m), 7,36 – 7,30 (5H, m), 7,02 – 6,83 (3H, m), 6,70 – 6,57 (2H, m), 5,65 – 5,28 (1H, m), 4,80 – 4,49 (2H, m), 4,50 – 4,05 (2H, m), 3,65 – 3,45 (1H, m), 3,15 – 1,55 (13H, m)

Hmotová spektroskopie (FAB – ionizace rychlými neutrálními částicemi) m/e 533 (M<sup>+</sup>, 100 %), 425, 298, 229, 176, 154

1-{5-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]-1H-imidazol-2-karbonyl}-4(R)-fenoxypyrrolidin-2(S)-karbonyl(tetrahydro-2(R,S)-benzyloxy-5-oxofuran-3(S)-yl)amid (sloučenina 19e) se izoluje, s výtěžkem 77 %, jako čirá bezbarvá amorfni pevná látka.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 9,95 – 9,75 (1H, m), 7,95 (1H, široký s), 7,40 – 7,2 (7H, m), 7,2 – 6,78 (7H, m), 5,65 – 5,6 (1H, m), 5,55 – 5,45 (1H, m), 5,3 – 5,2 (1H, m), 5,15 – 5,0 (1H, m), 4,95 – 4,75 (1H, m), 4,7 – 4,6 (1H, m), 4,5 – 4,4 (1H, m), 4,35 – 4,25 (1H, m), 3,8 (3H, s), 3,05 – 1,75 (10H, m)

(3S)-3-{N-[4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karbonyl]-L-alaninyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 20d)

Směs 0,93 g (1,90 mmol) (2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-[4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamidu a 10% palladia na aktivním uhlí (0,93 g) ve 100 ml methanolu se míchá v atmosféře vodíku po dobu 5 hodin. Výsledná směs se zfiltruje a zahustí, čímž se získá bezbarvá sklovitá látka. Překrystalováním ze směsi methanolu a diethyletheru se získá 401 mg (53 %) sloučeniny 20d ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 94 až 96 °C.

$[\alpha]_D^{27} +16,4^\circ$  (c = 0,5, methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3300, 3287, 1786, 1732, 1659, 1651, 1532, 1451

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,19 (5H, m), 6,91 (1H, s), 4,60 – 4,46 (2H, m), 4,27 (1H, m), 2,63 (4H, m), 2,75 – 2,40 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,44 (3H, d,  $J = 7,0$ )

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

5

(3S)-3-[N-(imidazol-2-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 20a, E) se izoluje, s výtěžkem 83 %, jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 115 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4,4^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

10

Infračervené spektrum (KBr): 3303, 1782, 1658, 1650, 1563, 1521, 1454

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,18 (2H, s), 4,55 (2H, m), 4,27 (1H, m), 2,56 (2H, m), 1,45 (d,  $J = 7,1$ ), 1,44 (d,  $J = 7,0$ )

15

(3S)-3-[N-(4-benzylimidazol-2-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 20b) se izoluje, s výtěžkem 56 %, jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 113 až 115 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +18,2^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

20

Infračervené spektrum (KBr): 3301, 3288, 1783, 1727, 1650, 1531, 1452

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,25 (5H, m), 6,90 (1H, s), 4,59 – 4,45 (2H, m), 4,26 (1H, m), 3,95 (2H, s), 2,74 – 2,39 (2H, m), 1,42 (3H, d,  $J = 7,0$ )

25

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ :

vypočteno: 56,69 % C, 5,55 % H, 14,69 % N;

nalezeno: 57,06 % C, 5,54 % H, 14,41 % N.

30

(3S)-3-{N-[4-(2-fenylethyl)imidazol-2-karbonyl]-L-alaninyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 20c, N) se izoluje, s výtěžkem 53 %, jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 102 až 104 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +13,7^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

35

Infračervené spektrum (KBr): 3299, 3289, 1785, 1732, 1650, 1531, 1452

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,20 (5H, m), 6,82 (1H, s), 4,60 – 4,46 (2H, m), 4,29 (1H, m), 2,92 (4H, s), 2,76 – 2,41 (2H, m), 1,44 (3H, 2 x d,  $J = 7,1$ )

40

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 56,43 % C, 5,98 % H, 13,85 % N;

nalezeno: 56,65 % C, 5,84 % H, 13,91 % N.

45

(3S)-3-{N-[4-(2-fenylethyl)imidazol-2-karbonyl]-L-prolinyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 21c) se izoluje, s výtěžkem 85 %, jako bezbarvá sklovitá látka o teplotě tání 101 až 103 °C (překrystalována ze směsi methanolu a diethyletheru).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -63,8^\circ$  ( $c = 0,25$ , methanol)

50

Infračervené spektrum (KBr): 3275, 1784, 1728, 1664, 1606, 1498, 1429

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,24 (5H, m), 6,83 (s), 6,79 (s), 4,58 – 4,14 (3H, m), 3,69 (1H, m), 2,93 (4H, široký s), 2,75 – 1,99 (6H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

5 vypočteno: 58,60 % C, 6,09 % H, 13,02 % N;

nalezeno: 58,34 % C, 5,95 % H, 12,67 % N.

(3S)-3-{N-[4-(2-fenylpropyl)imidazol-2-karbonyl]-L-prolinyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 21d) se izoluje, s výtěžkem 81 %, jako bezbarvá sklovitá látka o teplotě tání 91 až 94 °C (překrystalováním ze směsi methanolu a diethyletheru).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -68^\circ$  ( $c = 0,25$ , methanol)

15 Infračervené spektrum (KBr): 3277, 2939, 1784, 1727, 1662, 1606, 1498, 1429

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,29 – 7,16 (5H, m), 6,92 (s), 6,86 (s), 4,58 – 4,16 (3H, m), 3,71 (1H, m), 2,75 – 1,92 (13H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

20 vypočteno: 59,45 % C, 6,35 % H, 12,60 % N;

nalezeno: 59,75 % C, 6,21 % H, 12,41 % N.

(3S)-3-{N-[4-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]imidazol-2-karbonyl]-L-prolinyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 21e) se izoluje, s výtěžkem 65 %, jako bílá sklovitá pevná látka o teplotě tání 101 až 105 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -60,6^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

30 Infračervené spektrum (KBr): 3231, 1784, 1726, 1611, 1512, 1245

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,09 (2H, d,  $J = 8,6$ ), 6,92, 6,85 (1H, 2 x s), 6,81 (2H, d,  $J = 8,6$ ), 5,45 – 5,30 (1H, m), 4,64 – 4,46 (1H, m), 4,28 – 4,10 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,74 – 3,66 (1H, m), 2,67 – 1,84 (13H, m)

35 Analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 58,22 % C, 6,37 % H, 11,81 % N;

nalezeno: 58,39 % C, 6,34 % H, 11,45 % N.

40 Hmotová spektrometrie (FABMS):  $m/e$  457 ( $\text{M}^+$ ), 405, 312, 243, 215, 176, 154 (100 %)

(3S)-3-{N-[4-[3-(4-hydroxyfenyl)propyl]imidazol-2-karbonyl]-L-prolinyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 21f) se izoluje, s výtěžkem 43 %, jako bílá sklovitá pevná látka o teplotě tání 114 až 118 °C.

45  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -55,7^\circ$  ( $c = 0,05$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3288, 2935, 1780, 1715, 1662, 1610, 1515, 1441

50  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 6,99 (2H, d,  $J = 8,5$ ), 6,91, 6,85 (1H, 2 x s), 6,68 (2H, d,  $J = 8,5$ ), 5,45 – 5,30 (1H, m), 4,60 – 4,47 (1H, m), 4,30 – 4,10 (2H, m), 3,80 – 3,55 (1H, m), 2,70 – 1,80 (13H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 57,38 % C, 6,13 % H, 12,17 % N;

nalezeno: 57,68 % C, 6,25 % H, 11,66 % N.

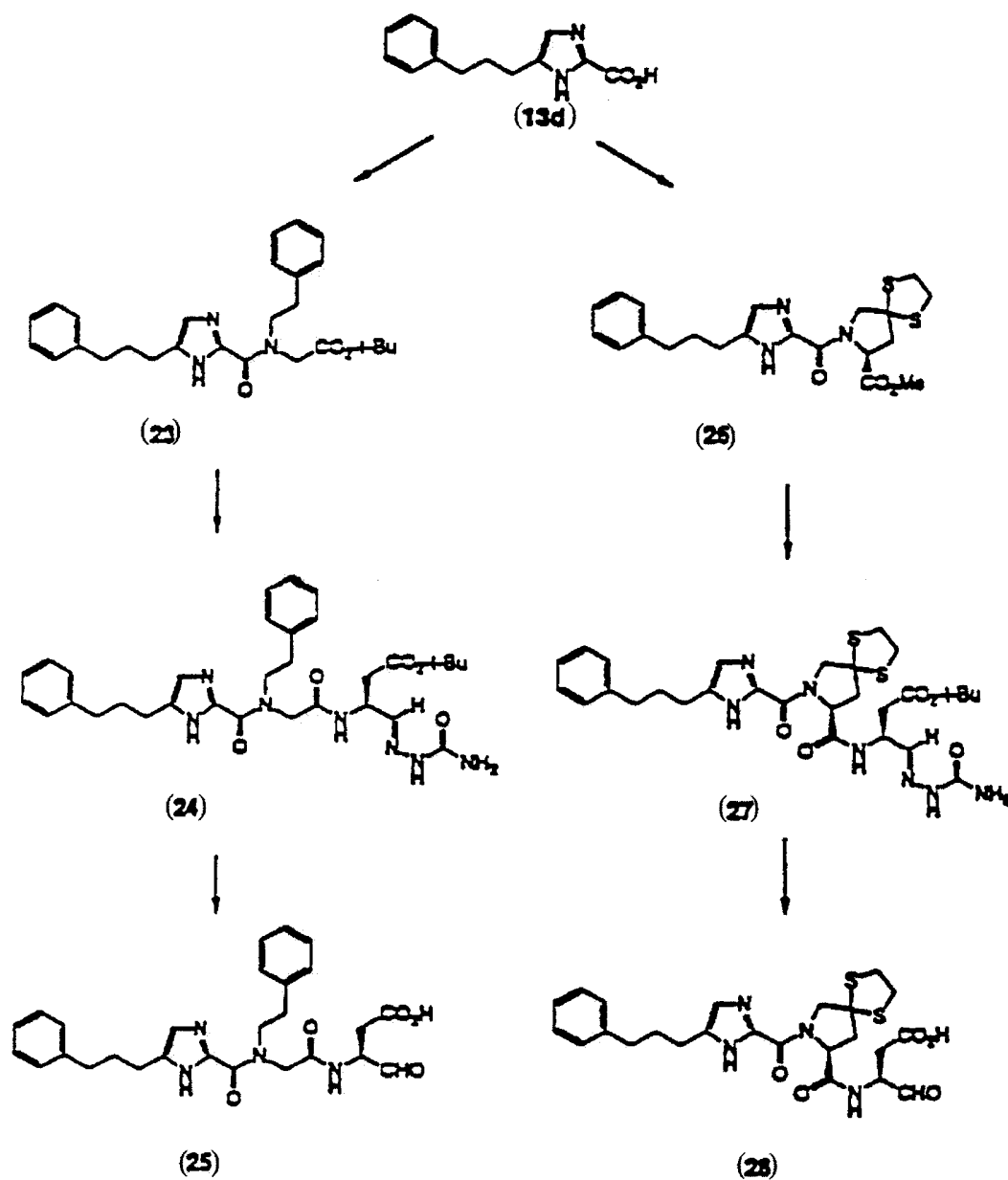
Hmotová spektrometrie (FABMS):  $m/e$  443 ( $M^+$ ), 298, 229, 154 (100 %)

5

(3S)-3-[(1-{5-[3-(4-methoxyfenyl)propyl]-1H-imidazol-2-karbonyl}-4(R)-fenoxy-pyrrolidin-2(S)-karbonyl)amino]-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 22e) se izoluje, s výtěžkem 43 %, jako běžová pevná látka.

10

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,35 – 7,2 (3H, m), 7,15 – 7,0 (2H, m), 6,98 – 6,85 (3H, m), 6,83 – 6,77 (2H, d), 5,4 – 5,1 (1H, m), 4,65 – 4,5 (1H, m), 4,35 – 4,2 (2H, m), 4,15 – 3,90 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,62 – 3,48 (1H, m), 2,78 – 2,25 (8H, m), 2,02 – 1,9 (2H, m)



15

(Me = methyl, t-Bu = terc-butyl)

Terc-butylesteru {fenyloethyl-[5-(3-fenylpropyl)-1H-imidazol-2-karbonyl]amino}octové kyseliny (sloučenina 23)

K roztoku 150 mg (0,65 mmol) 4-(3-fenylpropyl)-imidazol-2-karboxylové kyseliny (sloučenina 13d) a 140 mg (0,59 mmol) terc-butylesteru N-(2-fenylethyl)glycinu v 5 ml bezvodého dimethylformamidu o teplotě 0 °C se přidá 154 µl (0,89 mmol) diisopropylethylaminu a 136 mg (0,71 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se  
 5 míchá po dobu 36 hodin a poté se vylíje do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje se třikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Smíchané organické extrakty se promyjí dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a zahustí ve vakuu, čímž se získá hnědá olejovitá látka. Velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití 30% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá 160 mg (61 %) sloučeniny 23 jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,38 – 7,14 (10H, m), 6,85 – 6,8 (1H, m), 4,84 – 4,76 (1H, d), 4,5 – 4,42 (1H, m), 4,07 – 4,0 (1H, d), 3,78 – 3,72 (1H, m), 3,12 – 2,94 (2H, 2 x m),  
 15 2,75 – 2,55 (4H, m), 2,1 – 1,95 (2H, m), 1,5 – 1,45 (9H, 3 x s)

Semikarbazon terc-butylesteru (3S)-(2-fenylethyl-[5-(3-fenylpropyl)-1H-imidazol-2-karbonyl]amino}acetylamin)-4-oxobutanové kyseliny (sloučenina 24)

Na 160 mg (0,357 mmol) esteru 23 se působí 7 ml 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu po dobu 4 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu, čímž se získá 180 mg kyseliny. 180 mg (0,357 mmol) této kyseliny se podrobí reakci se 161 mg (0,357 mmol) semikarbazonu terc-butylesteru (3S)-3-amino-4-oxobutanové kyseliny, jak je popsáno v případě přípravy sloučeniny 5a a 5b, čímž se získá 86 mg (33 %) sloučeniny 24 (jednoho diastereomeru) ve formě bílé pevné látky.  
 25

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 10,9 – 10,3 (1H, 2d), 10,08 – 9,78 (1H, 2d), 9,25 – 9,15 (1H, m), 8,35 – 8,10 (1H, 2m), 7,9 – 7,85 (1H, 2s), 7,40 – 7,05 (10H, m), 6,9 – 6,75 (1H, m), 6,3 – 5,8 (1H, široký s), 5,2 – 4,65 (2H, m), 4,35 – 3,5 (3H, m), 3,25 – 3,0 (2H, m),  
 30 2,9 – 2,45 (6H, m), 2,05 – 1,8 (2H, m), 1,4 (9H, s)

Sůl (3S)-(2-{fenylethyl-[5-(3-fenylpropyl)-1H-imidazol-2-karbonyl]amino}acetylamin)-4-oxobutanové kyseliny s kyselinou trifluoroctovou (sloučenina 25) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 7a, čímž se získá 32 mg (82 %) této sloučeniny ve formě bílé pevné látky.  
 35

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,05 – 7,35 (m, 11H), 4,65 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,6 – 4,0 (m, 2H), 2,5 – 2,95 (m, 8H), 2,05 (m, 2H)

Methylester 7-[5-(3-fenylpropyl)-1H-imidazol-2-karbonyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-karboxylové kyseliny (sloučenina 26)

4-(3-fenylpropyl)imidazol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 13d) se podrobí reakci s hydrobromidem methylesteru 1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-karboxylové kyseliny (Smith a kol., *J. Med. Chem.*, 31, str. 875 – 85 (1988)) způsobem popsaným v případě sloučeniny 23, čímž se získá 140 mg (65 %) této sloučeniny ve formě žluté pryskyřice.  
 45

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,34 – 7,15 (5H, m), 6,98 – 6,8 (1H, 3s), 5,7 – 5,65 (0,5H, m), 5,2 – 5,1 (1H, m), 4,82 – 4,75 (0,5H, m), 4,4 – 4,35 (1H, m), 4,05 (1H, d), 3,75 – 3,7 (3H, 2s), 3,4 – 3,3 (4H, m), 2,95 – 2,45 (8H, m), 2,05 – 1,95 (2H, m)  
 50

Semikarbazon terc-butylesteru (3S)-({7-[5-(3-fenylpropyl)-1H-imidazol-2-karbonyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-karbonyl}amino)-4-oxobutanové kyseliny (sloučenina 27)

Způsobem popsaným pro sloučeninu 4 se ester 26 převede na jeho kyselinu, která se následně podrobí reakci se semikarbazonem terc-butylesteru (3S)-3-amino-4-oxobutanové kyseliny, jak je popsáno v případě sloučeniny 24, čímž se získá 70 mg (33 %) sloučeniny 27 jako hnědé pevné látky.

5

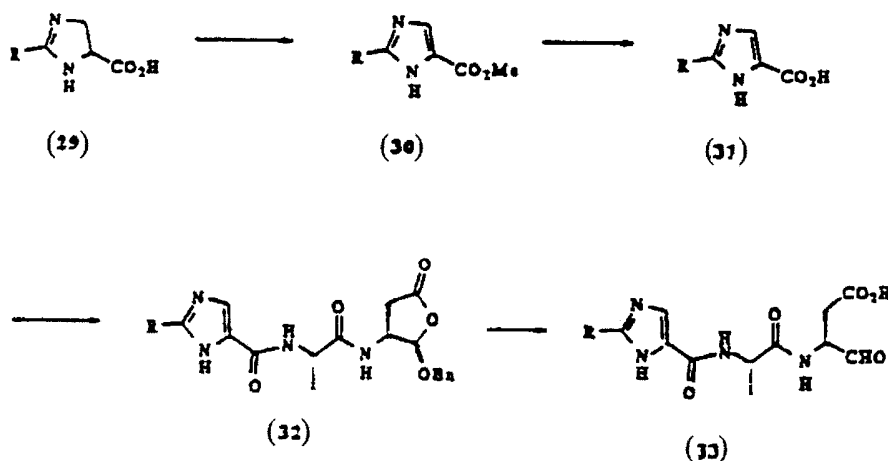
$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,28 – 7,10 (5H, m), 6,90 (1H, široký s), 4,94 (1H, m), 3,96 – 3,86 (2H, q), 3,35 – 3,25 (4H, d), 3,0 (2H, s), 2,73 – 2,59 (6H, m), 2,0 – 1,92 (2H, m), 1,44 (9H, s)

10

(3S)-({7-[5-(3-fenylpropyl)-1H-imidazol-2-karbonyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8(S)-karbonyl}amino)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 28) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 7a, čímž se získá 17 mg (26 %) sloučeniny 28 ve formě světle hnědé pevné látky.

15

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,4 (s, 1H), 7,1 – 7,25 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,25 – 3,4 (m, 4H), 3,0 (d, 2H), 2,6 – 2,8 (m, 5H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 2H)



20

(Me = methyl, Bn = benzyl)

(a) R = fenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-

(b) R = 4-CF<sub>3</sub>-fenyl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-

25

(c) R = fenyl-CH<sub>2</sub>-

Estery 4,5-dihydroimidazol-4-karboxylových kyselin (sloučeniny 29) se připraví modifikací postupu, který popsali Jones a kol., *Tetrahedron Lett.*, 29, str. 3853 – 56 (1988).

30

(4R,S)-methyl-2-(2-fenylethyl)-4,5-dihydroimidazol-4-karboxylát (sloučenina 29a)

35

Roztokem 3,28 ml (25 mmol) hydrocinnamonitrilu ve 125 ml methanolu o teplotě 0 °C se po dobu 45 minut probublává suchý chlorovodík. Rozpouštědla se odstraní, čímž se získá imidát, který se rozpustí ve 125 ml methanolu spolu s 25 mmol methyl-2,3-diaminopropionátu (Jones a kol., viz. výše). Směs se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny a poté se zahustí za vzniku žlutého oleje. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití 10 až 20% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla, čímž se získá 3,52 g (61 %) bezbarvé sklovité látky.

40

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,30 – 7,15 (5H, m), 4,63 (1H, t, J = 9,7), 3,96 (2H, d, J = 9,7), 3,72 (3H, s), 3,10 (4H, m)

<sup>13</sup>C-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 171,3, 168,8, 138,3, 128,4, 128,2, 126,6, 57,3, 53,0, 47,7, 31,7, 27,9

5 (4R,S)-methyl-2-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-4,5-dihydroimidazol-4-karboxylát (sloučenina 29b) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 29a, čímž se získá 6,80 g (78 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 136 až 141 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,45 (4H, s), 4,71 (1H, dd,  $J = 8,6, 10,8$ ), 4,02 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,19 (4H, m)

Estery imidazol-4-karboxylových kyselin (sloučeniny 30) se připraví modifikací postupu, který popsali Martin a kol., *J. Org. Chem.*, 33, str. 3758 – 61 (1968).

15 Methyl-2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karboxylát (sloučenina 30a)

Směs 3,40 g (14,64 mmol) (4R,S)-methyl-2-(2-fenylethyl)-4,5-dihydroimidazol-4-karboxylátu (sloučeniny 29a), 75 ml chloroformu a 13,0 g (150 mmol) oxidu manganičitého se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 21 hodin a poté se zfiltruje za horka. Pevné látky se promyjí chloroformem a methanolem. Smíchané filtráty se zahustí, čímž se získá žlutohnědá pevná látka, která se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití 2 až 5% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla, čímž se získá 1,46 g (43 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 151 až 155 °C.

25 Infračervené spektrum (KBr): 3028, 2946, 1720, 1533, 1433, 1348, 1195, 1166

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,62 (1H, s), 7,26 – 7,02 (5H, m), 3,82 (3H, s), 3,03 (4H, široký s)

30 <sup>13</sup>C-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 162,9, 150,2, 140,3, 128,5, 128,2, 126,3, 51,5, 34,5, 30,4

Analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

vypočteno: 67,81 % C, 6,13 % H, 12,16 % N;

35 nalezeno: 67,70 % C, 6,15 % H, 12,16 % N.

Methyl-2-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]imidazol-4-karboxylát (sloučenina 30b) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 30a. Překrystaluje se z ethylacetátu, čímž se získá 1,88 g (33 %) krémově zbarvených krystalů o teplotě tání 225 až 26 °C.

40 Infračervené spektrum (KBr): 3239, 2951, 1715, 1532, 1331, 1158, 1105, 1068

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,61 (1H, s), 7,54 (2H, d,  $J = 8,1$ ), 7,26 (2H, d,  $J = 8,1$ ), 3,89 (3H, s), 3,10 (4H, m)

45 Analýza pro C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

vypočteno: 56,38 % C, 4,39 % H, 9,39 % N, 19,11 % F;

nalezeno: 56,23 % C, 4,44 % H, 9,33 % N, 19,08 % F.

50 2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karboxylová kyselina (sloučenina 31a)

Směs 1,38 g (6 mmol) methyl-2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karboxylátu (sloučeniny 30a), 30 ml methanolu a 30 ml 1M vodného hydroxidu sodného se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po



dobu 16 hodin. Methanol se odstraní za sníženého tlaku a výsledný vodný roztok se neutralizuje 4M kyselinou chlorovodíkovou, čímž se vysráží světle žlutá pevná látka. Sraženina se izoluje, promyje se vodou a vysuší, čímž se získá 1,18 g (91 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 117 až 120 °C.

5

Infračervené spektrum (KBr): 3375, 3131, 2616, 2472, 1638, 1592, 1551, 1421, 1388, 1360

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,59 (1H, s), 7,26 (5H, m), 2,99 (4H, m)

10

Analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,25H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 65,29 % C, 5,71 % H, 12,69 % N;

nalezeno: 65,00 % C, 5,64 % H, 12,58 % N.

15

2-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]imidazol-4-karboxylová kyselina (sloučenina 31b) se připraví způsobem popsáným v případě sloučeniny 31a, čímž se získá 1,09 g (76 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 126 až 130 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3339, 2640 – 2467, 1638, 1589, 1545, 1383, 1323

20

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,69 (2H, d, J = 8,0), 7,59 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,0), 3,06 (4H, m)

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-[2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 32a)

25

K roztoku 1,59 g (4,20 mmol) (2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxykarbonyl-N-(tetrahydro-2-benzyl-oxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamidu (sloučeniny 14) (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, str. 613 – 18 (1992)) v 15 ml dichlormethanu, chlazenému na teplotu 0 °C, se přidá 15 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a poté se zahustí. Ke zbytku se přidá ether a poté se ether odstraní ve vakuu. Tento postup se opakuje dvakrát, čímž se získá světle žlutá sklovitá látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 20 ml dimethylformamidu a poté se k tomuto roztoku přidá 2,19 ml (12,6 mmol) diisopropylethylaminu, 1,0 g (4,62 mmol) 2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karboxylové kyseliny (sloučeniny 31a), 0,89 g (4,62 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a 1,14 g (8,40 mmol) hydroxybenzotriazolu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin a poté se vylíje do roztoku chloridu sodného. Směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Smíchané organické extrakty se promyjí třikrát vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a poté třikrát vždy 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití 2 až 10% isopropanolu v dichlormethanu a poté 0 až 6% isopropanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 1,10 g (55 %) sloučeniny 32a jako směsi diastereomerů.

40

Infračervené spektrum (KBr): 3278, 3065, 1790, 1641, 1577, 1545, 1499, 1454, 1120

45

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 10,26 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,66 (d, J = 7,0), 7,56 (d, J = 7,0), 7,43 (1H, s), 7,31 – 7,1 (10H, m), 5,49 (d, J = 5,6), 5,48 (s), 4,83 – 4,41 (4H, m), 3,04 – 2,41 (2H, m), 2,99 (4H, s), 1,45 (d, J = 7,0), 1,44 (d, J = 7,0)

50

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-{2-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]imidazol-4-karbonyl}-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 32b) se připraví způsobem popsáným v případě sloučeniny 32a, čímž se získá 1,08 g (62 %) světle žluté sklovité látky.

Infračervené spektrum (KBr): 3376, 3284, 3070, 2938, 1791, 1642, 1578, 1546, 1327, 1165, 122, 1068

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,95 (0,5H, m), 7,55 – 7,25 (11,5H, m), 5,53 (s), 5,49 (d,  $J = 5,3$ ), 4,88 – 4,48 (4H, m), 3,11 – 2,96 (4H, m), 2,91 (1H, m), 2,51 (1H, m), 1,47 (3H, d,  $J = 7,1$ )

(2R,S, 3S)- $\text{N}^2$ -(N-benzylimidazol-4-karbonyl)-N-(tetrahydro-2-benzyl-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 32c) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 32a z 2-benzylimidazol-4-karboxylové kyseliny (německý zveřejňovací spis DE 3427136), čímž se získá 1,13 g (83 %) světle žluté sklovité látky.

Infračervené spektrum (dichlormethan): 3433, 3062, 2990, 1803, 1693, 1584, 1504, 1429, 1285, 1258

$^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 9,50 (s), 9,37 (s), 7,86 (0,5H, d,  $J = 6,1$ ), 7,56 – 7,1 (10,5H, m), 7,48 (1H, s), 5,51 (d,  $J = 5,2$ ), 5,48 (s), 4,87 – 4,41 (4H, m), 4,08 (s), 4,07 (s), 3,03 – 2,39 (2H, m), 1,46 (3H, d,  $J = 7,0$ )

(3S)-3-{N-[2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karbonyl]-L-alaninyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 33a, A)

Směs 1,0 g (2,10 mmol) (2R,S, 3S)- $\text{N}^2$ -[2-(2-fenylethyl)imidazol-4-karbonyl]-N-(tetrahydro-2-benzyl-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamidu (sloučeniny 32a) a 10% palladia na aktivním uhlí (1,0 g) v 50 ml methanolu se míchá v atmosféře vodíku po dobu 4,5 hodiny. Výsledná směs se zfiltruje a zahustí, čímž se získá bezbarvá sklovitá látka. Překrystalováním ze směsi methanolu a diethyletheru se získá 510 mg (63 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 127 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +16,4^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3360, 3279, 2981, 1781, 1732, 1646, 1577, 1547

$^1\text{H}$ -NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,54 (1H, s), 7,29 – 7,12 (5H, m), 4,60 – 4,47 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,01 (4H, s), 2,76 – 2,39 (2H, m), 1,43 (3H, 2 x d,  $J = 7,0$ ,  $J = 7,0$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 176,2, 176,0, 174,7, 174,6, 164,4, 164,3, 150,5, 141,9, 134,8, 129,5, 129,3, 127,3, 122,3, 98,8, 98,4, 52,3, 52,0, 50,3, 35,6, 31,2, 18,8, 18,7

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 56,43 % C, 5,98 % H, 13,85 % N;

nalezeno: 56,78 % c, 5,70 % H, 13,77 % N.

(3S)-3-{N-[2-(2-[4-trifluormethylfenyl]ethyl)imidazol-4-karbonyl]-L-alaninyl}amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 33b, C) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 33a, čímž se získá 612 mg (73 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 120 až 124 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +14,3^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3287, 2985, 2937, 1782, 1732, 1646, 1579, 1547, 1327

$^1\text{H}$ -NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,56 (2H, d,  $J = 8,0$ ), 7,54 (1H, s), 7,36 (2H, d,  $J = 8,0$ ), 4,60 – 4,48 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,08 (4H, m), 2,75 – 2,41 (2H, m), 1,43 (3H, d,  $J = 7,0$ )

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 51,84 % C, 4,78 % H, 12,09 % N, 12,30 % F;

nalezeno: 51,83 % C, 4,72 % H, 12,14 % N, 12,36 % F.

(3S)-3-[N-(2-benzylimidazol-4-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 33c, B) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 33a, čímž se získá 426 mg (64 %) bezbarvé pevné látky.

$$[\alpha]_D^{23} +13,4^\circ (c = 0,407, \text{methanol})$$

10      **Infračervené spektrum (KBr):** 3260, 3150, 2980, 1779, 1727, 1649, 1573, 1547

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteriomethanol), hodnoty δ: 7,58 (1H, s), 7,34 – 7,22 (5H, m), 4,59 – 4,47 (2H, m), 4,28 (1H, m), 4,07 (2H, s), 2,74 – 2,41 (2H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,7)

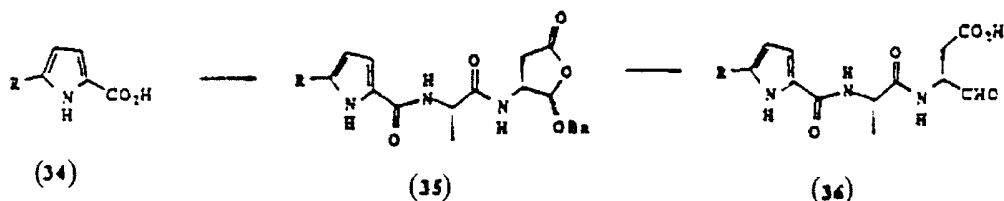
<sup>13</sup>C-NMR (perdeuteriomethanol), hodnoty  $\delta$ : 175,6, 175,5, 175,0, 164,6, 164,5, 150,1, 138,7, 135,3, 130,3, 129,9, 128,2, 122,9, 98,9, 98,5, 52,5, 52,2, 35,5, 35,1, 35,0, 19,0, 18,9

Analýza pro  $C_{18}H_{20}N_4O_5 \cdot H_2O$ :

vypočteno: 55,37 % C, 5,68 % H, 14,35 % N;

20 nalezeno: 55,83 % C, 5,75 % H, 13,96 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB, m/z): 373 ( $M^+$ ), 228, 185, 91



(Bn = benzyl)

(a)  $R = H$

(b) R =  $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$

30 5-benzylpyrrol-2-karboxylová kyselina (sloučenina 34b)

Směs 0,7 g (3,05 mmol) ethyl-5-benzylpyrrol-2-karboxylátu (Elder a kol., Synthetic Communications, 19, 763 – 767 (1989)), 20 ml ethanolu a 9,2 ml (9,2 mmol) 1M hydroxidu sodného se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Hlavní část ethanolu se odstraní a zbývající kapalina se naředí vodou, promyje se etherem, ochladí se v ledu a okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje etherem. Smíchané extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí, čímž se získá 0,567 g (92 %) špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 130 až 134 °C.

40 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,87 (2H, široký s), 7,37–6,95 (5H, m), 6,97 (1H, m), 6,07 (1H, m), 4,00 (2H, s)

(2R,S,3S)-N<sup>2</sup>-(pyrrol-2-karboxyl)-N-(tetrahydro-2-benzyl-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 35a)

45

Na roztok 756 mg (2,0 mmol) (2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-terc-butoxykarbonyl-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamidu (sloučeniny 14) v 8 ml suchého dichlormethanu se při teplotě 0 °C působí 8 ml kyseliny trifluoroctové po dobu 1 hodiny a poté se směs odpaří do sucha. Ke

zbytku se přidá suchý ether a směs se zahustí, čímž se získá viskózní olej. Tento olej se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu. Přidá se 244 mg (2,2 mmol) pyrrol-2-karboxylové kyseliny (sloučeniny 34a), roztok se ochladí v ledové lázni a poté se přidá 0,78 g (6,0 mmol) N,N-diisopropylaminu, 0,54 g (4,0 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 0,42 g (2,2 mmol) ethyldimethylamino-propylkarbodiimid-hydrochloridu. Výsledná směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 17 hodin a poté se přidá 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Směs se extrahuje třikrát vždy 20 ml ethylacetátu a smíchané organické extrakty se promyjí třikrát vždy 10 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 10 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Velmi rychlou chromatografií za použití 25% hexanu v ethylacetátu jako elučního činidla se získá 557 mg (75 %) směsi diastereomerů v poměru 1 : 1 ve formě bílé sklovité pevné látky o teplotě tání 85 až 90 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3288, 1789, 1665, 1629, 1557 a 1122

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 11,46 (1H, široký s), 8,55 (0,5H, d, J = 7,0), 8,30 (0,5H, d, J = 7,6), 8,06 (0,5H, d, J = 7,0), 8,04 (0,5H, d, J = 7,6), 7,36 – 7,30 (5H, m), 6,88 – 6,85 (2H, m), 6,10 – 6,07 (1H, m), 5,63 (0,5H, d, J = 5,0), 5,42 (0,5H, s), 4,72 (2H, q, J = 12,2), 4,74 – 4,25 (2H, m), 3,14 – 2,35 (2H, m), 1,29, 1,25 (3H, 2 x d, J = 7,2)

(2R,S, 3S)-N<sup>2</sup>-(5-benzylpyrrol-2-karbonyl)-N-(tetrahydro-2-benzyl-5-oxo-3-furanyl)-L-alaninamid (sloučenina 35b) se připraví z 5-benzylpyrrol-2-karboxylové kyseliny (sloučeniny 34b) způsobem popsaným v případě sloučeniny 35a, s výtěžkem 65 %. Údaje jsou uvedeny pro jediný diastereomer.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 11,37 (1H, široký s), 8,27 (1H, d, J = 7,4), 7,93 (1H, d, J = 7,6), 7,33 – 7,16 (10H, m), 6,76 (1H, m), 5,82 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 5,2), 4,76 (1H, d, J = 12,0), 4,65 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 12,2), 4,47 (1H, m), 3,88 (2H, s), 2,77 (1H, dd, J = 9,0, 18,0), 2,5 (dd), 1,23 (3H, d, J = 7,0)

(3S)-3-[N-(pyrrol-2-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 36a, D)

Směs 612 mg (1,65 mmol) sloučeniny 35a, 40 ml methanolu a 10% palladia na uhlí (500 mg) se intenzivně míchá v atmosféře vodíku po dobu 4 hodin. Směs se zfiltruje přes nylonovou membránu (0,2 μm) a poté se zahustí. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 5 až 10% methanolu v methylenchloridu jako elučního činidla, čímž se získá 223 mg (48 %) hemihydrátu sloučeniny 36a ve formě bílé pevné látky po překrystalování ze směsi ethylacetátu a etheru. V produktu jsou přítomné stopy rozpouštědla. Teplota tání produktu činí 96 až 100 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3381, 1774, 1729 (ethylacetát), 1632, 1558, 1523, 1123

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 6,94 – 6,85 (2H, m), 6,17 (1H, dd, J = 3,8 a 2,6), 4,58 (0,5H, d, J = 3,94), 4,56 (0,5H, d, J = 4,24), 4,51 (1H, q, J = 7,16), 4,35 – 4,20 (1H, m), 2,74 – 2,40 (2H, m), 1,42 a 1,41 (3H, 2 x d, J = 7,13)

(3S)-3-[N-(5-benzylpyrrol-2-karbonyl)-L-alaninyl]amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 36b) se připraví s výtěžkem 41 % ze sloučeniny 35b způsobem popsaným pro sloučeninu 36a, přičemž se získá ve formě špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 109 až 112 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +6,3° (c = 0,3, methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3368, 1724, 1630, 1530, 1453, 1414, 1233 1049

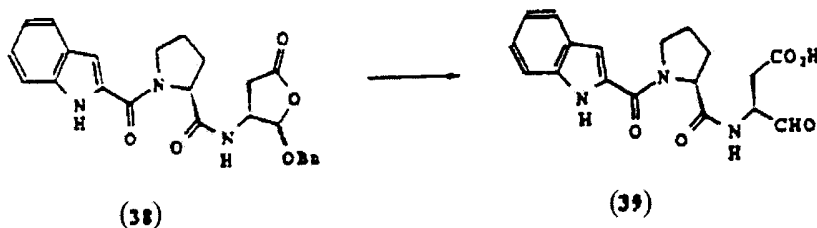
<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,25 – 7,11 (5H, m), 6,76 (1H, d, J = 3,5), 5,84 (1H, d, J = 3,5), 4,51 (1H, m), 4,43 (1H, q, J = 7,1), 4,23 (1H, m), 2,5 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0)

Analýza pro  $C_{19}H_{21}N_3O_5 \cdot 1,75H_2O$ :

vypočteno: 56,64 % C, 6,13 % H, 10,43 % N;

nalezeno: 56,34 % C, 5,72 % H, 10,00 % N.

5



(Bn = benzyl)

- 10 (2R,S, 3S)-1-(indol-2-karbonyl)-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamid  
(sloučenina 38)

K roztoku 0,607 g (1,5 mmol) (2R,S, 3S)-1-terc-butoxykarbonyl-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamidu (sloučeniny 15) ve 4 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C  
15 přidají 4 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 75 minut. Směs se zahustí, ke zbytku se přidá diethylether a ether se poté odstraní ve vakuu. Tento postup se dvakrát opakuje, čímž se získá žlutý olej, který se rozpustí ve 12 ml dimethylformamidu. K tomuto roztoku se poté přidá 0,78 ml (4,5 mmol) diisopropylethylaminu a následně 266 mg (1,65 mmol) indol-2-karboxylové kyseliny, 316 mg (1,65 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a 405 mg (3 mmol) hydroxybenzotriazolu. Směs se míchá při teplotě  
20 místnosti po dobu 20 hodin a poté se vylíje do roztoku chloridu sodného. Směs se extrahuje třikrát vždy 30 ml ethylacetátu. Smíchané organické extrakty se promyjí dvakrát vždy 60 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a poté dvakrát vždy 60 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Zbytek se vyčistí sloupcovou chromatografií za použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získá 518 mg (77 %) směsi diastereomerů.

25

Infračervené spektrum (KBr): 3314, 1780, 1677, 1609, 1524, 1435, 1406, 1344

- 30  $^1H$ -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 11,58 (1H, m), 8,81 – 8,41 (1H, m), 7,71 – 6,67 (10H, m), 5,70 (d, J = 5,2), 5,48 (s), 4,89 – 4,29 (4H, m), 3,99 – 3,74 (2H, m), 3,20 – 2,44 (2H, m), 2,39 – 1,77 (4H, m)

(3S)-3-[1-(indol-2-karbonyl)-L-prolinyl]amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 39)

35

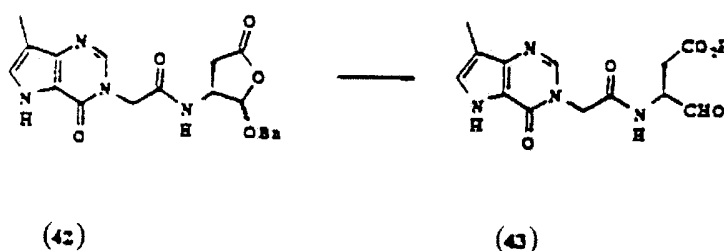
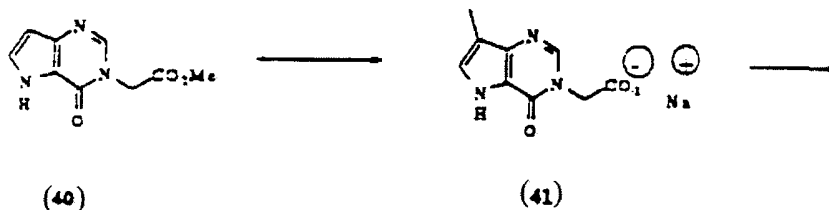
Směs 478 mg (1,07 mmol) (2R,S, 3S)-1-(indol-2-karbonyl)-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)-L-prolinamidu (sloučeniny 38), 10% palladia na uhlí (475 mg) a 150 ml methanolu se míchá v atmosféře vodíku po dobu 6 hodin. Výsledná směs se zfiltruje a zahustí, čímž se  
40 získá bezbarvá sklovitá látka. Překrystalováním ze směsi methanolu a diethyletheru se získá 202 mg (53 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 135 až 138 °C.

40

$[\alpha]_D^{25} -44^\circ$  (c = 0,25, methanol)

- 45 Infračervené spektrum (KBr): 3287, 2977, 2879, 1781, 1725, 1716, 1667, 1662, 1600, 1529, 1441, 1346

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,65 (1H, d,  $J = 8,0$ ), 7,44 (1H, d,  $J = 8,4$ ), 7,22 (1H, m), 7,09 – 6,84 (2H, m), 4,62 (2H, m), 4,29 (1H, m), 4,15 – 3,73 (2H, m), 2,74 – 1,72 (6H, m)



(Me = methyl, Bn = benzyl)

5  
10 Methyl-2-(3,5-dihydro-7-methyl-4-oxo-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-3-yl)acetát (sloučenina 40)

15 K míchanému roztoku 1,56 g (7,0 mmol) ethyl-3-[N-(dimethylamino)methylen]amino-4-methylpyrrol-2-karboxylátu (Lim a kol., *J. Orch. Chem.*, 44, str. 3826 – 29 (1979)) v 60 ml suchého methanolu se přidá 1,25 g (14 mmol) čerstvě připraveného methylglycinátu. Výsledná směs se zahřívá na teplotu 70 °C. Po 18 hodinách a 42 hodinách zahřívá se přidají dvě další dávky methylglycinátu (1,25 g, 14,0 mmol). 24 hodin po posledním přidání se směs ochladí a zfiltruje. Filtrát se zahustí a zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 2 až 5% methanolu v chloroformu jako elučního činidla, čímž se získá 0,54 g (35 %) bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 233 až 235 °C (překrystalováno z ethylacetátu).

20 Infračervené spektrum (KBr): 3135, 2958, 1745, 1675, 1254

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 11,90 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,23 (1H, s), 4,83 (2H, s), 3,69 (3H, s), 2,16 (3H, s)

25 Analýza pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 53,85 % C, 5,07 % H, 18,84 % N;

nalezeno: 53,85 % C, 4,96 % H, 18,81 % N.

30 Hmotová spektroskopie (70eV.E.I.):  $m/e$  222, 221 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 189, 162, 133, 105

Sodná sůl 2-(3,5-dihydro-7-methyl-4-oxo-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-3-yl)octové kyseliny (sloučenina 41)

35 K suspenzi 354 mg (1,6 mmol) sloučeniny 40 v 15 ml methanolu se přidá 4,8 ml 0,5N hydroxidu sodného a výsledná směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se zfiltruje, čímž se získá hemihydrát sloučeniny 41 (354 mg, 97 %) ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání vyšší než 340 °C (překrystalováno z methanolu).

Infračervené spektrum (KBr): 3461, 3143, 1676, 1666, 1605, 1415

$^1\text{H}$ -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 11,63 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,11 (1H, d,  $J = 2,0$ ), 4,24 (2H, s), 2,14 (3H, s)

5

Analýza pro  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{Na} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 45,39 % C, 3,81 % H, 17,64 % N;

nalezeno: 45,57 % C, 4,05 % H, 17,39 % N.

10 (2R,S, 3S)-2-(3,5-dihydro-7-methyl-4-oxo-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-N-(tetrahydro-2-benzyloxy-5-oxo-3-furanyl)acetamid (sloučenina 42)

K suspenzi 344 mg (1,5 mmol) sodné soli 41 v 15 ml suchého dimethylformamidu se přidá 373 mg (1,95 mmol) ethyldimethylaminopropylkarbodiimid-hydrochloridu a 405 mg (3,0 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu. Směs se nechá stát při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny, poté se přidá 437 mg (1,5 mmol) (2R,S, 3S)-N-allyloxykarbonyl-3-amino-2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuranu (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, str. 613 – 18 (1992)) a 25 mg  $(\text{feryl}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  a následně se po kapkách přidá 0,6 ml (2,25 mmol) *n*-tributylcínhydridu. Výsledná směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny a poté se přidá 20 ml vody. Směs se extrahuje třikrát vždy 15 ml ethylacetátu a smíchané organické extrakty se promyjí 5 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí, čímž se získá směs diastereomerů. Odpařením vodné fáze a vyčištěním zbytku velmi rychlou chromatografií za použití 5% methanolu v chloroformu jako elučního činidla se získá další množství požadované látky. Celkem se získá 182 mg (31 %) sloučeniny 42 o teplotě tání 240 až 244 °C.

25

Infračervené spektrum (KBr): 3274, 1772, 1691, 1664, 1562

$^1\text{H}$ -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 11,81 (1H, s), 8,85 (0,6H, d,  $J = 6,6$ ), 8,72 (0,4H, d,  $J = 7,4$ ), 7,98 (0,6H, s), 7,95 (0,4H, s), 7,40 – 7,30 (5H, m), 7,20 (1H, d,  $J = 2,2$ ), 5,61 (0,4H, d,  $J = 5,0$ ), 5,46 (s), 4,85 – 4,60 (m), 4,28 (m), 3,20 – 2,35 (2H, m), 2,16 (3H, s)

30

(3S)-3-[2-(3,5-dihydro-7-methyl-4-oxo-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-oxoethyl-amino]-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 43)

35 Směs 131 mg (0,33 mmol) sloučeniny 42 v 50 ml methanolu a 10% palladia na uhlí (100 mg) se intenzivně míchá v atmosféře vodíku po dobu 2 hodin. Přidá se dalších 100 g katalyzátoru a směs se hydrogenuje po dobu dalších 2 hodin. Směs se zfiltruje přes nylonovou membránu (0,2  $\mu\text{M}$ ) a poté se zahustí. Zbytek se překrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru, čímž se získá 79 mg (78 %) sloučeniny 43 ve formě hygroskopické bílé pevné látky, tající za rozkladu při teplotě 222 až 226 °C.

40

$[\alpha]_{\text{D}}^{32} = +0,5^\circ$  ( $c = 0,02$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3282, 1680, 1558, 1425, 1275

45

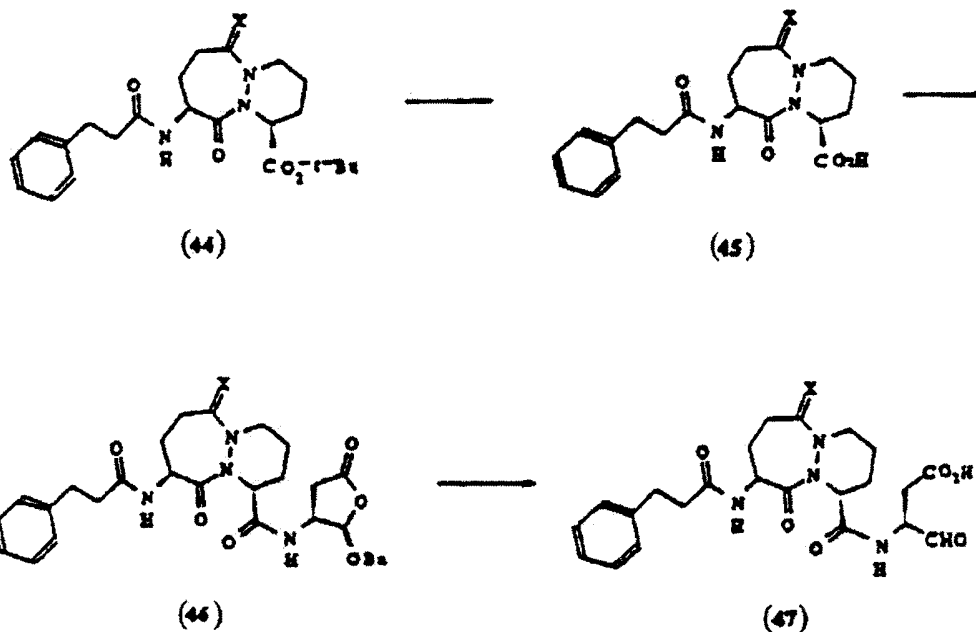
$^1\text{H}$ -NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 8,03 (1H, s), 7,18 (1H, d,  $J = 0,7$ ), 4,79 – 4,74 (2H, m), 4,63 – 4,58 (1H, 2 x d,  $J = 3,6$ ), 4,36 – 4,25 (1H, m), 2,78 – 2,39 (2H, m), 2,24 (3H, d,  $J = 0,7$ )

50 Analýza pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 47,10 % C, 5,12 % H, 16,90 % N;

nalezeno: 47,00 % C, 4,79 % H, 16,59 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB):  $m/e$  307, 306 ( $M^+$ ), 244, 207, 190, 152, 115 (100 %)



5

(t-Bu = terc-butyl, Bn = benzyl)

(a) X = O

(b) X = H<sub>2</sub>

- 10 (1S,9S)-terc-butyl-6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a]-[1,2]diazepin-1-karboxylát (sloučenina 44a)

K roztoku 690 mg (2,32 mmol) (1S,9S)-terc-butyl-9-amino-6,10-dioxooktahydro-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylátu (GB 2128984) v 16 ml dioxanu a 4 ml vody se při teplotě 0 °C přidá 292 mg (3,48 mmol) pevného hydrogenuhličitanu sodného a poté se po kapkách přidá 470 mg (2,78 mmol) 3-fenylpropionylchloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a poté se přidá dalších 200 mg (2,38 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 100 mg (0,6 mmol) 3-fenylpropionylchloridu. Směs se míchá po dobu dalších 2 hodin při teplotě místnosti, naředí se 50 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát vždy 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 0 až 50% ethylacetátu v chloroformu jako elučního činidla a poté se vykristaluje triturováním s etherem, čímž se získá 860 mg (86 %) bílé pevné látky o teplotě tání 137 až 138 °C.

25  $[\alpha]_D^{23}$  -95,1° (c = 0,549, dichlormethan)

Infračervené spektrum (KBr): 3327, 1736, 1677, 1664, 1536, 1422, 1156

30 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,24 (5H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,5), 5,24 (1H, m), 4,90 (1H, m), 4,60 (1H, m), 3,44 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,84 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,70 (4H, m), 1,70 (9H, s)

Hmotová spektrometrie (FAB,  $m/z$ ): 430 ( $M^+ + 1$ ), 374, 242, 105, 91

- 35 (1S, 9S)-terc-butyl-oktahydro-10-oxo-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylát (sloučenina 44b) se připraví z (1S,9S)-terc-butyl-9-amino-10-



oxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylátu (Attwood a kol., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, str. 1011 – 19 (1986)) způsobem jako v případě sloučeniny 44a, čímž se získá 810 mg (81 %) bezbarvého oleje.

5  $[\alpha]_D^{23} -33,5^\circ$  ( $c = 0,545$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (film): 3334, 2935, 1737, 1728, 1659, 1642

10  $^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,24 (5H, m), 6,75 (1H, d,  $J = 6,7$ ), 5,27 (1H, m), 4,92 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,03 (4H, m), 2,55 (3H, m), 2,33 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,80 (5H, m), 1,47 (9H, s), 1,39 (1H, m)

Hmotová spektrometrie (FAB,  $m/z$ ): 416 ( $M^+ + 1$ ), 360, 211, 143, 97

15 (1S, 9S)-6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylová kyselina (sloučenina 45a)

20 K roztoku 800 mg (1,863 mmol) (1S,9S)-terc-butyl-6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylátu (sloučeniny 44a) v 5 ml suchého dichlormethanu se při teplotě  $0^\circ\text{C}$  přidá 5 ml kyseliny trifluoroctové. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodiny a poté se zahustí. Ke zbytku se přidá 10 ml suchého etheru a poté se ether odstraní ve vakuu. Tento postup se třikrát opakuje, čímž se získá krystalická pevná látka. Tato pevná látka se trituruje s etherem a zfiltruje, čímž se získá 590 mg (85 %) bílé krystalické pevné látky o teplotě tání  $196$  až  $197,5^\circ\text{C}$ .

25  $[\alpha]_D^{23} -129,5^\circ$  ( $c = 0,2$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3237, 1729, 1688, 1660, 1633, 1574, 1432, 1285, 1205

30  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteriomethanol), hodnoty  $\delta$ : 8,28 (1H, d,  $J = 7,4$ ), 7,22 (5H, m), 5,32 (1H, dd,  $J = 5,9, 2,9$ ), 4,75 (1H, m), 4,51 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,29 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,71 (2H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ :

35 vypočteno: 61,12 % C, 6,21 % H, 11,25 % N;  
nalezeno: 60,80 % C, 6,28 % H, 10,97 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB,  $m/z$ ): 374 ( $M^+ + 1$ ), 242, 105, 91

40 (1S,9S)-oktahydro-10-oxo-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylová kyselina (sloučenina 45b) se připraví z (1S,9S)-terc-butyl-oktahydro-10-oxo-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylátu (sloučeniny 44b) způsobem popsaným v případě sloučeniny 45a, čímž se získá 657 mg (96 %) sloučeniny 45b jako krystalické pevné látky o teplotě tání  $198$  až  $202^\circ\text{C}$ .

45  $[\alpha]_D^{23} -86,2^\circ$  ( $c = 0,5$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3294, 2939, 1729, 1645, 1620, 1574, 1453, 1214

50  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteriomethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,92 (1H, d,  $J = 7,9$ ), 7,20 (5H, m), 5,29 (1H, m), 4,90 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,55 (3H, m), 2,36 (1H, m), 1,81 (5H, m), 1,43 (2H, m)

Hmotová spektrometrie (FAB,  $m/z$ ): 360 ( $M^+ + 1$ ), 211, 143, 91

[3S, 2R,S, (1S,9S)]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)-6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxamid (sloučenina 46a)

- 5 K roztoku 662 mg (1,773 mmol) (1S,9S)-6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylové kyseliny (sloučeniny 45a) v 9 ml suchého dichlormethanu a 3 ml suchého dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 30 mg bis(tri-fenylfosfin)palladiumchloridu a 568 mg (1,95 mmol) (3S, 2R,S)-3-allyloxykarbonylamino-2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuranu (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, str. 613 – 18 (1992)) a  
10 poté se po kapkách přidá 1,19 g (4,09 mmol) tri-n-butylcínhydridu. Ke směsi se přidá 479 mg (3,546 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, směs se ochladí na teplotu 0 °C a poté se přidá 408 mg (2,128 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,25 hodiny, poté se naředí 50 ml ethylacetátu, promyje se dvakrát 20 ml zředěné kyseliny chlorovodíkové, dvakrát 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu  
15 sodného a jednou roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Výsledný olej se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 0 až 100% ethylacetátu v chloroformu jako elučního činidla, čímž se získá 810 mg (81 %) sloučeniny 46a ve formě směsi anomerů o teplotě tání 92 až 94 °C.

- 20 Infračervené spektrum (KBr): 3311, 1791, 1659, 1651, 1536

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,49, 6,56 (1H, 2d, J = 6,7, 7,8), 7,29 (10H, m), 6,37, 6,18 (1H, 2d, J = 7,7, 7,6), 5,56, 5,34, (1H, d, s, J = 5,2), 5,08 – 4,47 (6H), 3,18 – 2,80 (5H), 2,62 – 2,28 (5H), 2,04 – 1,53 (5H)

- 25 Hmotová spektrometrie (FAB, m/z): 563 (M<sup>+</sup> + 1), 328, 149, 91

- [3S, 2R,S, (1S,9S)]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)oktahydro-10-oxo-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxamid (sloučenina 46b) se  
30 připraví ze sloučeniny 45b způsobem popsaným v případě sloučeniny 46a, čímž se získá 790 mg (96 %) sklovité látky o teplotě tání 58 až 60 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3316, 2940, 1793, 1678, 1641, 1523, 1453, 1120

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,28 (10H, m), 6,52, 6,42 (1H, 2d, J = 7,2, 7,1), 5,53, 5,44 (1H, d, s, J = 5,2), 5,35 (1H, m), 4,6 – 4,9, 4,34 (4H, m), 3,1 – 2,8 (6H, m), 2,6 – 2,1 (7H), 1,95 – 1,05 (5H)

- 40 Hmotová spektrometrie (FAB, m/z): 549 (M<sup>+</sup> + 1), 400, 310, 279, 91

[3S, (1S,9S)]-3-(6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxamido)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 47a)

- Směs 205 mg (0,364 mmol) [3S, 2R,S, (1S,9S)]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)-6,10-dioxooktahydro-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-yl  
45 karboxamidu (sloučeniny 46a), 10 % palladia na uhlí (200 mg) a 20 ml methanolu se míchá v atmosféře vodíku za atmosférického tlaku po dobu 5 hodin. Směs se zfiltruje a poté se zahustí, čímž se získá 154 mg (90 %) sklovité látky o teplotě tání 116 až 118 °C.

- 50  $[\alpha]_D^{23}$  -140° (c = 0,1, methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3323, (široký signál), 1783, 1731, 1658, 1539, 1455, 1425

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,21 (5H, m), 5,17 (1H, m), 4,73 (1H, m), 4,50 (2H, m), 4,23 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,73 – 2,18 (6H, m), 2,01 – 1,59 (5H, m)

5 Analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 56,32 % C, 6,16 % H, 11,42 % N;

nalezeno: 56,29 % C, 6,11 % H, 11,25 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB,  $m/z$ ): 473 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 176, 149, 105, 91

10

[3S, (1S, 9S)]-3-(oktahydro-10-oxo-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]-diazepin-1-karboxamido)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 47b) se připraví ze sloučeniny 46b způsobem popsaným v případě sloučeniny 47a. Zbytek vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 0 až 10% methanolu v chloroformu jako elučního činidla, čímž se získá 65 mg (52 %) sklovité látky o teplotě tání 87 až 90 °C.

15

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -167,0^\circ$  ( $c = 0,1$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3329, 2936, 1786, 1727, 1637

20

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,23 (5H, m), 5,29 (1H, m), 4,83 (1H, m), 4,59 (1H, d,  $J = 3,6$ ), 4,29 (1H, m), 3,3 – 3,0 (3H, m), 2,91 (2H, m), 2,70 – 2,34 (5H, m), 2,19 (2H, m), 1,75 (4H, m), 1,36 (2H, m)

25 Analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 + 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 59,09 % C, 6,68 % H, 11,98 % N;

nalezeno: 58,97 % C, 6,68 % H, 11,73 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB,  $m/z$ ): 459 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 310, 149, 105, 91

30



(Me = methyl)

35

|        | $\text{R}_1$               | $\text{R}_2$             | $\text{R}_3$ |
|--------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| (a)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | H                        | (S)-methyl   |
| (b)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | $-\text{CH}_2$ -fenyl    | H            |
| (c)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | $(\text{CH}_2)_2$ -fenyl | H            |
| (d)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | n-butyl                  | H            |
| 40 (e) | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | methyl                   | H            |
| (f)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | fenyl                    | H            |
| (g)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | H                        | H            |
| (h)    | fenyl- $\text{CH}_2$ -     | $-\text{CH}_2$ -fenyl    | (S)-methyl   |
| 45 (i) | fenyl- $(\text{CH}_2)_2$ - | $-\text{CH}_2$ -fenyl    | H            |

Pyridony 48 se připraví způsobem, který popsali Damewood a kol., *J. Med. Chem.*, 37, str. 3303 – 12 (1994).

Sloučenina 48d je nová.

3-benzyloxykarbonylamino-6-butylpyrid-2-on (sloučenina 48d) se izoluje jako krémová pevná látka o teplotě tání 158 až 160 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3382, 2953, 2930, 2866, 1729, 1643, 1524, 1468, 1202, 1044

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,26 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,39 (5H, m), 6,00 (1H, d), 5,14 (2H, s), 2,41 (2H, t), 1,52 (2H, m), 1,24 (2H, m), 0,87 (3H, t)

Analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

vypočteno: 67,98 % C, 6,71 % H, 9,33 % N;

nalezeno: 67,69 % C, 6,68 % H, 9,20 % N.

Hmotová spektrometrie (CI – chemická ionizace): M<sup>+</sup> = 300 (m) 28 %

(2S)-methyl-2-[3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]propionát (sloučenina 49a)

K míchané směsi 2,58 g (10,58 mmol) 3-(benzyloxykarbonylamino)pyrid-2-onu (sloučeniny 48a) a 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 80% disperze natriumhydridu v oleji (0,35 g, 11,64 mmol). Směs se míchá po dobu 10 minut. Výsledný roztok se při teplotě místnosti během 10 minut přidá k roztoku 2,5 g (10,58 mmol) 2(R)-methyl-2-((trifluormethan)sulfonyloxy)propionátu (Feenstra a kol., *Tetrahedron Lett.*, 28, str. 1215 – 18 (1987)) v 5 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 80 minut a poté se vylíje do ethylacetátu. Směs se promyje dvakrát 1M kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a poté roztokem chloridu sodného. Vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 30% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 2,945 g (84 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 96 až 97 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  –71,36° (c = 2,5, dichlormethan)

Infračervené spektrum (KBr): 3370, 1764, 1729, 1648, 1602, 1564, 1523, 1515, 1503, 1449, 1359, 1203, 1064

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,04 (1H, d, J = 7,2), 7,86 (1H, s), 7,36 (5H, m), 6,98 (1H, dd, J = 7,1, J = 1,7), 6,30 (1H, t, J = 7,2), 5,46 (1H, q, J = 7,4), 5,20 (2H, s), 3,74 (3H, s), 1,66 (3H, d, J = 7,4)

Analýza pro C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

vypočteno: 61,81 % C, 5,49 % H, 8,48 % N;

nalezeno: 61,49 % C, 5,51 % H, 8,41 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB, m/z): 331 (M<sup>+</sup> + 1), 299, 223, 196, 163, 91

Methyl-[6-benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49b)

K míchané směsi 7,3 g (2,18 mmol) 6-benzyl-3-(benzyloxykarbonylamino)pyrid-2-onu (sloučeniny 48b) a 150 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 80% disperze natriumhydridu v oleji (0,65 g, 26,2 mmol). Směs se míchá po dobu 10 minut, poté se přidá 2,5 ml (26,2 mmol) methyl-bromacetátu a směs se nechá stát po dobu 3 hodin. Výsledná směs se vylíje do směsi ledu a 1M kyseliny chlorovodíkové. Výsledná pevná látka se odfiltruje a poté se rozpustí v dichlormethanu. Výsledný roztok se vysuší síranem hořečnatým, odbarví se aktivním uhlím a zahustí. Zbytek se chromatograficky vyčistí za použití 2 až 5% ethylacetátu v dichlormethanu jako elučního činidla, čímž se získá 7,2 g (81 %) bezbarvých krystalů o teplotě tání 117 až 119 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3375, 1753, 1730, 1651, 1605, 1513, 1384, 1223, 1185, 1071

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,02 (1H, d, J = 7,5), 7,78 (1H, s), 7,31 (8H, m), 7,10 (2H, m), 6,15 (1H, d, J = 7,5), 5,20 (2H, s), 4,70 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,66 (3H, s)

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

Methyl-[3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-6-fenylethyl-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49c)

Výtěžek činí 97 %. Teplota tání produktu je 102 až 104 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3245, 3232, 1741, 1725, 1648, 1600, 1526, 1216

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,45 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 7,6), 7,35 (10H, m), 6,15 (1H, d, J = 7,6), 5,15 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,68 (3H, s), 2,86 (4H, s)

Methyl-[3-benzyloxykarbonylamino-6-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49d)

Výtěžek činí 90 %. Teplota tání produktu je 111 až 112 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3393, 1738, 1731, 1645, 1598, 1517, 1225, 1208

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,39 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,7), 7,35 (5H, m), 6,17 (1H, d, J = 7,7), 5,15 (2H, s), 4,80 (2H, s), 3,67 (3H, s), 1,38 (6H, m), 0,89 (3H, t)

Methyl-[3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49e)

Sloučenina 49e se získá s výtěžkem 84 % v formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání produktu činí 115 až 116 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3246, 1740, 1725, 1649, 1598, 1573, 1535, 1417, 1365, 1259, 1219, 1193, 1090, 1068, 1006

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,40 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 7,6), 7,38 (5H, m), 6,20 (1H, d, J = 7,6), 5,15 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,68 (3H, s), 2,26 (3H, s)

Methyl-[3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-6-fenyl-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49f)

Sloučenina 49f se získá s výtěžkem 67 % v formě bezbarvého oleje.

Infračervené spektrum (KBr): 3266, 1739, 1727, 1646, 1606, 1566, 1517, 1490, 1365, 1213, 1163, 1075

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,15 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,39 (10H, m), 6,22 (1H, d), 5,22 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,74 (3H, s)

Methyl-[3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49g)

Sloučenina 49 g se získá s výtěžkem 80 % ve formě bezbarvé krystalické pevné látky o teplotě tání 110 až 111 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3385, 1745, 1726, 1650, 1601, 1512, 1502, 1378, 1369, 1358, 1215, 1195, 1162, 1067

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,06 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,36 (5H, m), 6,88 (1H, dd), 6,27 (1H, t), 5,20 (2H, s), 4,68 (2H, s), 3,78 (3H, s)

Analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

vypočteno: 60,75 % C, 5,10 % H, 8,85 % N;

nalezeno: 60,65 % C, 5,15 % H, 8,85 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB) (+) M<sup>+</sup> = 317 (M + 1)

2(S)-methyl-2-methyl-[6-benzyl-(3-benzyloxykarbonylamino)-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49h) se připraví způsobem použitým k přípravě sloučeniny 49a, přičemž se získá s výtěžkem 58 % ve formě oleje.

$[\alpha]_D^{25} -25,0^\circ$  (c = 1, dichlormethan)

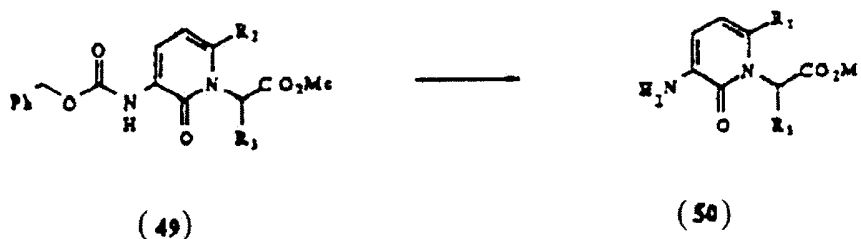
Infračervené spektrum (KBr): 3381, 1736, 1650, 1604, 1513, 1218, 1190, 1068

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,97 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,4 – 7,14 (10H, m), 6,17 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,64 (1H, q), 3,98 (2H, s), 3,62 (3H, s), 1,31 (3H, d)

Methyl-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethoxy)karbonylamino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 49i) se izoluje s výtěžkem 88 % ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 130 až 133 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3363, 1746, 1732, 1651, 1604, 1515, 1368, 1231, 1212, 1185

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,00 (1H, d, J = 7,0), 7,68 (1H, s), 7,36 – 7,10 (10H, m), 6,15 (1H, d, J = 7,6), 4,7 (2H, s), 4,38 (2H, t, J = 7,0), 3,88 (2H, s), 3,67 (3H, s), 2,98 (2H, t, J = 7)



(Me = methyl, Ph = fenyl)

2(S)-methyl-2-[3-amino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]propionát (sloučenina 50a)

5 Směs 2,75 g (8,33 mmol) 2(S)-methyl-2[3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]propionátu (sloučeniny 49a), 100 ml methanolu a 10% palladia na uhlí (300 mg) se míchá v atmosféře vodíku po dobu 30 minut. Směs se zfiltruje a zahustí, čímž se získá 1,63 g (100 %) bezbarvé pevné látky.

10 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,35 (1H, široký s), 7,46 (1H, d), 7,22 (1H, d), 6,29 (1H, t), 5,22 (1H, q), 3,63 (3H, s), 1,55 (3H, d)

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

15 Methyl-[3-amino-6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 50b) se získá s výtěžkem 100 % ve formě šedé pevné látky o teplotě tání 134 až 136 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3418, 3312, 1723, 1658, 1596, 1548, 1435, 1290, 1245, 1011

20 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,25 (5H, m), 6,45 (1H, d, J = 7,4), 5,92 (1H, d, J = 7,4), 5,00 (2H, s), 4,63 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,51 (3H, s)

Methyl-[3-amino-1,2-dihydro-2-oxo-6-fenylethyl-1-pyridyl]acetát (sloučenina 50c) se získá s výtěžkem 99 % ve formě viskózního oleje.

25 Infračervené spektrum (KBr): 3456, 341, 2953, 1745, 1649, 1600, 1548, 1219

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty δ: 7,25 (5H, m), 6,51 (1H, d, J = 7,4), 5,92 (1H, d, J = 7,4), 4,79 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,80 (4H, m)

30 Methyl-[3-amino-6-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]-acetát (sloučenina 50d) se získá s výtěžkem 97 % ve formě hnědé pevné látky o teplotě tání 75 až 77 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3437, 3342, 2955, 1745, 165, 1609, 1550, 1432, 1301, 1222, 1200

35 <sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty δ: 6,53 (1H, d, J = 6,8), 5,93 (1H, d, J = 6,8), 4,81 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,44 (2H, t), 1,45 (4H m), 0,93 (3H, t)

40 Methyl-[3-amino-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 50e) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě bezbarvé krystalické pevné látky o teplotě tání 87 až 89 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 342, 3326, 1735, 1647, 1600, 1549, 1434, 1407, 1383, 1366, 1225, 1209

45 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 6,40 (1H, d, J = 7,3), 5,93 (1H, d, J = 7,3), 4,86 (2H, s), 4,79 (2H, s), 3,67 (3H, s), 2,15 (3H, s)

Methyl-[3-amino-1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-1-pyridyl]acetát (sloučenina 50f) se izoluje s výtěžkem 86 % ve formě šedé pevné látky o teplotě tání 207 až 209 °C.

50 Infračervené spektrum (KBr): 3473, 3345, 1750, 1644, 1600, 1536, 1443, 1366, 1309, 1212, 1184, 1156

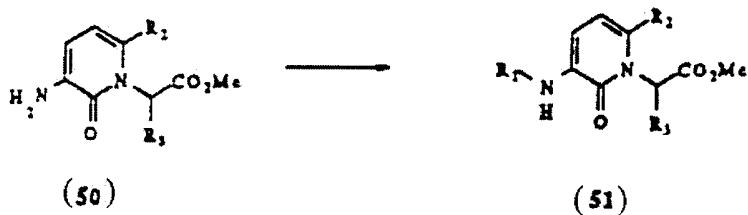
<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 7,30 (5H, m), 6,54 (1H, d), 6,03 (1H, d), 5,25 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,61 (3H, s)

Methyl-[3-amino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 50g) se získá ve formě bezbarvého oleje a použije se bezprostředně v dalším stupni.

- 5 2(S)-methyl-2-methyl-[3-amino-6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetát (sloučenina 50h) se izoluje s výtěžkem 69 % ve formě bezbarvého oleje.

Infračervené spektrum (film): 3354, 1743, 1646, 1600, 1548, 1494, 1455, 1309, 1268, 1227, 113

- 10  $^1\text{H}$ -NMR (perdeuterobenzen), hodnoty  $\delta$ : 7,29 – 6,76 (5H, m), 5,86 (1H, d,  $J = 7,2$ ), 5,51 (1H, d,  $J = 7,2$ ), 4,43 (1H, q,  $J = 6,7$ ), 3,69 (2H, s), 3,41 (2H, s), 3,36 (3H, s), 1,43 (3H, d,  $J = 6,7$ )



- 15 (Me = methyl)

|        | R <sub>1</sub>                                           | R <sub>2</sub>                          | R <sub>3</sub>               |
|--------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| (a)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | H                                       | (S)-methyl                   |
| (b)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | H                            |
| 20 (c) | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -fenyl | H                            |
| (d)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | n-butyl                                 | H                            |
| (e)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | methyl                                  | H                            |
| (f)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | fenyl                                   | H                            |
| (g)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | H                                       | H                            |
| 25 (h) | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | (S)-methyl nebo (R,S)-methyl |
| (i)    | Acetyl-Tyr                                               | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | H                            |
| (j)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | H                            |
| (k)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCO-              | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | H                            |
| (l)    | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-               | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | H                            |

- 30 2(S)-methyl-2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]propionát (sloučenina 51a)

- 35 K míchané směsi 1,63 g (8,33 mmol) 2(S)-methyl-2-[3-amino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]propionátu (sloučeniny 50a), 60 ml dioxanu, 15 ml vody a 1,54 g (16,7 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného se po kapkách přidá 1,5 g (9 mmol) 3-fenylpropionylchloridu. Směs se nechá po dobu 1 hodiny a poté se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Výsledný červený olej se vyčistí velmi rychlou chromatografií, čímž se získá 2,54 g (93 %) oleje.

- 40  $[\alpha]_D^{20} -68^\circ$  (c = 1, dichlormethan)

Infračervené spektrum (dichlormethan): 3369, 1747, 1690, 1650, 1602, 1512, 1267, 1260, 1217

- 45  $^1\text{H}$ -NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,41 (1H, dd), 8,36 (1H, s), 7,24 (5H, m), 7,02 (1H, dd), 6,32 (1H, t), 5,44 (1H, q), 3,75 (3H, s), 3,03 (2H, t), 2,70 (2H, t), 1,66 (3H, d)



Hmotová spektrometrie (FAB)  $M^+ = 329$  ( $M + 1$ ), 197, 165, 131, 110, 91

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

5

Methyl-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51b) se izoluje s výtěžkem 93 % ve formě krystalů o teplotě tání 95 až 97 °C.

10

Infračervené spektrum (KBr): 3265, 1747, 1686, 1652, 1590, 1563, 1511, 1454, 1401, 1220, 1183, 1133

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,39 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 8,27 (1H, s), 7,21 (10H, m), 6,17 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 4,70 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,02 (2H, m), 2,70 (2H, m)

15

Methyl-[1,2-dihydro-2-oxo-6-fenylmethyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51c) se izoluje s výtěžkem 81 % ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 105 až 108 °C.

20

Infračervené spektrum (KBr): 3378, 1746, 1680, 1646, 1597, 1517, 1221

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,34 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 8,25 (1H, s), 7,23 (10H, m), 6,11 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 4,77 (2H, s), 3,78 (3H, s), 2,88 (8H, m)

25

Methyl-[6-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51d) se izoluje s výtěžkem 88 % ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 84 až 85 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3345, 2958, 2930, 1756, 1693, 1650, 1602, 1510, 1227, 1180, 1137

30

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,34 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 8,22 (1H, s), 7,26 (5H, m), 6,12 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 4,80 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,03 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,50 (2H, t), 1,46 (4H, m), 0,95 (3H, t)

35

Methyl-[1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51e) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě světle žlutého oleje.

Infračervené spektrum (film): 3264, 1745, 1691, 1644, 1587, 1566, 1518, 1495, 1400, 1215, 1183, 1136

40

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,33 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 7,26 (5H, m), 6,13 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 4,83 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,69 (2H, m), 2,28 (3H, s)

Methyl-[1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51f) se izoluje s výtěžkem 99 % ve formě světle žlutého oleje.

45

Infračervené spektrum (film): 3365, 3299, 1751, 1689, 1643, 1600, 1563, 1519, 1493, 1419, 1370, 1224

50

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,46 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 8,32 (1H, s), 7,32 (10H, m), 6,24 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 4,57 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,06 (2H, m), 2,72 (2H, m)

Methyl-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51g) se izoluje s výtěžkem 81 % ve formě oleje.

55

Infračervené spektrum (film): 3330, 1753, 1689, 1650, 1600, 1560, 1517, 1374, 1225, 1208

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,43 (1H, dd,  $J = 7,4, 1,7$ ), 8,33 (1H, s), 7,28 (5H, m), 6,92 (1H, dd,  $J = 6,9, 1,7$ ), 6,29 (1H, t), 4,67 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,04 (2H, m), 2,70 (2H, m)

5 Hmotová spektrometrie (FAB) (+)  $M^+ = 315 (M + 1)$

2(S)-methyl-2-methyl-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51h) se izoluje s výtěžkem 93 % ve formě bezbarvého oleje.

10  $[\alpha]_D^{30} -19^\circ$  ( $c = 1$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (film): 3354, 3313, 3028, 2950, 1745, 1687, 1645, 1600, 1567, 1514, 1454, 1225

15 <sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,35 (1H, d,  $J = 7,5$ ), 8,26 (1H, s), 7,27 (10H, m), 6,20 (1H, d,  $J = 7,5$ ), 4,65 (1H, q,  $J = 6,8$ ), 3,99 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,68 (2H, m), 1,31 (3H, d,  $J = 6,8$ )

20 Methyl-[3-(N-acetyl-O-benzyl-L-tyrosin)amino-6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxopyridyl]acetát (sloučenina 51i)

Směs 100 mg (0,367 mmol) methyl-[3-amino-6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]acetátu, 136 mg (0,367 mmol) terc-butoxykarbonyl-Tyr(benzyl)-OH, 1 ml dimethylformamidu, 0,25 ml (1,468 mmol) diizopropylethylaminu a 118 mg (0,367 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfátu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se naředí ethylacetátem, promyje se dvakrát 1M kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát vodným hydrogenuhličitanem sodným a jednou roztokem chloridu sodného, poté se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 10% ethylacetátu v dichlormethanu jako elučního činidla, čímž se získá 162 mg (70 %) bezbarvého oleje. 160 mg (0,255 mmol) tohoto oleje se rozpustí v 1 ml dichlormethanu a poté se při teplotě 0 °C přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové. Výsledný roztok se nechá v průběhu 40 minut dosáhnout teploty místnosti a poté se odpaří do sucha při teplotě 30 °C. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a poté se znovu odpaří do sucha. Tento postup se opakuje třikrát. Zbytek se rozpustí v 0,5 ml pyridinu a při teplotě 0 °C se přidá 0,03 ml (0,3 mmol) acetanhydridu. Výsledná směs se nechá dosáhnout teploty místnosti a nechá se stát po dobu 3,5 hodiny. Poté se směs naředí ethylacetátem, promyje se dvakrát 1M kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát vodným hydrogenuhličitanem sodným, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí, čímž se získá 128 mg (86 %) bezbarvého oleje.

40 Infračervené spektrum (film): 3290, 1751, 1649, 1602, 1568, 1513, 1455, 1438, 1375, 1224, 1179

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,78 (1H, s), 8,33 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 7,33 (8H, m), 7,11 (4H, m), 6,86 (2H, d,  $J = 8,5$ ), 6,47 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 6,12 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 4,99 (2H, s), 4,85 (1H, m), 4,69 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,08 (2H, m), 1,96 (3H, s)

45 Methyl-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethansulfonyl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51j)

K míchané směsi 1,0 g (3,67 mmol) methyl-[3-amino-6-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl]acetátu (sloučeniny 49b), 15 ml dichlormethanu a 1,0 ml (7,34 mmol) triethylaminu se přidá 2-fenylethansulfonylchlorid (Zhong a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 113, str. 2259 – 63 (1991)). Směs se uchovává přes noc a poté se vylíje do ethylacetátu. Výsledná směs se promyje dvakrát vodným hydrogenuhličitanem sodným, třikrát 1M kyselinou chlorovodíkovou a poté roztokem chloridu sodného. Vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Výsledná světle hnědá pevná látka se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 10% ethylacetátu v dichlormethanu jako elučního činidla, čímž se získá 1,25 g (77 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 92 až 94 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3181, 1737, 1646, 1595, 1565, 1454, 1241, 1220, 1150

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,53 (1H, d,  $J = 7,5$ ), 7,29 (10H, m), 6,10 (1H, d,  $J = 7,5$ ), 4,75 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,34 (2H, m), 3,14 (2H, m)

Methyl-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(4-fenylbutyryl)amino-1-pyridyl]acetát (sloučenina 51l) se izoluje s výtěžkem 74 % ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 93 až 95 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3285, 1747, 1683, 1642, 1591, 1563, 1512, 1455, 1220, 1181

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,39 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 8,24 (1H, s), 7,2 (10H, m), 6,18 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 4,7 (2H, s), 3,90 (2H, s), 3,67 (3H, s), 2,69 (2H, t), 2,40 (2H, t), 2,04 (2H, m)



(Me = methyl)

2(S)-2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]propionová kyselina (sloučenina 52a)

K míchanému roztoku 2,39 g (7,3 mmol) 2(S)-methyl-2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]propionátu (sloučeniny 51a) ve 30 ml methanolu se při teplotě 0 °C přidá 15 ml (15 mmol) 1M hydroxidu sodného. Teplota směsi se udržuje na uvedené hodnotě po dobu 2 hodin, poté se směs okyslí 15,1 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí, čímž se získá 1,98 g (87 %) bezbarvé pevné látky.

$[\alpha]_D^{20} -75^\circ$  ( $c = 1$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (KBr): 3301, 1724, 1693, 1637, 1563, 1523, 1453, 1233, 1216, 765

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,47 (2H, m), 7,20 (5H, m), 7,03 (1H, d), 6,36 (1H, t), 5,35 (1H, q), 3,01 (2H, m), 2,70 (2H, m), 1,69 (3H, m)

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52b) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě světle jantarového oleje.

Infračervené spektrum (film): 3291, 1738, 1686, 1644, 1591, 1554, 1519, 1496, 1454, 1403, 1215, 1182

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,44 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 7,21 (10H, m), 6,19 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 4,71 (2H, s), 3,90 (2H, s), 2,99 (2H, m), 2,71 (2H, m)

[1,2-dihydro-2-oxo-6-fenylethyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52c) se izoluje s výtěžkem 94 % ve formě béžové pevné látky o teplotě tání 214 až 216 °C.

5 Infračervené spektrum (KBr): 3289, 1740, 1680, 1640

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 9,24 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,7), 7,22 (10H, m), 6,11 (1H, d, J = 7,8), 4,78 (2H, s), 2,81 (8H, m)

10 [6-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52d) se izoluje s výtěžkem 99 % ve formě hnědé pevné látky o teplotě tání 132 až 134 °C

Infračervené spektrum (KBr): 3286, 1739, 1676, 1641, 1584, 1555, 1535, 1455, 1414, 1249, 1227, 1204

15

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,42 (1H, d, J = 7,8), 8,37 (1H, s), 7,24 (5H, m), 6,19 (1H, d, J = 7,8), 4,82 (2H, s), 3,55 (1H, s), 3,00 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,53 (2H, t), 1,41 (4H, m), 0,94 (3H, t)

20 [1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52e) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě pevné látky o teplotě tání 159 až 161 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3335, 1731, 1686, 1642, 1536, 1516, 1430, 1420, 1401, 1222, 1195

25

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,21 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,6), 7,20 (5H, m), 6,15 (1H, d, J = 7,6), 4,77 (2H, s), 2,87 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,25 (3H, s)

30 [1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52f) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě světle žluté pěny.

Infračervené spektrum (KBr): 3271, 1747, 1683, 1634, 1580, 1536, 1490, 1406, 1392, 1365, 1235, 1219

35 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,52 (1H, d, J = 7,7), 7,31 (10H, m), 6,48 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 7,7), 4,60 (2H, s), 3,03 (2H, m), 2,71 (2H, m)

[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52g) se izoluje s výtěžkem 94 % ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 195 až 197 °C.

40

Infračervené spektrum (KBr): 3324, 1724, 1693, 1644, 1569, 1555, 1512, 1427, 1370, 1240

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,31 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 6,8), 7,36 (1H, dd, J = 6,8, 1,71), 7,25 (5H, m), 6,25 (1H, t), 4,66 (2H, s), 2,84 (4H, m)

45

2(R,S)-2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]propionová kyselina (sloučenina 52h) se připraví hydrolyzou sloučeniny 51h ve vodném tetrahydrofuranu během 5 hodin při teplotě 40 °C, čímž se získá 95 % požadované sloučeniny ve formě žlutého oleje.

50

Infračervené spektrum (film): 3330, 1734, 1686, 1643, 1600, 1587, 1553, 1524, 1498, 1208

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,29 (1H, s), 8,18 (1H, d,  $J = 7,5$ ), 7,21 (10H, m), 6,22 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 4,82 (1H, q,  $J = 6,6$ ), 4,08 (2H, m), 2,76 (4H, m), 1,05 (3H, d,  $J = 6,6$ )

- 5 [3-(acetyl-Tyr(benzyl))amino-6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52i) se izoluje s výtěžkem 93 % ve formě pěny.

Infračervené spektrum (KBr): 3302, 1731, 1646, 1603, 1562, 1512, 1454, 1428, 1379, 1231, 1178

10

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 9,48 (1H, s), 8,36 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 7,30 (8H, m), 7,10 (2H, m), 6,85 (2H, d,  $J = 8,3$ ), 6,91 (2H, d,  $J = 8,3$ ), 6,71 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 4,95 (1H, m), 4,90 (2H, s), 4,68 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,17 – 2,83 (2H, m), 1,92 (3H, s)

- 15 [6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethansulfonyl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52j) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 165 až 167 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3174, 1760, 1646, 1593, 1567, 1497, 1453, 1424, 1326, 1225, 1140, 1127

20

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 13,09 (1H, s), 9,08 (1H, s), 7,30 (11H, m), 6,02 (1H, d), 4,68 (2H, s), 4,99 (2H, s), 3,29 (2H, m), 3,03 (2H, m)

- 25 [6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethoxy)karbonylamino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52k) se připraví s výtěžkem 70 % hydrolyzou sloučeniny 49i během 1 hodiny při teplotě 60 °C.

Infračervené spektrum (dichlormethan): 1797, 1689, 1649, 1601, 1512, 734

30

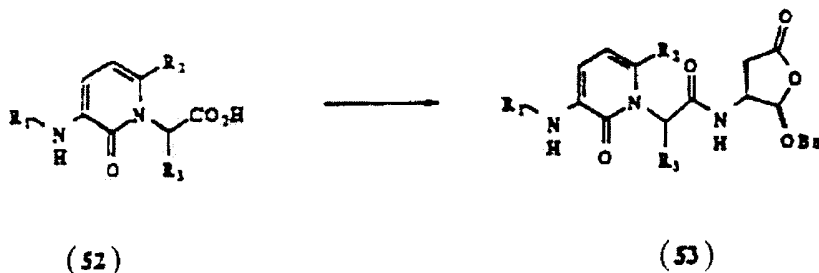
<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,39 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,33 – 7,07 (10H, m), 6,13 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 4,72 (2H, s), 4,33 (2H, t,  $J = 7,0$ ), 3,86 (2H, s), 2,93 (2H, t,  $J = 7,0$ )

- 35 [6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(4-fenylbutyryl)amino-1-pyridyl]octová kyselina (sloučenina 52l) se izoluje s výtěžkem 100 % ve formě bílé pěny o teplotě tání 159 až 161 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3373 – 3310, 1787, 1726, 1691, 1649, 1599, 1567, 1517, 1367, 1215

40

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,43 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 8,25 (1H, s), 7,37 – 7,09 (10H, m), 6,21 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 4,73 (2H, s), 4,15 (3H, s), 3,91 (2H, s), 2,67 (2H, t), 2,39 (2H, t), 2,02 (2H, m)



45

2(S), N-3(S) 2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propionamid (sloučenina 53a)

K míchané směsi 1,1 g (3,49 mmol) S(2)-2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]propionové kyseliny (sloučeniny 52a), 1,02 g (3,49 mmol) 3(S), 2(R,S) 3-allyloxykarbonylamino-2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuranu (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, str. 613 – 18 (1992), 55 mg bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu, 35 ml dichlormethanu a 1 ml dimethylformamidu se po kapkách přidá 1,7 ml (6,3 mmol) tri-n-butylcínhydridu. Výsledná směs se míchá po dobu 5 minut a poté se přidá 946 mg (7 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a poté se přidá 740 mg (3,84 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-2-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Směs se uchovává přes noc při teplotě místnosti a poté se vylíje do ethylacetátu. Směs se promyje dvakrát 1M kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a poté roztokem chloridu sodného. Směs se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se trituruje s pentanem. Zbylá pevná látka se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 40 až 60% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 1,28 g (73 %) bezbarvé pevné látky.

Infračervené spektrum (KBr): 1796, 1692, 1647, 1595, 1557, 1512, 1119

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,28, 9,26 (1H, 2 x s), 8,77, 8,69 (1H, 2 x d), 8,24, 8,20 (1H, 2 x dd), 7,20 (11H, m), 6,31, 6,26 (1H, 2 x t), 5,65 (0,5H, d), 5,46 (0,5H, d), 5,41, 5,28 (1H, 2 x q), 4,7 (2,5H, m), 4,24 (0,5H, t), 3,24 (2H, m), 2,80 (4H, m), 1,51, 1,46 (3H, 2 x d)

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

N(3(S)) 2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53b) se získá s výtěžkem 86 % ve formě pěny.

Infračervené spektrum (KBr): 3345, 3297, 1807, 1791, 1688, 1679, 1650, 1602, 1554, 1525, 1497, 1453, 1372, 1257, 1119

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,25 (0,5H, s), 9,23 (0,5H, s), 8,75 (0,5H, d, J = 6,5), 8,67 (0,5H, d, J = 7,4), 8,18 (1H, 2d), 7,21 (15H, m), 6,07 (1H, 2d), 5,65 (0,5H, d, J = 5,0), 5,38 (0,5H, s), 4,83 – 4,45 (4,5H, m), 4,19 (0,5H, m), 3,94, 3,83 (2H, m), 3,10 – 2,31 (6H, m)

N(3(S)) 2-[1,2-dihydro-2-oxo-6-fenylethyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-4-yl)acetamid (sloučenina 53c) se získá s výtěžkem 74 % ve formě směsi anomerů.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,71 (1H, d), 9,41 (0,5H, d), 9,25 (0,5H, d), 8,64 (1H, d, J = 7,7), 7,75 (15H, m), 6,61 (1H, 2d), 6,11 (0,5H, d), 5,93 (0,5H, s), 5,17 (5H, m), 4,77 (0,5H, m), 3,68 – 2,94 (2H, m), 3,32 (8H, m)

N(3(S)) 2-[6-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyl-oxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53d) se získá s výtěžkem 74 % ve formě směsi anomerů.

Infračervené spektrum (KBr): 3300, 1791, 169, 1645, 1597, 1566, 1546, 1514, 1454, 1417, 1378

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform), hodnoty δ: 8,38 (1H, d, J = 7,7), 8,13 (1H, s), 7,30 (10H, m), 6,18 (1H, t), 5,47 (0,5H, d, J = 5,2), 5,43 (0,5H, s), 4,75 (4,5H, m), 4,38 (0,5H, m), 3,08 – 2,35 (8H, m), 1,43 (4H, m), 0,95 (3H, t)

N(3(S)) 2-[1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53e) se získá s výtěžkem 67 % ve formě směsi anomerů.

5 Infračervené spektrum (KBr): 3282, 1774, 1667, 1651, 1596, 1561, 1556, 1498, 1254, 1254, 1236, 1199, 1143

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,17 a 9,15 (1H, 2 x s), 8,89 (0,5H, d, J = 6,5), 8,73 (0,5H, d, J = 7,4), 7,25 (10H, m), 6,13 (1H, t), 5,64 (0,5H, d, J = 5,0), 5,45 (0,5H, s), 4,89 – 4,61 (4,5H, m), 4,26 (0,5H, m), 3,17 – 2,36 (6H, m), 2,23 a 2,15 (3H, 2s)

N(3(S)) 2-[1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyl-oxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53f) se získá s výtěžkem 73 % ve formě směsi anomerů.

15 Infračervené spektrum (KBr): 3296, 1792, 1691, 1643, 1595, 1561, 1514, 1489, 1420, 1373, 1230, 1118

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,40, 9,36 (1H, 2s), 8,70 (0,5H, d, J = 7,6), 8,52 (0,5H, d, J = 7,5), 8,29 (1H, dd), 7,25 (15H, m), 6,20 (1H, d, J = 7,6), 5,61 (0,5H, d, J = 5,0), 5,28 (0,5H, s), 4,78 – 4,20 (5H, m), 3,12 – 2,24 (6H, m)

N(3(S)) 2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53g) se získá s výtěžkem 70 % ve formě směsi anomerů.

25 Infračervené spektrum (KBr): 3336, 3290, 1791, 1691, 1646, 1595, 1582, 1556, 1518, 1454, 1376, 1351, 1150, 1122

30 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,26 (1H, 2s), 8,86 (0,5H, d, J = 6,4), 8,67 (0,5H, d, J = 7,5), 8,23 (1H, m), 7,40 – 7,13 (11H, m), 6,24 (1H, 2t, J = 7,2), 5,61 (0,5H, d, J = 5,0), 5,44 (0,5H, s), 4,83 – 4,59 (2,5H, m), 4,25 (0,5H, m), 3,15 – 2,34 (2H, m), 2,94 – 2,70 (4H, m)

35 Analýza pro C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 63,90 % C, 5,76 % H, 8,28 % N;

nalezeno: 63,70 % C, 5,68 % H, 8,22 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB): M<sup>+</sup> = 490 (M + 1)

40 2(R, S), N(3(S)) 2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propionamid (sloučenina 53h) se získá s výtěžkem 89 % ve formě směsi diastereomerů. Údaje jsou uvedeny pro jediný diastereomer.

45 Infračervené spektrum (film): 3356, 1788, 1677, 1645, 1602, 1517, 1455, 1377, 1203, 1167, 1120

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,34 (1H, d, J = 7,6), 8,19 (1H, s), 7,38 – 7,13 (10H, m), 6,26 (1H, d, J = 7,6), 5,58 (1H, t), 5,31, 5,24 (1H, 2 x s), 4,62 (2H, 2q), 4,60 (1H, m), 4,27 (1H, m), 2,98, 2,68 (4H, 2m), 3,0 – 2,0 (2H, m), 1,42 (3H, d)

50 N(3(S)) 2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(N-acetyl-O-benzyltyrosinyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53i) se získá s výtěžkem 76 % ve formě směsi anomerů.

Infračervené spektrum (KBr): 1794, 1698, 1651, 1612, 1514, 1454, 1374, 1247, 1177, 1126

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,34, 9,31 (2 x 0,5H, 2s), 8,71 (1H, 2d), 8,38 (1H, m), 8,17 (1H, d), 7,48 – 6,88 (19H, m), 6,08 (1H, 2d), 5,65 (0,5H, d, J = 5,0), 5,40 (0,5H, s), 5,04 (2H, s), 4,68 (5,5H, m), 4,15 (0,5H, m), 3,95, 3,84 (2H, s + ABq), 3,20 – 2,40 (4H, m), 1,78 (3H, s)

N(3(S)) 2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethansulfonyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53j) se získá s výtěžkem 78 % ve formě směsi anomerů.

Infračervené spektrum (KBr): 3344, 1792, 1691, 1647, 1599, 1566, 1454, 1365, 1150, 1121, 973

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,02, 8,99 (1H, 2s), 8,80 (0,5H, d, J = 6,4), 8,70 (0,5H, d, J = 7,4), 7,26 (15H, m), 6,00 (1H, dd), 5,63 (0,5H, d, J = 5,0), 5,39 (0,5H, s), 4,68 (4,5H, m), 4,18 (0,5H, m), 3,90 (2H, m), 3,30 – 2,30 (6H, m)

N(3(S)) 2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethoxy)karbonylamino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53k) se získá s výtěžkem 78 % ve formě směsi anomerů.

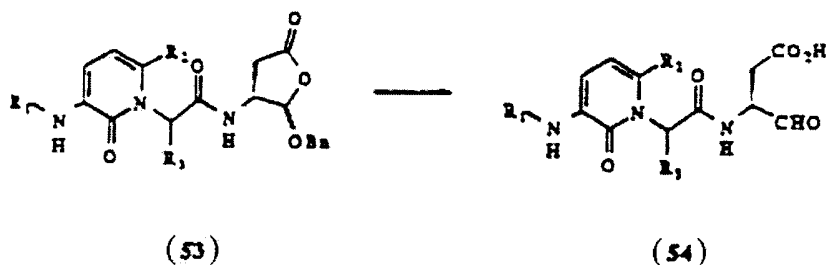
Infračervené spektrum (KBr): 3386, 1794, 1726, 1650, 1603, 1518, 1366, 1214, 699

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,03 (1H, široký d), 7,63, 7,61 (1H, 2 x s), 7,34 – 7,04 (15H, m), 6,21, 6,18 (1H, 2d), 5,44 (0,5H, d, J = 5,4), 5,37 (0,5H, s), 4,85, 4,83 (1H, 2d, J = 11,6, 11,5), 4,61 – 4,48, 4,32 (4H, 2m), 4,4 (2H, t), 4,08, 4,03 (2H, 2 široký s), 3,07 – 2,78 (3H, m), 2,47 – 2,30 (1H, m)

N(3(S)) 2-[6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(4-fenylbutyryl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetamid (sloučenina 53l) se získá s výtěžkem 86 % ve formě bezbarvého oleje.

Infračervené spektrum (dichlormethan): 1797, 1689, 1649, 1601, 1512, 734

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,42, 8,40 (1H, 2d, J = 7,6), 7,35 – 7,07 (15H, m), 6,21, 6,19 (1H, 2d, J = 7,6), 5,44 (0,5H, d), 5,37 (0,5H, s), 4,84, 4,81 (1H, 2d, J = 11,7, 11,4), 4,73 – 4,48, 4,34 (4H, 2m), 4,05 (2H, m), 3,05 – 2,63, 2,46 – 2,30 (6H, 2m), 2,01 (2H, m)



(53)

(54)

(Bn = benzyl)

|     | R <sub>1</sub>                             | R <sub>2</sub>                          | R <sub>3</sub> |
|-----|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| (a) | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO- | H                                       | (S)-methyl     |
| (b) | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO- | -CH <sub>2</sub> -fenyl                 | H              |
| (c) | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -fenyl | H              |
| (d) | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO- | n-butyl                                 | H              |



|       |                                                          |                         |              |
|-------|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|
| (e)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | methyl                  | H            |
| (f)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | fenyl                   | H            |
| (g)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | H                       | H            |
| (h)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-               | -CH <sub>2</sub> -fenyl | (R,S-methyl) |
| 5 (i) | Acetyl-Tyr                                               | -CH <sub>2</sub> -fenyl | H            |
| (j)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -fenyl | H            |
| (k)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCO-              | -CH <sub>2</sub> -fenyl | H            |
| (l)   | fenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-               | -CH <sub>2</sub> -fenyl | H            |

- 10 (3(S), N(2(S)) 3-(2-(1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionylamino-1-pyridyl)propionyl-amino)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54a, F)

Směs 1,28 g (2,5 mmol) (2(S), N-3(S)) 2-[1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl]-N-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propionamidu (sloučeniny 53a), 140 ml methanolu, 60 ml ethylacetátu a 10% palladia na uhlí (1,4 g) se míchá v atmosféře vodíku. Po 2,5 hodinách se přidá dalších 300 mg katalyzátoru a v hydrogenaci se pokračuje po dobu další 1 hodiny. Směs se zfiltruje přes celit a poté se znovu zfiltruje přes nylonový filtr (0,2 µm) a zahustí. Zbýlý olej se trituruje se směsí methanolu a etheru, čímž se získá 916 mg (87 %) bezbarvých krystalů o teplotě tání 198 až 200 °C.

20  $[\alpha]_D^{28} -120^\circ$  (c = 0,1, methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3330, 1794, 1688, 1644, 1583, 1556, 1515, 1427

25 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 8,28 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,20 (5H, m), 6,36 (1H, t), 5,49 (1H, q), 4,59 (1H, t), 4,25 (1H, m), 2,98, 2,74 (2 x 2H, 2 x m), 2,59 (2H, m), 1,57 (3H, d)

Analýza pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0,75H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 59,09 % C, 5,78 % H, 9,84 % N;

30 nalezeno: 59,24 % C, 5,96 % H, 9,84 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB) M<sup>+</sup> = 414 (M + 1), 297, 165, 91

Následující sloučeniny se připraví podobným způsobem:

35 3(S) 3-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54b, M) se izoluje s výtěžkem 59 % ve formě bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při teplotě 115 °C.

40 Infračervené spektrum (KBr): 3440, 3297, 1718, 1646, 1598, 1565, 1526, 1496, 1260

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol): 8,25 (1H, d, J = 7,7), 7,25 (10H, m), 6,15 (1H, 2d, vždy J = 7,7), 4,73 (2H, 2q), 4,59 (1H, m), 4,30 (1H, m), 3,95 (2H, s), 2,98 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,8 – 2,42 (2H, m)

45 Analýza pro C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·0,7H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 64,58 % C, 5,70 % H, 8,37 % N;

nalezeno: 64,51 % C, 5,63 % H, 8,38 % N.

50 Hmotová spektrometrie (FAB+) M<sup>+</sup> = 490 (M + 1)

3(S) 3-(1,2-dihydro-2-oxo-6-fenylethyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54c) se izoluje s výtěžkem 46 % ve formě bílé pevné látky.

Infračervené spektrum (KBr): 3375, 1694, 1643, 1586, 1561, 1515, 1377, 1254, 1188, 1070

5

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol): 8,18 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 7,22 (10H, m), 6,15 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 4,75 (2H, s), 4,58 (1H, m), 4,30 (1H, m), 3,01 – 2,28 (10H, m)

Hmotová spektrometrie (FAB+)  $M^+ = 504 (M + 1)$

10

3(S) 3-(6-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54d) se izoluje s výtěžkem 90 % ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 120 až 125 °C

15

Infračervené spektrum (KBr): 3315, 1784, 1679, 1644, 1589, 1561, 1556, 1520, 1415, 1379, 1186

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol): 8,22 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 7,24 (5H, m), 6,22 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 4,80 (2H, m), 4,60 (1H, s), 4,28 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,58 (4H, m), 1,48 (4H, m), 0,97 (3H, t,  $J = 7,1$ )

20

Analýza pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 62,06 % C, 6,51 % H, 9,05 % N;

nalezeno: 62,08 % C, 6,43 % H, 9,01 % N.

25

Hmotová spektrometrie (FAB+)  $M^+ = 456 (M + 1)$

3(S) 3-(1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54e) se izoluje s výtěžkem 85 % ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 129 až 138 °C.

30

Infračervené spektrum (KBr): 327, 3294, 1710, 1695, 1682, 1554, 1525, 1379, 1272, 1240

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 8,19 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 7,19 (5H, m), 6,21 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 4,80 (2H, m), 4,59 (1H, m), 4,30 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,80 – 2,40 (2H, m), 2,30 (3H, s)

35

Analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 58,46 % C, 5,84 % H, 9,74 % N;

nalezeno: 58,82 % C, 6,05 % H, 9,42 % N.

40

3(S) 3-(1,2-dihydro-2-oxo-6-fenyl-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54f) se izoluje s výtěžkem 73 % ve formě špinavě bílé pevné látky tající za rozkladu při teplotě 140 °C.

45

$[\alpha]_D^{24} -8,5^\circ$  ( $c = 0,1$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3302, 1796, 1726, 1679, 1643, 1590, 1560, 1516, 1490, 1449, 1420, 1398, 1376, 1231

50

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol): hodnoty  $\delta$ : 8,36 (1H, d), 7,49 – 7,14 (10H, m), 6,27 (1H, dd), 4,54 (3H, m), 4,30 (1H, m), 3,0, 2,73 (2 x 2H, 2 x m), 2,7 – 2,29 (2H, m)

3(S) 3-(1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54g, G) se izoluje s výtěžkem 73 % ve formě pěny tající za rozkladu při teplotě 140 až 145 °C.

5 Infračervené spektrum (KBr): 3352, 3314, 1719, 1700, 1668, 1649, 1600, 1559, 1514, 1379, 1261

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 8,32 (1H, d, J = 7,5), 7,19 (6H, m), 6,34 (1H, t), 5,1 – 4,6 (3H, m), 4,32 (1H, m), 2,7 (6H, m)

10

Analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·0,6H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 58,50 % C, 5,45 % H, 10,24 % N;

nalezeno: 58,43 % C, 5,35 % H, 9,85 % N.

15 Hmotová spektrometrie (FAB+) M+ = 400 (M + 1)

(3(S), N(2(R,S)) 3-(2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)-propionylamino)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54h) se získá s výtěžkem 69 % ve formě bezbarvé pěny o teplotě tání 120 °C.

20

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16,0° (c = 0,11, dichlormethan)

Infračervené spektrum (KBr): 3315, 1783, 1727, 1666, 1644, 1599, 1564, 1517, 1454, 1379

25 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 8,23 (1H, m), 7,27 (10H, m), 6,28 (1H, m), 4,84 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,10 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,39 (2H, m), 1,21 (3H, m)

Analýza pro C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·1,25H<sub>2</sub>O:

30 vypočteno: 63,93 % C, 6,03 % H, 7,99 % N;

nalezeno: 63,98 % C, 5,85 % H, 7,86 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB (+)) M+ = 504 (M + 1)

35 3(S) 3-(3-(2-acetyl-L-tyrosinyl)amino-6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54i) se izoluje s výtěžkem 79 % ve formě bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při teplotě 193 až 196 °C.

40 Infračervené spektrum (KBr): 3284, 1644, 1599, 1565, 1519, 1455, 1429, 1407, 1375, 1267, 1251

<sup>1</sup>H-NMR (směs perdeuterodimethylsulfoxidu a deuteriochloroformu), hodnoty δ: 8,16 (1H, d, J = 7,7), 7,26 (5H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,4), 6,61 (2H, d, J = 8,4), 6,03 (1H, d, J = 7,7), 4,58 (3H, m), 4,44 (1H, m), 4,13 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,07 – 2,30 (4H, m)

45

Analýza pro C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>·2H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 58,19 % C, 5,72 % H, 9,36 % N;

nalezeno: 58,11 % C, 5,63 % H, 9,29 % N.

50 Hmotová spektrometrie (FAB+) M+ = 563 (M + 1)

3(S) 3-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethansulfonyl)amino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54j) se izoluje s výtěžkem 85 % ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 102 až 105 °C.

5  $[\alpha]_D^{23} -9,9^\circ$  (c = 0,1, methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3452, 3328, 3155, 1719, 1679, 1645, 1694, 1567, 1453, 1425, 1357, 1307, 1225, 1148, 1132

10  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,52 (1H, d, J = 7,6), 7,33 (10H, m), 6,12 (1H, d, J = 7,6), 4,73 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 3,7), 4,34 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,29 (2H, m), 3,08 (2H, m), 2,75 – 2,37 (2H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ :

15 vypočteno: 56,14 % C, 5,51 % H, 7,55 % N;

nalezeno: 56,20 % C, 5,49 % H, 7,29 % N.

Hmotová spektrometrie (FAB+)  $M^+ = 526 (M + 1)$

20 3(S) 3-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2-fenylethoxy)karbonylamino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54k) se izoluje s výtěžkem 54 % ve formě špinavě bílé pevné látky o teplotě tání 84 až 86 °C.

25 Infračervené spektrum (KBr): 3373 – 3310, 1787, 1726, 1691, 1649, 1599, 1567, 1517, 1367, 1215

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,93 (1H, široký d, J = 7,4), 7,37 – 7,18 (10H, m), 6,15 (1H, d, J = 7,4), 4,77 (1H, d, J = 3,7), 4,67 a 4,58 (2H, 2m), 4,35 (1H, m), 3,94 (2H, s), 2,98 (2H, t, J = 6,9), 2,76 – 2,39 (2H, m)

30 3(S) 3-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(4-fenylbutyryl)karbonylamino-1-pyridyl)acetylamino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 54l) se izoluje s výtěžkem 50 % ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 89 až 93 °C.

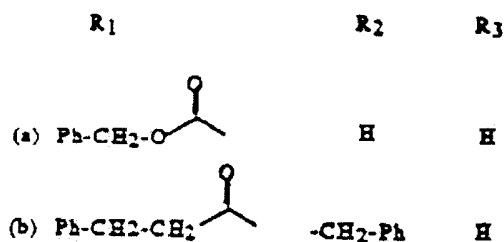
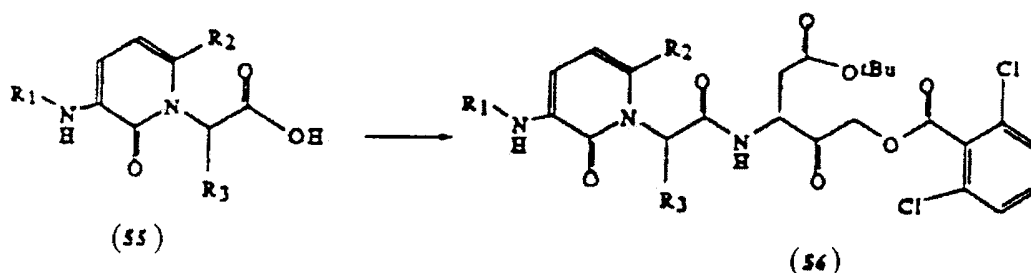
35 Infračervené spektrum (KBr): 3369 – 3302, 1678, 1645, 1594, 1565, 1517, 1379, 1258

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 8,25 (1H, d, J = 7,6), 7,37 – 7,18 (10H, m), 6,15 (1H, d, J = 7,4), 4,74 (2H, m), 4,60 (1H, m), 4,30 (1H, m), 3,97 (2H, s), 2,76 – 2,37 (2H, m), 2,67 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,98 (2H, m)

40 Analýza pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 63,39 % C, 6,08 % H, 7,92 % N;

nalezeno: 63,69 % C, 5,74 % H, 7,83 % N.



(t-Bu = terc-butyl, Ph = fenyl)

- 5 Terc-butyl-N-2-(3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)acetyl-3-amino-5-(2,6-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentanoát (sloučenina 56a)

10 Octová kyselina 55a (WO 93 21213) ve 2 ml tetrahydrofuranu se míchá při teplotě místnosti a přidá se 60 mg (0,448 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 47 mg (0,246 mmol) dimethylaminopropyl-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Po uplynutí 5 minut se přidají 2 kapky vody a v míchání se pokračuje po dobu 20 minut. Přidá se 6 mg bis(trifenyfosfin)palladium(II)chloridu a poté roztok 103 mg (0,224 mmol) terc-butyl-3-(allyloxykarbonylamino)-4-oxo-5-(2,6-dichlorbenzoyloxy)pentanoátu (WO 93 16710) v 1 ml tetrahydrofuranu. V průběhu 1 hodiny se při teplotě místnosti po kapkách přidá 0,09 ml (0,336 mmol) tributylcínhydridu. Směs se míchá po dobu 15 dalších 3 hodin a vylije se do ethylacetátu, promyje se 1M kyselinou chlorovodíkovou, vodným hydrogenuhlíčanem sodným a roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Zbytek se trituruje s pentanem a supernatant se odstraní. Zbylá pevná látka se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 50% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 92 mg (63 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvého oleje.

20  $[\alpha]_D^{26} -29,6^\circ$  (c = 1,1, dichlormethan)

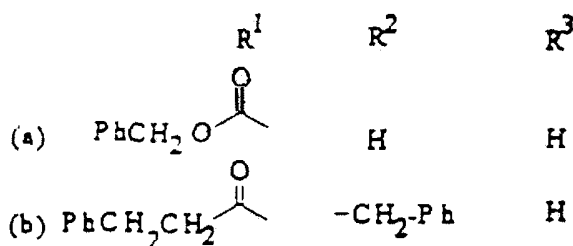
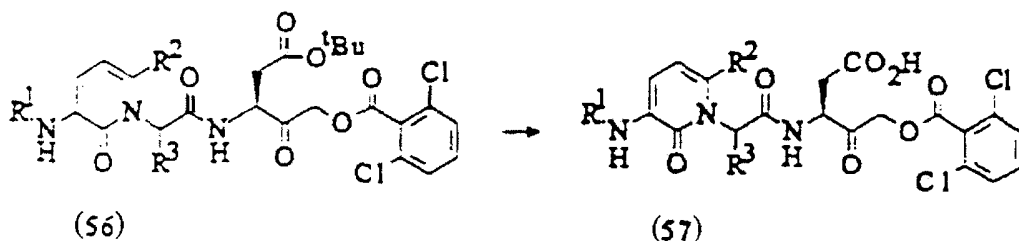
Infračervené spektrum (film): 3377, 3365, 3332, 3312, 1733, 1691, 1650, 1599, 1515, 1366, 1261, 1153, 1068, 747

25  $^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,09 (1H, d, J = 6,8), 7,84 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,3), 7,33 (8H, m), 7,02 (1H, dd, J = 6,9, 1,7), 6,33 (1H, t, J = 7,2), 5,20 (2H, s), 5,12 (2H, m), 4,89 (1H, dt), 4,65 (2H, m), 2,80 (2H, m), 1,38 (9H, s)

30 Terc-butyl-N-2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetyl-3-amino-5-(2,6-dichlorbenzyloxy)-4-oxopentanoát (sloučenina 56b) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 56a, přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu s výtěžkem 66 % ve formě bezbarvého oleje.

35 Infračervené spektrum (film): 3364, 3313, 1738, 1688, 1648, 1600, 1566, 1514, 1433, 1369, 1254, 1152

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,40 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 8,30 (1H, s), 7,28 (13H, m), 6,20 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 5,12 (2H, q), 4,86 (1H, m), 4,65 (2H, q), 4,06 (2H, s), 3,07 – 2,61 (6H, m), 1,39 (9H, s)



(tBu = terc-butyl, Ph = fenyl)

N-2-(3-benzyloxykarbonylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)acetyl-3-amino-5-(2,6-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 57a, O)

210 mg (0,356 mmol) esteru 56a v 0,5 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a přidá se 0,5 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá po dobu 30 minut, v jejích průběhu se zahřeje na teplotu  $20\text{ }^\circ\text{C}$ . Roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku, znovu se rozpustí v dichlormethanu a zahustí. Tento postup se provádí třikrát. Zbytek se trituruje s ethylacetátem a naředí etherem, čímž se získá 162 mg (85 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bezbarvé pevné látky, tající za rozkladu při teplotě  $165$  až  $168\text{ }^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -38,8^\circ$  ( $c = 0,1$ , methanol)

Infračervené spektrum (film): 3332, 3275, 1723, 1658, 1649, 1597, 1581, 1562, 1526, 1432, 1385, 1258, 1218, 1206

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 8,96 (1H, d,  $J = 7,3$ ), 8,34 (1H, s), 7,85 (1H, dd,  $J = 7,3$ ), 7,58 (3H, m), 7,35 (5H, m), 6,29 (1H, t,  $J = 7,3$ ), 5,26 (2H, m), 5,15 (2H, s), 4,69 (3H, m), 2,75 (2H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9\text{Cl}_2$ :

vypočteno: 53,66 % C, 3,84 % H, 6,95 % N;

nalezeno: 53,36 % C, 3,90 % H, 6,81 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 604 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 285, 241, 195, 173, 149, 91

N-2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetyl-3-amino-5-(2,6-dichlorbenzoyloxy)-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 57b, P) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 576a, přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu s výtěžkem 78 % ve formě bezbarvých krystalů tajících za rozkladu při teplotě  $116$  až  $120\text{ }^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{26} -41,1^\circ$  ( $c = 0,1$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3299, 1739, 1715, 1689, 1666, 1645, 1598, 1563, 1518, 1432, 1209, 1151

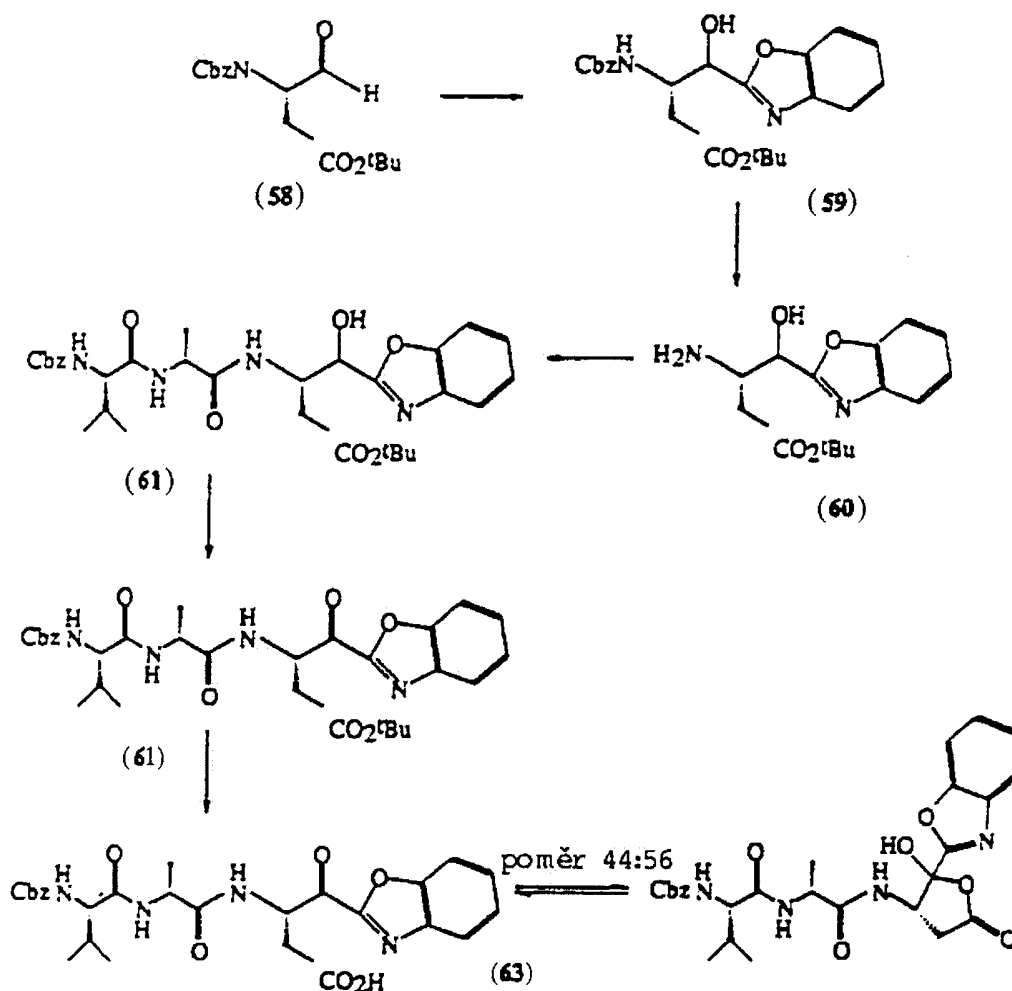
$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,24 (1H, s), 8,88 (1H, d,  $J = 7,6$ ), 8,18 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 7,60 (3H, m), 7,26 (10H, m), 6,06 (1H, d,  $J = 7,7$ ), 5,23 (2H, ABq), 4,69 (3H, m), 3,93 (2H, s), 2,78 (6H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 59,16 % C, 4,68 % H, 5,91 % N;

nalezeno: 59,38 % C, 4,53 % H, 5,84 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 694 ( $\text{Cl} = 35, 37$ ), ( $\text{M}^+ + 1$ ), 692 ( $\text{Cl} = 35, 35$ ) ( $\text{M}^+ + 1$ )



(tBu = terc-butyl, Cbz = benzyloxykarbonyl)

(3S, 4R,S) terc-butyl-N-(benzyloxykarbonyl)-3-amino-4-(2-benzoxazoly)-4-hydroxybutanoát (sloučenina 59)

K míchanému roztoku 250,2 mg (2,1 mmol) benzoxazolu v 10,5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  v atmosféře dusíku po kapkách přidá 0,96 ml (2,2 mmol) 2,3M n-butyllithia v hexanech. Směs se míchá po dobu 20 minut při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  a poté se přidá 594,0 mg

(2,3 mmol)  $\text{MgBr}_2\text{Oethyl}_2$  v pevné formě. Výsledná heterogenní směs se zahřeje na teplotu  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  a míchá se po dobu 15 minut. Reakční směs se poté znovu ochladí na teplotu  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  a po kapkách se přidá roztok 644,6 mg (2,1 mmol) aldehydu 58 (Graybill a kol., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 44, str. 173 – 182 (1993) v 10,5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 30 minut, zahřeje se na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  na 1 hodinu a poté se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. K reakční směsi se přilije 2,0 ml 5% hydrogenuhlčitanu sodného a tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu. Výsledný vodný zbytek se extrahuje čtyřikrát methylenchloridem. Smíchané extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu, čímž se získá 880,0 mg surového produktu. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 45 : 55 jako elučního činidla se získá 567,2 mg (63 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje. Jedná se o směs diastereomerů na 4. uhlíku.

Infračervené spektrum (film): 3324, 2976, 1726, 1517, 1455, 1368, 1243, 1159, 1048, 747

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,71 – 7,64 (1H, m), 7,52 – 7,48 (1H, m), 7,37 – 7,20 (7H, m), 5,91 (1H, široký d,  $J = 9,0$ ), 5,79 (1H, d,  $J = 9,0$ ), 5,41 – 4,78 (4H, m), 4,75 – 4,54 (1H, m), 2,91 – 2,51 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,37 (9H, s)

(3S, 4R,S) terc-butyl-3-amino-4-(2-benzoxazolyl)-4-hydroxybutanoát (sloučenina 60)

K roztoku 189,0 mg (0,44 mmol) esteru 59 v 5,0 ml ethanolu se přidá 10% palladium na uhlí (20,5 mg) a směs se míchá v atmosféře vodíku po dobu 21 hodin. Směs se zfiltruje přes celit a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 125,0 g (98 %) surového aminu 60 ve formě oleje, který se použije bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,73 – 7,64 (1H, m), 7,51 – 7,42 (1H, m), 7,35 – 7,22 (2H, m), 6,48 (3H, široký s), 5,58 (1H, d,  $J = 3,0$ ), 5,27 (1H, d,  $J = 6,5$ ), 4,23 – 4,05 (1H, m), 2,92 – 2,63 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,33 (9H, s)

(3S, 4R,S) terc-butyl-N-(N-benzyloxykarbonyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-(2-benzoxazolyl)-4-hydroxybutanoát (sloučenina 61)

K roztoku 261,4 mg (0,89 mmol) aminu 60, 286,9 mg (0,89 mmol) benzyloxykarbonyl-Val-Ala-OH (přípraveného pomocí standardních postupů syntézy peptidů) a 120,3 mg (0,89 mmol) hydroxybenzotriazolu v 3,0 ml dimethylformamidu se při teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$  přidá 179,2 mg (0,93 mmol) 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]karbodiimid-hydrochloridu. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 hodin. Poté se reakční směs naředí ethylacetátem a promyje se dvakrát 1M hydrogenosíranem sodným, dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, poté vodou a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu, čímž se získá 494,8 surového produktu. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla se získá 480,9 mg (91 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání  $81\text{ až }83\text{ }^\circ\text{C}$ .

Infračervené spektrum (KBr): 3312, 2974, 1723, 1709, 1529, 1455, 1368, 1243, 1156, 747

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,79 (0,5H, d,  $J = 8,0$ ), 7,73 – 7,20 (9,5H, m), 6,15 (1H, t,  $J = 8,5$ ), 5,74 (0,5H, široký d,  $J = 5,5$ ), 5,45 (1H, široký d,  $J = 7,5$ ), 5,28 – 5,20 (0,5H, m), 4,82 – 4,11 (3,5H, m), 4,78 – 4,55 (1H, m), 4,40 – 4,22 (1H, m), 2,95 – 2,51 (2H, m), 2,12 – 1,95 (1H, m), 1,45 – 1,32 (12H, m), 1,11 – 0,81 (6H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 173,14, 172,94, 171,82, 171,03, 170,78, 165,98, 165,45, 157,29, 157,17, 151,23, 151,10, 140,92, 140,82, 136,83, 136,79, 128,91, 128,52, 125,75, 124,97, 120,60, 120,40, 111,38, 81,82, 81,68, 70,27, 68,97, 67,44, 60,43, 50,74, 50,55, 49,18, 49,07, 36,87, 36,57, 32,37, 28,51, 19,88, 19,80, 18,53



Analýza pro  $C_{31}H_{40}N_4O_8 \cdot H_2O$ :

vypočteno: 60,57 % C, 6,89 % H, 9,11 % N;

nalezeno: 60,84 % C, 6,64 % H, 9,09 % N.

5

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 597 ( $M^+ + 1$ ), 541,91

(3S) terc-butyl-N-(N-benzyloxykarbonyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-(2-benzoxazoly)-4-oxobutanoát (sloučenina 62)

10

100,3 mg (0,17 mmol) alkoholu 61 se rozpustí ve 2,0 ml methylenchloridu a přidá se 142,6 mg (0,34 mmol) Dess-Martinova činidla (Ireland a kol., *J. Org. Chem.*, 58, str. 2899 (1993), Dess a kol., *J. Org. Chem.*, 48, str. 4155 – 41,56 (1983)). Výsledná směs se míchá po dobu 22 minut a poté se roztřepe mezi 10 ml směsí nasyceného thiosíranu sodného a nasyceného hydrogenuhličitanu sodného v poměru 1 : 1 a 10 ml ethylacetátu. Výsledná organická fáze se promyje směsí nasyceného thiosíranu sodného a nasyceného hydrogenuhličitanu sodného v poměru 1 : 1, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu, čímž se získá 111,3 mg surového produktu. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla se získá 97,3 mg (96 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

15

20

$[\alpha]_D^{23} -11,74^\circ$  ( $c = 0,95$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (dichlormethan): 3419, 2974, 1721, 1677, 1501, 1369, 1221, 1156

25

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,89 – 7,84 (1H, m), 7,73 – 7,22 (10H, m), 5,98 (1H? d,  $J = 9,0$ ), 5,72 (1H, m), 5,10 (2H, q,  $J = 12,5$ ), 4,73 (2H, m), 4,20 (1H, dd,  $J = 7,0, 8,5$ ), 3,30 (1H, dd,  $J = 5,0, 46,5$ ), 3,03 (1H, dd,  $J = 5,5, 16,5$ ), 2,18 – 1,97 (1H, m), 1,39 (3H, d,  $J = 7,0$ ), 1,34 (9H, s), 0,93 (3H, d,  $J = 6,0$ ), 0,90 (3H, d,  $J = 6,0$ )

30

$^{13}C$ -NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 186,46, 172,73, 171,90, 170,13, 157,17, 156,28, 151,16, 140,99, 136,99, 129,39, 129,08, 128,66, 128,59, 126,49, 123,06, 112,55, 82,73, 67,60, 60,84, 53,75, 49,41, 38,58, 32,05, 28,52, 19,85, 19,32, 18,51

35

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 595 ( $M^+ + 1$ ), 539,91

(3S) N-(N-benzyloxykarbonyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-(2-benzoxazolyl)-4-oxobutanoát (sloučenina 63, Q)

40

45

Roztok 95,0 mg (0,16 mmol) esteru 62 v 10,0 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v poměru 1 : 1 se míchá po dobu 1 hodiny v suché atmosféře dusíku. Roztok se poté zahustí ve vakuu, vyjme se etherem a znovu se zahustí. Tento postup se opakuje šestkrát, čímž se získá surový produkt ve formě špinavě bílé pevné látky. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla se získá 60,0 mg (69 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky. Produkt existuje v perdeuteromethanolu jako směs tří izomerů, tvořená ketonovou formou (jeden izomer, tvořící 44 %) a jeho acyloxy-ketalovou formou (dva izomery na 4. atomu uhlíku, tvořící 56 %). Teplota tání produktu činí 156 až 159 °C.

50

$[\alpha]_D^{26} -45,6^\circ$  ( $c = 0,13$ , methanol)

Infračervené spektrum (KBr): 3440, 2967, 1713, 1703, 1638, 1531, 1427

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,93 – 7,24 (9H, m), 5,59 (1H, široký t), 5,16 – 5,00 (2H, m), 5,0 – 4,78 (1H, m), 4,50 – 4,22 (1H, m), 3,95 – 3,81 (1H, m), 3,11 (2H, d,  $J = 6,5$ ), 3,05 – 2,92 (1H, m), 2,70 – 2,39 (1H, m), 2,08 – 1,89 (1H, m), 1,19 – 0,78 (9H, m)

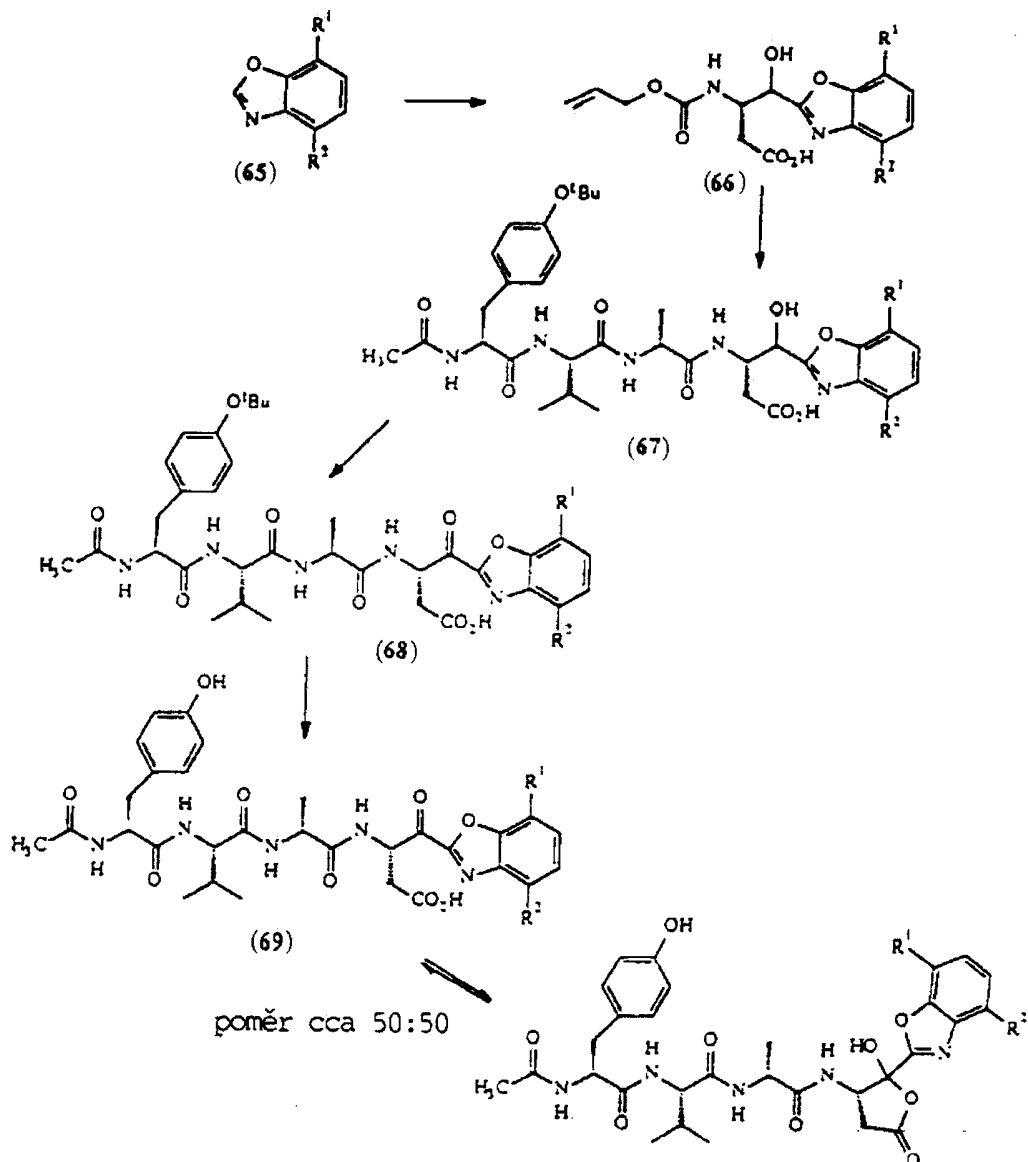
5 Analýza pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 59,22 % C, 5,71 % H, 10,23 % N;

nalezeno: 59,48 % C, 5,36 % H, 10,17 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 539 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 91

10



(a)  $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$

(b)  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$

15

(tBu = terc-butyl)

7-methoxybenzoxazol (sloučenina 65a)

20

Směs 2,62 g (15,5 mmol) 2-nitro-6-methoxyfenolu (EP 333176) a 10% palladia na uhlí (130 mg) v 50,0 ml ethanolu se míchá v atmosféře vodíku po dobu 75 minut. Směs se zfiltruje

přes celit a bezprostředně poté se k ní přidá 32,0 mg p-toluensulfonové kyseliny a 6,45 ml (38,8 mmol) triethylorthoformiátu. Poté se směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku. Po 20 hodinách se přidá 30,0 mg o-toluensulfonové kyseliny a 6,45 ml (38,8 mmol) triethylorthoformiátu. Po celkové době zahřívání 44 hodin se reakční směs nechá vychladnout a  
 5 zahustí se ve vakuu. Výsledný zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 25 : 75 jako elučního činidla, čímž se získá 1,97 g (85 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 28 až 31 °C.

Infračervené spektrum (film): 1629, 1497, 1434, 1285, 1097

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,09 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,0), 7,28 (1H, t, J = 8,0), 6,89 (1H, d, J = 8,0), 4,02 (3H, s)

<sup>13</sup>C-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 152,84, 145,82, 142,50, 139,99, 125,75, 113,42,  
 15 108,80, 56,97

Analýza pro C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>·0,1H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 63,65 % C, 4,81 % H, 9,29 % N;

nalezeno: 63,43 % C, 4,88 % H, 9,05 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 150 (M<sup>+</sup> + 1)

4-methoxybenzoxazol (sloučenina 65b)

K suspenzi 2,00 g (14,8 mmol) 4-hydroxybenzoxazolu (Musser a kol., *J. Med. Chem.*, 30, str. 62 – 67 (1987)) v 80,0 ml acetonu se přidá 2,25 g (16,3 mmol) vysušeného uhličitanu draselného a poté 1,38 ml (22,2 mmol) jodmethanu. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku po dobu 4,5 hodiny, poté se zfiltruje a zahustí ve vakuu, čímž se získá surový produkt. Výsledný zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi  
 30 ethylacetátu a hexanu v poměru 25 : 75 jako elučního činidla, čímž se získá 2,0 g (91 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 72 až 74 °C.

Infračervené spektrum (KBr): 3089, 1619, 1610, 1503, 1496, 1322, 1275, 1090, 1071, 780, 741

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,02 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 8,0), 7,18 (1H, d, J = 8,0), 6,81 (1H, d, J = 8,0), 4,04 (3H, s)

Analýza pro C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>:

vypočteno: 64,42 % C, 4,73 % H, 9,39 % N;

nalezeno: 64,40 % C, 4,84 % H, 9,31 % N.

Hmotová spektrometrie (m/z; EI, ionizace nárazem elektronů): 149 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %)

(3S, 4R,S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-4-hydroxy-4-(2-(7-methoxybenzoxazolyl))butanoát (sloučenina 66a)

K míchanému roztoku 548,6 mg (3,68 mmol) 7-methoxybenzoxazolu 65a v 18,5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě –78 °C v atmosféře dusíku po kapkách přidá 2,47 ml 1,56M roztoku n-butyllithia v hexanech (3,86 mmol), za vzniku žlutě zbarveného roztoku. Směs se míchá při teplotě –78 °C po dobu 20 minut a poté se přidá 1,045 g (4,05 mmol) suchého MgBr<sub>2</sub>Oethyl<sub>2</sub> ve formě pevné látky. Výsledná heterogenní směs se zahřeje na teplotu –45 °C a míchá se po dobu 15 minut. Reakční směs se poté novu ochladí na teplotu –78 °C a po kapkách se přidá roztok 946,4 mg (3,68 mmol) (S)-allyloxykarbonyl-Asp(terc-butyl)H<sup>1b</sup> v 18,5 ml tetrahydrofuranu.

Reakční směs se míchá při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po dobu 30 minut, zahřeje se na teplotu  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a míchá se po dobu 1 hodiny. Výsledná homogenní reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 hodin. K reakční směsi se přidá 3,5 ml 5% roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a poté se ve vakuu odstraní tetrahydrofuran. Výsledný vodný zbytek se extrahuje šestkrát methyl-  
 5 enchloridem. Smíchané extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu, čímž se získá 1,8 g surového produktu. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 40 : 60 se získá 1,21 g (81 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje, jako směsi diastereoizomerů na uhlíku C-4.

10 Infračervené spektrum (dichlormethan): 3425, 2983, 1725, 1504, 1290, 1157, 1101

$^1\text{H}$ -NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,35 – 7,19 (2H, m), 6,89 – 6,81 (1H, m), 6,00 – 5,57 (2H, m), 5,32 – 5,05 (3H, m), 4,68 – 4,35 (3H, m), 4,01 (3H, s), 2,86 – 2,59 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,41 (9H, s)

15  $^{13}\text{C}$ -NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 171,18, 171,09, 165,80, 165,30, 156,71, 156,60, 145,65, 142,76, 142,71, 140,82, 140,72, 133,23, 125,81, 125,72, 118,41, 118,21, 113,07, 112,87, 108,95, 82,16, 70,28, 69,98, 66,52, 66,39, 57,03, 52,57, 52,29, 37,83, 36,86, 28,65

20 Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 57,57 % C, 6,57 % H, 6,72 % N;

nalezeno: 57,49 % C, 6,34 % H, 6,60 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 407 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 351, 307, 154

25 (3S, 4R,S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-4-hydroxy-4-(2-(4-methoxybenzoxazolyl))butanoát (sloučenina 66b) se připraví způsobem popsáným v případě sloučeniny 66a, čímž se získá 1,29 g (26 %, 68 % vztaženo na zpětně izolovaný výchozí materiál) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje, jako směsi diastereoimerů na uhlíku C-4.

30 Infračervené spektrum (dichlormethan): 3400, 1725, 1625, 1505, 1369, 1354, 1281, 1263, 1226, 1158, 1092, 1048

35  $^1\text{H}$ -NMR (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,34 – 7,24 (1H, m), 7,16 (1H, d,  $J = 8,2$ ), 6,79 (1H, d,  $J = 7,9$ ), 6,00 – 5,50 (2H, m), 5,30 – 5,05 (3H, m), 4,70 – 4,35 (4H, m), 4,02 (3H, s), 2,90 – 2,45 (2H, m), 1,45 – 1,41 (9H, 2 x s)

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 58,07 % C, 6,53 % H, 6,77 % N;

40 nalezeno: 58,09 % C, 6,41 % H, 6,63 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 407 ( $\text{M}^+ + 1$ , 88 %), 351 (100)

45 (3S, 4R,S)-terc-butyl-N-(N-acetyl-(S)-(O-terc-butyl-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-hydroxy-4-(2-(7-methoxybenzoxazolyl))butanoát (sloučenina 67a)

K míchanému roztoku 481,9 mg (1,19 mmol) benzoxazolu 66a a 586,3 mg (1,30 mmol) acetyl-Tyr(terc-butyl)-Val-Ala-OH v 3,5 ml methylenchloridu a 3,5 ml dimethylformamidu se přidá 18,0 mg bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu a poté po kapkách 0,80 ml (2,96 mmol) tributylcínhydridu. Přidá se 320,4 mg (2,37 mmol) hydroxybenzotriazolu a směs se ochladí na teplotu  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Přidá se 278,2 mg (1,42 mmol) 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]karbodiimid-hydrochloridu, směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16,5 hodiny. Reakční směs se naředí ethylacetátem a promyje se dvakrát 1M roztokem hydrogensíranu sodného, dva-

krát nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu, čímž se získá 2,0 g surového produktu. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 se získá 844,0 mg (94 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 205 °C.

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3399, 3304, 2977, 1729, 1643, 1506, 1367, 1290, 1161

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,24 – 7,78 (4H, m), 7,43 – 7,32 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5), 7,16 – 7,07 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,5), 6,52, 6,40 (1H, 2 x d, J = 5,5, J = 5,0), 5,03, 4,78 – 4,49, 4,45 – 4,16 (5H, široký t, 2 x m), 4,05, 4,04 (3H, 2 x s), 3,08 – 2,35 (14H, m), 2,11 – 1,89 (1H, m), 1,83 (3H, s), 1,49 – 4,32, 1,15, 1,0 – 0,81 (27H, s, 2 x m, J = 7,0)

<sup>13</sup>C-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 175,55, 175,18, 173,88, 173,55, 173,05, 169,23, 157,28, 148,55, 146,16, 143,21, 136,63, 133,55, 128,87, 127,17, 115,78, 111,92, 84,02, 81,50, 71,40, 61,15, 60,05, 57,79, 53,39, 51,62, 43,76, 40,52, 34,58, 32,52, 31,60, 26,35, 23,11, 22,71, 21,76

Analýza pro C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>·0,5H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 61,40 % C, 7,40 % H, 9,18 % N;

nalezeno: 61,43 % C, 7,31 % H, 9,07 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 754 (M<sup>+</sup> + 1), 698, 338, 267

(3S, 4R,S)-terc-butyl-N-(N-acetyl-(S)-(O-terc-butyl-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-hydroxy-4-(2-(4-methoxybenzoxazolyl))butanoát (sloučenina 67b) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 67a, čímž se získá 1,05 g (94 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě jemného bílého prášku, který taje za rozkladu při teplotě 210 až 213 °C.

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3284, 2977, 1736, 1691, 1632, 1536, 1505, 1452, 1392, 1367, 1258, 1236, 1161, 1091

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 8,20 – 7,75 (4H, m), 7,40 – 7,10 (4H, m), 7,00 – 6,80 (3H, m), 6,45, 6,34 (1H, 2 x d, J = 5,3, J = 5,0), 5,00 – 4,10 (5H, m), 4,00, 3,99 (3H, 2 x s), 3,00 – 2,25 (4H, m), 1,95 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,39 – 0,80 (27H, m)

Analýza pro C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>·0,5H<sub>2</sub>O:

vypočteno: 61,40 % C, 7,40 % H, 9,18 % N;

nalezeno: 61,58 % C, 7,38 % H, 8,91 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 754 (M<sup>+</sup> + 1, 30 %), 72 (100)

(3S)-terc-butyl-N-(N-acetyl-(S)-(O-terc-butyl-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-hydroxy-4-(2-(7-methoxybenzoxazolyl)-4-oxobutanoát (sloučenina 68a)

K míchané suspenzi 641,0 mg (0,85 mmol) alkoholu 67a ve 46,0 ml methylenchloridu se přidá 1,082 g (2,55 mmol) Dess-Martinova činidla (Ireland a kol., *J. Org. Chem.*, 58, str. 2899 (1993), Dess a kol., *J. Org. Chem.*, 48, str. 4155 až 4156 (1983)). Výsledná směs se míchá po dobu 1 hodiny a poté se roztřepe mezi 86,0 ml směsí nasyceného thiosíranu sodného a nasyceného hydrogenuhlčitanu sodného v poměru 1 : 1 a 86,0 ml ethylacetátu. Výsledná organická fáze se postupně promyje směsí nasyceného thiosíranu sodného a nasyceného hydrogenuhlčitanu sodného v poměru 1 : 1, nasyceným hydrogenuhlčitanem sodným a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu, čímž se získá 660,0 mg surového produktu. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a

methanolu v poměru 94 : 6 jako elučního činidla se získá 636,0 mg (100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 209 °C.

$[\alpha]_D^{24} -21,8^\circ$  ( $c = 0,16$ , methanol)

5

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3395, 3294, 2977, 1722, 1641, 1535, 1505, 1161

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,43 – 8,16 (1H, m), 7,97 – 7,62 (2H, m), 7,49 – 7,14 (3H, m), 7,08 – 6,95 (3H, m), 6,89 – 6,73 (2H, m), 5,81 – 5,68 (1H, m), 5,16 – 4,86 (2H, m), 4,53 (1H, široký t), 4,03 (3H, s), 3,16 – 2,84 (4H, m), 2,11 – 1,84 (4H, m), 1,46 – 1,14 (21H, m), 0,92 – 0,78 (6H, m)

10

$^{13}\text{C-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 186,28, 173,39, 171,90, 171,19, 171,03, 169,89, 156,43, 154,75, 146,32, 142,88, 140,983, 132,31, 130,54, 126,98, 124,73, 114,95, 111,42, 82,44, 78,71, 58,92, 57,20, 54,91, 53,47, 48,77, 39,43, 38,15, 32,79, 29,44, 28,60, 23,55, 20,27, 19,70, 19,34

15

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 752 ( $M^+ + 1$ ), 696, 336, 265

(3S)-terc-butyl-N-(N-acetyl-(S)-(O-terc-butyl-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-hydroxy-4-(2-(4-methoxybenzoxazolyl))-4-oxobutanoát (sloučenina 68b) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 68a, čímž se získá 420 mg (55 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky tající za rozkladu při teplotě 211 až 213 °C.

20

$[\alpha]_D^{24} -23,9^\circ$  ( $c = 0,82$ , methanol)

25

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3277, 3075, 1723, 1690, 1632, 1530, 1506, 1392, 1366, 1269, 1234, 1160, 1094

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,15 (1H, široký s), 7,7 (2H, široký s), 7,46 (1H, t,  $J = 8,3$ ), 7,24 (2H, d,  $J = 8,3$ ), 7,10 (1H, široký s), 7,03 (2H, d,  $J = 8,3$ ), 6,83 (3H, m), 5,74 (1H, q,  $J = 6,9$ ), 5,00 (2H, m), 4,51 (1H, t,  $J = 7,0$ ), 4,07 (3H, s), 3,20 – 2,95 (4H, m), 2,00 (4H, m), 1,42 (3H, d,  $J = 6,8$ ), 1,35 (9H, s), 1,23 (9H, s), 0,86 (6H, d,  $J = 6,7$ )

30

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 752 ( $M^+ + 1$ , 7 %), 72 (100)

35

(3S)-N-(N-acetyl-(S)-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-(2-(7-methoxybenzoxazolyl))-4-oxobutanoát (sloučenina 69a, R)

Roztok 600,0 mg (0,80 mmol) esteru 68a v 65,0 ml směsi methylenchloridu a kyseliny trifluoroctové v poměru 1 : 1 se míchá po dobu 1 hodiny v suché atmosféře dusíku. Roztok se poté zahustí ve vakuu, vyjme se etherem a znovu se zahustí. Tento proces se šestkrát opakuje, čímž se získá surový produkt ve formě špinavě bílé pevné látky. Velmi rychlou chromatografií za použití směsi methylenchloridu a methanolu s gradientem 95 : 5 do 80 : 20 jako elučního činidla se získá 420,8 mg (83 %) sloučeniny uvedené v názvu jako hygroskopické bílé pevné látky. Tato sloučenina existuje v perdeuteromethanolu jako směs tří izomerů, kterou tvoří ketoforma (koncentrace 50 %) a její acyloxyketoforma (dva izomery na uhlíku C-4, koncentrace 50 %). Produkt taje za rozkladu při teplotě vyšší než 150 °C.

45

$[\alpha]_D^{24} -23,2^\circ$  ( $c = 0,17$ , methanol)

50

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3300, 1715, 1658, 1650, 1531, 1517, 1204

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,46 – 7,19 (2H, m), 7,16 – 6,91 (3H, m), 6,70 – 6,59 (2H, m), 5,62 – 5,49 (1H, m), 5,00 – 4,72 (1H, nejasné m), 4,69 – 4,51 (1H, m), 4,49 – 4,08 (2H, m), 4,05 – 3,89 (3H, m), 3,16 – 2,47 (4H, m), 2,05 – 1,78 (4H, m), 1,41 – 1,11, 1,05 – 0,70 (9H, 2 x m)

5

Analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{10} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 53,67 % C, 6,25 % H, 10,10 % N;

nalezeno: 53,76 % C, 5,56 % H, 10,28 % N.

10 Hmotová spektrometrie (+ FAB): 640 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 435, 147

(3S)-terc-butyl-N-(N-acetyl-(S)-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-(2-(4-methoxybenzoxazolyl))-4-oxobutanoát (sloučenina 69b, S) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 69a, čímž se získá 252 mg (96 %) hygroskopické sloučeniny uvedené v názvu. Tato sloučenina existuje v perdeuteromethanolu jako směs tří izomerů, kterou tvoří ketoforma a její acyloxyketoforma (dva izomery na uhlíku C-4). V perdeuterodimethylsulfoxidu existuje tento produkt jako jediný izomer. Tajé za rozkladu při teplotě 200 až 203 °C.

15

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -38,0^\circ$  (c = 0,23, methanol)

20

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3289, 2968, 1718, 1713, 1658, 1634, 1548, 1547, 1506, 1461, 1453, 1393, 1369, 1268, 1228, 1174, 1092

25

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,20 (1H, široký s), 8,71 (1H, d, J = 6,2), 8,10 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,7), 7,61 (1H, t, J = 8,2), 7,46 (1H, d, J = 8,2), 7,08 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 8,3), 5,50 (1H, q, J = 6,5), 4,50 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,09 – 2,77 (4H, m), 1,94 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 7,0), 0,82 (6H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{10} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ :

30 vypočteno: 55,85 % C, 6,05 % H, 10,51 % N;

nalezeno: 55,21 % C, 5,69 % H, 10,13 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 640 ( $\text{M}^+ + 1$ , 22 %), 107 (100)

35 (3S)-terc-butyl-N-(N-acetyl-(S)-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl)-3-amino-4-(2-(4-methoxybenzoxazolyl))-4-oxobutanoát (sloučenina 69b, S) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 69a, čímž se získá 252 mg (96 %) hygroskopické sloučeniny uvedené v názvu. Tato sloučenina existuje v perdeuteromethanolu jako směs tří izomerů, kterou tvoří ketoforma a její acykloxyketoforma (dva izomery na uhlíku C-4). V perdeuterodimethylsulfoxidu existuje tento produkt jako jediný izomer. Tajé za rozkladu při teplotě 200 až 203 °C.

40

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -38,0^\circ$  (c = 0,23, methanol)

45

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3289, 2968, 1718, 1713, 1658, 1634, 1548, 1547, 1506, 1461, 1453, 1393, 1369, 1268, 1228, 1174, 1092

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,20 (1H, široký s), 8,71 (1H, d, J = 6,2), 8,10 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,7), 7,61 (1H, t, J = 8,2), 7,46 (1H, d, J = 8,2), 7,08 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 8,3), 5,50 (1H, q, J = 6,5), 4,50 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,09 – 2,77 (4H, m), 1,94 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 7,0), 0,82 (6H, m)

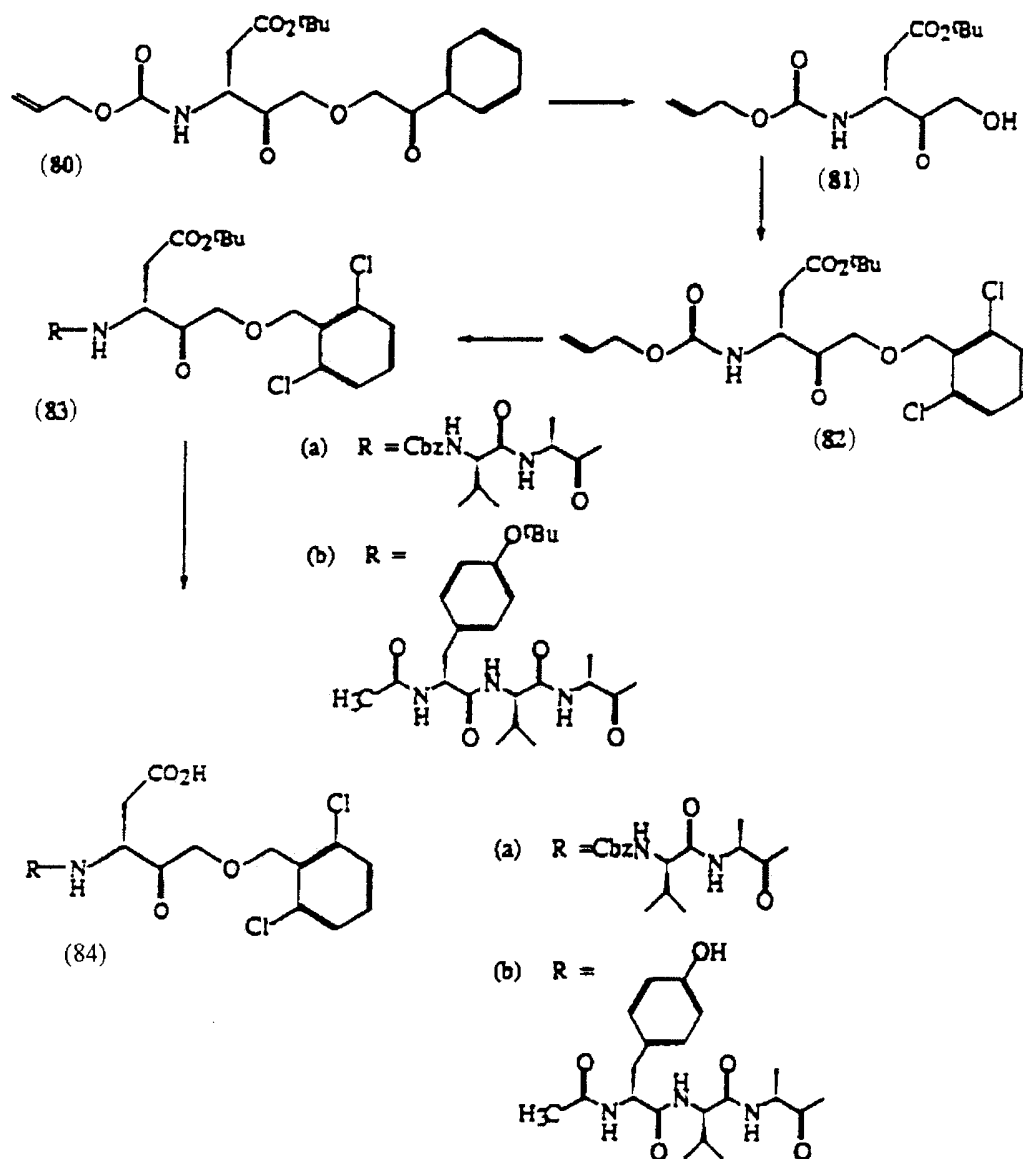
50

Analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{10} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 55,85 % C, 6,05 % H, 10,51 % N;

nalezeno: 55,21 % C, 5,69 % H, 10,13 % N.

**Hmotová spektrometrie (+ FAB):** 640 ( $M^+ + 1$ , 22 %), 107 (100)



(tBu = terc-butyl, Cbz = benzyloxykarbonyl)

10 (3S)-*tert*-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-4-oxo-5-(1,2-dioxo-2-fenylethyloxy)penta-  
noát (sloučenina 80)

15 K míchanému roztoku 2,17 g (6,20 mmol) (3S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-brom-4-oxopentanoátu (WO 93 16710) ve 30 ml dimethylformamidu se přidá 792 mg (13,6 mmol) fluoridu draselného a poté 1,02 g (6,82 mmol) benzoylmravenčí kyseliny. Směs se míchá po dobu 140 minut, přilije se 50 ml vody a poté se směs extrahuje dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Smíchané organické extrakty se promyjí čtyřikrát vždy 50 ml vody a poté 50 ml roztoku chloridu sodného. Poté se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se za vzniku oleje, který se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 20 – 45% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 2,44 g (94 %) bezbarvého oleje.



$[\alpha]_D^{20} -35,0^\circ$  ( $c = 1,41$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (film): 3359, 2981, 2938, 1752, 1740, 1726, 1712, 1512, 1369, 1285, 1177, 1053, 991, 939, 688

5

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,15 (2H, m), 7,66 (1H, m), 7,53 (2H, m), 5,90 (2H, m), 5,33 (2H, m), 5,31 (1H, d,  $J = 16,9$ ), 5,18 (1H, d,  $J = 16,9$ ), 4,63 (3H, m), 3,03 (1H, dd,  $J = 17,3, 4,6$ ), 2,74 (1H, dd,  $J = 17,3, 4,9$ ), 1,44 (9H, s)

10

Hmotová spektrometrie (CI): 420 ( $M^+ + 1$ , 20 %), 364 (100)

(3S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-hydroxy-4-oxopentanoát (sloučenina 81)

15

Směs 2,40 g (5,71 mmol) esteru 80, 200 ml tetrahydrofuranu a 200 ml 1M vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu draselného se intenzivně míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Vrstvy se oddělí a vodná část se extrahuje 100 ml ethylacetátu. Smíchané organické extrakty se promyjí 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití 10 až 60% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 1,48 g (90 %) světle žlutého oleje.

20

$[\alpha]_D^{20} -5,9^\circ$  ( $c = 1,06$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (film): 3345, 2981, 2936, 1739, 1725, 1712, 1692, 1515, 1368, 1259, 1158, 1051

25

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 5,92 (2H, m), 5,30 (2H, m), 4,36 – 4,69 (5H, m), 3,05 (1H, dd,  $J = 17,4, 4,3$ ), 2,93 (1H, t), 2,70 (1H, dd,  $J = 17,4, 4,9$ ), 1,43 (9H, s)

Analýza pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ :

30

vypočteno: 53,51 % C, 7,43 % H, 4,80 % N;

nalezeno: 53,61 % C, 7,18 % H, 4,71 % N.

Hmotová spektrometrie (CI): 280 ( $M^+ + 1$ , 87 %), 232 (100)

35

(3S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-(2,6-dichlorfenylmethoxy)-4-oxopentanoát (sloučenina 82)

40

Míchaná směs 1,44 g (5,01 mmol) alkoholu 81, 4,31 g (15,0 mmol) 2,6-dichlorbenzyljodidu (Abraham a kol., *J. Chem. Soc.*, str. 1605 – 1607 (1936)), 2,32 g (10,0 mmol) oxidu stříbrného a 25 ml dichlormethanu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 45 hodin. Směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, naředí se 50 ml vody a poté se extrahuje ethylacetátem (50 ml a 25 ml). Organická vrstva se promyje 50 ml vody a poté 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití 10 až 100% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla, čímž se získá 1,65 g (74 %) bezbarvého oleje.

45

$[\alpha]_D^{20} +8,8^\circ$  ( $c = 1,13$ , dichlormethan)

Infračervené spektrum (film): 3339, 2980, 2935, 1724, 1712, 1503, 1438, 1368, 1246, 1156, 1106, 770

50

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,33 (2H, m), 7,22 (1H, dd), 5,92 (2H, m), 5,28 (2H, m), 4,87 (2H, m), 4,67 (1H, m), 4,58 (2H, široký d), 4,56 (1H, d,  $J = 16,9$ ), 4,31 (1H, d,  $J = 16,9$ ), 3,04 (1H, dd,  $J = 16,7, 4,5$ ), 2,77 (1H, dd,  $J = 16,7, 4,9$ ), 1,40 (9H, s)

Analýza pro  $C_{20}H_{25}Cl_2N_1O_6 \cdot 0,25H_2O$ :

vypočteno: 53,28 % C, 5,70 % H, 3,11 % N;

nalezeno: 53,15 % C, 5,52 % H, 2,98 % N.

5

Hmotová spektrometrie (CI): 446 ( $M^+$ , 27 %), 390 (100)

(3R,S)-terc-butyl-N-[N-fenylmethoxykarbonylvalinyl-alaninyl]-3-amino-5-(2,6-dichlor-fenylmethoxy)-4-oxopentanoát (sloučenina 83a)

10

K míchanému roztoku 637 mg (1,98 mmol) N-fenylmethoxykarbonylvalinylalaninu ve 40 ml tetrahydrofuranu a 1 ml vody se přidá 379 g (1,98 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu a 486 mg (3,60 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu. Tato směs se míchá po dobu 15 minut a poté se přidá 802 mg (1,80 mmol) etheru 82 a přibližně 5 mg bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu. Poté se v průběhu 20 minut po kapkách přidá 785 mg (725 ml, 2,70 mmol) tributylcínhydridu, výsledný roztok se míchá po dobu 3,75 hodiny a poté se přilije 50 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje dvakrát ethylacetátem. Smíchané organické extrakty se promyjí 1M kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a poté roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití 10 až 30% ethylacetátu v dichlormethanu jako elučního činidla, čímž se získá 941 mg (79 %) světle žluté pevné látky o teplotě tání 148 až 152 °C.

15

20

25

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3287, 3070, 1730, 1691, 1641, 1536, 1369, 1289, 1247, 1156

30

$^1H$ -NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,33 (8H, m), 7,23 (1H, dd), 6,61 (1H, široký d), 5,42 (1H, široký d), 5,11 (2H, s), 4,85 (3H, m), 4,50 (1H, m), 4,40 (1H, d,  $J = 16,9$ ), 4,26 (1H, d,  $J = 16,9$ ), 4,02 (1H, m), 2,99 (1H, dd,  $J = 16,8, 4,7$ ), 2,73 (1H, dd,  $J = 16,8, 5,0$ ), 2,09 (1H, m), 1,37 (12H, m), 0,96 (3H, d,  $J = 6,9$ ), 0,91 (3H, d,  $J = 6,8$ )

Analýza pro  $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_8 \cdot 0,25H_2O$ :

vypočteno: 57,25 % C, 6,23 % H, 10,57 % Cl, 6,26 % N;

nalezeno: 57,18 % C, 6,23 % H, 10,58 % Cl, 5,95 % N.

35

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 667 ( $M^+$  1, 1 %), 666 (3), 159 (25), 91 (100)

40

(3R,S)-terc-butyl-N-[(N-acetyl-O-terc-butyltyrosinyl)valinyl-alaninyl]-3-amino-5-(2,6-dichlorfenylmethoxy)-4-oxopentanoát (sloučenina 83b) se připraví způsobem popsaným v případě sloučeniny 83a, čímž se získá 554 mg (64 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 184 až 186 °C.

45

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3282, 3075, 1736, 1690, 1633, 1536, 1508, 1366, 1236, 1161

50

$^1H$ -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 8,49 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,43 (3H, m), 7,14 (2H, d), 6,83 (2H, d), 4,71 (2H, s), 4,51 (2H, m), 4,36 (2H, dd), 4,17 (2H, m), 2,93 (1H, m), 2,74 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,74 (3H, s), 1,37 (9H, s), 1,23 (12H, m), 0,83 (6H, m)

Analýza pro  $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_8 \cdot 0,25H_2O$ :

vypočteno: 57,25 % C, 6,23 % H, 10,57 % Cl, 6,26 % N;

nalezeno: 57,18 % C, 6,23 % H, 10,58 % Cl, 5,95 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 793 ( $M^+$ , 1, 4 %), 737 (5), 681 (1), 178 (40), 159 (45), 136 (100), 107 (40)

5 Hmotová spektrometrie (– FAB): 792 (20), 791 (40), 447 (100)

(R,S)-N-[N-(fenylmethoxy)karbonyl-valinyl-alaninyl]-3-amino-5-(2,6-dichlorfenylmethoxy)-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 84a, V)

10 K míchanému roztoku 918mg (1,38 mmol) esteru 83a ve 20 ml dichlormethanu se přidá 5 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá po dobu 2,5 hodiny a poté se odpaří do sucha. Ke zbytku se přidá 25 ml etheru a znovu se odpaří do sucha. Tento postup se opakuje třikrát. Výsledný produkt se trituruje s 10 ml etheru a poté se vysuší, čímž se získá 730 mg (87 %) světle hnědého prášku o teplotě tání 156 až 160 °C.

15 Infračervené spektrum (bromid draselný): 3282, 2965, 1702, 1694, 1642, 1536, 1438, 1246, 1230

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 8,48 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,47 (9H, m), 5,02 (2H, s), 4,70 (2H, s), 4,49 (1H, m), 4,37 (2H, dd), 4,27 (1H, m), 3,88 (1H, m), 2,75 (1H, dd), 2,54 (1H, dd), 1,96 (1H, m), 1,19 (3H, s), 0,84 (6H, m)

20 Analýza pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ :  
vypočteno: 54,27 % C, 5,53 % H, 11,45 % Cl, 6,78 % N;  
nalezeno: 54,49 % C, 5,39 % H, 11,33 % Cl, 6,73 % N.

25 Hmotová spektrometrie (+ FAB): 610 ( $M^+$ , 10 %), 91 (100)

30 (R,S)-N-[N-(acetyl)tyrosinyl-valinyl-alaninyl]-3-amino-5-(2,6-dichlorfenylmethoxy)-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 84b, W) se získá způsobem použitým v případě sloučeniny 84a ve formě bezbarvého prášku s výtěžkem 95 %. Teplota tání produktu činí 165 až 168 °C.

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3295, 2968, 1733, 1642, 1517, 1438, 1231, 1105

35  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,2 (1H, široký), 8,14 (1H, široký d), 8,02 (1H, široký d), 7,81 (1H, široký d), 7,45 (3H, m), 7,02 (2H, d), 6,62 (2H, d), 4,70 (2H, s), 4,12 – 4,53 (3H, m), 3,60 (3H, m), 2,51 – 2,92 (4H, m), 1,96 (1H, m), 1,75 (3H, s), 1,21 (3H, d), 0,83 (6H, m)

40 Analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :  
vypočteno: 53,22 % C, 5,76 % H, 10,14 % Cl, 8,09 % N;  
nalezeno: 53,33 % C, 5,54 % H, 10,02 % Cl, 7,85 % N.

Hmotová spektrometrie (+ FAB): 682 ( $M^+$ , 2, 30 %), 681 (67), 158 (100)

45 Hmotová spektrometrie (– FAB): 680 (45), 679 (100)

#### Příklad 6

50 Byly získány inhibiční konstanty ( $K_i$ ) a hodnoty  $\text{IC}_{50}$  pro několik sloučenin podle vynálezu za použití enzymových testů se substrátem viditelným v UV-světle a fluorescenčním substrátem a buněčných testů, jak jsou popsány v příkladu 2. Za použití těchto testů byly pro sloučeniny 22e, 54b, 54j, 54k, 57b, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 98, 102a–c, 106a–c, 108a–c, 114a, 114b, 115,

121, 125a, 125b, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132a, 132b, 133, 135a, 135b, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162 a 163 stanoveny následující hodnoty  $K_i$  a  $IC_{50}$ . Vzorce sloučenin 22e, 54b, 54j, 54k a 57b jsou uvedeny v příkladu 5. Vzorce ostatních sloučenin jsou uvedeny v příkladu 7.

5

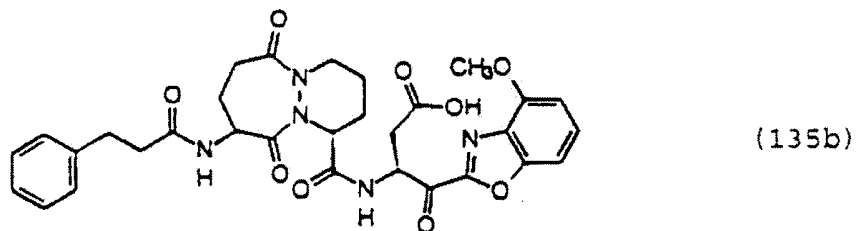
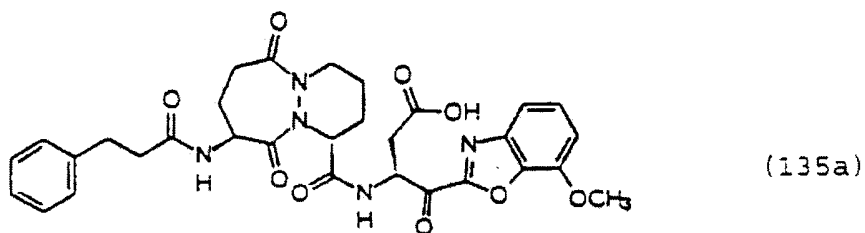
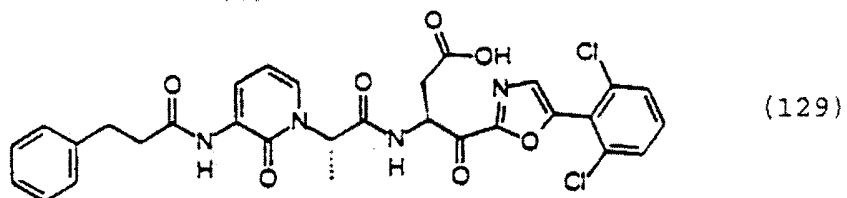
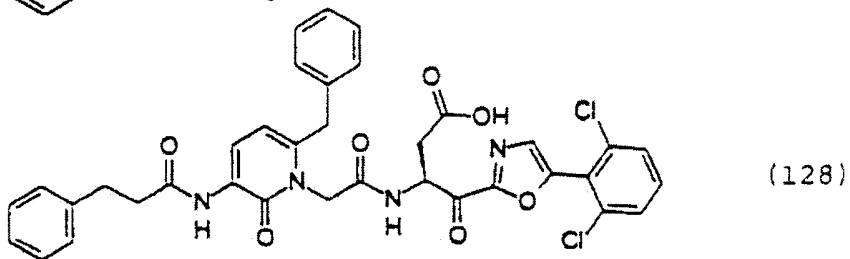
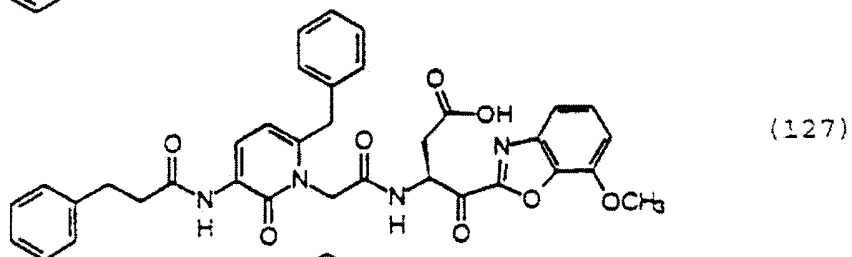
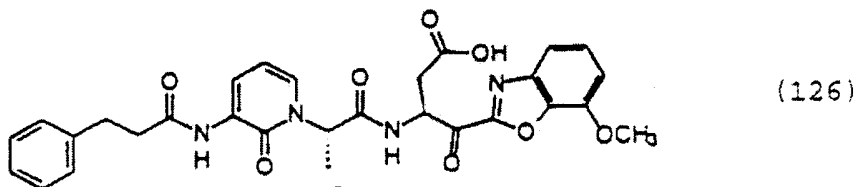
| sloučenina | test                                                      |                                  |
|------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
|            | se substrátem viditelným v UV-světle<br>$K_i$ ( $\mu M$ ) | buněčný<br>$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
| 22e        | 0,19                                                      | >20                              |
| 54b        |                                                           | 20                               |
| 54j        |                                                           | 10                               |
| 54k        |                                                           | 6,6                              |
| 57b        |                                                           | 2,2                              |
| 85         | 0,0035                                                    | 9,8                              |
| 86         | 0,175                                                     | 4,0                              |
| 87         | 7,2                                                       | 35,0                             |
| 88         | 0,9                                                       |                                  |
| 89         | 0,018                                                     |                                  |
| 90         | 0,42                                                      | 6,2                              |
| 91         | 0,26                                                      | >25                              |
| 92         | 3,8                                                       |                                  |
| 98         | 0,535                                                     | 4,0                              |
| 102a       |                                                           | 4,0                              |
| 102b       | 0,29                                                      | 1,75                             |
| 102c       | 0,68                                                      |                                  |
| 106a       | 2,3                                                       | 30,0                             |
| 106b       | 0,2                                                       | 2,9                              |
| 106c       | 3,8                                                       | >30,0                            |
| 108a       |                                                           | 17,5                             |
| 108b       | 0,4                                                       | 25,0                             |
| 108c       | 0,43                                                      |                                  |

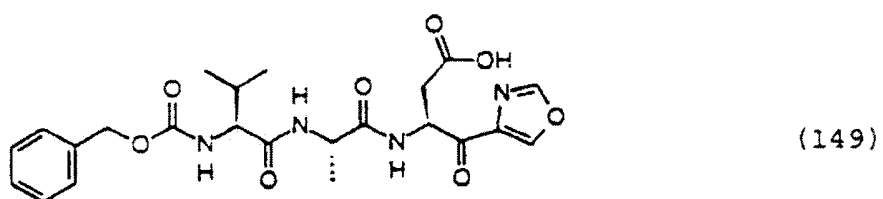
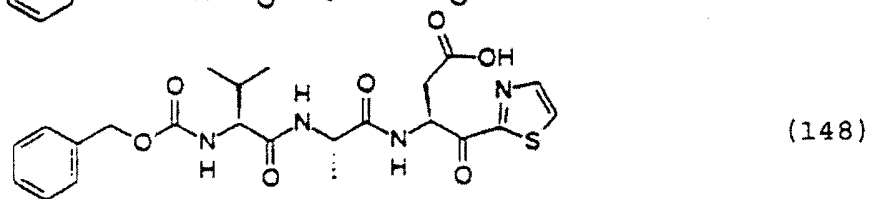
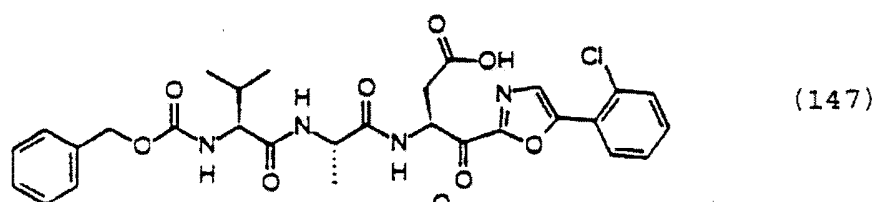
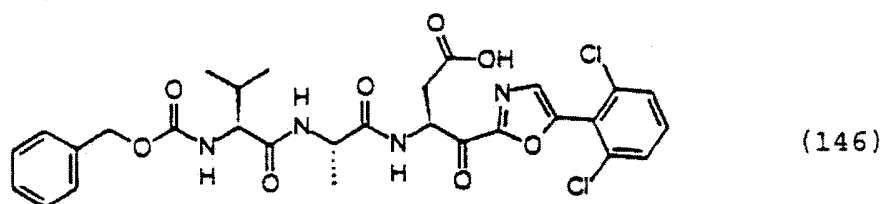
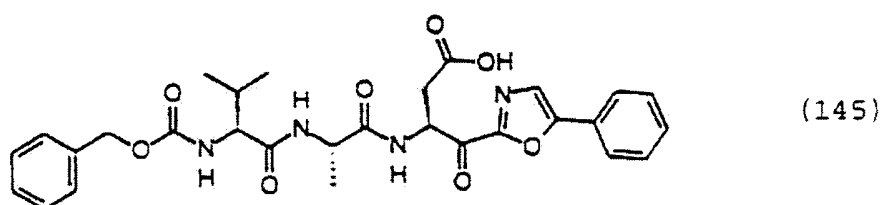
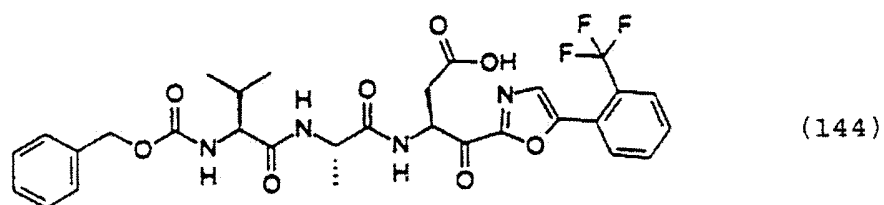
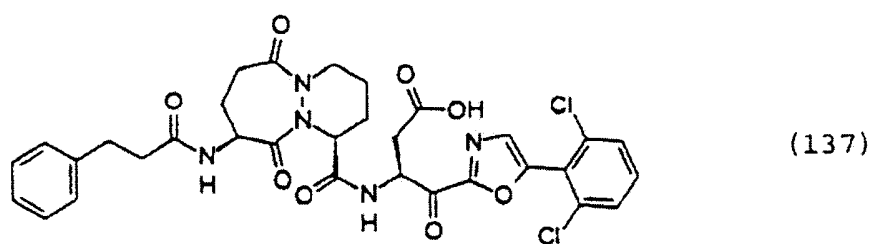
| sloučenina | test                                                            |                                               |
|------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|            | se substrátem viditelným v UV-světle<br>$K_i$ ( $\mu\text{M}$ ) | buněčný<br>$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |
| 114a       | 0,12                                                            | 3,8                                           |
| 114b       | 3,7                                                             |                                               |
| 115        | 0,345                                                           | 6,0                                           |
| 121        | 4,3                                                             |                                               |
| 125a       | 0,39                                                            | >30,0                                         |
| 125b       | 0,060                                                           | 0,30                                          |
| 126        | 0,45                                                            | 1,5                                           |
| 127        | 0,39                                                            | 8,0                                           |
| 128        | 0,04                                                            | 7,5                                           |
| 129        | 0,59                                                            | 25,0                                          |
| 130        |                                                                 | 1,20                                          |
| 131        | 12,0                                                            | 30,0                                          |
| 132a       | 5,0                                                             | >30,0                                         |
| 132b       | 12,5                                                            |                                               |
| 133        | 50,0                                                            | >30,0                                         |
| 135a       | 0,090                                                           | 0,90                                          |
| 135b       | 0,32                                                            | 0,95                                          |
| 136        |                                                                 | 1,0                                           |
| 137        | 0,04                                                            | 0,25                                          |
| 138        |                                                                 | 0,375                                         |
| 139        | 0,350                                                           | 2,0                                           |
| 140        | 0,87                                                            | >30,0                                         |
| 141        | 0,670                                                           |                                               |

| sloučenina | test                                                            |                                               |
|------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|            | se substrátem viditelným v UV-světle<br>$K_i$ ( $\mu\text{M}$ ) | buněčný<br>$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |
| 142        |                                                                 | 1,75                                          |
| 144        | 0,32                                                            | >20,0                                         |
| 145        | 0,34                                                            | 8,5                                           |
| 146        | 0,16                                                            | 3,8                                           |
| 147        | 0,26                                                            | 8,5                                           |
| 148        | 6,3                                                             | 30,0                                          |
| 149        | 14,0                                                            | >30,0                                         |
| 150        | 10,0                                                            | 30,0                                          |
| 151        | 13,0                                                            | 30,0                                          |
| 152        | 8,8                                                             |                                               |
| 153        | 0,24                                                            |                                               |
| 154        | 0,042                                                           | 2,4                                           |
| 155        | 0,023                                                           |                                               |
| 156        | 0,001                                                           | 2,7                                           |
| 157        | 0,26                                                            |                                               |
| 158        | 1,1                                                             |                                               |
| 159        | 0,0017                                                          | 8,0                                           |
| 160        | 0,145                                                           | 2,25                                          |
| 161        | 0,011                                                           |                                               |
| 162        | 0,0025                                                          |                                               |
| 163        | 0,0028                                                          | 1,2                                           |

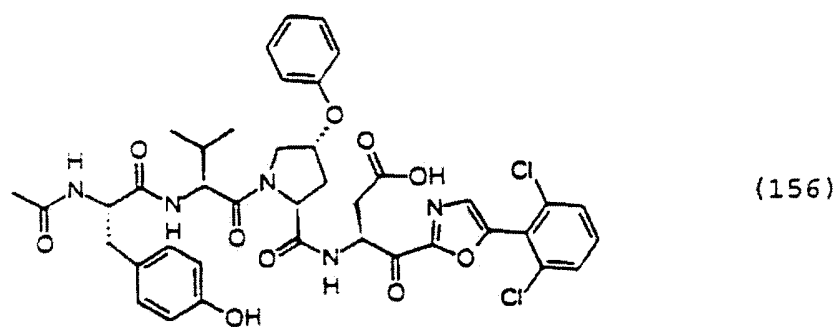
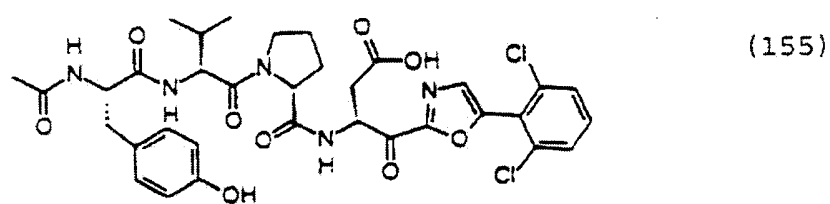
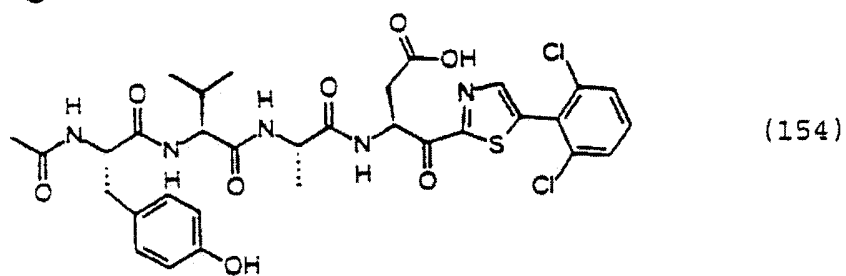
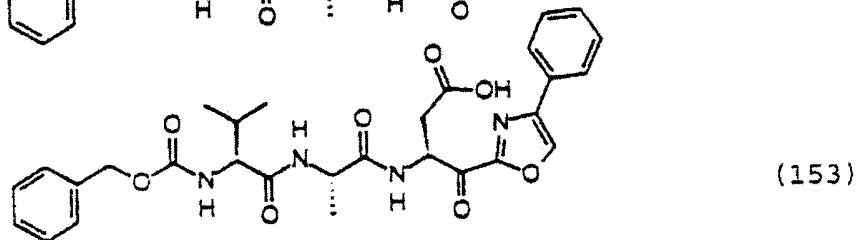
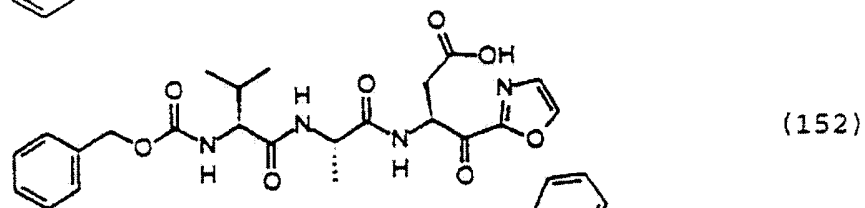
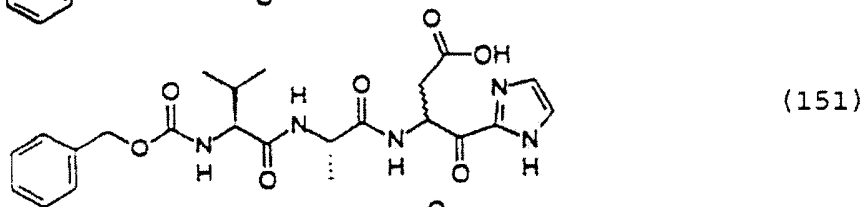
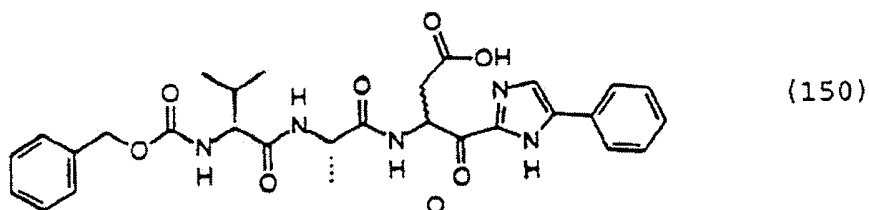
## Příklad 7

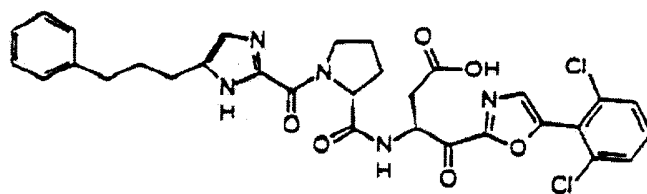
5 Sloučeniny 126, 127, 128, 129, 135a, 135b, 137, 144, 145, 146, 147, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162 a 163 se syntetizují podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny 69a.



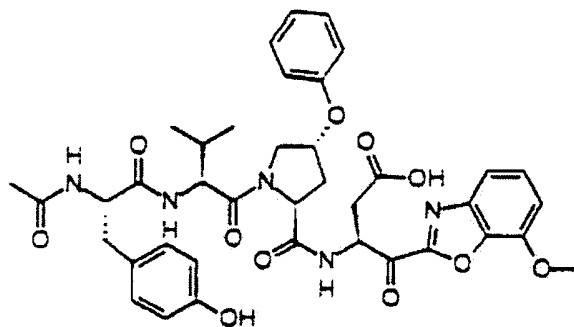




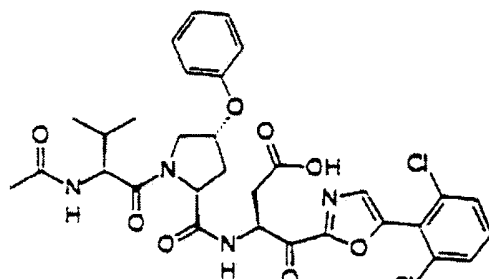




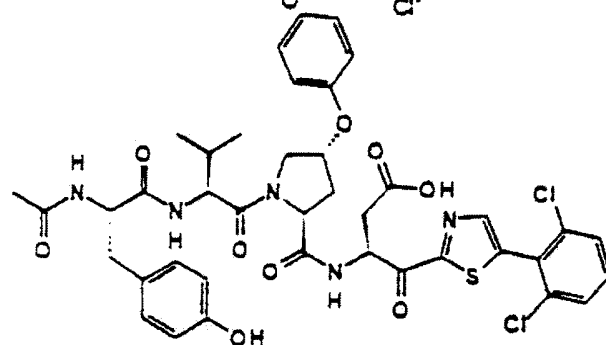
(157)



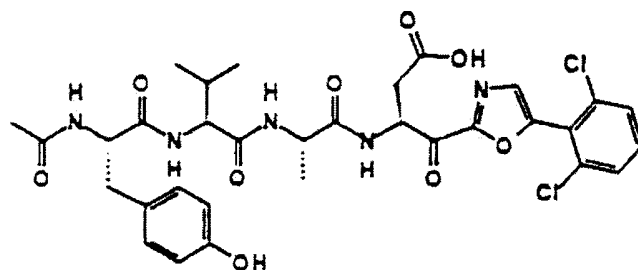
(159)



(160)

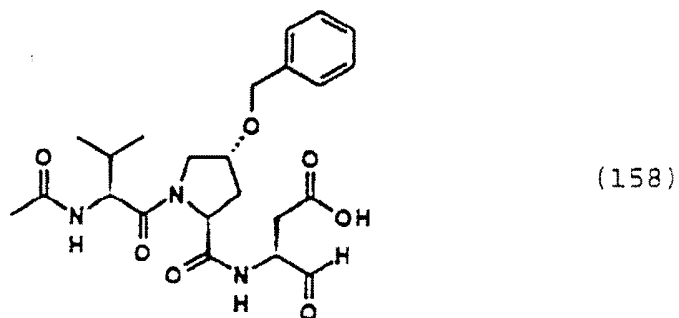


(162)



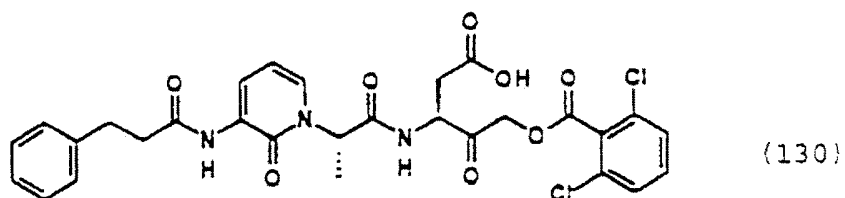
(163)

Sloučenina 158 se syntetizuje podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny K



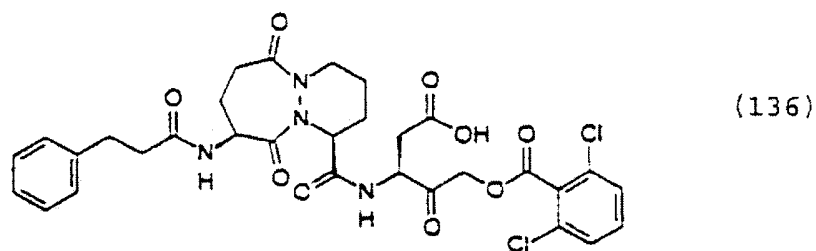
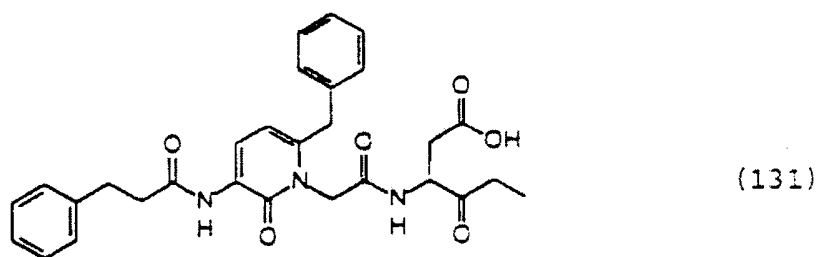
5

Sloučenina 130 se syntetizuje podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny 56b

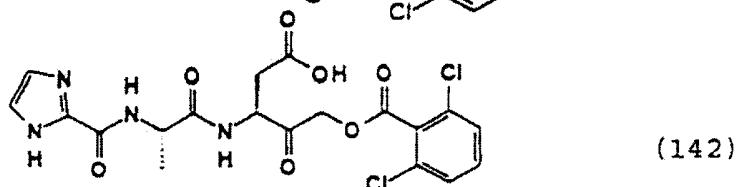
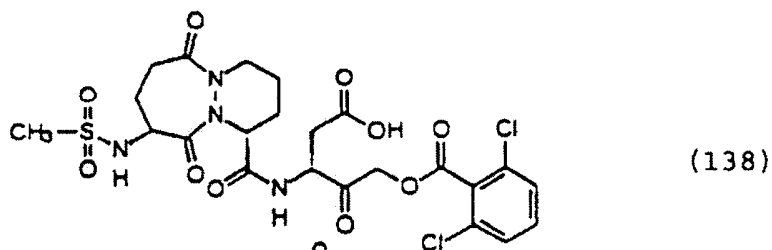


10

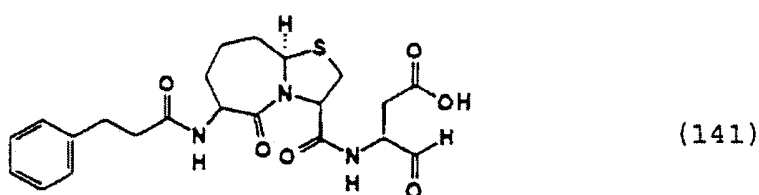
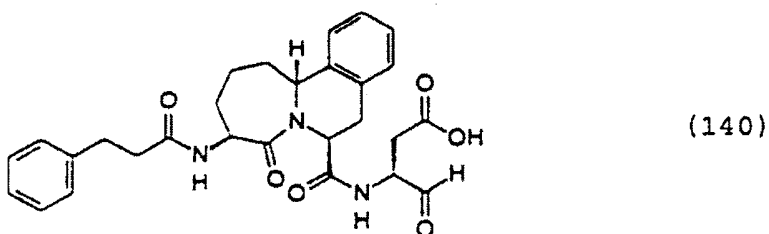
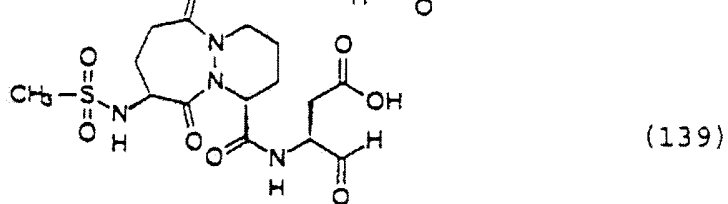
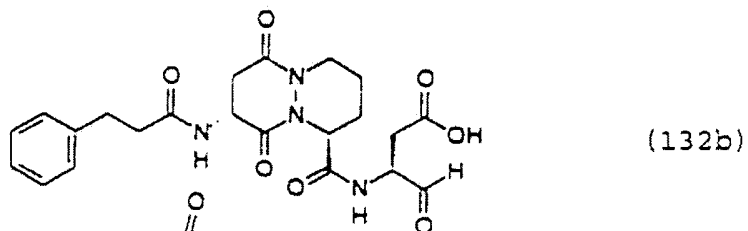
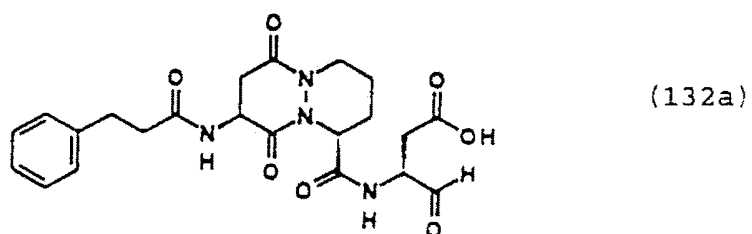
Sloučenina 131, 136, 138 a 142 se syntetizují podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny 57b



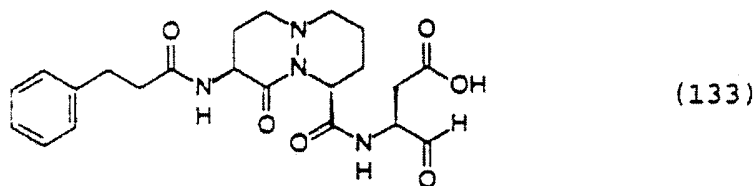
15



5 Sloučeniny 132a, 132b, 139, 140 a 141 se syntetizují podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny 47a. Výchozí materiál pro sloučeninu 140 se získá jak je popsáno v práci: Robl a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 116, str. 2348 – 2355 (1994). Výchozí materiál pro sloučeninu 141 se získá jak je popsáno v práci: Wyvratt a kol., *Pept. Struct. Funct. Proc. (8. Am. Pept. Symp.)*, (1983) nebo USP 4415496.

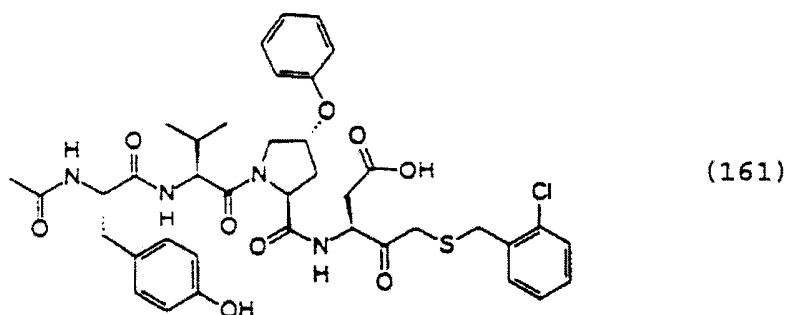


Sloučenina 133 se syntetizuje podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny 47b



5

Sloučenina 161 se syntetizuje podobným způsobem jako je způsob použitý při syntéze sloučeniny 125a.

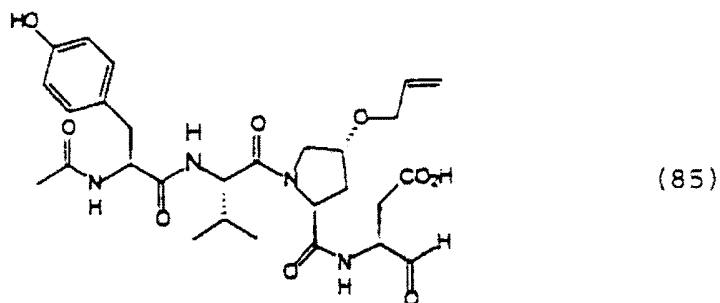


10

Sloučeniny 22e, 54b, 54j, 54k a 57b se syntetizují jak je popsáno v příkladu 5.

Sloučeniny 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 98, 102a, 102b, 102c, 106a, 106b, 106c, 108a, 108b, 108c, 114a, 114b, 115, 121, 125a a 125b se syntetizují následovně.

15



N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4(R)-allyloxyprolinyl))-3-(S)-amino-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 85)

20

Stupeň A. N-terc-butoxykarbonyl-4(R)-allyloxyprolin

K roztoku 60% natrium-hydridu (3,36 g, 84 mmol) ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 9,25 g (40 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-(4R)-hydroxyprolinu a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 6,9 ml (80 mmol) allylbromidu a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Ke směsi se přidá drcený led, poté se dále přidá voda a směs se promyje hexanem. Vodná vrstva se okyselí 10% hydrogensíranem sodným a extrahuje se dvakrát vždy 150 ml ethylacetátu. Smíchané extrakty se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří, čímž se získá 5 g produktu uvedeného v názvu, který se dále nečistí.

30

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform, existuje jako rotamery), hodnoty  $\delta$ : 5,92 – 5,82 (1H, m), 5,3 – 5,14 (2H, m), 4,5 – 4,31 (1H, m), 4,16 – 4,05 (1H, m), 4,04 – 3,9 (1H, m), 3,79 – 3,5 (3H, m), 2,43 – 2,2 (1,5H, m), 2,15 – 2,10 (0,5H, m), 1,45 (4,5H, s), 1,35 (4,5H, s)

5      Stupeň B.    Hydrochlorid methylesteru 4(R)-allyloxyprolinu

5 g (18,4 mmol) N-terc-butoxykarbonyl-4(R)-allyloxyprolinu se po dobu 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem v 50 ml nasyceného methanolického chlorovodíku. Směs se odpaří ve vakuu, čímž se získá 3,78 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pryskyřice.

10

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 5,83 – 5,72 (1H, m), 5,24 – 5,14 (1H, d), 5,13 – 5,08 (1H, d), 4,55 – 4,3 (3H, m), 4,25 – 4,15 (1H, m), 3,9 (1,5H, s), 3,78 (1,5H, s), 3,7 – 3,28 (3H, m), 2,45 – 2,32 (1H, m), 2,2 – 2,05 (1H, m)

15      Stupeň C.    Methylester N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4(R)-allyloxyprolinu)

1,05 g (4,75 mmol) hydrochloridu methylesteru 4(R)-allyloxyprolinu a 1,68 g (5,21 mmol) N-acetyl-Tyr-Val-OH se rozpustí v 10 ml směsi dichlormethanu a dimethylformamidu v poměru 1 : 1 a směs se ochladí na teplotu 0 °C. K ochlazené směsi se přidá 1 ml (5,93 mmol) diizopropylethylaminu a poté 0,769 g (5,69 mmol) N-hydroxybenzotriazolu a 1,18 g (6,2 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu. Směs se míchá po dobu 2 hodin, poté se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu dalších 16 hodin. Reakční směs se vylíje do 150 ml ethylacetátu a promyje se vždy 50 ml vody, 10% hydrogensíranu sodného a 10% hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje a odpaří, čímž se získá světle žlutá pevná látka. Tato látka se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi dichlormethanu, methanolu a pyridinu v poměru 100 : 3 : 0,5 jako elučního činidla, čímž se získá 780 mg sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,02 – 6,96 (2H, d), 6,67 – 6,63 (2H, d), 5,95 – 5,85 (1H, m), 5,34 – 5,27 (1H, d), 5,16 – 5,13 (1H, d), 4,53 – 4,38 (3H, m), 4,28 – 4,22 (1H, m), 4,12 – 3,97 (3H, m), 3,82 – 3,73 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,04 – 2,88 (2H, m), 2,85 – 2,72 (2H, m), 2,45 – 2,34 (1H, m), 2,08 – 1,95 (2H, m), 1,92 (3H, s), 1,00 – 0,92 (6H, 2 x d)

35      Stupeň D.    Semikarbazon terc-butylesteru N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4(R)-allyloxyprolinyl))-3(S)-amino-4-oxobutanové kyseliny

770 mg (1,57 mmol) methylesteru N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-allyloxyprolinu) se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a 4 ml methanolu. Ke směsi se přidá 145 mg (3,46 mmol) hydroxidu lithného a směs se míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se přidá 1 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a směs se odpaří ve vakuu, čímž se získá pevný zbytek, který se poté roztřepe mezi 5 ml vody a 50 ml ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí a odpaří ve vakuu, čímž se získá 430 mg kyseliny, která se použije bezprostředně v následujícím stupni.

Ze 420 mg (0,88 mmol) N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-4-allyloxyprolinu a 184 mg (0,8 mmol) semikarbazonu terc-butylesteru 3-amino-4-oxomáselné kyseliny (Graybill a kol., *Int. J. Protein Res.*, 44, str. 173 – 182 (1994)) se získá 100 mg (20 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé amorfnní pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,24 – 7,2 (1H, m), 7,04 – 6,97 (2H, d), 6,73 – 6,65 (2H, d), 5,98 – 5,86 (1H, m), 5,35 – 5,24 (1H, d), 5,17 – 5,12 (1H, m), 4,12 – 3,98 (2H, m), 3,72 – 3,67 (1H, m), 2,98 – 2,92 (3H, m), 2,38 – 2,32 (1H, m), 2,1 – 2,02 (2H, m), 1,92 (3H, s), 0,98 – 0,89 (6H, 2 x d)

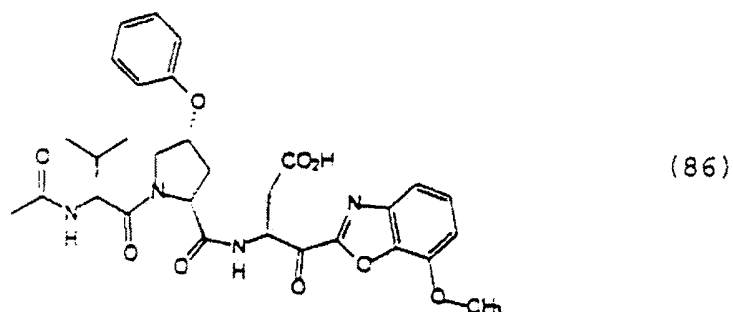
50

Stupeň E. N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4(R)-allyloxyprolinyl))-3(S)-amino-4-oxobutyl-ová kyselina (sloučenina 85)

5 Ze 100 mg semikarbazonu terc- butylesteru N-(N-acetyl-tyrosinyl-valinyl-(4-(R)-allyloxyprolinyl))-3(S)-amino-4-oxobutanové kyseliny se odstraní chránicí skupina jak je popsáno v příkladu 3, u sloučeniny K, stupeň C, čímž se získá 44,2 mg (53 %) sloučeniny uvedené v názvu.

10  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,04–6,97 (2H, d), 6,72 – 6,65 (2H, d), 5,97 – 5,86 (1H, m), 5,32 – 5,25 (1H, d), 5,17 – 5,12 (1H, m), 4,62 – 4,40 (3H, m), 4,30 – 4,15 (2H, m), 4,12 – 3,96 (3H, m), 3,75 – 3,68 (1H, m), 2,99 – 2,92 (1H, m), 2,78 – 2,70 (1H, m), 2,70 – 2,48 (2H, m), 2,35 – 2,30 (1H, m), 2,17 – 1,95 (2H, m), 1,92 (3H, s), 0,98 – 0,88 (6H, 2 x d)

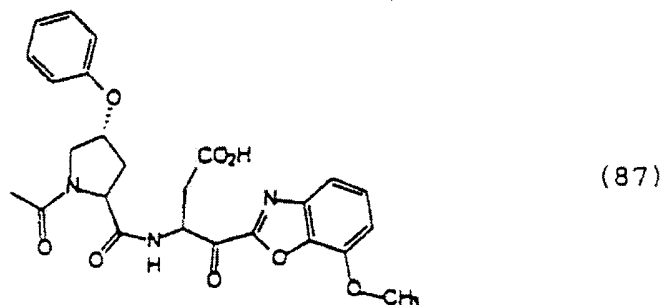
15 Sloučeniny 86 a 87 se připraví podobným způsobem jako je způsob popsáný pro syntézu sloučeniny 69a v příkladu 5:



20 N-acetyl-(S)-valinyl-(4-(S)-fenoxy)propinyl-3(S)-amino-4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 86)

N-acetyl-(S)-valinyl-(S)-(4-(S)-fenoxy)prolin se přemění na sloučeninu 86 ve formě bílého prášku.

25  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 8,75 (d, 1H), 7,6 – 7,2 (m, 4H), 7,0 – 6,8 (m, 4H), 5,5 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,29 (t, 1H), 4,0 (s, 3H), 4,0 – 3,8 (m, 2H), 3,0 – 2,8 (dd, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,8 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1 – 0,7 (dd, 6H)



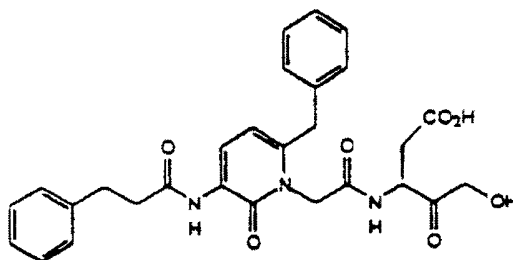
30

N-acetyl-(4-(R)-fenoxy)prolinyl-3(S)-amino-4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-4-oxobutanová kyselina (sloučenina 87)

35 N-acetyl-(S)-(4-(S)-fenoxy)prolin se přemění na sloučeninu 87 ve formě bílého prášku.

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 9,1 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,6 – 7,2 (m, 4H), 7,0 – 6,9 (m, 4H), 5,55 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,0 (s, 3H),

3,9 (dd, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,1 – 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,3 – 2,2 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,95 a 1,75 (2 x s, 3H, rotamery)



(88)

5

N-2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetyl-3(S)-amino-5-hydroxy-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 88)

10

Terc-butylester N-2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl)amino-1-pyridyl)-acetyl-3(S)-amino-5-hydroxy-4-oxopentanové kyseliny se připraví ze sloučeniny 52b a sloučeniny 81 způsobem popsaným pro syntézu sloučeniny 83a za vzniku bílé pevné látky. Výtěžek činí 45 %.

15

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,40 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,4 – 7,1 (m, 11H), 6,18 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,65 – 4,5 (q, 2H), 4,4 – 4,2 (dd, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,9 (dd, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,55 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H)

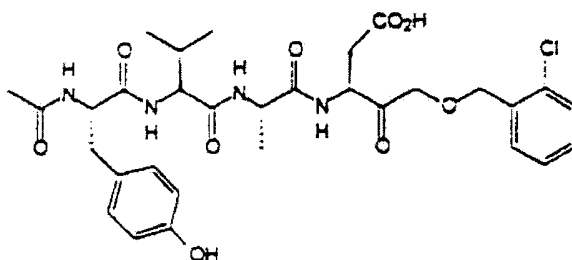
20

Výsledný produkt se přemění na sloučeninu 88 způsobem popsaným v příkladu 5 pro sloučeninu 84a, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky. Výtěžek činí 42 %.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 8,5 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,4 – 7,1 (m, 11H), 6,3 (d, 1H), 4,9 – 4,8 (m, 2H), 4,6 – 4,4 (m, 2H), 4,3 (dd, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,3 (t, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,8 – 2,6 (m, 3H)

25

Sloučeniny 89 a 90 se připraví podobným způsobem jako je způsob popsaný pro přípravu sloučeniny 84a v příkladu 5.



(89)

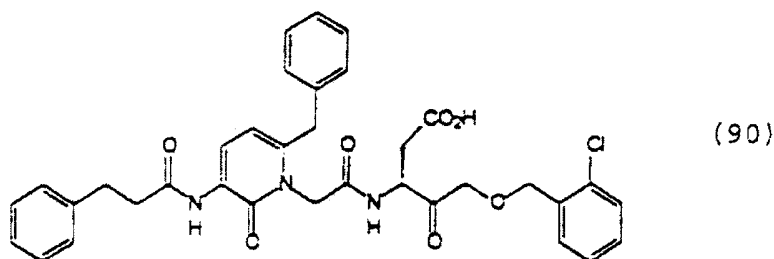
30

N-acetyl-(S)-tyrosinyl-(S)-valinyl-(S)-alaninyl-3(S)-amino-5-(2-chlorbenzyloxy)-4-oxopentanová kyselina (sloučeniny 89) se připraví z acetyl-Tyr-Val-Ala-OH a (3S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-(2-chlorfenylmethoxy)-4-oxopentanoátu (připraveného podobným způsobem jako sloučenina 82) za vzniku bílé pevné látky.

35

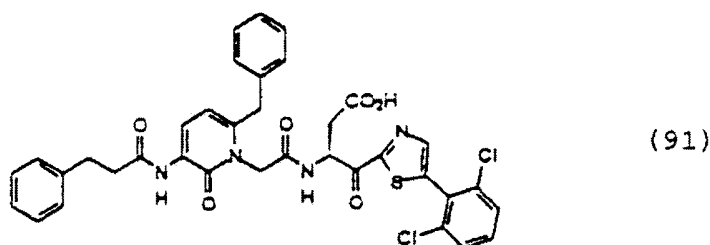
<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,15 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,55 – 7,3 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 6,6 (d, 2H), 4,6 – 4,3 (m, 6H), 4,3 – 4,1 (m, 2H), 2,9 (d, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,7 – 2,5 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,2 (d, 3H), 0,9 – 0,7 (dd, 6H)





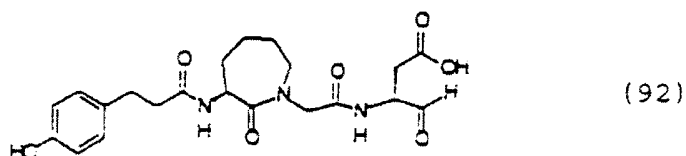
N-2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-phenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetyl-3-amino-5-(2-chlorbenzyloxy)-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 90) se připraví ze sloučeniny 52b a (3S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-(2-chlorfenylmethoxy)-4-oxopentanoátu (připraveného podobným způsobem jako sloučenina 82) za vzniku bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,2 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,7 – 7,1 (m, 14H), 6,4 (d, 1H), 4,65 (d, 6H), 4,56 (s, 1H), 4,6 – 4,35 (dd, 1H), 3,9 (s, 2H), 2,9 – 2,6 (m, 6H)



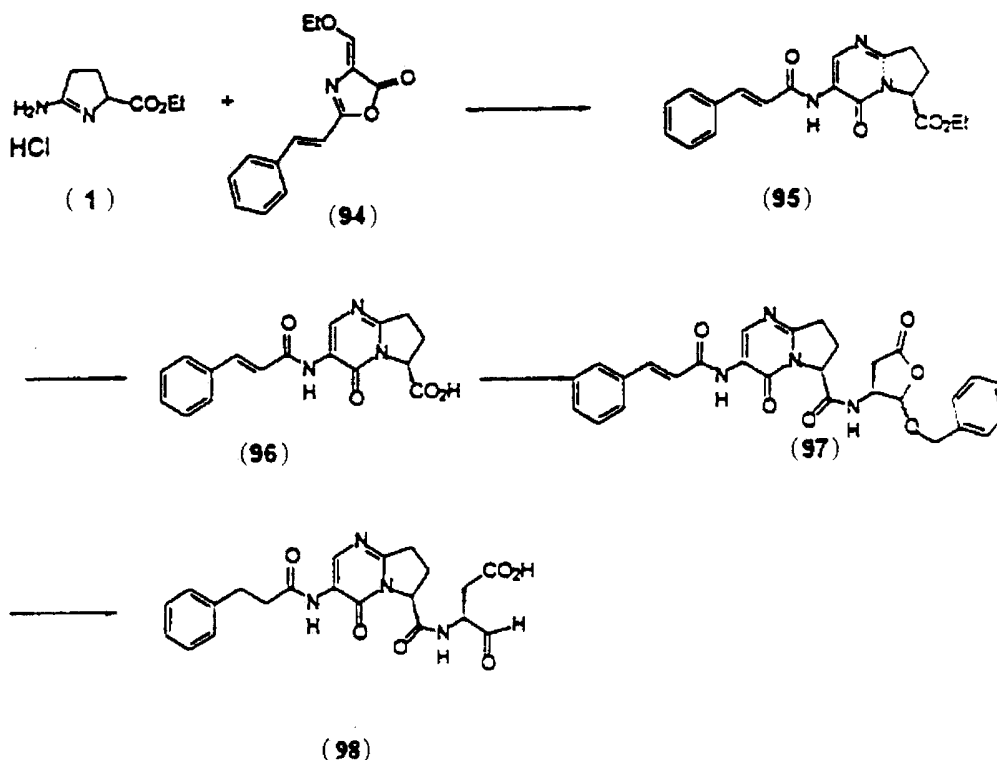
N-2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-phenylpropionyl)amino-1-pyridyl)acetyl-3(S)-amino-5-(5-(2,6-dichlorfenyl)thiazol-2-yl)-4-oxopentanová kyselina (sloučenina 91) se připraví ze sloučeniny 52b a terc-butylesteru 3-(allyloxykarbonyl)amino-4-[(2,6-dichlorfenyl)thiazol-2-yl]-4-hydroxymáselné kyseliny (sloučeniny 99), způsobem jako je popsáno pro přípravu sloučeniny 69, za vzniku špinavě bílého prášku.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,32 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,4–7,1 (m, 11H), 6,1 (d, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,8 – 4,6 (dd, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,9 – 2,7 (m, 4H)



3-(S)-(2-(3-[3-(S)-(4-hydroxyfenyl)propionylamino]-2-oxoazepan-1-yl)acetyl)amino)-4-oxomáslná kyselina (sloučenina 92) se připraví z 2-(3-[3-(S)-(4-hydroxyfenyl)propionylamino]-2-oxoazepan-1-yl)octové kyseliny a N-allyloxykarbonyl-4-amino-5-benzyloxy-2-oxotetrahydrofuranu (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2, str. 613 – 618 (1992)) podobným způsobem, jako je popsáno v případě syntézy sloučeniny 54a, za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteridimethylsulfoxid), hodnoty δ: 9,10 – 9,20 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,0 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,9 – 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,18 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,85 – 1,40 (m, 8H)



(Et = ethyl)

5 4-ethoxymethyl-2-styryl-4H-oxazol-5-on (sloučenina 94) se připraví jak popsal Cornforth, The Chemistry of Penicillin, Clarke, Johnson, Robinson (editoři), Princeton University Press, str. 804 (1949).

10 Ethylester 4-oxo-3-(3-fenylakryloylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karboxylové kyseliny (sloučenina 95) se připraví ze sloučeniny 94 postupem popsaným v příkladu 5 pro sloučeninu 3, přičemž se získá 4,5 g (30 %) sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,3 (t, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 5,15 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)

4-oxo-3-(3-fenylakryloylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karboxylová kyselina (sloučenina 96)

20 Směs 3,1 g (8,8 mmol) ethylesteru 4-oxo-3-(3-fenylakryloylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karboxylové kyseliny (sloučeniny 95) a 8,8 ml (8,8 mmol) 1N hydroxidu lithného v 10 ml methanolu se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční smě se naředí vodou a promyje se jednou 20 ml ethyletheru. Vodná vrstva se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a pevná látka se izoluje filtrací a promyje se vodou. Pevná látka se  
 25 suší ve vakuové peci při teplotě 50 °C po dobu 18 hodin, čímž se získá 2,2 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 2,4 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 5,15 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)

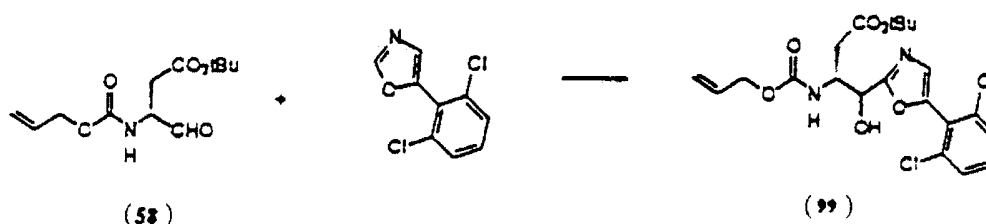
30 (2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-(3S)-yl)amid 4-oxo-3-(3-fenylakryloylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karboxylové kyseliny (sloučenina 97) se připraví ze

sloučeniny 6 způsobem popsaným v příkladu 3 pro sloučeninu H, ve stupni A. Získá se 0,52 g (75 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě směsi diastereomerů.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 2,3 – 2,7 (m, 3H), 2,9 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 4,4 – 4,8 (m, 2H), 4,9 (2 x d, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,55 (2 x s, 1H), 6,6 (2 x d, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,55 (m, 4H), 7,65 (2 x d, 1H), 8,0 (m, 2H), 9,2 (s x 2, 1H)

4-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-  
(6S)-karbonyl]amino}másečná kyselina (sloučenina 98) se připraví postupem popsáným  
10 v příkladu 3 pro sloučeninu H, ve stupni D. Získá se 0,13 g (45 %) sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteriomethanol), hodnoty δ: 2,35 (m, 1H), 2,45 – 2,75 (m, 3H), 2,8 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 8,8 (a, 1H)



(tBu = *tert*-butyl)

20 Terc-butylester 3(S)-(allyloxykarbonyl)amino-4-[(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4(R,S)-hydroxymásečné kyseliny (sloučenina 99)

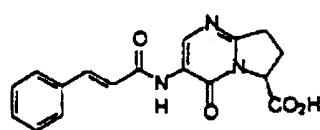
25 Roztok 2,71 g (12,7 mmol) 5-(2,6-dichlorfenyl)oxazolu (připraveného podobným způsobem jako je popsán v Tet. Lett. 23, str. 2367 (1972)) v 65 ml tetrahydrofuranu se ochladí v atmosféře dusíku na teplotu  $-78^{\circ}\text{C}$ . K tomuto roztoku se přidá 8,5 ml 1,5M roztoku n-butyllithia v hexanech (13,3 mmol) a směs se míchá při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  po dobu 30 minut. Přidá se 3,6 g (13,9 mmol) etherátu bromidu hořečnatého a teplota roztoku se na 15 minut nechá vystoupit na  $-45^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se ochladí na teplotu  $-78^{\circ}\text{C}$  a po kapkách se přidá roztok 3,26 g (12,7 mmol) aldehydu 58 (Graybill a kol., *Int. J. Protein Res.*, 44, str. 173 – 182 (1993)) v 65 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 25 minut, poté se teplota nechá vystoupit na  $-40^{\circ}\text{C}$  a směs se míchá po dobu 3 hodiny a poté se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. K reakční směsi se přilije 12 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá po dobu 3 hodin. Tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu a výsledný zbytek se extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí, čímž se získá 6,14 g sloučeniny uvedené v názvu. Vycháštěním se získá 4,79 g (80 %) sloučeniny 99.

<sup>1</sup>H-NMR (deuterochloroform) hodnoty δ: 1,45 (s, 9H), 2,7 – 2,5 (m, 2H), 2,8 (dd, 1H), 4,2, 4,4 (2 x d, 1H), 4,7 – 4,5 (m, 3H), 5,35 – 5,1 (m, 2H), 5,6 , 5,7 (2 x d, 1H), 6,0 – 5,8 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (m, 2H).

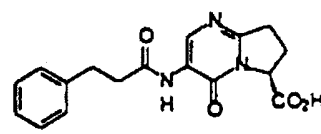
4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karboxylová kyselina (sloučenina 100)

45 Směs 2,1 g (6,5 mmol) 4-oxo-3-(3-fenylakryloylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karboxylové kyseliny (sloučeniny 96) a 20% hydroxidu palladia na uhlí (0,5 g) v 50 ml methanolu se míchá v atmosféře vodíku po dobu 4 hodin. Výsledná směs se zfiltruje a zahustí, čímž se získá 2,1 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

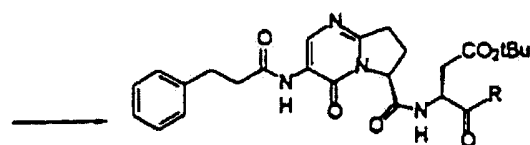
$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 2,35 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 5,1 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 8,75 (s, 1H)



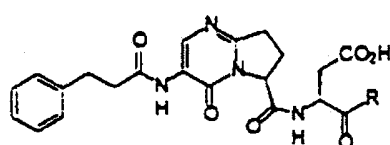
(96)



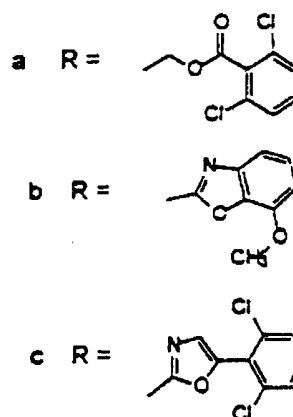
(100)



(101)



(102)



5

(tBu = terc-butyl)

10 4-terc-butoxykarbonyl-2-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}butylester 2,6-dichlorbenzoové kyseliny (sloučenina 101a) se připraví postupem popsaným v příkladu 5 v příkladě sloučeniny 56a, čímž se získá 0,16 g (20 %) sloučeniny uvedené v názvu.

15  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 1,45 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,7 (m, 3H), 2,95 (m, 3H), 4,8 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 5,2 (q, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 3H), 8,75 (s, 1H)

20 Terc-butylester 4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-4-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenyl-1-propionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}máslé kyseliny (sloučenina 101b)

25 Terc-butylester 4-hydroxy-4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}máslé kyseliny se připraví ze sloučeniny 100 a sloučeniny 66a postupem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 67a, čímž se získá 0,95 g (kvantitativní výtěžek) produktu ve formě směsi diastereomerů.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,45 (2 x s, 9H), 2,2 (2 x m, 1H), 2,35 – 3,0 (m, 9H), 4,0 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,05 (s, dd, 1H), 7,1 (2 x dd, 1H), 7,15 – 7,3 (m, 4H), 7,5 (2 x t, 1H), 7,8 (2 x d, 1H), 8,55 (2 x dd, 1H), 8,7 (2 x s, 1H)

- 5 Výsledný produkt se přemění na sloučeninu 101b postupem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 68a, přičemž se získá 0,36 g (50 %) sloučeniny uvedené v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,4 (s, 9H), 2,35 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,1 (dd, 2H), 3,15 (m, 1H), 5,15 (dd, 1H), 5,65 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 8,7 (s, 1H)

15 Terc-butylester 4-[5-(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}máselné kyseliny (sloučenina 101c)

15 Terc-butylester 4-[5-(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4-hydroxy-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}máselné kyseliny se připraví ze sloučeniny 100 a sloučeniny 99 za použití postupu popsaného v příkladu 5 v případě sloučeniny 67a, čímž se získá 0,09 g (60 %) produktu ve formě směsi diastereomerů.

20 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,45 (2 x s, 9H), 2,2 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,7 (2 x dd, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,9 – 3,1 (m, 4H), 4,7 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,1 – 7,25 (m, 4H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,75 (s, 1H)

- 25 Výsledný produkt se přemění na sloučeninu 101c postupem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 68a, přičemž se získá 0,04 g (45 %) sloučeniny uvedené v názvu.

30 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,4 (s, 9H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,9 – 3,2 (m, 4H), 5,2 (dd, 1H), 5,55 (t, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,55 (m, 3H), 8,75 (s, 1H)

35 4-karboxy-2-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}butylester 2,6-dichlobenzoové kyseliny (sloučenina 102a) se připraví ze sloučeniny 101a postupem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 57a, čímž se získá 0,12 g (80 %) sloučeniny uvedené v názvu.

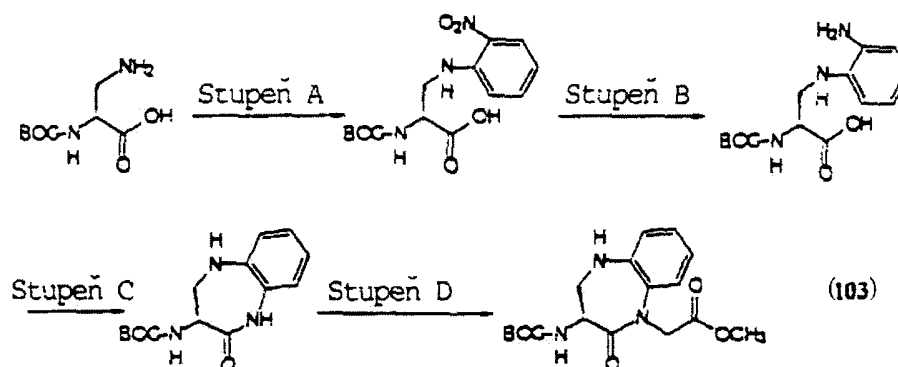
40 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 2,35 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,0 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,25 (q, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 8,88 (s, 1H)

40 4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-4-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}máselná kyselina (sloučenina 102b) se připraví ze sloučeniny 101b postupem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 69a, čímž se získá 0,12 g (35 %) sloučeniny uvedené v názvu.

45 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) hodnoty δ: 2,1 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,7 – 3,1 (m, 8H), 4,05 (s, 3H), 5,1 (dd, 1H), 5,55 (t, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,5 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,7 (s, 1H), 9,2 (d, 1H), 9,4 (s, 1H), 12,7 (široký signál, 1H)

50 4-[5-(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4-oxo-(3S)-{[4-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-(6S)-karbonyl]amino}máselná kyselina (sloučenina 102c) se připraví ze sloučeniny 101c jak je popsáno v příkladu 5 v případě sloučeniny 69a, čímž se získá 0,01 g (40 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 2,35 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (m, 3H), 5,15 (dd, 1H), 5,55 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,55 (m, 3H), 8,8 (s, 1H)



(BOC = terc-butoxykarbonyl)

10 Methylester (3-terc-butoxykarbonylamino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny (sloučenina 103)

Stupeň A. 2(S)-terc-butoxykarbonylamino-3-(2-nitrofenylamino)propionová kyselina

15 Do 130 ml dimethylformamidu se přidá 10 g (49 mmol) 2-terc-butoxykarbonylamino-3-amino-propionové kyseliny, 5,7 ml (54 mmol) 2-fluornitrobenzenu a 8,25 g (98 mmol) hydrogenuhlí-  
tanu sodného a směs se zahřívá po dobu 18 hodin na teplotu 80 °C. Reakční směs se odpaří ve  
vakuu, čímž se získá viskózní oranžový zbytek, který se rozpustí ve 300 ml vody a extrahuje se  
tříkrát vždy 150 ml diethyletheru. Vodný roztok se okyselí na pH 5 10% hydrogensíranem sod-  
ným a extrahuje se třikrát vždy 250 ml ethylacetátu. Smíchané extrakty se vysuší nad bezvodým  
20 síranem sodným, zfiltrují a odpaří, čímž se získá 12,64 g (83 %) sloučeniny uvedené v názvu ve  
formě oranžové amorfni pevné látky.

25  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 8,15 – 8,10 (1H, d), 7,54 – 7,48 (1H, t), 7,13 – 7,08  
(1H, d), 6,73 – 6,65 (1H, t), 4,45 – 4,35 (1H, m), 3,9 – 3,8 (1H, dd), 3,65 – 3,55 (1H, dd), 1,45  
(9H, s).

Stupeň B. 2(S)-terc-butoxykarbonylamino-3-(2-aminofenylamino)propionová kyselina

30 Směs 12,65 g (40,5 mmol) 2-terc-butoxykarbonylamino-3-(2-nitrofenylamino)propionové kyse-  
liny a 0,5 g 10% palladia na uhlí ve 100 ml methanolu se míchá v atmosféře vodíku za tlaku  
100 kPa po dobu 4 hodin. Roztok se zfiltruje přes Celit 545 a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se  
získá 11,95 g sloučeniny uvedené v názvu s kvantitativním výtěžkem ve formě tmavě hnědé  
pevné látky, která se použije bez čištění.

35  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 6,75 – 6,70 (3H, m), 6,65 – 6,58 (1H, m), 4,35 – 4,3  
(1H, m), 3,6 – 3,38 (2H, m), 1,45 (9H, s)

Stupeň C. 3(S)-terc-butoxykarbonylamino-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

40 K roztoku 11,95 g (40,5 mmol) 2-terc-butoxykarbonylamino-3-(2-aminofenylamino)propiono-  
vé kyseliny ve 100 ml dimethylformamidu chlazeném na teplotu 0 °C se přidá 8,54 g  
(44,5 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochloridu a směs se míchá po  
dobu 18 hodin. Reakční směs se vylije do 700 ml ethylacetátu a promyje se čtyřikrát 100 ml  
vody. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a odpaří, čímž se

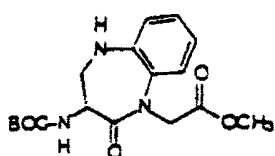
získá hnědá pevná látka, která se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 7 jako elučního činidla. Získá se 8 g (71 %) sloučeniny uvedené v názvu.

- <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,78 (1H, s), 7,02 – 6,95 (1H, m), 6,88 – 6,82 (1H, m), 6,82 – 6,78 (1H, m), 6,75 – 6,70 (1H, m), 5,8 – 5,7 (1H, d), 4,55 – 4,45 (1H, m), 3,95 (1H, s), 3,9 – 3,82 (1H, m), 3,48 – 3,40 (1H, m), 1,45 (9H, s)

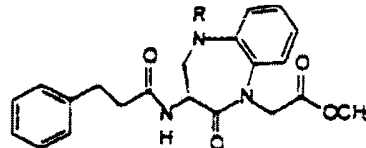
Stupeň D. Methylester (3(S)-terc-butoxykarbonylamino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]-[1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny (sloučenina 103)

K roztoku 0,94 g (3,38 mmol) 3-terc-butoxykarbonylamino-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-onu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu o teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  se po kapkách přidá 3,4 ml (3,4 mmol) 1,0M roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu a směs se míchá po dobu 30 minut. K reakční směsi se po kapkách přidá 0,44 ml (4 mmol) methyl-bromacetátu a směs se poté zahřeje na teplotu místnosti. Reakční směs se naředí 100 ml ethylacetátu a promyje se 50 ml 0,3N hydrogensíranu draselného, dvakrát vždy 50 ml vody a roztokem chloridu sodného. Smíchané organické roztoky se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltrují a odpaří, čímž se získá pryskyřice, která se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 7 jako elučního činidla. Získá se 0,98 g (83 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

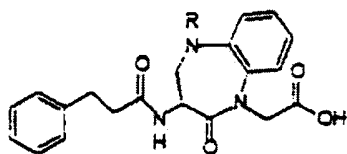
- <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,15 – 7,07 (2H, m), 6,98 – 6,94 (1H, m), 6,88 – 6,84 (1H, d), 5,62 – 5,55 (1H, d), 4,71 – 4,65 (1H, d), 4,65 – 4,6 (1H, m), 4,33 – 4,27 (1H, d), 3,96 – 3,90 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,44 – 3,37 (1H, m), 1,4 (9H, s)



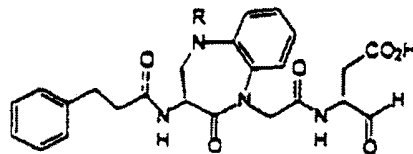
(103)



(104)



(105)



(106)

- a R = H  
b R = COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph  
c R = CH<sub>2</sub>Ph

(BOC = terc-butoxykarbonyl, Ph = fenyl)

Methylester [2-oxo-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]octové kyseliny (sloučenina 104a)

Roztokem 1 g (2,86 mmol) methylesteru (3(S)-terc-butoxykarbonylamino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny (sloučeniny 103) ve 25 ml ethylacetátu se po dobu 2 minut nechá probublávat bezvodý chlorovodík a směs se poté míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, čímž se získá hydrochlorid methylesteru 2-oxo-3(S)-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny ve formě bílé pevné látky. Tento hydrochlorid a 0,47 g (3,15 mmol) hydroskořicové kyseliny se rozpustí ve 20 ml dimethylformamidu a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. K tomuto roztoku se přidá 1 ml (5,72 mmol) diisopropyletheru a poté se přidá N-hydroxybenzotriazol a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid. Směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, poté se naředí 150 ml ethylacetátu a promyje se 10% hydrogensíranem sodným, 10% hydrogenuhlíčanem sodným a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje a odpaří, čímž se získá surová pevná látka, která se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 7:3 jako elučního činidla. Získá se 600 mg (55 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,3 – 6,85 (9H, m), 6,55 – 6,0 (1H, d), 4,88 – 4,82 (1H, m), 4,72 – 4,65 (1H, d), 4,28 – 4,22 (1H, m), 3,95 – 3,9 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,65 (1H, široký s), 3,28 – 3,2 (1H, m), 2,95 – 2,85 (2H, m), 2,55 – 2,4 (2H, m)

(3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octová kyselina (sloučenina 105a)

Methylester (3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny (sloučenina 104a) se rozpustí v 90% methanolu. K reakční směsi se přidá hydrát hydroxidu lithného a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu, čímž se získá bílá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 20 ml vody, roztok se okyslí na pH 5 a extrahuje se ethylacetátem, čímž se získá 304 mg (88 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,5 – 6,9 (11H, m), 4,92 – 4,8 (1H, m), 4,7 – 4,58 (1H, d), 4,38 – 4,25 (1H, d), 3,88 – 3,78 (1H, m), 3,45 – 3,25 (1H, m), 3,05 – 2,85 (2H, m), 2,55 – 2,45 (2H, m).

4-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetylamin}omáselná kyselina (sloučenina 106a)

N-[1-(2-benzyloxy-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)karbamoylmethyl]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl]-3-fenylpropionamid se připraví ze sloučeniny 105a postupem popsaným v příkladu 3 pro sloučeninu H (stupeň A), čímž se získá 390 mg (93 %) produktu ve formě disateteomerů.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,58 – 7,22 (14H, m), 5,78 – 5,73 (0,5H, d), 5,64 (0,5H, s), 5,0 – 4,72 (4H, m), 4,54 – 4,42 (2H, m), 3,82 – 3,76 (0,5H, m), 3,68 – 3,62 (0,5H, m), 3,28 – 3,21 (0,5H, m), 3,19 – 3,12 (0,5H, m), 3,07 – 2,98 (2H, m), 2,78 – 2,48 (4H, m)

Výsledný produkt se přemění na sloučeninu 106a způsobem popsaným v příkladu 3, v případě sloučeniny H (stupeň D), přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 17 %.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,54 – 6,98 (9H, m), 5,58 – 5,44 (1H, m), 4,8 – 4,2 (4H, m), 3,96 – 3,3 (2H, m), 3,30 – 3,05 (1H, m), 2,98 – 2,25 (5H, m)

Methylester [2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]octové kyseliny (sloučenina 104b)



Roztokem 1 g (2,86 mmol) methylesteru (3(S)-terc-butoxykarbonylamino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny (sloučeniny 103) ve 25 ml ethylacetátu se po dobu 2 minut nechá probublávat bezvodý chlorovodík a směs se poté míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, čímž se získá hydrochlorid methylesteru 2-oxo-3(S)-amino-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl)octové kyseliny ve formě bílé pevné látky. Tento hydrochlorid se suspenduje ve 20 ml dichlormethanu a ochladí se na teplotu 0 °C. K suspenzi se přidá 1,6 ml (11,5 mmol) triethylaminu a poté se po kapkách přidá 0,9 ml (6 mmol) dihydrocinnamoyl-chloridu. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu 18 hodin. Poté se směs naředí 25 ml dichlormethanu a promyje se dvakrát 50 ml vody a jednou 50 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a odpaří, čímž se získá viskózní žlutý olej, který se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Získá se 1,35 g (92 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,45 – 7,02 (14H, m), 6,37 – 6,32 (1H, d), 4,78 – 4,72 (1H, m), 4,52 – 4,3 (3H, m), 3,82 – 3,77 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,03 – 2,87 (4H, m), 2,58 – 2,45 (2H, m), 2,45 – 2,35 (1H, m), 2,25 – 2,16 (1H, m)

[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3-(3-(S)-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]-diazepin-1-yl]octová kyselina (sloučenina 105b)

680 mg (1,32 mmol) methylesteru [2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]octové kyseliny sloučeniny (104b) se hydrolyzuje postupem popsaným v příkladu 105a, čímž se získá 645 mg (98 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,5 (1H, široký s), 7,5 – 7,42 (1H, m), 7,35 – 6,95 (14H, m), 4,95 – 4,88 (1H, m), 4,64 – 4,55 (1H, d), 4,54 – 4,45 (1H, t), 4,15 – 4,05 (1H, d), 3,75 (1H, m), 3,05 – 2,75 (4H, m), 2,58 – 2,45 (2H, m), 2,45 – 2,28 (1H, m), 2,25 – 2,14 (1H, m)

2-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetylaminom}máselná kyselina (sloučenina 106b)

[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]-diazepin-1-yl]octová kyselina a semikarbazol terc-butylesteru 3-amino-4-oxomáselné kyseliny se podrobí reakci postupem uvedeným v příkladu 3 v případě sloučeniny K (stupeň A), čímž se získá 350 mg (85 %) bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 9,05 (1H, široký s), 7,58 – 7,55 (1H, d), 7,5 – 7,35 (1H, m), 7,35 – 6,95 (14H, m), 6,75 – 6,72 (1H, d), 6,25 (1H, široký s), 5,25 (1H, široký s), 4,95 – 4,88 (1H, m), 4,8 – 4,72 (1H, m), 4,55 – 4,4 (2H, m), 3,92 – 3,88 (1H, d), 3,73 – 3,68 (1H, m), 2,95 – 2,8 (4H, m), 2,8 – 2,72 (1H, m), 2,62 – 2,55 (1H, m), 2,55 – 2,45 (2H, m), 2,4 – 2,32 (1H, m), 2,2 – 2,12 (1H, m), 1,45 (9H, s)

Ze semikarbazonu terc-butylesteru 4-oxo-3-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetylaminom}máselné kyseliny se odstraní chránicí skupina jak je popsáno v příkladu 3, v případě sloučeniny K (stupeň C), čímž se získá 118 mg (47 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,48 – 6,95 (14H, m), 4,65 – 4,15 (6H, m), 3,5 – 3,4 (1H, m), 2,85 – 2,72 (4H, m), 2,65 – 2,5 (1H, m), 2,5 – 2,34 (3H, m), 2,34 – 2,15 (2H, m)

Methylester [5-benzyl-2-oxo-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-yl]octové kyseliny (sloučenina 104c)

Do 10 ml dimethylformamidu se přidá 500 mg (1,31 mmol) methylesteru [2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]octové kyseliny (sloučeniny 104a), 155 mg (1,58 mmol) uhličitanu vápenatého a 170  $\mu$ l (1,44 mmol) benzylbromidu a směs se zahřívá po dobu 8 hodin na teplotu 80 °C. Směs se naředí 150 ml ethylacetátu a promyje se čtyřikrát 50 ml vody. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným, zfiltruje a odpaří, čímž se získá viskózní žlutý olej, který se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 8 : 2 jako elučního činidla. Získá se 460 mg (75 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$  7,34 – 7,05 (14H, m), 6,32 – 6,28 (1H, d), 4,84 – 4,76 (1H, d), 4,76 – 4,70 (1H, m), 4,43 – 4,37 (1H, d), 4,26 – 4,18 (1H, d), 4,06 – 4,00 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,45 – 3,37 (1H, m), 3,02 – 2,95 (1H, m), 2,90 – 2,82 (2H, m), 2,5 – 2,34 (2H, m)

[5-benzyl-2-oxo-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]octová kyselina (sloučenina 105c) se připraví hydrolyzou esteru 102c postupem popsaným v případě sloučeniny 105a, čímž se získá 450 mg (98 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,5 – 7,05 (14H, m), 6,4 (1H, široký s), 4,85 – 4,55 (2H, m), 4,45 – 4,21 (2H, m), 4,12 – 3,92 (1H, d), 3,45 – 3,3 (1H, m), 3,1 – 2,8 (3H, m), 2,55 – 2,28 (3H, m)

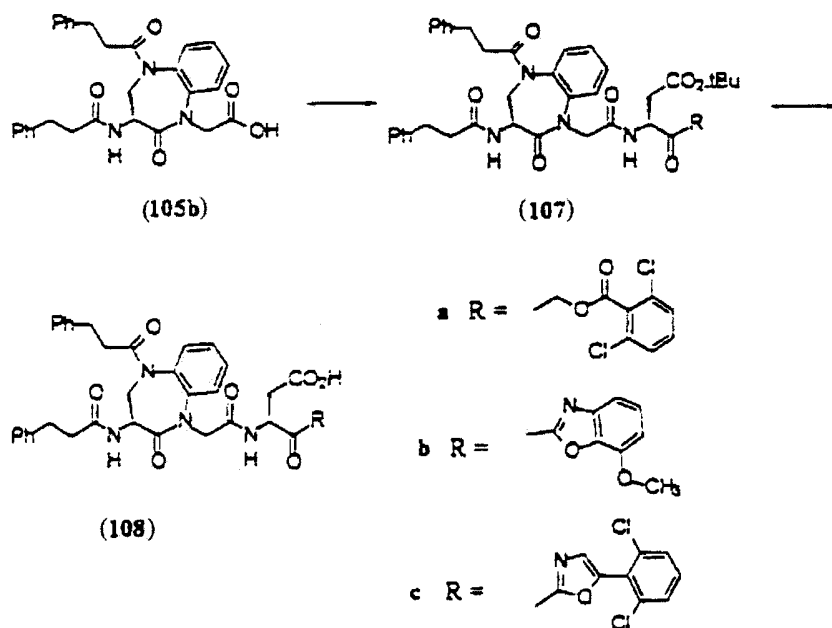
3(S)-{2-[5-benzyl-2-oxo-3-(3(S)-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetylamin}-4-oxomáselná kyselina (sloučenina 106c)

[5-benzyl-2-oxo-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]octová kyselina a semikarbazol terc-butylesteru 3(S)amino-4-oxomáselné kyseliny se podrobí reakci postupem uvedeným v příkladu 3 v případě sloučeniny K (stupeň A), čímž se získá 260 mg (85 %) bílé pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,35 – 7,0 (15H, m), 4,94 – 4,88 (1H, m), 4,68 – 4,58 (1H, d), 4,57 – 4,52 (1H, m), 4,41 – 4,34 (1H, d), 4,3 – 4,23 (1H, d), 4,1 – 4,04 (1H, d), 3,18 – 3,11 (1H, m), 3,09 – 2,98 (1H, m), 2,78 – 2,72 (2H, t), 2,65 – 2,57 (1H, m), 2,42 – 2,33 (3H, m).

Ze semikarbazonu terc-butylesteru 3(S)-{2-[5-benzyl-2-oxo-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetylamin}-4-oxomáselné kyseliny se odstraní chránicí skupina jak je popsáno v příkladu 3, v případě sloučeniny K (stupeň C), čímž se získá 168 mg (81 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bíle zbarvené pevné látky.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,37 – 7,0 (14H, m), 4,75 – 4,62 (1H, m), 4,6 – 4,45 (2H, m), 4,4 – 4,21 (2H, m), 4,15 – 3,95 (2H, m), 3,15 – 3,0 (2H, m), 2,82 – 2,67 (2H, m), 2,65 – 2,52 (1H, m), 2,5 – 2,32 (3H, m)



(Ph = fenyl, tBu = terc-butyl)

- 5 4-terc-butoxykarbonyl-2-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}butylester 2,6-dichlorbenzoové kyseliny (sloučenina 107a)

10 Výsledný semikarbazon se připraví reakcí sloučeniny 105b a terc-butyl-3-(allyloxykarbonylamino)-4-oxo-5-(2,6-dichlorbenzoyloxy)pentanoátu (WO 93 16710), jak je popsáno v případě sloučeniny 56a, čímž se získá 256 mg (58 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

15 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,45 – 7,04 (17H, m), 6,45 – 6,34 (2H, m), 5,28 – 5,21 (1H, m), 5,1 – 5,0 (1H, m), 4,95 – 4,90 (1H, m), 4,75 – 4,70 (1H, m), 4,55 – 4,44 (1H, m), 4,32 – 4,22 (1H, dd), 3,99 – 3,85 (1H, dd), 3,85 – 3,76 (1H, m), 3,06 – 2,85 (5H, m), 2,83 – 2,74 (1H, m), 2,6 – 2,44 (2H, m), 2,43 – 2,33 (1H, m), 2,24 – 2,15 (1H, m), 1,45 (9H, s)

20 4-karboxy-2-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}butylester 2,6-dichlorbenzoové kyseliny (sloučenina 108a) se připraví ze sloučeniny 107a způsobem popsaným v případě sloučeniny 57a, čímž se získá 156 mg (68 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě bílé pevné látky.

25 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,5 – 6,9 (17H, m), 5,16 – 5,02 (1H, dd), 4,88 – 4,71 (2H, m), 4,62 – 4,44 (2H, m), 4,42 – 4,28 (2H, m), 4,27 – 4,18 (1H, m), 3,47 – 3,41 (1H, m), 2,90 – 2,60 (5H, m), 2,46 – 2,4 (2H, m), 2,39 – 2,18 (2H, m)

30 Terc-butylester 4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-4-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}-máslé kyseliny (sloučenina 107b)

Terc-butylester 4(R,S)-hydroxy-4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}-máslé kyseliny (sloučeniny 107b)

35

Terc-butylester 4(R,S)-hydroxy-4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}másečné kyseliny se připraví ze sloučeniny 105b a sloučeniny 66a způsobem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 67, čímž se získá pevná látka s výtěžkem 56 %.

5

<sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,72 – 6,78 (19H, m), 6,37 – 6,28 (1H, m), 5,17 – 5,08 (0,5H, m), 4,92 – 4,82 (0,5H, m), 4,81 – 4,6 (1H, m), 4,6 – 4,35 (3H, m), 4,05 – 3,9 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,82 – 3,7 (1H, m), 2,96 – 2,05 (10H, m), 1,45 (4,5H, s), 1,38 (4,5H, s)

10 Výsledný produkt se přemění na sloučeninu 107b způsobem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 68a, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 56 %.

15 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,62 – 6,8 (17H, m), 5,64 – 5,58 (0,5, t), 5,52 – 5,46 (0,5H, t), 4,62 – 4,47 (2H, m), 4,40 – 4,32 (1H, m), 3,9 (1,5H, s), 3,88 (1,5H, s), 3,43 – 3,37 (1H, m), 3,0 – 2,92 (1H, m), 2,90 – 2,62 (6H, m), 2,5 – 2,4 (2H, m), 2,28 – 2,15 (2H, m), 1,32 (4,5H, s), 1,25 (4,5H, s).

20 4-(7-methoxybenzoxazol-2-yl)-4-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}másečná kyselina (sloučenina 108b) se připraví způsobem popsaným v příkladu 5 v případě sloučeniny 69a, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 50 %.

25 <sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty δ: 7,41 – 6,88 (17H, m), 5,6 – 5,55 (0,5, t), 5,48 – 5,43 (0,5H, t), 4,64 – 4,45 (2H, m), 4,45 – 4,30 (1H, m), 3,93 (1,5H, s), 3,90 (1,5H, s), 3,47 – 3,34 (1H, m), 3,10 – 2,85 (2H, m), 2,84 – 2,63 (5H, m), 2,6 – 2,4 (2H, m), 2,3 – 2,1 (2H, m)

30 Terc-butylester 4-[5-(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}másečné kyseliny (sloučenina 107c)

35 Terc-butylester 4-[5-(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4(R,S)-hydroxy-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]-acetyl-amino}másečné kyseliny se připraví ze sloučeniny 106c a sloučeniny 99 podobným způsobem jako je popsán v případě sloučeniny 67a v příkladu 5, čímž se získá bílá pevná látka s výtěžkem 72 %.

40 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,71 – 7,64 (1H, m), 7,58 – 7,42 (2H, m), 7,42 – 6,92 (15H, m), 6,5 – 6,37 (2H, m), 5,15 – 5,04 (1H, m), 4,88 – 4,68 (2H, m), 4,57 – 4,37 (2H, m), 4,28 – 4,13 (1H, m), 3,87 – 3,64 (2H, m), 3,04 – 2,80 (4H, m), 2,76 – 2,68 (1H, m), 2,67 – 2,42 (3H, m), 2,41 – 2,31 (1H, m), 2,22 – 2,12 (1H, m), 1,45 (9H, s)

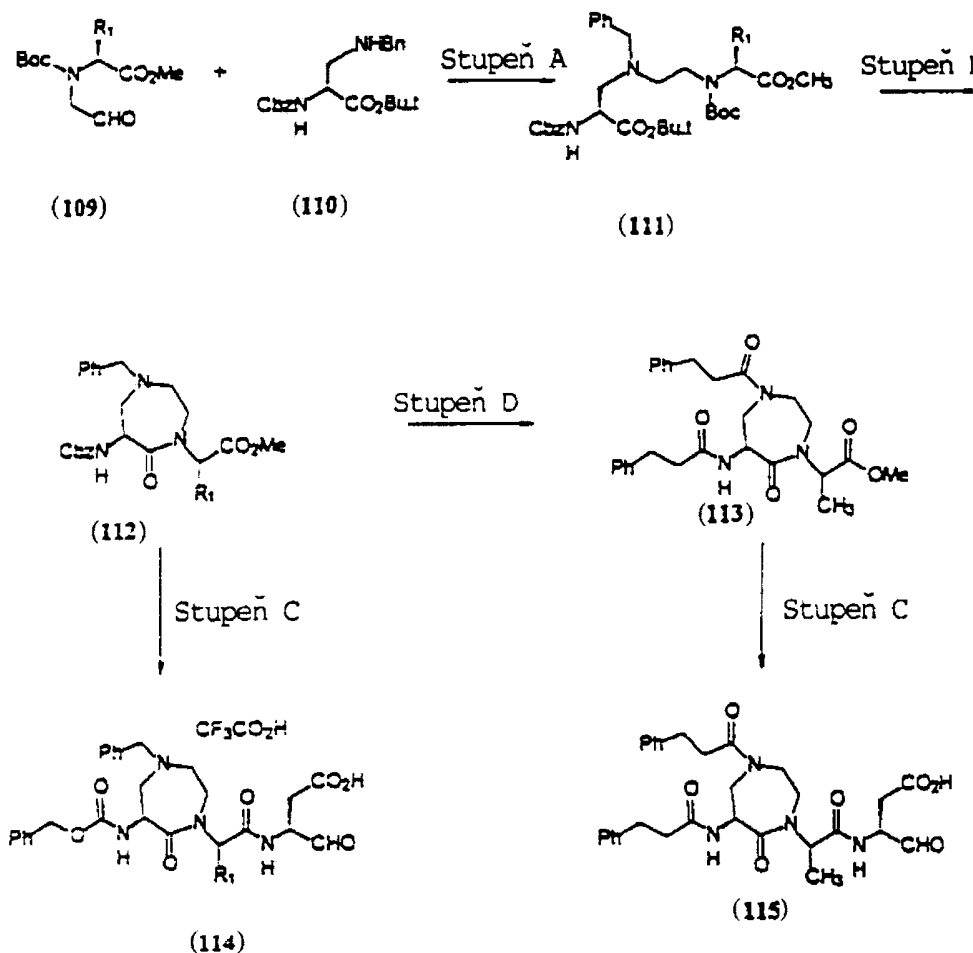
45 Výsledný produkt se přemění na sloučeninu 107c podobným způsobem jako je popsán v případě sloučeniny 68a v příkladu 5, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky s kvantitativním výtěžkem.

50 <sup>1</sup>H-NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ: 7,47 – 6,98 (18H, m), 6,52 – 6,42 (1H, d), 5,6 – 5,52 (1H, m), 4,78 – 4,71 (1H, m), 4,52 – 4,40 (2H, m), 4,03 – 3,94 (0,67H, m), 3,94 – 3,85 (0,33H, m), 3,85 – 3,75 (1H, m), 3,45 – 3,33 (1H, m), 3,08 – 2,98 (1H, m), 2,97 – 2,84 (4H, m), 2,55 – 2,43 (2H, m), 2,43 – 2,32 (1H, m), 2,23 – 2,13 (1H, m), 1,35 (9H, s)

4-[5-(2,6-dichlorfenyl)oxazol-2-yl]-4-oxo-3(S)-{2-[2-oxo-5-(3-fenylpropionyl)-3(S)-(3-fenylpropionylamino)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]diazepin-1-yl]acetyl-amino}másečná kyselina (sloučenina 108c) se připraví ze sloučeniny 107c, podobným způsobem jako je popsáno

v případě sloučeniny 69a v příkladu 5, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky s výtěžkem 72 %.

<sup>1</sup>H-NMR (perdeuteromethanol), hodnoty  $\delta$ : 7,58 – 7,0 (18H, m), 5,62 – 5,53 (0,67H, m), 5,52 – 5,47 (0,33H, m), 4,68 (3H, m), 3,54 – 3,42 (1H, m), 3,1 – 2,92 (2H, m), 2,88 – 2,68 (5H, m), 2,63 – 2,45 (2H, m), 2,40 – 2,22 (2H, m)



(Ph = fenyl, Me = methyl, But = terc-butyl, Cbz = benzyloxykarbonyl, Boc = terc-butoxykarbonyl)

Sůl 3(S)-{2(R,S)-[4-benzyl-7-oxo-6(S)-(N-benzyloxykarbonylamino)-[1,4]diazepan-2-yl]-propionylamino}-4-oxomáselné kyseliny s kyselinou trifluoroctovou (sloučenina 114a)

Stupeň A. K roztoku 0,85 g (2,2 mmol) terc-butyl-2-N-benzyloxykarbonyl-3-N-benzyl-(S)-2,3-diaminopropionátu (sloučeniny 110), 0,65 g (2,7 mmol) methylesteru 3-(N-terc-butoxykarbonyl)amino-2-methyl-5-oxopentanové kyseliny (sloučeniny 109a), 0,1 ml (1,8 mmol) kyseliny octové, 0,36 g (2 mmol) octanu sodného a 1 g molekulárního síta ( $4 \times 10^{-10}$  m) ve 45 ml methanolu a přidá 0,33 g (5,3 mmol) natriumkyanborohydridu. Směs se míchá přes noc při teplotě 25 °C, poté se zfiltruje přes celit a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 1N hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát vždy 40 ml ethylacetátu. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za vzniku oleje. Chromatografickým zpracováním na

silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla se získá 0,92 g (výtěžek 68 %) sloučeniny 111a ve formě oleje.

5 Stupeň B. Výše uvedený materiál se rozpustí ve 3 ml dichlormethanu, roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 25% roztok kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (20 ml). Směs se poté nechá zahřát na teplotu 25 °C a míchá se, až se pomocí chromatografie na tenké vrstvě za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4:1 jako elučního činidla zjistí, že je reakce dokončená. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se vysuší ve vakuu, poté se rozpustí ve 40 ml dichlormethanu a přidá se 1 ml 10 (9 mmol) 4-methylmorpholinu, 0,2 g (1,5 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBT) a 0,61 g (3,2 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu (EDC). Výsledná směs se míchá před noc při teplotě 25 °C, poté se naředí dichlormethanem a promyje se vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří, čímž se získá olej. Chromatografickým zpracováním na silikagelu 15 za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 2 jako elučního činidla se získá 0,49 g (výtěžek 74 %) sloučeniny 112a ve formě viskózního oleje.

Stupeň C. Roztok 0,15g (0,32 mmol) methylesteru 2(R,S)-[4-benzyl-7-oxo-6(S)-(N-benzyl-20 oxykarbonylamino)-[1,4]diazepan-1-yl]propionové kyseliny (sloučeniny 112a) se rozpustí v methanolu, přidá se 0,32 ml 1M hydroxidu lithného, směs se míchá po dobu 5,5 hodiny při teplotě 25 °C a poté se odpaří do sucha. Zbytek se azeotropuje dvakrát vždy s 10 ml ethanolu, dvakrát vždy s 10 ml acetonitrilu a dvakrát vždy s 25 10 ml benzenem, a poté se vysuší ve vakuu. Výsledný zbytek se přemění na sloučeninu 114a podobným způsobem jako je popsán v příkladu 3 v případě sloučeniny K (stupně A, B a C) a vyčistí se vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) s obrácenými fázemi na C<sub>18</sub>-silikagelu za použití 0,1% kyseliny trifluoroctové ve vodě/0,1% kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu jako elučního činidla. Získá se 17 mg (výtěžek 10 %) požadované sloučeniny uvedené v názvu ve formě viskózního oleje.

30 <sup>1</sup>H-NMR (500 mHz, perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,15 (m, 3H), 2,30 – 2,70 (m, 6H), 2,72 – 2,95 (široký m, 6H), 3,30 – 3,80 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,95 (m, 1H), 6,95 – 7,10 (široký s, 5H) a 7,12 – 7,20 ppm (široký s, 5H)

35 Sůl 3(S)-{2-[4-benzyl-7-oxo-6(S)-(N-benzyl-oxykarbonylamino)-[1,4]diazepan-1-yl]acetyl-amino}-4-oxomáselné kyseliny s kyselinou trifluoroctovou (sloučenina 114b) se připraví ze sloučeniny 109b podobným způsobem jako je popsán v případě syntézy sloučeniny 114a, čímž se získá 85 mg viskózního oleje.

40 <sup>1</sup>H-NMR (500 Mhz, perdeuteromethanol), hodnoty δ: 1,20 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,18 (široký s, 6H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 3,60 – 3,95 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,00 (široký m, 2H), 7,20 (široký s, 5H) a 7,40 ppm (široký s, 5H)

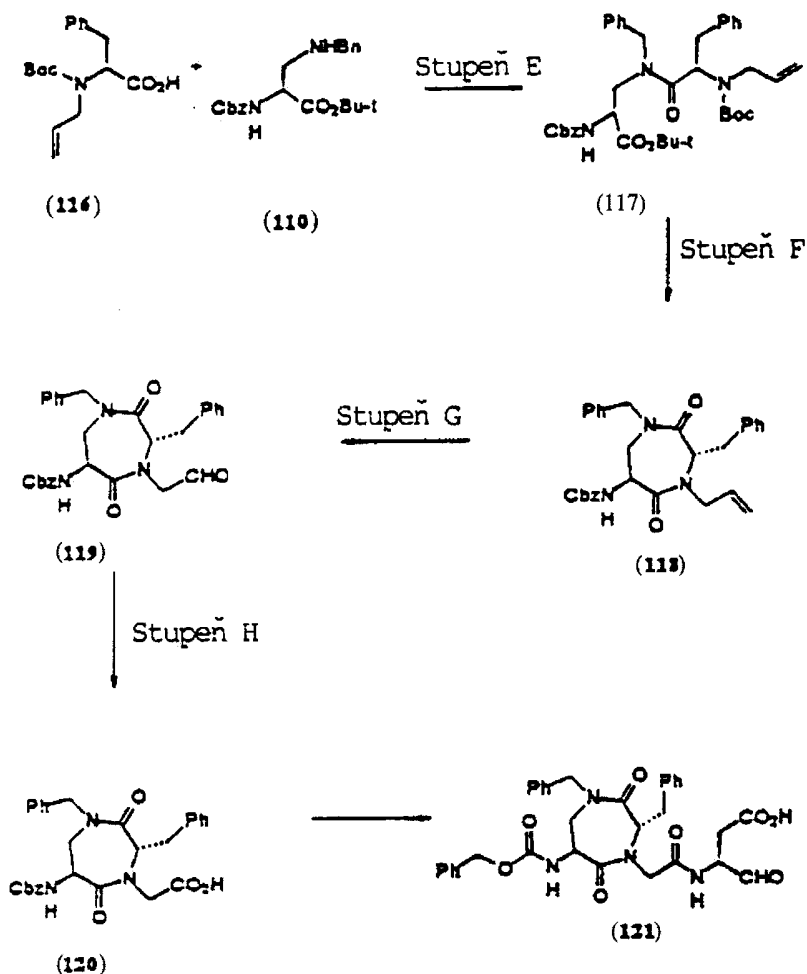
45 <sup>19</sup>F-NMR (470 MHz, perdeuteromethanol), hodnota δ: – 10,72 ppm (s, 3F)

4-oxo-3(S)-{2-(R,S)-[7-oxo-4-(3-fenylpropionyl)-6(S)-(3-fenylpropionylamino)-[1,4]diazepan-1-yl]propionylamino}máselná kyselina (sloučenina 115)

50 Stupeň D. Suspenze 0,22 g (0,49 mmol) methylesteru 2(R,S)-[4-benzyl-7-oxo-6(S)-(N-benzyl-oxykarbonylamino)-[1,4]diazepan-1-yl]propionové kyseliny (sloučeniny 112b) a 20% hydroxidu palladnatého na uhlí (50 mg) v ethanolu se míchá v hydroxidu palladnatého na uhlí (50 mg) v ethanolu se míchá v atmosféře vodíku po dobu 7 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu, poté se přidá 1 ml triethylaminu a 170 mg (1 mmol) dihydro-

cinnamoylchloridu. Výsledná směs se míchá přes noc, poté se naředí ethylacetátem a promyje se 1N hydroxidem sodným. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za vzniku oleje. Chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla se získá 0,175 g (výťažek 75 %) sloučeniny 113 ve formě oleje.

Stupeň C. 0,15 g (0,32 mmol) sloučeniny 113 se rozpustí v methanolu, přidá se 0,32 ml 1M hydroxidu lithného, směs se míchá při teplotě 40 °C přes noc a odpaří se do sucha. Zbytek se azeotropuje dvakrát vždy s 10 ml ethanolu, dvakrát vždy s 10 ml acetonitrilu a dvakrát vždy s 10 ml benzenu a poté se vysuší ve vakuu. Výsledný zbytek se přemění na sloučeninu 115 podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 3 v případě sloučeniny K (stupně A, B a C).



(Ph = fenyl, Bu-t = terc-butyl, Cbz = benzyloxykarbonyl, Boc = terc-butoxykarbonyl)

3-{2-[2,4-dibenzyl-3,7-dioxo-6-(N-benzyloxykarbonylamino)-[1,4]diazepan-1-yl]acetyl-amino}-4-oxomáselná kyselina (sloučenina 121)

Stupeň E. Roztok 1,77 g (4,6 mmol) terc-butyl-2-N-benzyloxykarbonyl-3-N-benzyl-(S)-2,3-diaminopropionátu (sloučeniny 110), 1,04 g (4,8 mmol) N-allyl-N-terc-butoxykarbonyl-(S)-fenylalaninu (sloučeniny 116), 0,74 g (5,5 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a 1,33 g (6,9 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridu (EDC) v 50 ml dichlormethanu se míchá při teplotě 25 °C po dobu 16 hodin, poté se naředí 100 ml dichlormethanu a promyje se vodou.

Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za vzniku oleje. Chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 85 : 15 se získá 1,34 g (výtěžek 43 %) sloučeniny 117 ve formě bezbarvého viskózního oleje.

5

Stupeň F: 1,34 g sloučeniny 117 se rozpustí ve 3 ml dichlormethanu a přidá se 50% roztok kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (20 ml). Po uplynutí 1,5 hodiny se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku, zbytek se vysuší ve vakuu, poté se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a přidá se 0,2 ml (2 mmol) 4-methylmorpholinu, 0,27 g (2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a 0,8 g (4 mmol) 1-(3-dimethylbenzotriazol-2-yl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu (EDC). Směs se míchá přes noc při teplotě 25 °C, poté se naředí dichlormethanem a promyje se vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za vzniku oleje. Chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 se získá 0,8 g (výtěžek 80 %) sloučeniny 118 ve formě viskózního oleje.

15

Stupeň G. 0,8 g sloučeniny 118 se rozpustí ve 40 ml methanolu, roztok se ochladí na teplotu –78 °C a sytí se ozónem až je barva roztoku modrá. Nadbytek ozónu se odstraní profoukáním argonem, poté se přidá 5 ml dimethylsulfidu, směs se nechá zahřát na teplotu 25 °C a míchá se po dobu 3 hodin. Odstraněním rozpouštědla a chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 se získá 0,74 g (výtěžek 74 %) sloučeniny 119 ve formě bílé pevné látky.

20

25

Stupeň H. 0,2 g (0,4 mmol) sloučeniny 119 se rozpustí ve 25 ml acetonu, roztok se ochladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá roztok Jonesova činidla, až dojde k trvalému oranžovému zabarvení. Poté se ke směsi přidá 5 ml 2-propanolu a výsledný roztok se zfiltruje přes celit a promyje se acetonem. Odstraněním rozpouštědla se získá zelenobílá pevná látka, která se vysuší ve vakuu, čímž se získá sloučenina 120. Výsledný zbytek se přemění na sloučeninu 121 podobným způsobem jako je popsáno v případě sloučeniny K (stupně A, B a C). Chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 95 : 4,5 : 0,5 jako elučního činidla se získá 85 mg (výtěžek 53 %) krémově zbarvené pevné látky, která se identifikuje na základě následujících spektrálních údajů jako 3-{21-[2,4-dibenzyl-3,7-dioxo-6-(6-benzyloxykarbonylamino)-[1,4]diazepan-1-yl]acetyl-amino}-4-oxomáselná kyselina (sloučenina 121).

30

35

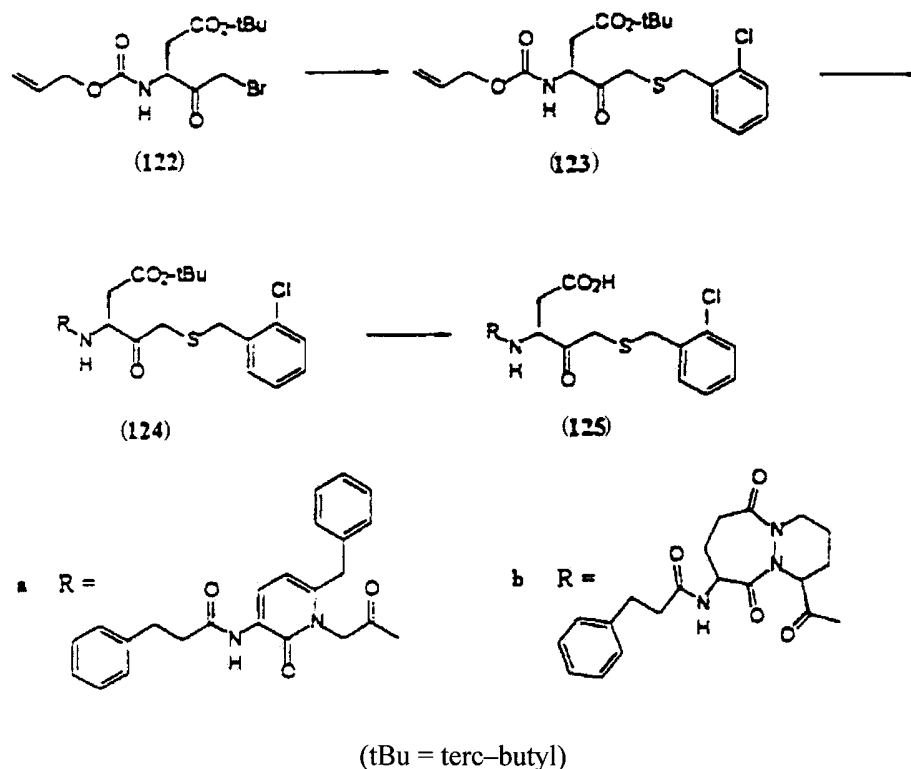
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, perdeuteromethanol), hodnoty δ: 2,38 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,21 (široký s, 2H), 3,32 – 3,39 (široký m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,21 (široký m, 1H), 4,31 (široký s, 1H), 4,45 (široký m, J = 11 Hz, 1H), 4,95 (široký s, 4H), 7,20 (široký s, 5H) a 7,33 – 7,45 ppm (m, 5H)

40

<sup>19</sup>F-NMR (470 MHz, perdeuteromethanol), hodnota δ: – 10,62 ppm (s, 3F)

45





- 5 Terc-butyl-(3S)-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxopentanoát (sloučenina 123)

K míchanému roztoku 749 mg (2,14 mmol) (3S)-terc-butyl-N-(allyloxykarbonyl)-3-amino-5-brom-4-oxopentanoátu (sloučenina 122; WO 93 16710) ve 20 ml dimethylformamidu se přidá  
 10 273 mg (4,70 mmol) fluoridu draselného a poté 373 mg (2,35 mmol) 2-chlorfenylmethylthio. Směs se míchá po dobu 3,5 hodiny, poté se přilije 50 ml vody a směs se extrahuje dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Smíchané organické extrakty se promyjí čtyřikrát vždy 50 ml vody a poté 50 ml roztoku chloridu sodného. Vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí, čímž se získá olej, který se vyčistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití 10 až 35% ethylacetátu v hexanu  
 15 jako elučního činidla, čímž se získá 832 mg (91 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 45 až 46 °C.

$[\alpha]_D^{20} -19,0^\circ$  (c = 1,0, dichlormethan)

20 Infračervené spektrum (film): 3340, 2980, 2935, 1725, 1712, 1511, 1503, 1471, 1446, 1421, 1393, 1368, 1281, 1244, 1157, 1052, 1040, 995, 764, 739

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,36 (2H, m), 7,21 (2H, m), 5,91 (2H, m), 5,27 (2H, m), 4,76 (1H, m), 4,59 (2H, d), 3,78 (2H, s), 3,36 (2H, m), 2,91 (1H, dd), 2,74 (1H, dd), 1,43 (9H, s)  
 25

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\text{S}$ :

vypočteno: 56,13 % C, 6,12 % H, 3,27 % N, 7,49 % S;

nalezeno: 56,08 % C, 6,11 % H, 3,26 % N, 7,54 % S.

30

Hmotová spektrometrie (CI): 430/28 ( $\text{M}^+ + 1$ , 3 %), 374/2 (100)

Terc-butyl-(3S)-3-(2-(6-benzyl-1,2-dibenzo-2-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-1-pyridyl)acetyl-amino-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxopentanoát (sloučenina 124a)

300 mg (0,76 mmol) 6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)pyridylactové kyseliny (sloučeniny 52b) v 7 ml tetrahydrofuranu se míchá s 205 mg (1,52 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochloridem. Po uplynutí 3 minut se přidá 12 kapek vody, směs se míchá po dobu 10 minut a poté se přidá 325 mg (0,76 mmol) terc-butyl-(3S)-N-(allloxykarbonyl)-3-amino-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxopentanoátu (sloučeniny 123), 20 mg bis(trifenylfosfin)palladium (II) chloridu a 0,6 ml (2,28 mmol) tributylcínhydridu. Směs se míchá po dobu 5 hodin při teplotě místnosti, vylije se do ethylacetátu, promyje se vodnou 1M kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát), vodným hydrogenuhlíčitanem sodným, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí. Zbytek se trituruje s pentanem a supernatant se odstraní. Chromatografickým zpracováním na silikagelu za použití 50% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá 439 mg (81 %) bezbarvé pěny.

$[\alpha]_D^{21} -18,3^\circ$  (c = 0,5, dichlormethan)

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3356, 3311, 1722, 1689, 1646, 1599, 1567, 1513, 1367, 1154

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$  8,39 (1H, d), 8,23 (1H, s), 7,24 (14H, m), 6,16 (1H, d), 4,95 (1H, m), 4,63 (2H, m), 4,012 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,27 (2H, s), 2,85 (6H, m), 1,40 (9H, s).

Analýza pro  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$ :

vypočteno: 65,39 %C, 5,91 % H, 5,87 % N;

nalezeno: 65,51 % C, 5,99 % H, 5,77 % N.

Terc-butyl-[3S(1S,9S)]-3-(6,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahydro)-9-(3-fenylpropionyl-amino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxamido-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxopentanoát (sloučenina 124b) se připraví podobným způsobem jako sloučenina 124a z thioetheru 123 a 3S(1S,9S)-3-(6,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahydro)-9-(3-fenylpropionyl-amino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxylové kyseliny (sloučeniny 45a), čímž se získá 452 mg (50 %) bezbarvé pěnovité látky o teplotě tání 55 až 57 °C.

$[\alpha]_D^{22} -94,0^\circ$  (c = 0,12, dichlormethan)

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3288, 2934, 1741, 1722, 1686, 1666, 1644, 1523, 1433, 1260, 1225, 1146, 757

$^1\text{H-NMR}$  (deuteriochloroform), hodnoty  $\delta$ : 7,35 (3H, m), 7,20 (7H, m), 6,46 (1H, d), 5,21 (1H, m), 4,97 (2H, m), 4,56 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,25 (3H, m), 2,93 (5H, m), 2,71 (1H, dd), 2,55 (2H, m), 2,30 (1H, m), 1,92 (3H, m), 1,66 (2H, m), 1,42 (9H, s)

Analýza pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 59,73 % C, 6,23 % H, 5,04 % Cl, 7,96 % N, 4,56 % S;

nalezeno: 59,73 % C, 6,19 % H, 5,10 % Cl, 7,79 % N, 4,58 % S.

Hmotová spektrometrie (-FAB): 697 (M-1, 100)

(3S)-3-(2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionylamino)-1-pyridyl)acetyl-amino-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxopentanoá kyselina (sloučenina 125a)

K 400 mg (0,56 mmol) terc-butyl-3-(2-(6-benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-(3-fenylpropionyl-amino)-1-pyridyl)acetyl-amino-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxopentanoátu (sloučeniny 124a)

ve 3 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidají 3 ml kyseliny trifluoroctové a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny. Roztok se zahustí, poté se znovu rozpustí v dichlormethanu a znovu zahustí. Tento postup se opakuje třikrát. Zbytek se míchá v etheru po dobu 1 hodiny a zfiltruje, čímž se získá 364 mg (99 %) bezbarvé pevné látky o teplotě tání 165 až 167 °C.

$[\alpha]_D^{22} -27,7^\circ$  (c = 0,2, dichlormethan)

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3280, 1712, 1682, 1657, 1645, 1593, 1562, 1527, 1497, 1416, 1203, 1182

$^1\text{H-NMR}$  (deuterochloroform), hodnoty  $\delta$ : 8,47 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,22 (14H, m), 6,24 (1H, d), 5,03 (1H, m), 4,65 (2H, m), 4,06 (2H, s), 3,6 (2H, m), 3,23 (2H, m), 2,88 (6H, m)

[3S(1S, 9S)]-3-(6,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahydro)-9-(3-fenylpropionylamino)-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboxamido-5-(2-chlorfenylmethylthio)-4-oxapentanová kyselina (sloučenina 125b) se připraví podobným způsobem jako sloučenina 125a z terc-butylesteru 124b, čímž se získá 362 mg (93 %) bezbarvého prášku o teplotě tání 76 až 80 °C.

$[\alpha]_D^{21} -134^\circ$  (c = 0,10, methanol)

Infračervené spektrum (bromid draselný): 3309, 2935, 1725, 1658, 1528, 1445, 1417, 1277, 1219, 1175

$^1\text{H-NMR}$  (perdeterodimethylsulfoxid), hodnoty  $\delta$ : 8,80 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,31 (9H, m), 5,09 (1H, m), 4,74 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,35 (1H, m), 3,76 (2H, m), 3,28 (3H, m), 2,80 (5H, m), 2,52 (4H, m), 2,16 (2H, m), 1,90 (3H, m)

Analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ :

vypočteno: 57,49 % C, 5,53 % H, 8,65 % N, 4,95 % S;

nalezeno: 57,35 % C, 5,43 % H, 8,45 % N, 4,88 % S.

Hmotová spektrometrie (-FAB): 641 (M-1, 100)

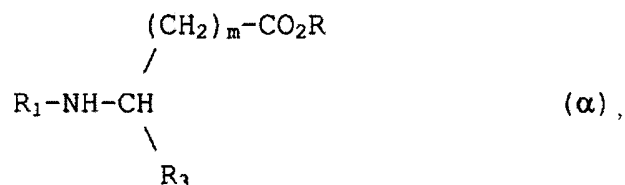
Údaje ve výše uvedených příkladech svědčí o tom, že sloučeniny podle vynálezu vykazují inhibiční účinnost na enzym konvertující interleukin-1 $\beta$ .

Pokud jsou sloučeniny podle vynálezu schopné inhibovat ICE in vitro a dále mohou být orálně podávány savcům, jsou zřejmě klinicky využitelné při léčení onemocnění zprostředkovaných IL-1. Uvedené testy předpovídají schopnost sloučenin inhibovat ICE in vivo.

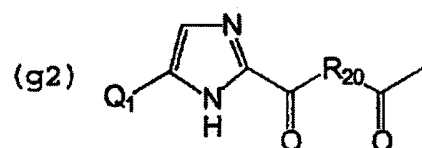
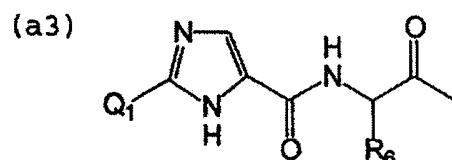
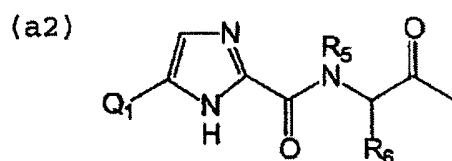
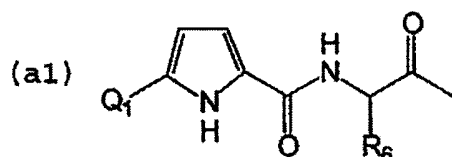
Ačkoli byla popsána řada provedení vynálezu, je zřejmé, že základní konstrukce lze měnit při vytvoření jiných provedení, která využívají produkty a způsoby podle vynálezu. Je tedy třeba vzít v úvahu, že rozsah vynálezu je definován připojenými patentovými nároky a nikoliv konkrétními provedeními, která byl uvedena jako příklady.

## PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. N-acylaminosloučenina obecného vzorce  $\alpha$ 

10 ve kterém

R<sub>1</sub> je vybrán ze souboru sestávajícího ze skupin následujících obecných vzorců a1–g2:

15

přičemž

m je 1;

20 R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

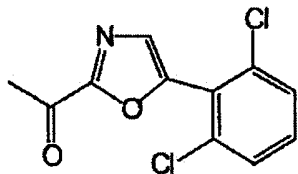
R<sub>20</sub> je skupina  popřípadě substituovaná fenyloxy skupinou nebo 1,3-dithiolanovou skupinou,

25

Q<sub>1</sub> je atom vodíku, přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou, kde fenylová skupina je popřípadě substituovaná sku-

pinou  $-\text{OH}$ ,  $-\text{Oalkyl}$  s přímou či rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $-\text{CF}_3$ ,

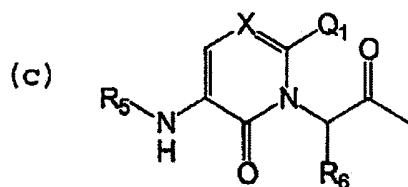
5  $R_3$  je  $-\text{C(O)H}$ ,  $-\text{C(=N-N(H)-C(O)-NH}_2\text{)H}$ ,  $-\text{C(O)CH}_2\text{OC(O)Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina nebo skupina



10  $R_5$  je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou a

$R_6$  je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo  $R_1$  je:

15



přičemž

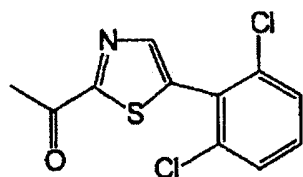
20 m je 1;

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

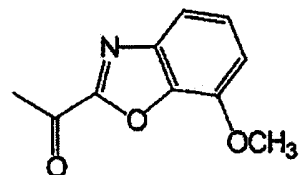
25 X je  $\text{CH}$ ,

$R_3$  je:

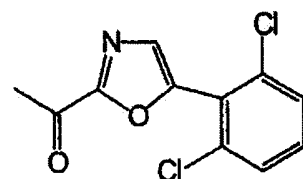
30  $-\text{C(O)H}$ ,  
 $-\text{C(O)CH}_2\text{OH}$ ,  
 $-\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{C(O)CH}_2\text{OC(O)Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,  
 $-\text{C(O)CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2-chlorfenylová skupina,  
 $-\text{C(O)CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2-chlorfenylová skupina,



,



nebo



,

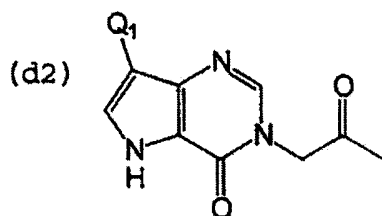
R<sub>5</sub> je -COR<sub>9</sub>, -CO-O-R<sub>9</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>9</sub> nebo N-acetyl-tyrosinylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,

5

R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

10 Q<sub>1</sub> je atom vodíku, fenylová skupina nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou;

nebo R<sub>1</sub> je:



15

,

příčemž

m je 1,

20

R je atom vodíku,

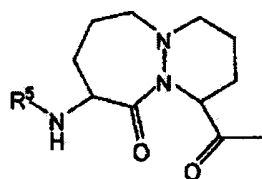
Q<sub>1</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

25

R<sub>3</sub> je -C(O)H;

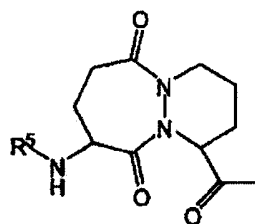
nebo R<sub>1</sub> je:

(e1)



, nebo

(e2)



přičemž

5 m je 1;

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

X je CH,

10

R<sub>5</sub> je:

–C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

4-pyridylakryloylová skupina,

15

–C(O)C(O)N(H)–Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 4-chlorfenylová skupina,

–C(O)C(O)–Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina nebo 2,6-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>–fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, nebo

20

–C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R<sub>10</sub> je atom vodíku, nebo

–SO<sub>2</sub>–R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

–SO<sub>2</sub>–Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina,

25

–SO<sub>2</sub>–N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>), kde R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> jsou každý přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

–COAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

4–R<sub>9</sub>C(O)–amino–3–chlorfenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30

1–isochinolinylová skupina,

2,6–dichlorfenylová skupina,

3–chlor–4–(R<sub>9</sub>C(O)N(H))fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35

2–chinolinylová skupina,

3–chinolinylová skupina,

4–chinolinylová skupina,

6–chinolinylová skupina,

8–chinolinylová skupina,

4-alkoxy-2-chinolinylová skupina, kde alkoxy skupinou je přímá nebo rozvětvená alkoxy skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2- $R_9$ C(O)-aminofenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

5 3-( $R_9$ )<sub>2</sub>N-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-( $R_9$ )<sub>2</sub>N-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

10 4- $R_9$ C(O)N(H)fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a kde alkylová skupina je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

3- $R_9$ C(O)N(H)fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

15 4- $R_9$ C(O)N( $R_9$ )fenylová skupina, kde každý  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9$ N(H)C(O)N(H)fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9$ OC(O)N(H)fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

20 3,4-( $R_9$ C(O)N(H))<sub>2</sub>fenylová skupina, kde každý  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9$ S(O)<sub>2</sub>-aminofenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

25 4- $R_9$ S(O)<sub>2</sub>-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-aminosulfonylfenylová skupina,

2- $R_9$ -fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30 2- $R_9$ -3-hydroxyfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

3,5-( $R_9$ )<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35 3- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a kde alkylová skupina je popřípadě substituovaná fenylovou skupinou,

40 2-chlorfenylová skupina,

3-chlorfenylová skupina,

4-chlorfenylová skupina,

3,4-dichlorfenylová skupina,

3,5-dichlorfenylová skupina,

45 3,5-dichlor-4-hydroxyfenylová skupina,

3,5-dichlor-4- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,



2- $R_9$ -3-chlorfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2- $R_9$ -5-chlorfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

5 3-chlor-4- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

3-chlor-4-hydroxyfenylová skupina,

3-chlor-4-aminofenylová skupina,

3,5-dichlor-4-aminofenylová skupina,

10 2-fluorfenylová skupina,

3-fluorfenylová skupina,

4-fluorfenylová skupina,

3,4-difluorfenylová skupina,

3-chlor-4-fluorfenylová skupina,

15 3-fluor-4- $R_9$ O-fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-hydroxyfenylová skupina,

4-(4-hydroxybenzoyloxy)fenylová skupina,

4-benzoyloxyfenylová skupina,

20 4-hydroxy-3-methyl-N-morfolinylfenylová skupina,

4-hydroxyalkylfenylová skupina, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4- $R_9$ C(O)fenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

25 4-benzoylaminofenylová skupina,

4-aminofenylová skupina,

4-fenoxyfenylová skupina,

cinnamoylová skupina,

1-naftylová skupina,

30 2-naftylová skupina,

4-bifenylová skupina,

1-hydroxy-2-naftylová skupina,

6-hydroxy-2-naftylová skupina,

2-amino-3-naftylová skupina,

35 4-( $R_{10}$ )<sub>2</sub>N-1-naftylová skupina, kde každý  $R_{10}$  je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2- $R_9$ -4,5-methylenedioxyfenylová skupina, kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

3,4-methylenedioxyfenylová skupina,

40 2-thienylová skupina,

3-thienylová skupina,

2-thienothienylová skupina,

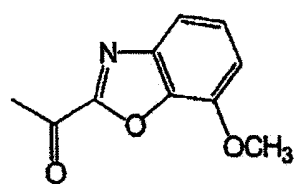
2-benzothienylová skupina,

2-benzofuranylová skupina,

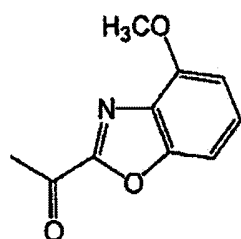
- 2-pyridylová skupina,  
 cyklopropylová skupina,  
 cyklohexylová skupina,  
 3,4,5-(R<sub>9</sub>O)<sub>3</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 1,3-dialkyl-5-pyrazol, kde každou z alkylových skupin je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 1,4-dialkyl-5-thiazol, kde každou z alkylových skupin je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 4-alkyl-2-trifluormethylfenyl-5-thiazol, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 5-alkyl-3-isoxazol, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 6-benzotriazolylová skupina,  
 2-indolylová skupina,  
 1-alkyl-2-indolylová skupina, kde alkylovou skupinou je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 2-imidazol,  
 6-benzimidazol, nebo  
 5-(1,2,3-thiadiazol), a

R<sub>3</sub> je:

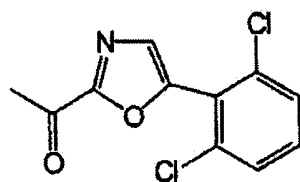
- C(O)H,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>OC(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:  
 2,6-dichlorfenylová skupina,  
 1-naftylová skupina,  
 4-(3-fenyl-5-methylisoxazolyl)ová skupina,  
 2-fenoxyfenylová skupina,  
 3-fenoxyfenylová skupina,  
 3-methyl-2-thienylová skupina, nebo  
 2,6-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>F,  
 -C(O)CH<sub>2</sub>Br,  
 -CN,  
 -C(=N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sub>1</sub>)H, kde n je 1 až 6 a Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina nebo 2,6-dichlorfenylová skupina,  
 -C(=N-O-R<sub>9</sub>)H, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 -C(=N-N(H)C(O)NH<sub>2</sub>)H,  
 -(C(O)CH<sub>2</sub>S(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>)<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,



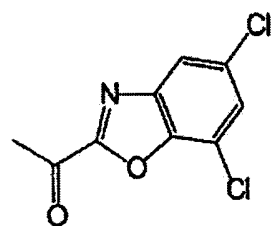
,



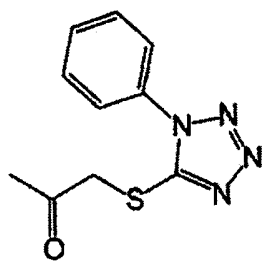
,



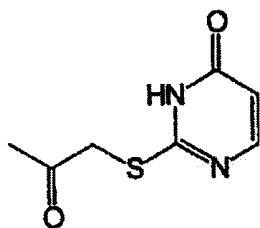
,



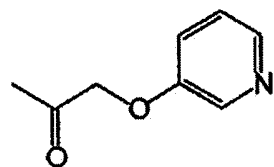
,



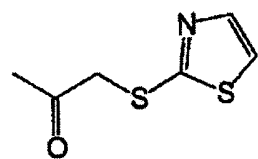
,



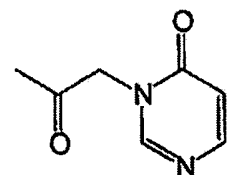
,



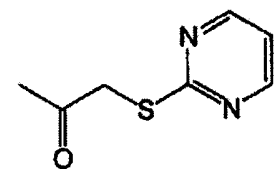
,



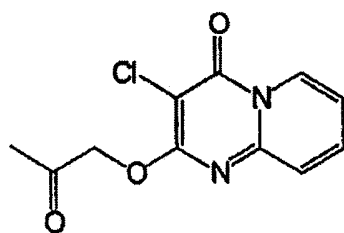
,



,



,



, nebo

kde

m je 1,

R je atom vodíku,

R<sub>5</sub> je:

–COR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku  
a substituovaná fenylovou skupinou, nebo

–COAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, a

R<sub>3</sub> je –C(O)H, nebo

m je 2,

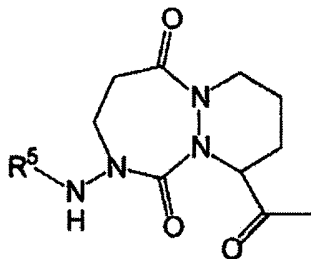
R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R<sub>5</sub> je –COAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, a

R<sub>3</sub> je –C(O)H nebo –C(=N–N(H)C(O)NH<sub>2</sub>)H;

nebo R<sub>1</sub> je:

(e6)



příčemž

m je 1,

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R<sub>3</sub> je –C(O)H, a

R<sub>5</sub> je:

–C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
uhlíku, kde alkylová skupina je popřípadě nenasycená a kde alkylová skupina je popřípadě  
substituovaná:

fenylovou skupinou,

4–chlorfenylovou skupinou,

3,4–methylenedioxyfenylovou skupinou,

3,4–dichlorfenylovou skupinou,

cyklohexylovou skupinou, a

2,4,6-(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>-fenylovou skupinou, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-SO<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-naftylová skupina,

5 -C(O)NHA<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, 2-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina nebo 3-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

2,3-methylenedioxyfenylová skupina,

10 4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2-benzothiénylová skupina,

15 4-hydroxyfenylová skupina,

2-indolylová skupina,

4-R<sub>9</sub>O-3,5-R<sub>9</sub>-fenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

20 4-R<sub>9</sub>O-3,5-dichlorfenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-C(O)C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

thiénylová skupina,

3-indolylová skupina,

25 3,4-methylenedioxyfenylová skupina,

4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

30 2,6-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

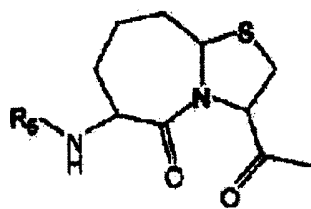
2,4,6-(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

35 3,4,5-(R<sub>9</sub>O)<sub>3</sub>-fenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo

-C(O)C(O)N(H)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 4-chlorfenylová skupina;

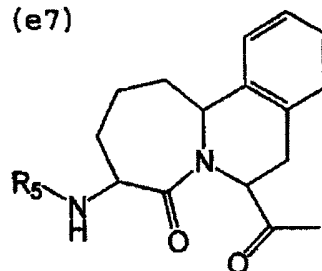
nebo R<sub>1</sub> je:

(e4)



, nebo

(e7)



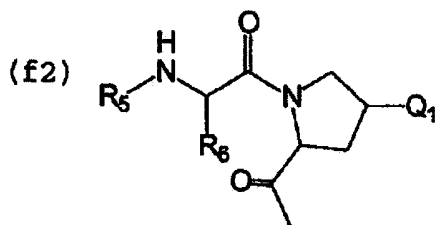
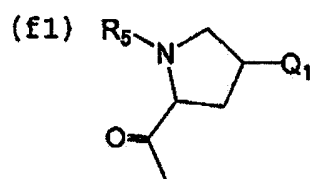
přičemž

5

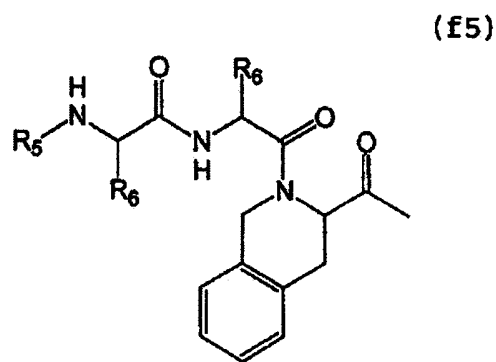
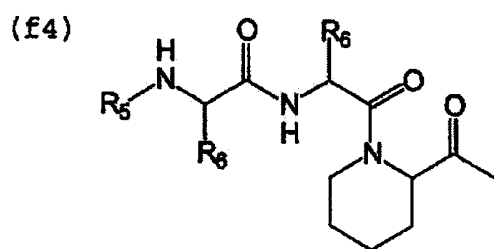
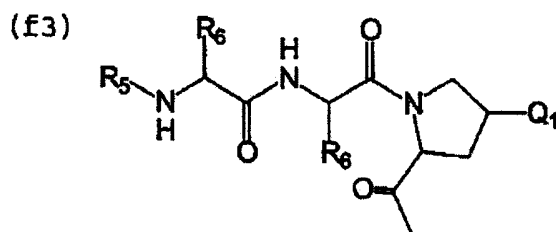
m je 1,

$R_5$  je  $-C(O)R_9$ , kde  $R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou, a

10

 $R_3$  je  $-C(O)H$ ;nebo  $R_1$  je:

15



přičemž

m je 1,

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R<sub>5</sub> je -COR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

každý R<sub>6</sub> je nezávisle přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná 4-hydroxyfenylovou skupinou,

Q<sub>1</sub> je -O-fenylová skupina nebo skupina -OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž alkylová skupina je substituovaná fenylovou skupinou, nebo je R<sub>9</sub> alkenylová nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

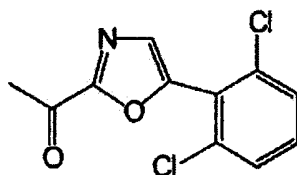
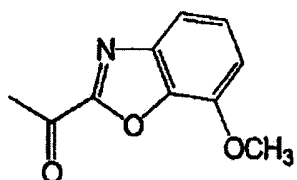
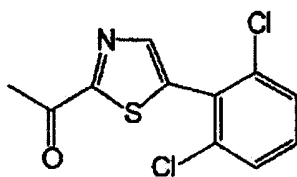
R<sub>3</sub> je:

-C(O)H,

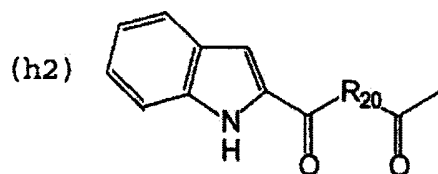
-C(=N-N(H)-C(O)-NH<sub>2</sub>)H,

-C(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-chlorfenylová skupina,





nebo

nebo  $R_1$  je:

5

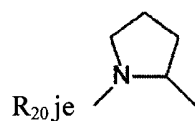
přičemž

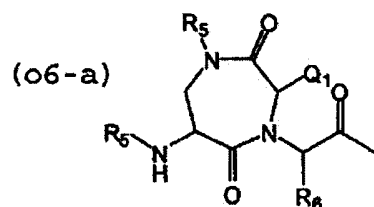
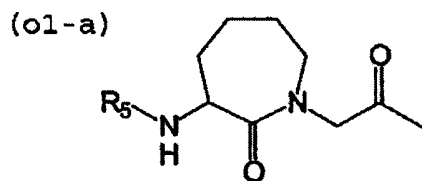
m je 1,

10

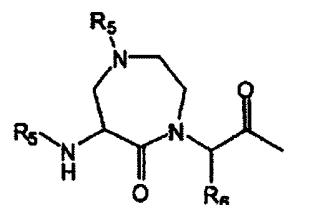
 $R$  je atom vodíku $R_3$  je  $-C(O)H$ , a

15

nebo  $R_1$  je:



nebo



přičemž

5 m je 1,

R je atom vodíku,

R<sub>3</sub> je -C(O)H,

10

Q<sub>1</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,

každý R<sub>5</sub> je nezávisle:

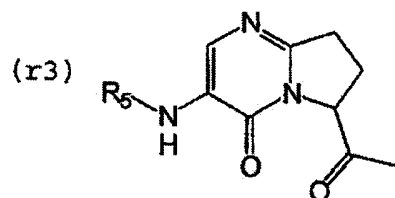
15

-C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou nebo 4-hydroxyfenylovou skupinou, nebo

-C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou, a

20

R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo R<sub>1</sub> je:

25

přičemž

m je 1,

30

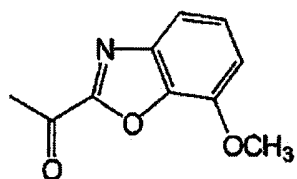
R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R<sub>3</sub> je:

-C(O)H,

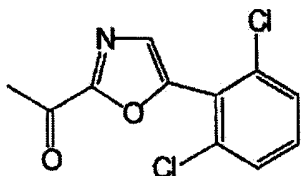
$-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2)\text{H}$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,



, nebo

5



a

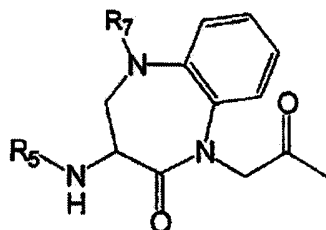
$\text{R}_5$  je:

$-\text{C}(\text{O})\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je fenylová skupina, nebo

10  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ , kde  $\text{R}_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou;

nebo  $\text{R}_1$  je:

(w1)



15

příčemž

m je 1,

20

R je atom vodíku nebo přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

$\text{R}_3$  je:

$-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,

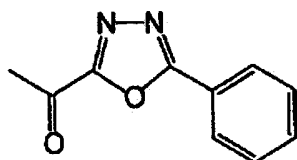
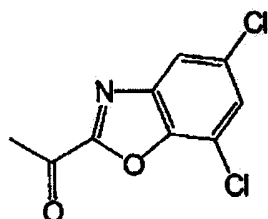
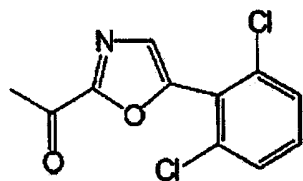
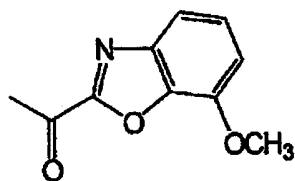
25

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Ar}_1$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,

$-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ar}_1)\text{H}$ , kde  $\text{Ar}_1$  je 2,6-dichlorfenylová skupina,



, nebo

R<sub>5</sub> je:

–C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, 3,4-dichlorfenylovou skupinou, 3,4-methyldioxyfenylovou skupinou, 2,4-dihydroxy-5-thiazolylovou skupinou, nebo 5-hydantoinylovou skupinou, přičemž alkylová skupina je popřípadě nenasycená,

–R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou nebo 2-naftylovou skupinou,

–C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, 6-hydroxy-2-naftylová skupina, 6-(6-hydroxy-2-naftoyloxy)-2-naftylová skupina, 2-chinolinylová skupina, 4-chinolinylová skupina, 8-chinolinylová skupina, 1-isochinolinylová skupina, 2-hydroxy-4-chinolinylová skupina, 4-hydroxy-6-chlor-8-R<sub>9</sub>-3-chinolinylová skupina, 4-R<sub>9</sub>O-2-chinolinylová skupina, 4-hydroxy-7-R<sub>9</sub>O-3-chinolinylová skupina, 3-thienylová skupina, 2,4-dialkyl-5-thiazolylová skupina, 2-alkyl-3-hydroxy-fenylová skupina, 4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)fenylová skupina, 3,4-methyldioxyfenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, 2-indolylová skupina, 5-benzimidazolylová skupina, 3,5-dichlor-4-aminofenylová skupina, 3-chlor-4-hydroxyfenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, 3-(R<sub>9</sub>O)-4-hydroxy-fenylová skupina, 4-hydroxyfenylová skupina, 4-(R<sub>9</sub>O)-fenylová skupina, 4-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>N-fenylová skupina, 3,5-dichlor-4-hydroxyfenylová skupina, 3,5-dichlor-4-R<sub>9</sub>O-fenylová skupina, 3-chlor-4-aminofenylová skupina, 3-chlor-4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)-fenylová skupina, 3,5-dichlor-4-R<sub>9</sub>C(O)N(H)-fenylová skupina, 2-chlor-3-hydroxy-4-pyridylová skupina, 3,5-dichlorpyridylová skupina, 6-benzothiazolylová skupina, 2-(1,8-naftyridin), 5-(4-chlorfenyl)-4-oxazolylová skupina, 4-cinnolinylová skupina, 3-fenyl-5-alkyl-4-isoxazolylová skupina, 3-chlor-4-alkylsulfonyl-2-thienylová skupina, 2-pyrazinylová skupina, 4-pyridinyl-N-oxid, 3-pyridinyl-N-oxid, 2-hydroxy-6-pyridinylová skupina, 2-R<sub>9</sub>C(O)N(H)-3-thienylová skupina, 2,3-dialkyl-7-indolylová skupina, 2-hydroxy-5-

5 pyridylová skupina, 2,6-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>-5-pyridylová skupina, 2-chlor-6-R<sub>9</sub>O-4-pyridylová skupina, 2-chinoxalinylová skupina, 2-(1,6-naftyridinylová skupina), 3-pyridylová skupina, 2,6-dichlorfenylová skupina, 6-benzotriazolylová skupina, nebo 4-(N-morfolinyalkyloxy)fenylová skupina, kde každý R<sub>9</sub> a každá alkylová skupina jsou přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a každá alkoxy skupina je přímá či rozvětvená alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-S(O)<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina,

-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinu,

10 -C(O)OAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 3-tetrahydrofuran,

-C(O)C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je:

fenylová skupina,

2,6-(R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

15 2-thienylová skupina,

3,4-methylenedioxyfenylová skupina,

3-indolylová skupina,

4-(R<sub>9</sub>O)fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

20 2-(R<sub>9</sub>O)fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

2,4,6-(R<sub>9</sub>)<sub>3</sub>-fenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

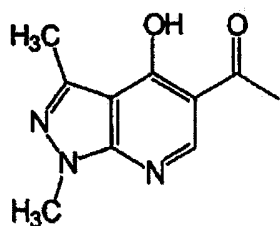
4-chlorfenylová skupina, nebo

25 2-furanylová skupina,

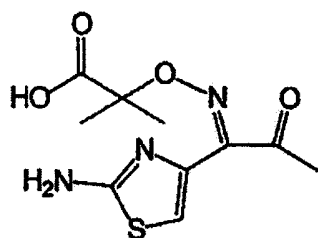
-C(O)C(O)N(H)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 4-chlorfenylová skupina,

-C(O)-C(H)(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)N(H)C(O)CH<sub>3</sub>,

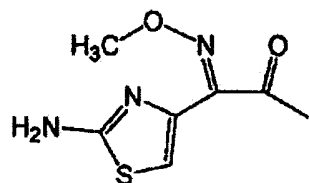
-C(O)-C(H)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)N(H)C(O)CH<sub>3</sub>,



nebo



a

R<sub>7</sub> je:

-H,

5 -R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,

-C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná:

fenylovou skupinou,

10 -OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

4-pyridylovou skupinou,

15 3-R<sub>9</sub>-fenylovou skupinou, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-OC(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-OH,

20 -N(H)C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

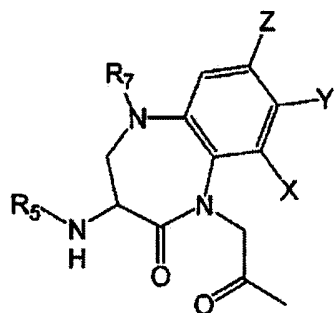
-N(H)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

-OAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina,

25 3-pyridylovou skupinou,

-SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

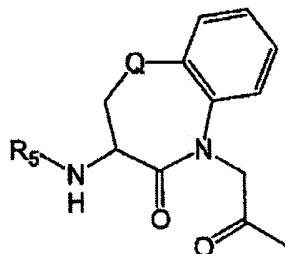
- N-morfolinylovou skupinou,  
 -CN,  
 2-amino-4-thiazolylovou skupinou,  
 5-tetrazolylovou skupinou,  
 2-alkyl-R<sub>9</sub>-4-thiazolylovou skupinou,  
 N-piperidinylovou skupinou,  
 N-pyrrolidinylovou skupinou,  
 N-thiamorfolinylovou skupinou,  
 4-R<sub>9</sub>-1-piperazinylovou skupinou,  
 4-hydroxy-N-piperidinylovou skupinou,  
 N-thiamorfolinyl-S,S-dioxidem,  
 -N(R<sub>9</sub>)-O(R<sub>9</sub>),  
 4-fenyl-1-piperazinylovou skupinou,  
 4-oxopiperidinylovou skupinou,  
 1-R<sub>9</sub>-2-merkaptimidazolylovou skupinou,  
 4-R<sub>9</sub>C(O)-1-piperazinylovou skupinou,  
 -S-fenylovou skupinou, nebo  
 dihydroxyskupinou,  
 -C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina nebo 2-R<sub>9</sub>-4-thiazolylová skupina, kde R<sub>9</sub> je  
 přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,  
 -C(O)C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6  
 atomů uhlíku,  
 -C(O)C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6  
 atomů uhlíku,  
 -C(O)OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku,  
 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů  
 uhlíku,  
 -C(O)N(H)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6  
 atomů uhlíku a substituovaná fenylovou skupinou,  
 -C(O)OAr<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je 2-tetrahydrofuranylová skupina,  
 -C(O)H, nebo  
 -Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> 5-tetrazolylová skupina;  
 nebo R<sub>1</sub> je:



příčemž

- m je 1,
- 5 R je atom vodíku,
- X je -H, -F nebo -R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- 10 Y je -H, -F, -N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, kde každý R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo -CF<sub>3</sub>,
- Z je -H, -R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, -F, -Cl, -OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, -SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, -OH nebo NH<sub>2</sub>,
- 15 R<sub>3</sub> je -C(O)H,
- 20 R<sub>5</sub> je -C(O)Ar<sub>1</sub>, kde Ar<sub>1</sub> je fenylová skupina, 3,5-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, 1-iso-chinolinylová skupina nebo 2-indolylová skupina, a
- R<sub>7</sub> je -C(O)R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaná skupinou -OR<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- 25

nebo R<sub>1</sub> je:



30

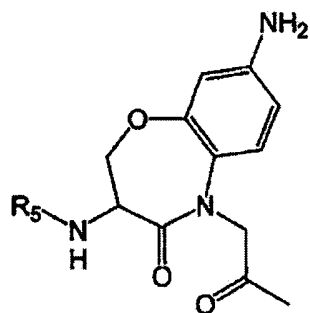
příčemž

- m je 1,
- 35 R je atom vodíku,
- R<sub>3</sub> je -C(O)H,
- Q je -O-, -S-, -C(O)-, nebo -S(O)<sub>2</sub>-, a
- 40 R<sub>5</sub> je 1-iso-chinolinylová skupina, 3-indolylová skupina, nebo 3,5-(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-4-hydroxyfenylová skupina, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo R<sub>1</sub> je:

45





přičemž

5 m je 1,

R je atom vodíku,

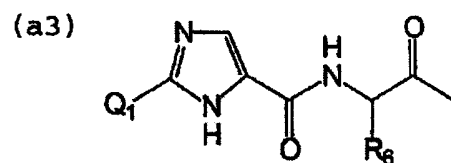
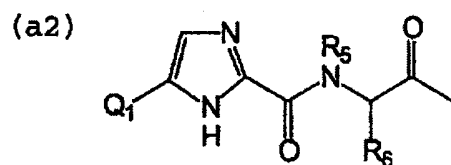
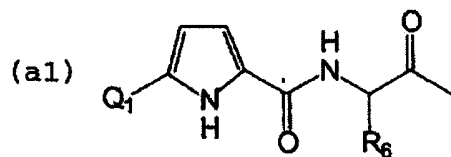
R<sub>3</sub> je -C(O)H, a

10

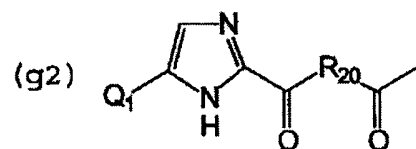
R<sub>5</sub> je 1-isochinolinylová skupina.

2. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém R<sub>1</sub> představuje skupinu obecného vzorce:

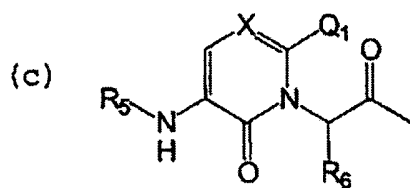
15



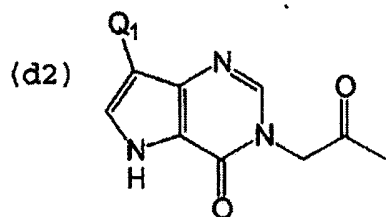
, nebo



20 3. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém R<sub>1</sub> představuje skupinu obecného vzorce c:

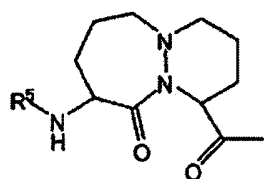


4. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce d2:

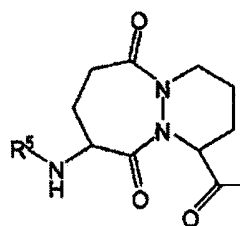


5. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce e1, e2:

(e1)



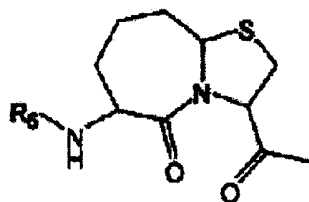
(e2)



nebo

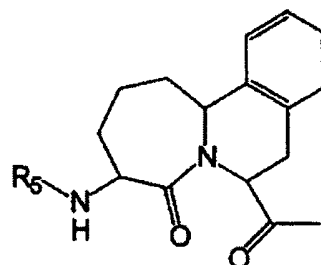
6. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce e4, e7:

(e4)



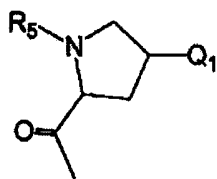
nebo

(e7)

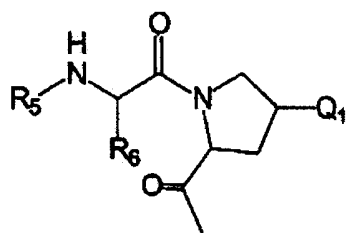


7. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce f1, f2 nebo f3:

(f1)

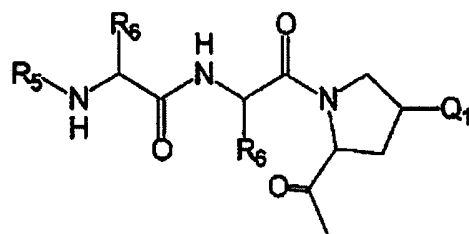


(f2)



, nebo

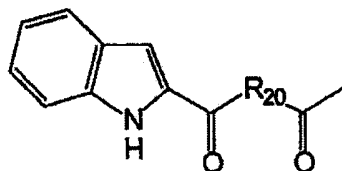
(f3)



8. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce h2:

5

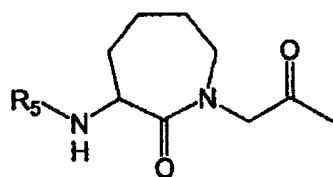
(h2)



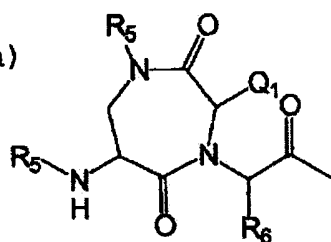
9. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce o1-a, o6-a nebo o6:

10

(o1-a)

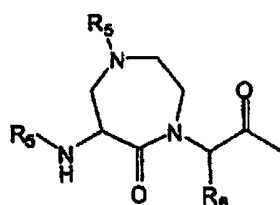


(o6-a)



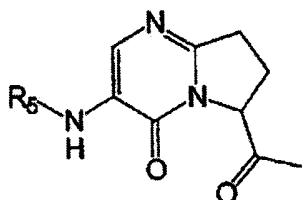
nebo

(o6)



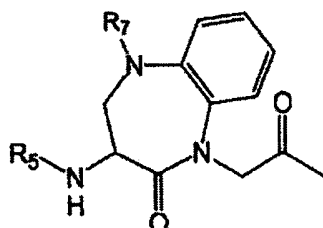
10. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce r3:

(r3)

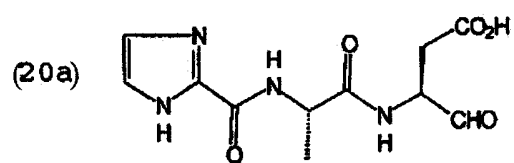
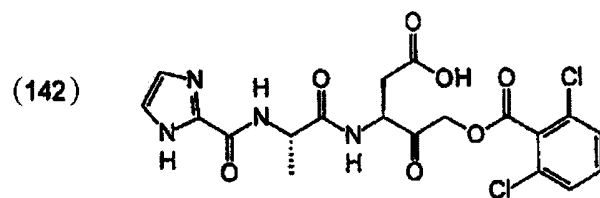
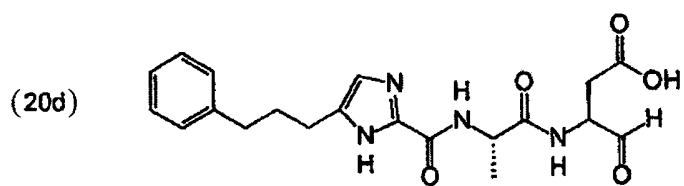


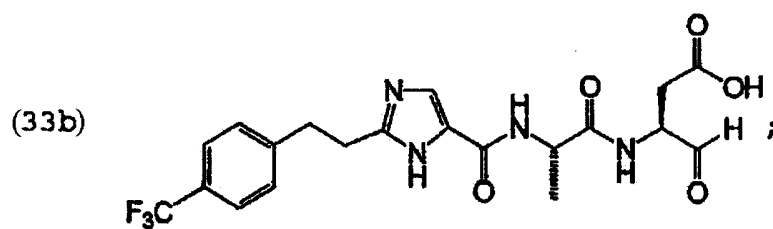
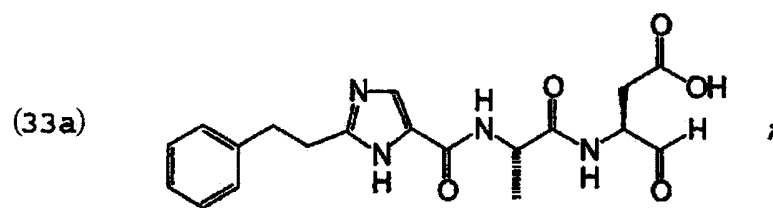
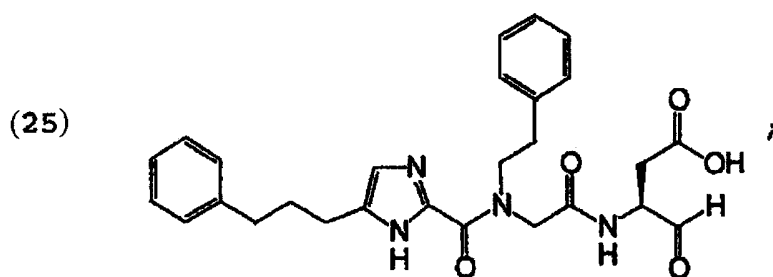
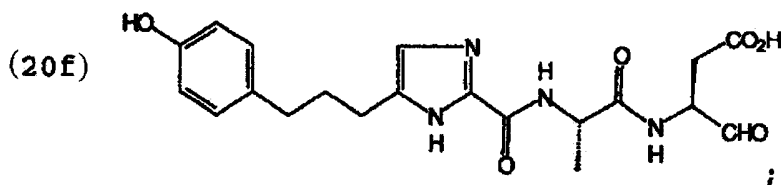
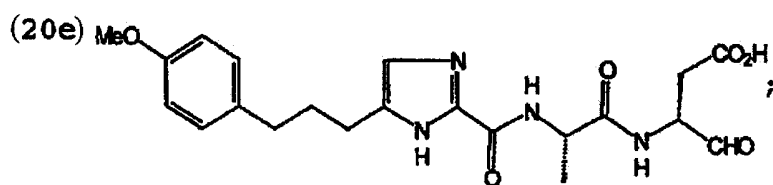
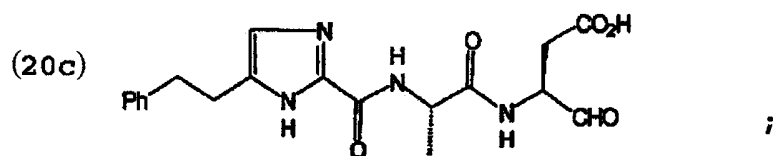
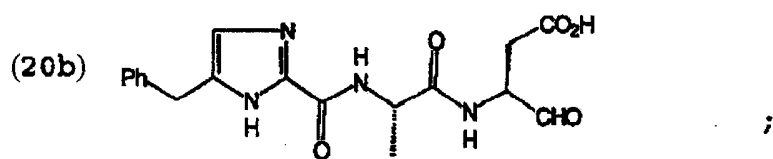
11. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, obecného vzorce  $\alpha$ , ve kterém  $R_1$  představuje skupinu obecného vzorce w1:

(w1)

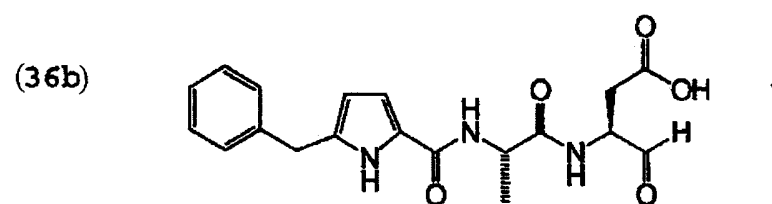
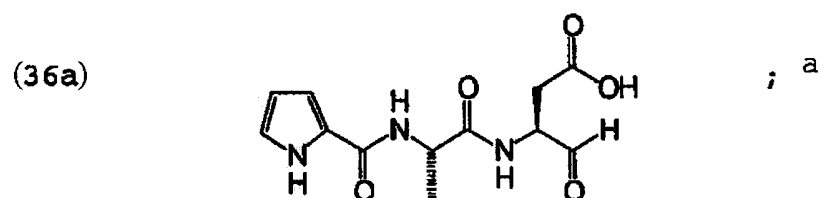
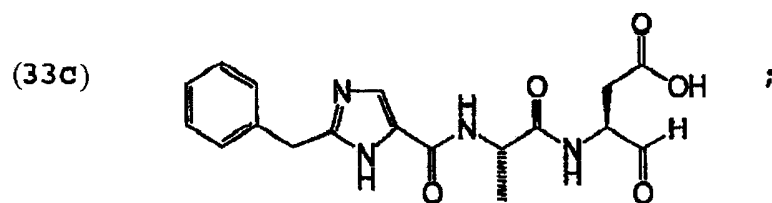


12. N-acylaminosloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:



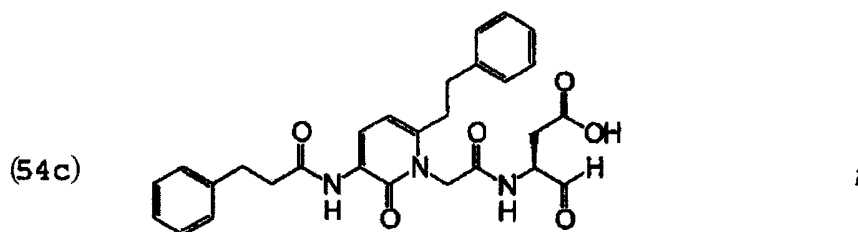
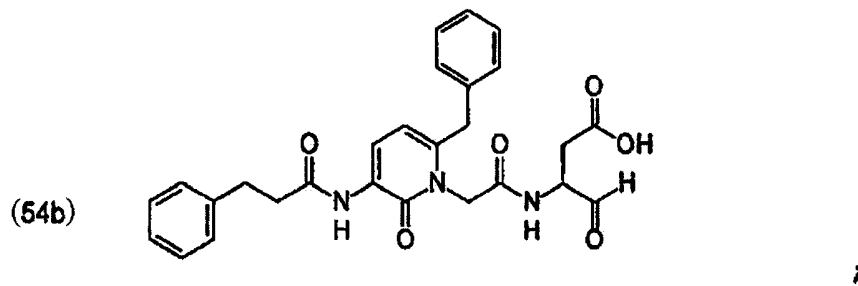
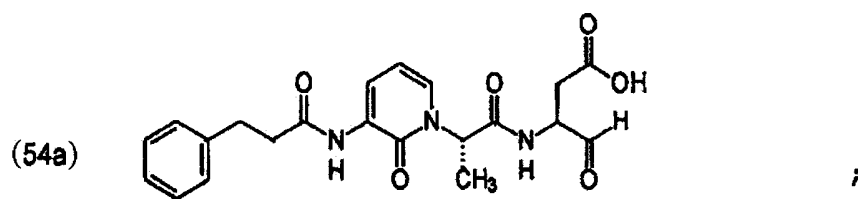


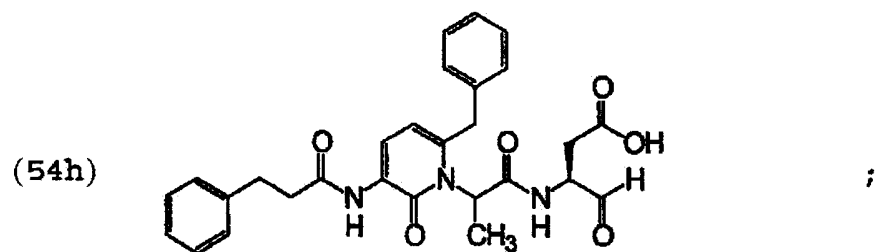
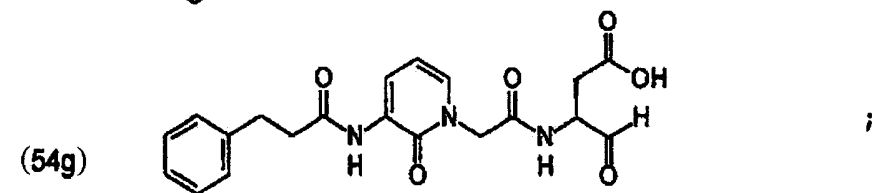
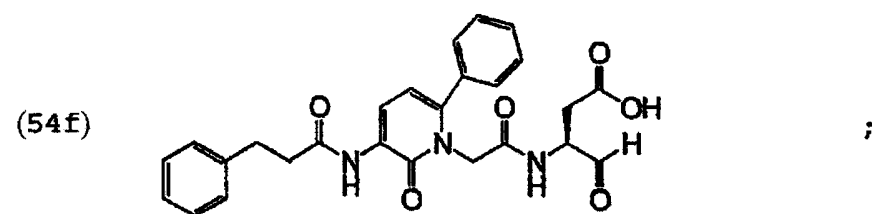
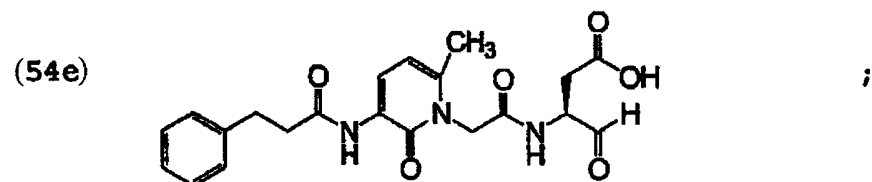
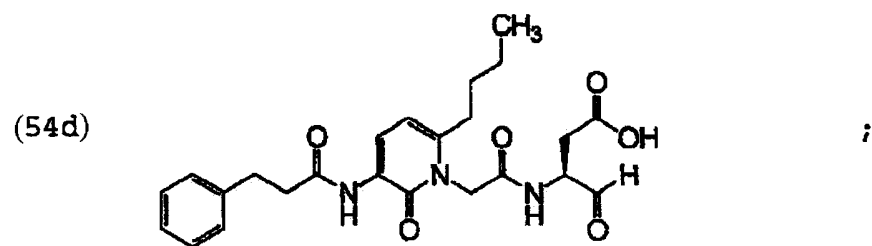
Me = methylová skupina, Ph = fenylová skupina,



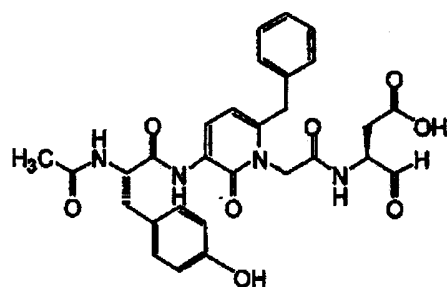
13. N-acylamino-slučenina podle nároku 3 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

5

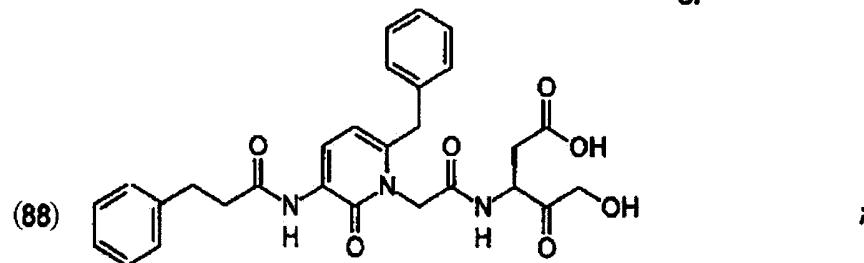
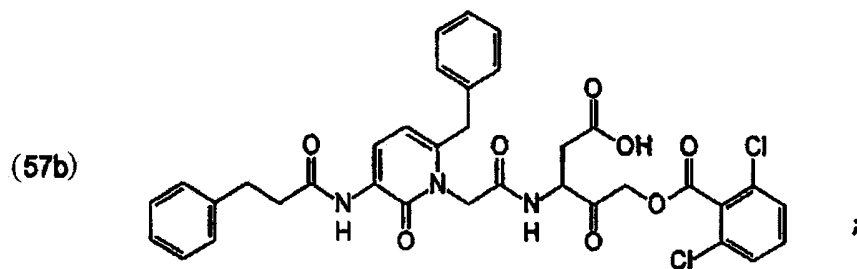
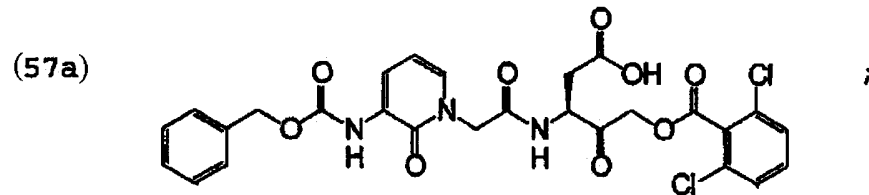
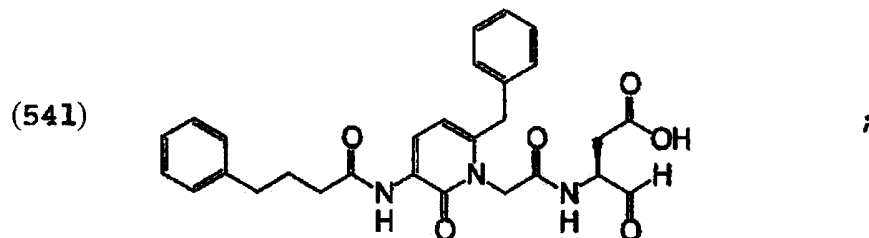
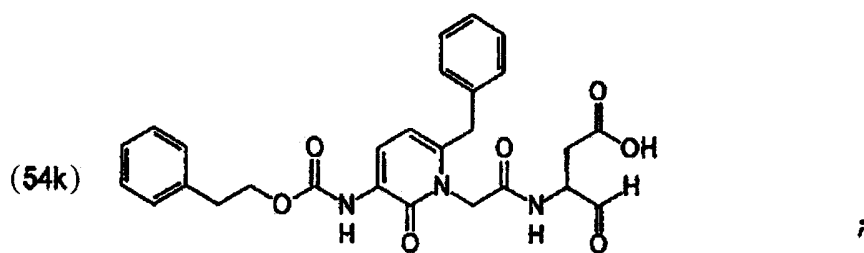
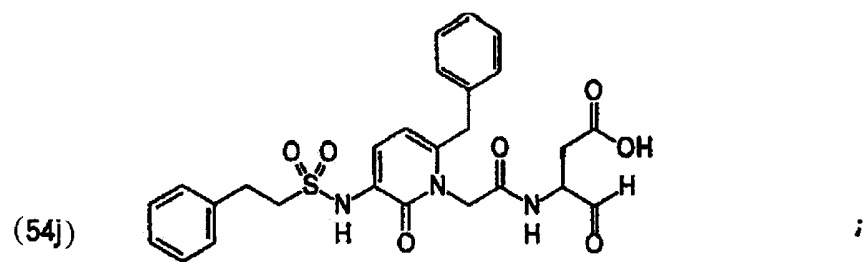


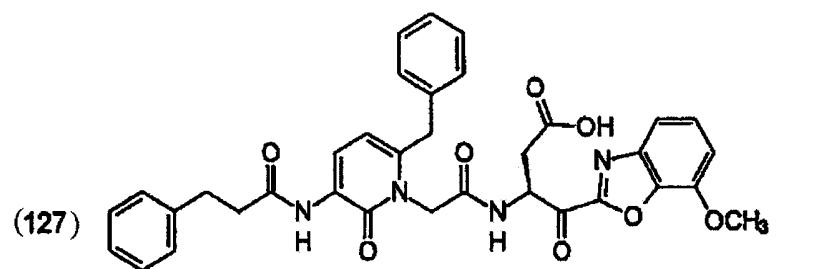
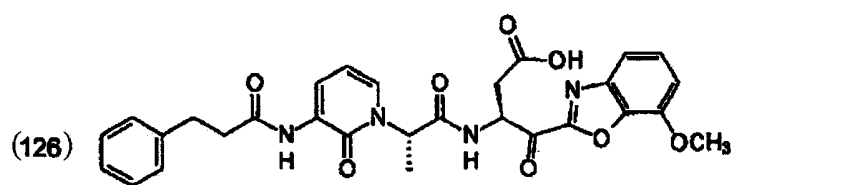
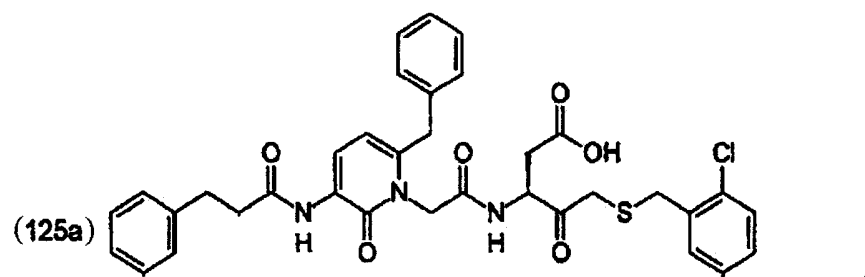
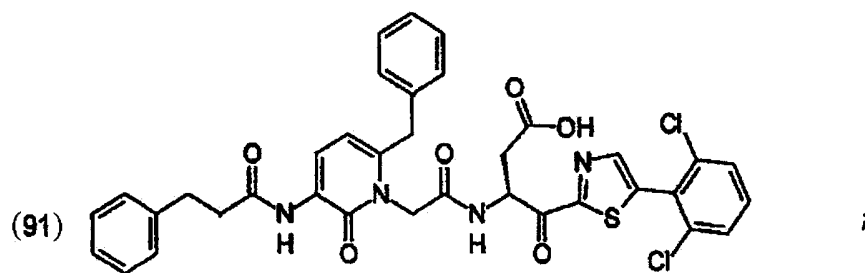
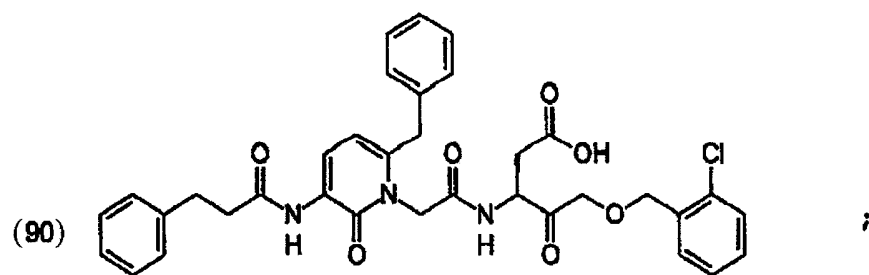


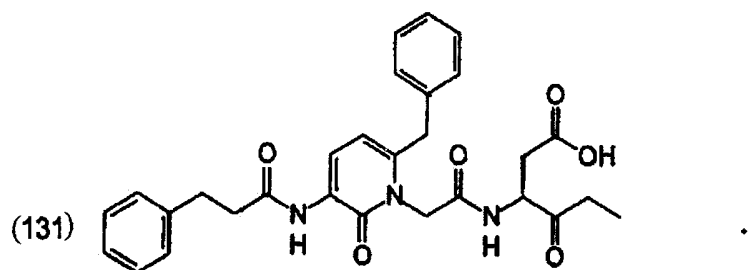
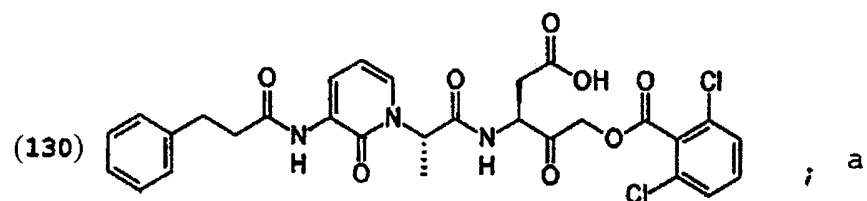
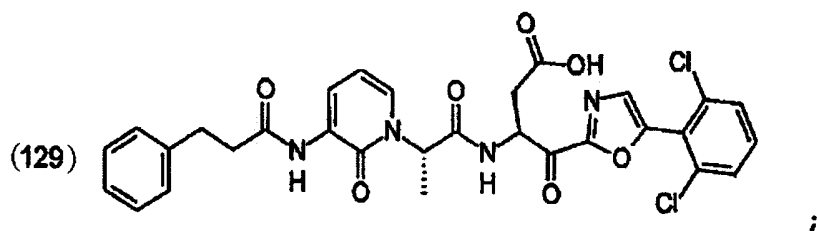
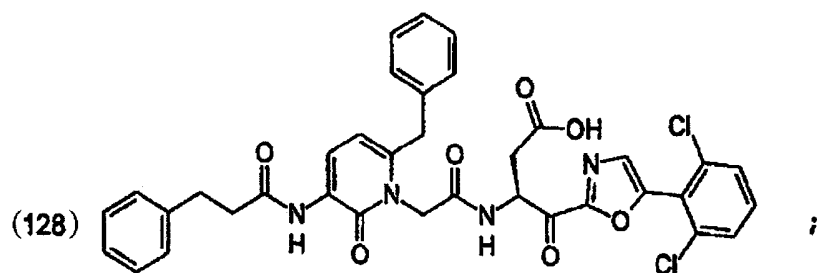
(54i)





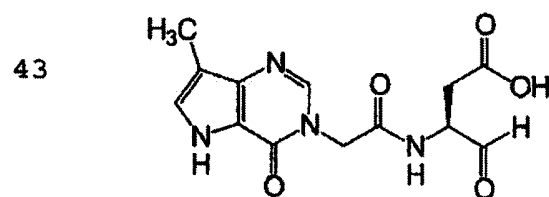




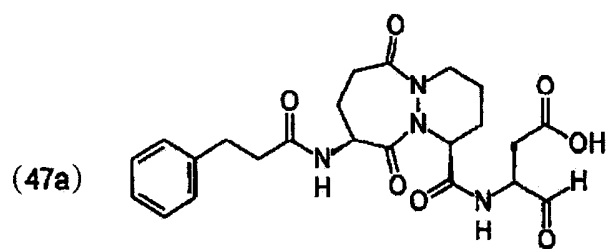


14. N-acylaminosloučenina podle nároku 4, kterou je sloučenina vzorce 43

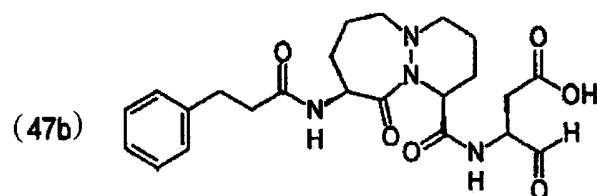
5



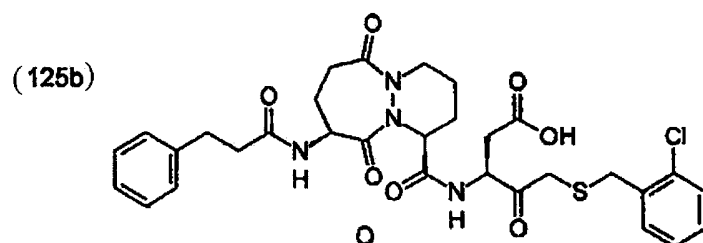
15. N-acylaminosloučenina podle nároku 5 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:



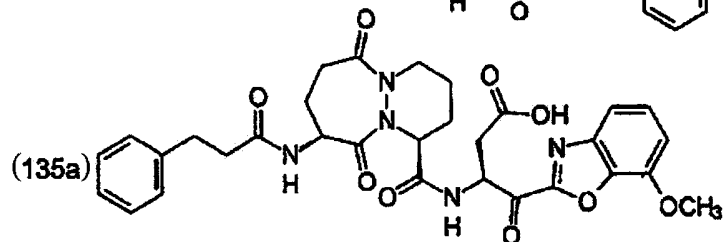
;



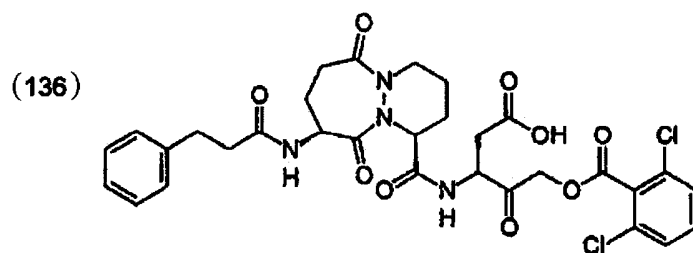
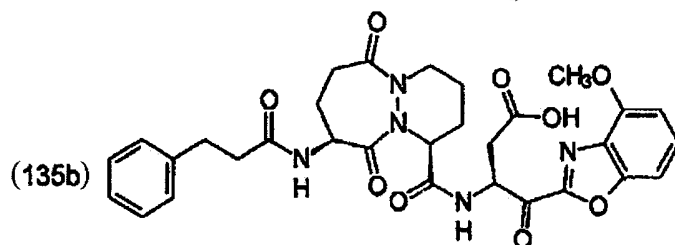
;



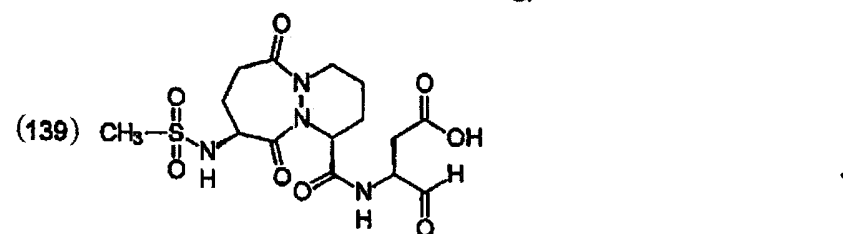
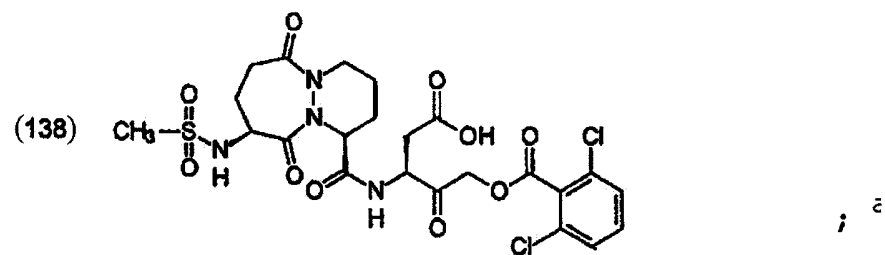
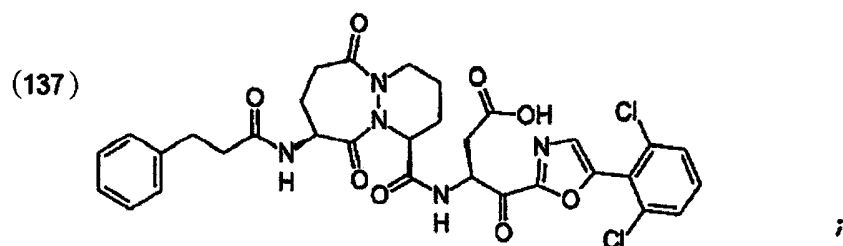
;



;

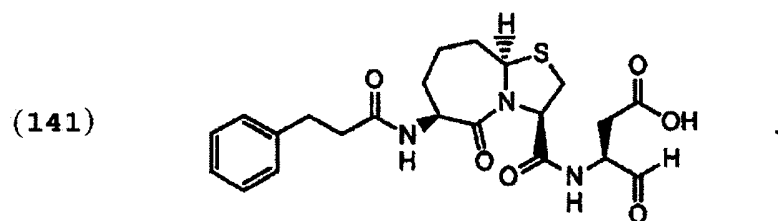
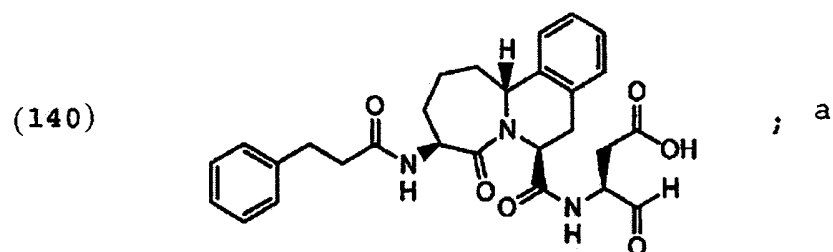


;

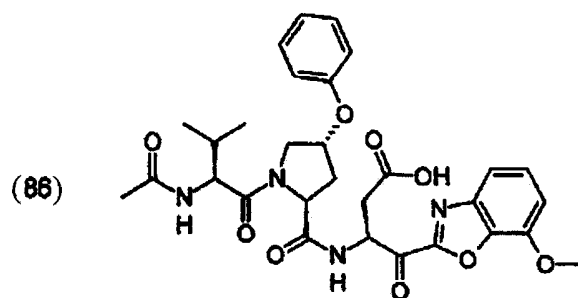


16. N-acylamino-slučenina podle nároku 6 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

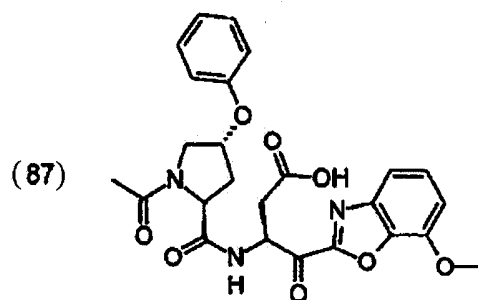
5



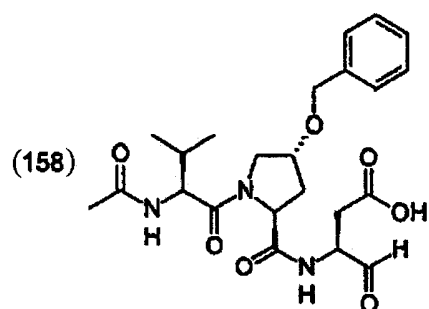
17. N-acylamino-slučenina podle nároku 7 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:



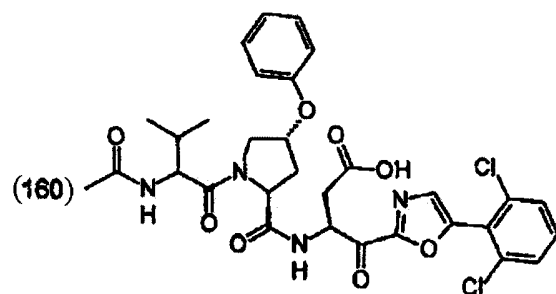
;



;

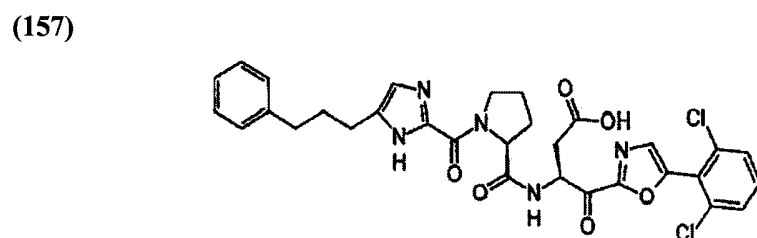
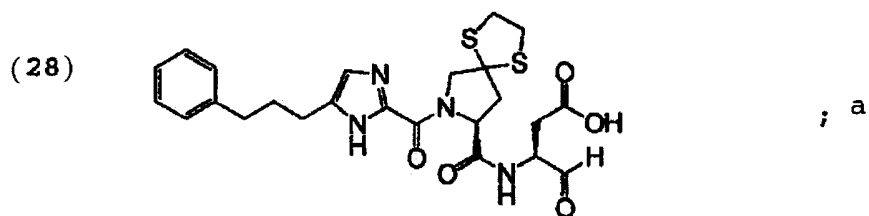
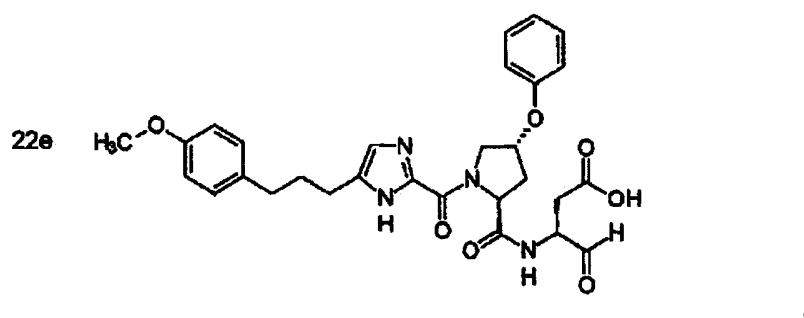
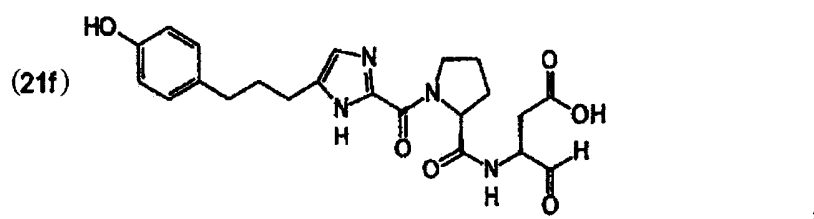
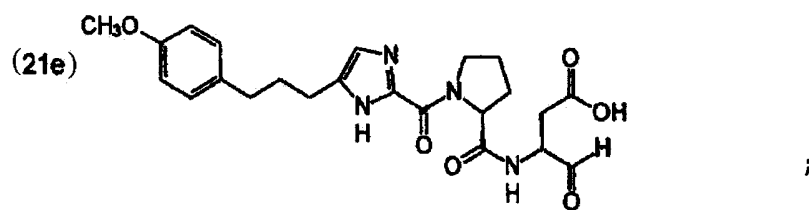
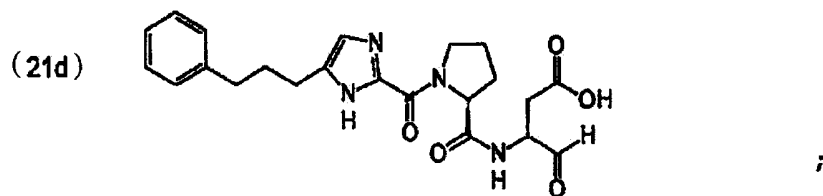
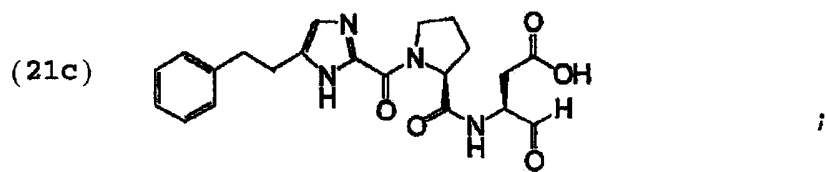


;

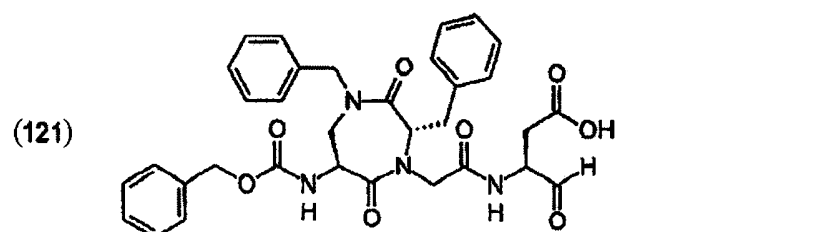
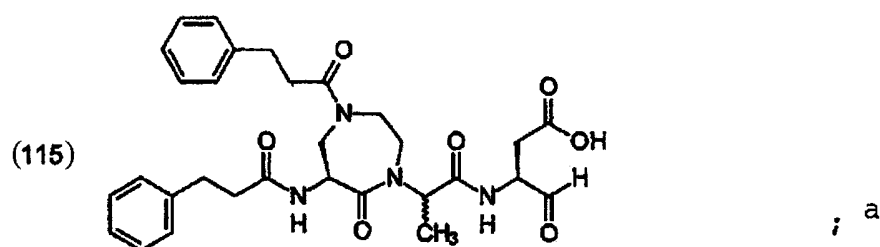
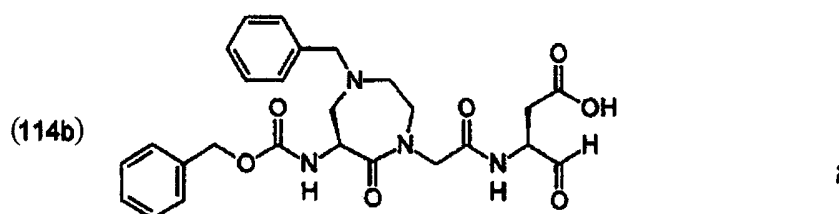
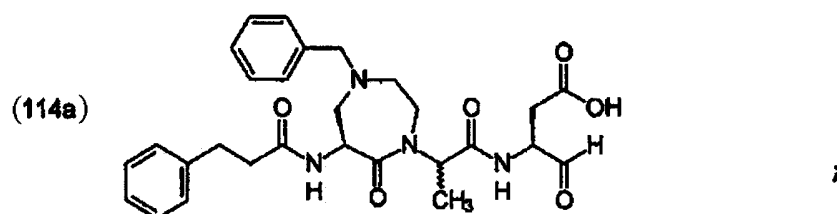
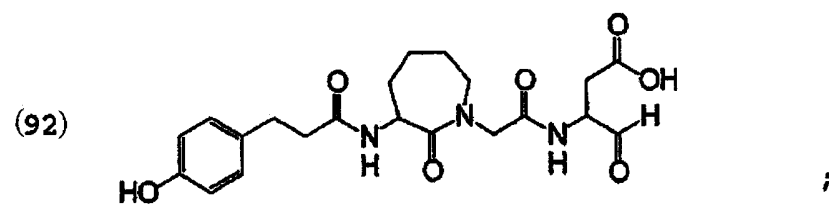


.

18. N-acylaminosloučenina podle nároku 2 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

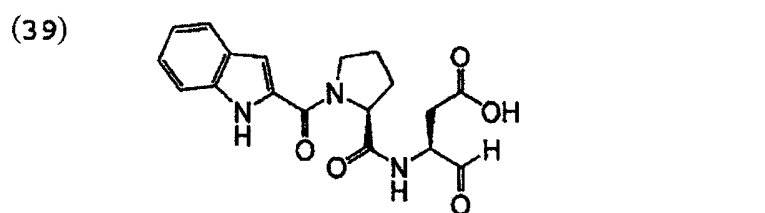


19. N-acylaminosloučenina podle nároku 9 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:



5

20. N-acylaminosloučenina podle nároku 8, kterou je sloučenina vzorce 39

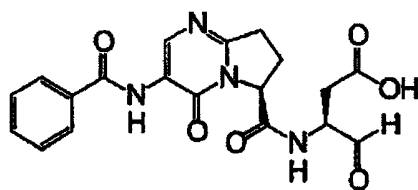


10

21. N-acylaminosloučenina podle nároku 10 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

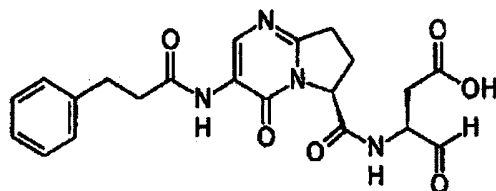


(7)



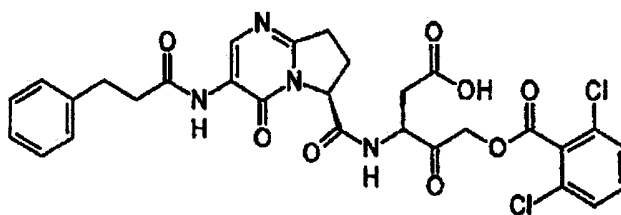
;

(98)



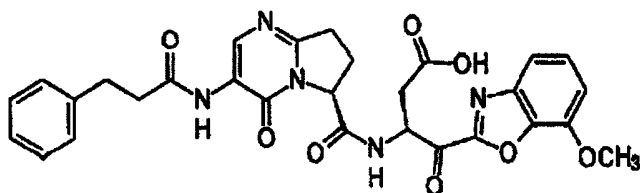
;

(102a)



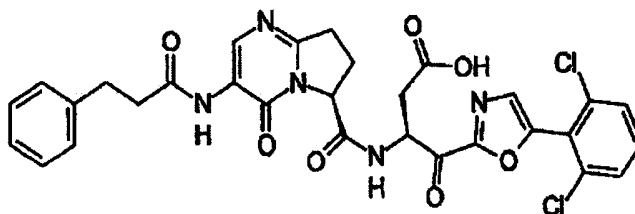
;

(102b)



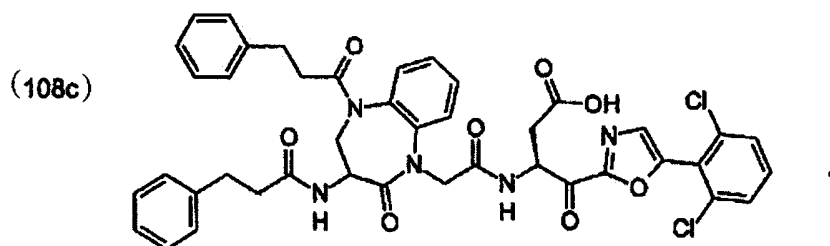
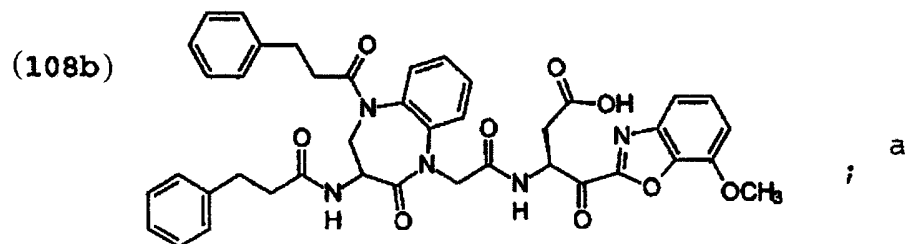
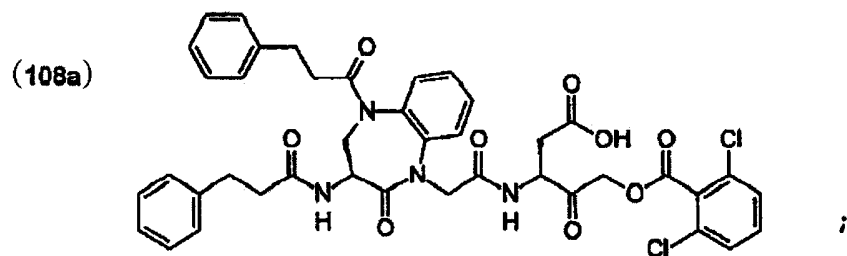
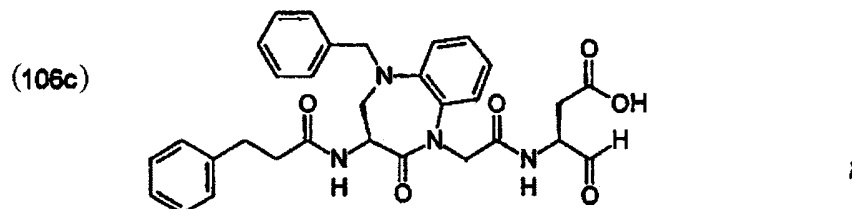
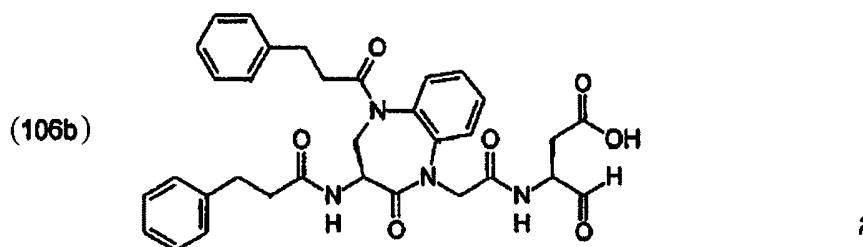
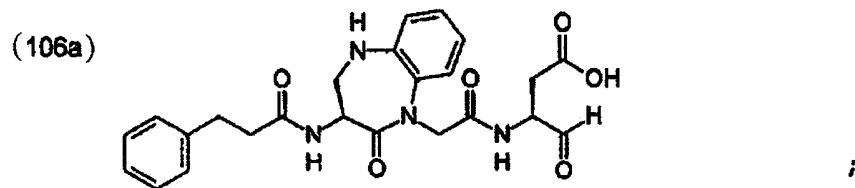
; a

(102c)

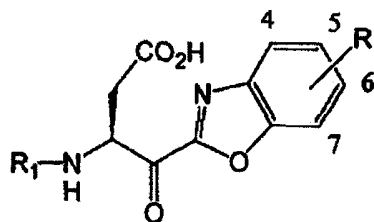


22. N-acylaminosloučenina podle nároku 11 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

5



23. N-acylamino-slučenina obecného vzorce  $\sigma$

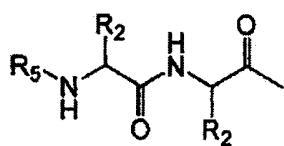


(σ),

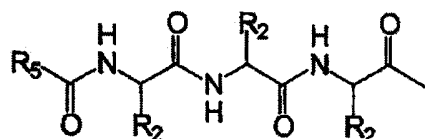
ve kterém je kruh popřípadě substituován skupinou R, a ve kterém:

- 5 R je -H nebo -Oalkylová skupina, kde alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a je přímá nebo rozvětvená;

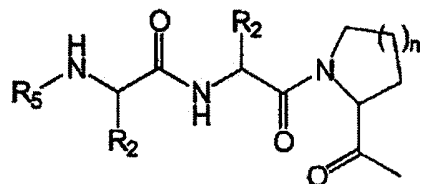
R<sub>1</sub> je:



,



, nebo



;

10

n je 1 nebo 2;

- 15 každý R<sub>2</sub> je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxyfenylovou skupinou; a

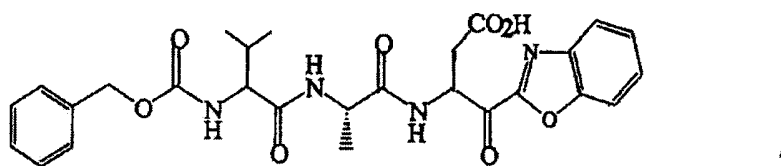
R<sub>5</sub> je:

-CO-R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

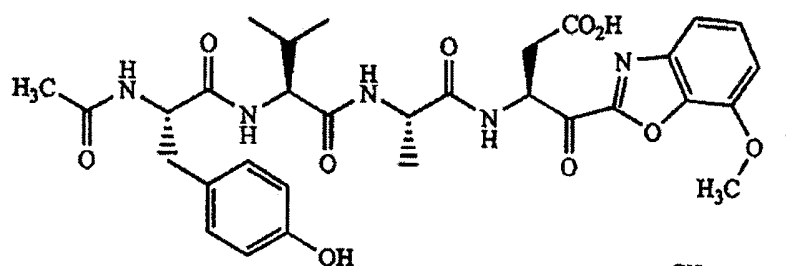
20 -CO-O-R<sub>9</sub>, kde R<sub>9</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná fenylovou skupinou.

24. N-acylaminosloučenina podle nároku 23 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny vzorců Q, R, S, T a V

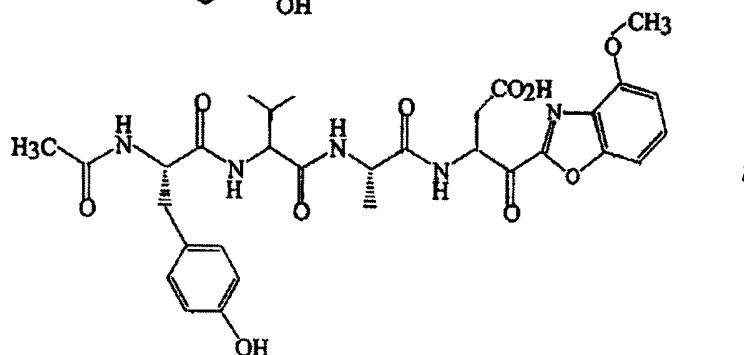
(Q)



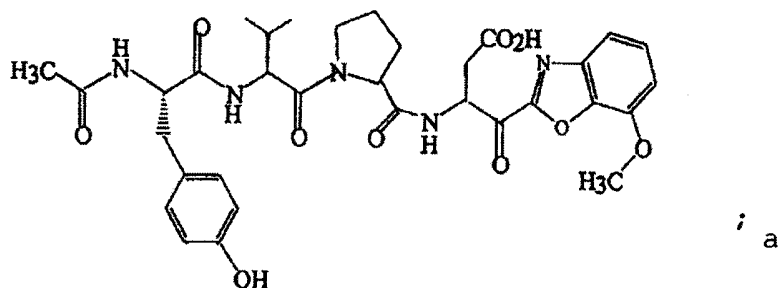
(R)



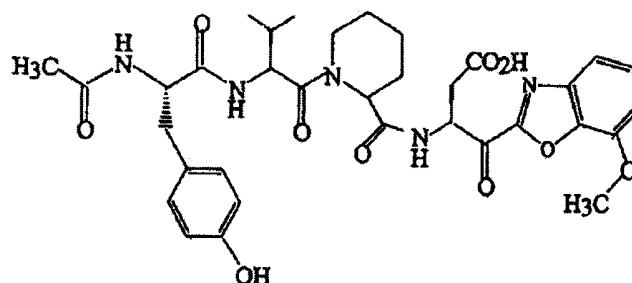
(S)



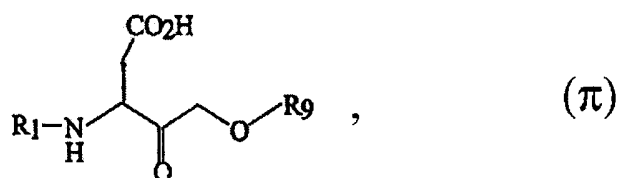
(T)



(V)



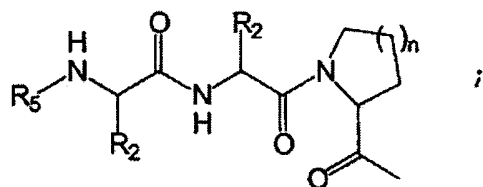
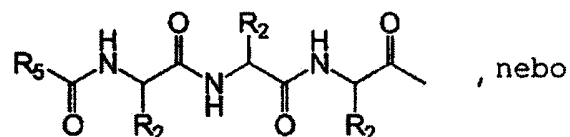
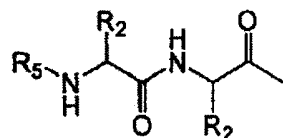
5 25. N-acylaminosloučenina obecného vzorce  $\pi$



ve kterém:

$R_1$  je:

5



$n$  je 1 nebo 2;

10 každý  $R_2$  je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxyfenylovou skupinou;

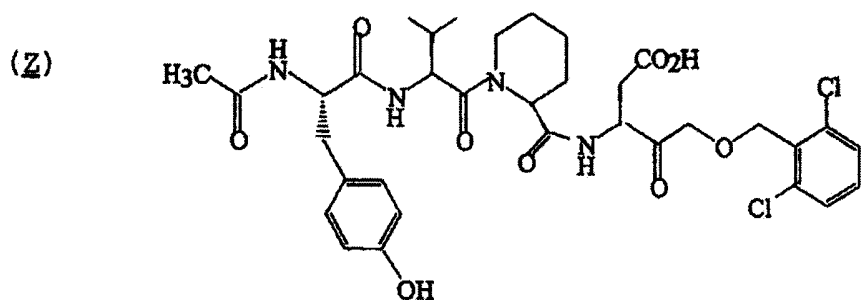
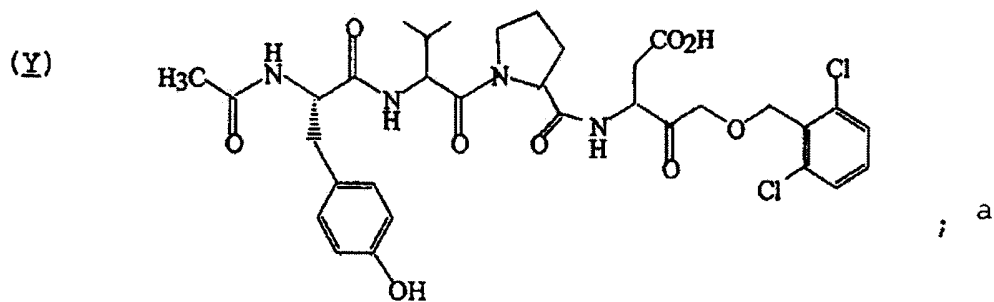
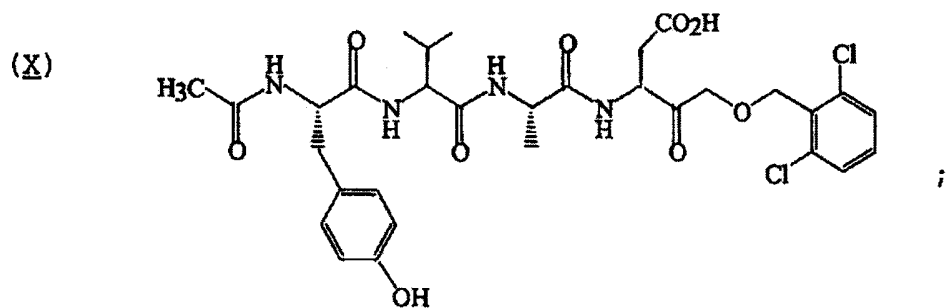
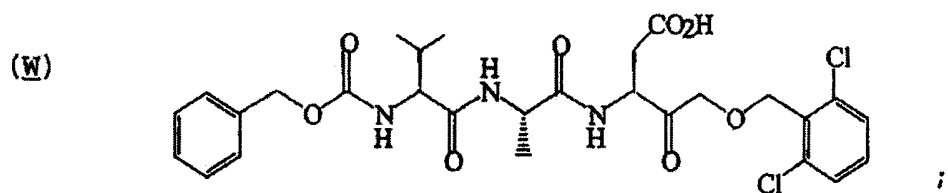
$R_5$  je:

15  $-\text{CO}-R_4$ , kde  $R_4$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo  
 $-\text{CO}-\text{O}-R_4$ , kde  $R_4$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná fenylovou skupinou; a

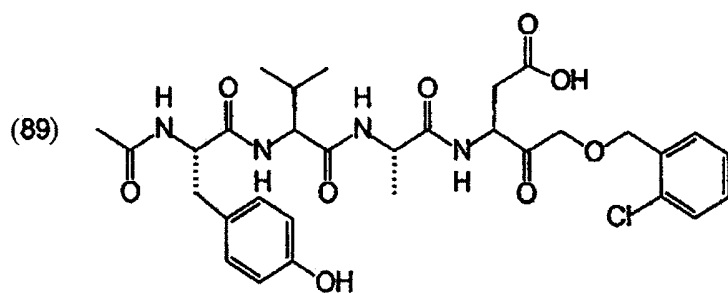
$R_9$  je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná chlorfenylovou skupinou nebo dichlorfenylovou skupinou.

20

26. N-acylaminosloučenina podle nároku 25 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny vzorců W, X, Y a Z

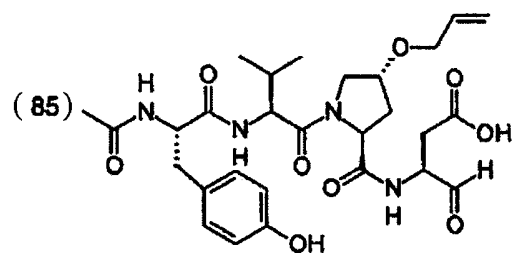
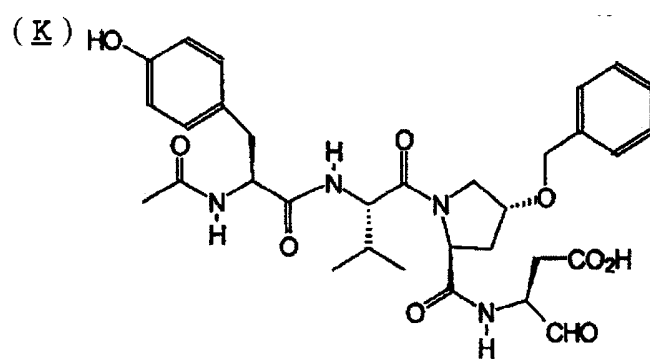
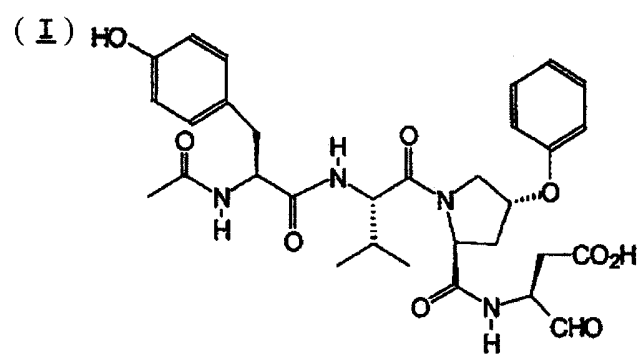


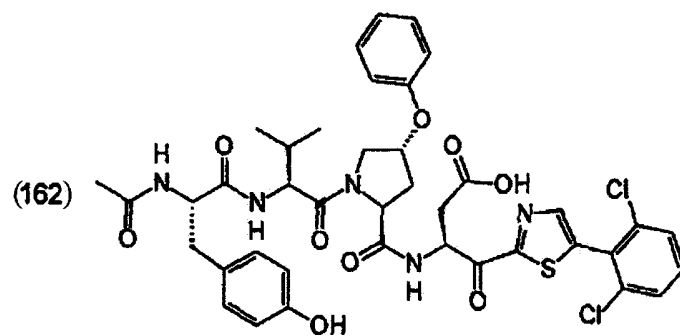
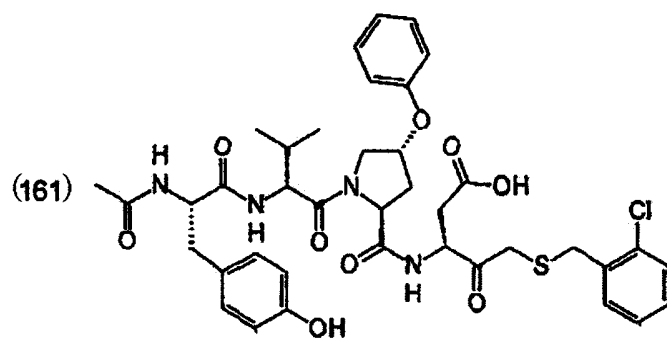
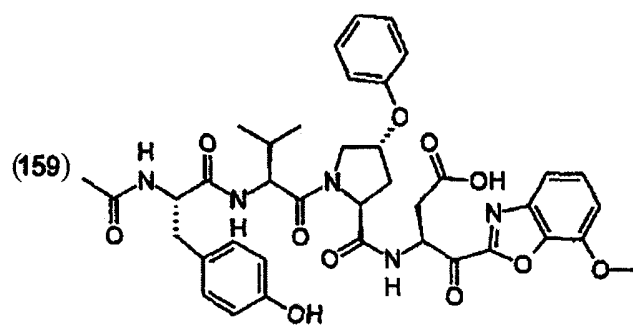
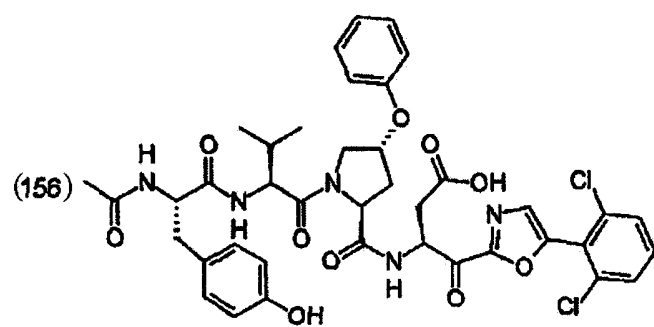
27. N-acylaminosloučenina podle nároku 25, kterou je sloučenina vzorce 89



5

28. N-acylaminosloučenina podle nároku 7 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:



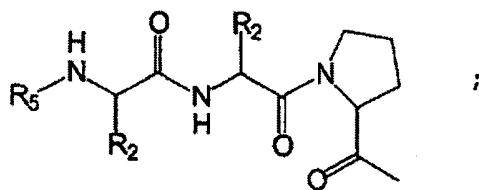
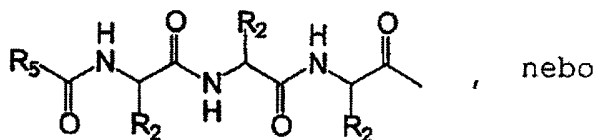
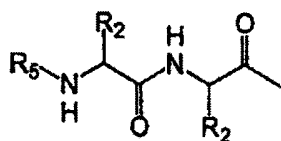




29. N-acylaminosloučenina obecného vzorce  $\delta$ 

5

ve kterém:

R<sub>1</sub> je:

10

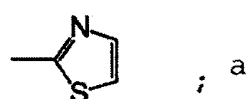
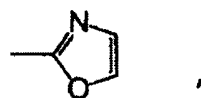
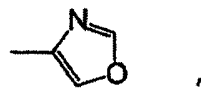
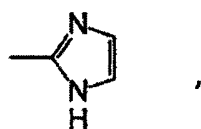
každý R<sub>2</sub> je nezávisle přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxyfenylovou skupinou;

15 R<sub>5</sub> je:

–CO–R<sub>4</sub>, kde R<sub>4</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

–CO–O–R<sub>4</sub>, kde R<sub>4</sub> je přímá či rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná fenylovou skupinou;

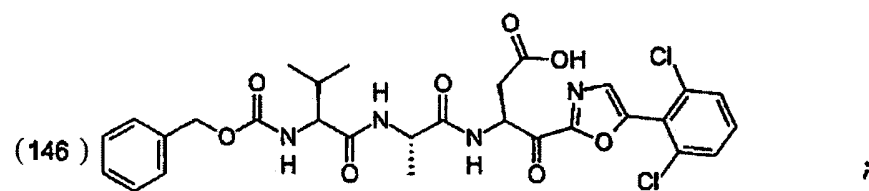
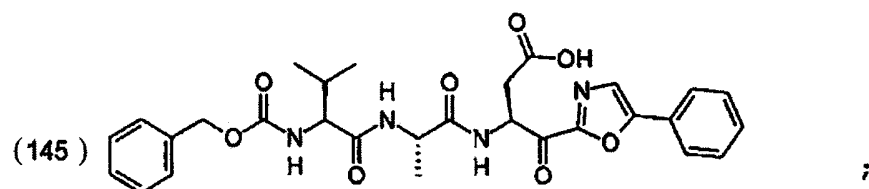
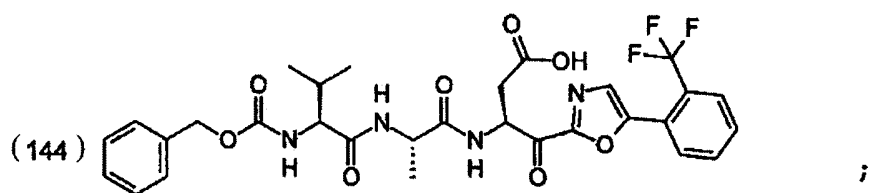
20 každý Ar<sub>2</sub> je nezávisle vybrán z následující skupiny, ve které je libovolný z kruhů popřípadě jednou nebo vícenásobně substituován skupinou –Q<sub>1</sub>:

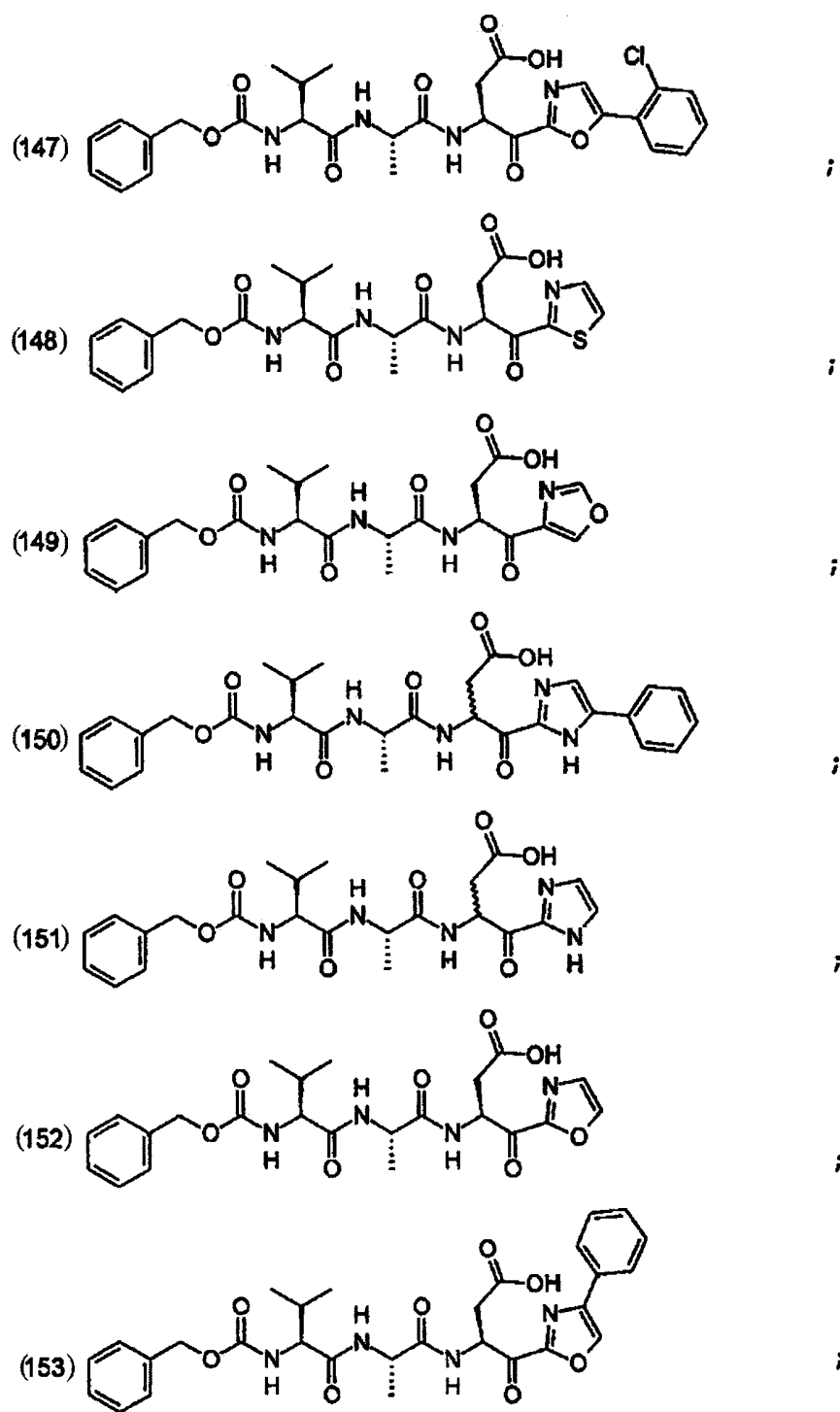


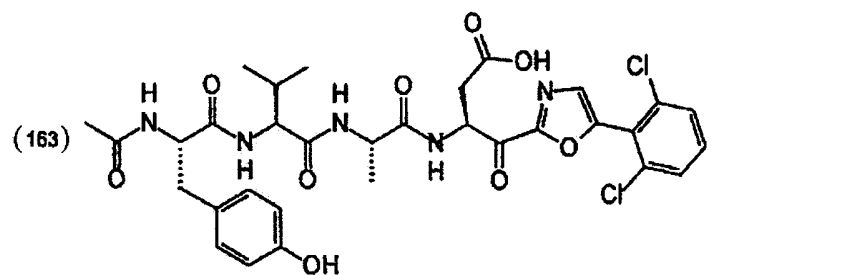
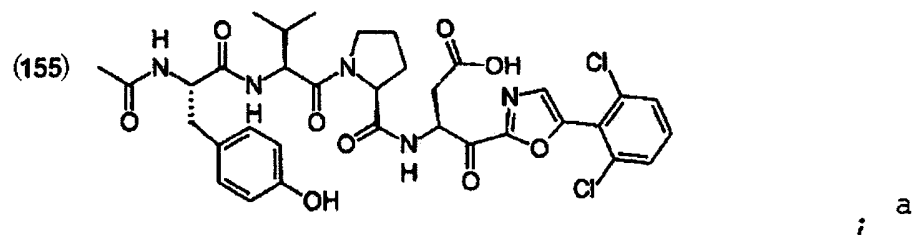
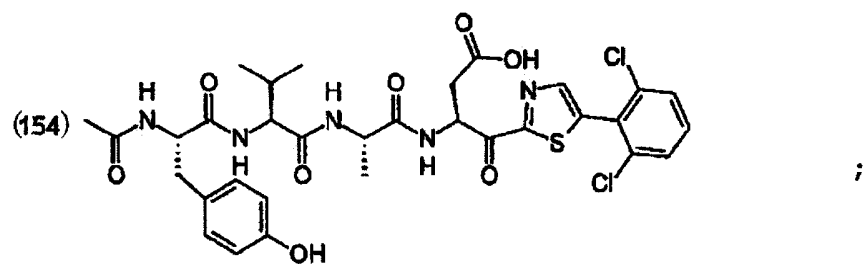
Q<sub>1</sub> je fenylová skupina, kde fenylová skupina je popřípadě substituovaná chloroskupinou, dichloroskupinou nebo trifluormethylovou skupinou.

5

30. N-acylaminosloučenina podle nároku 29 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

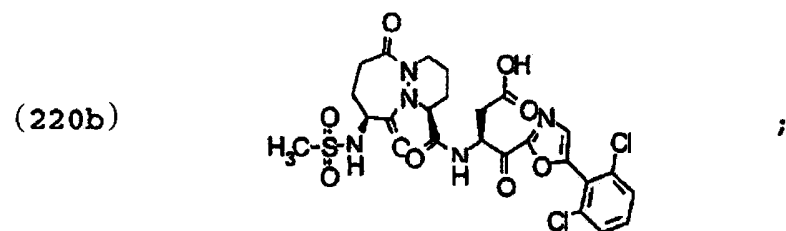
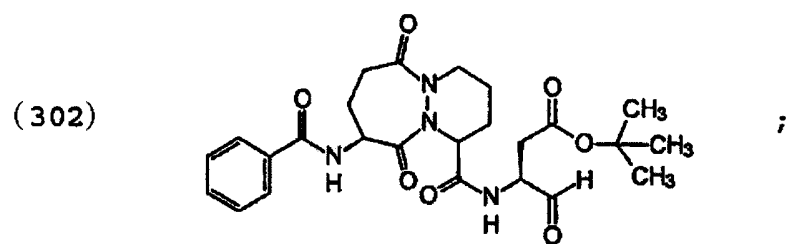


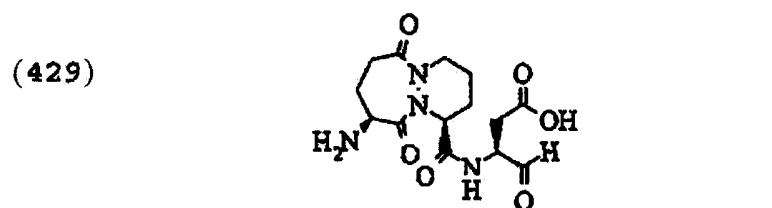
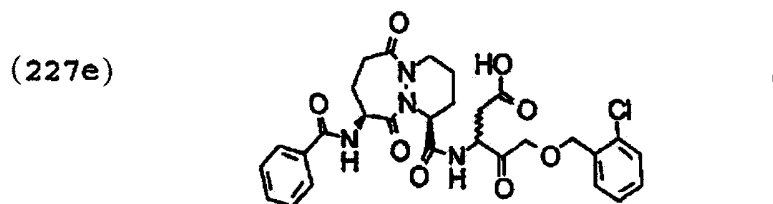
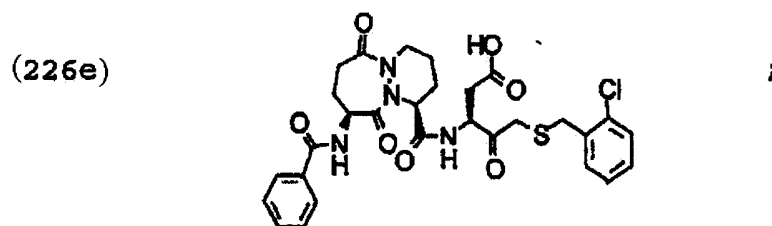
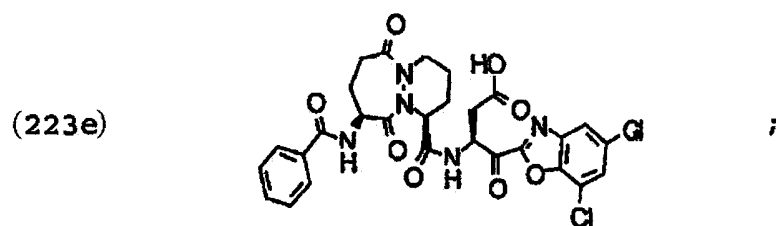
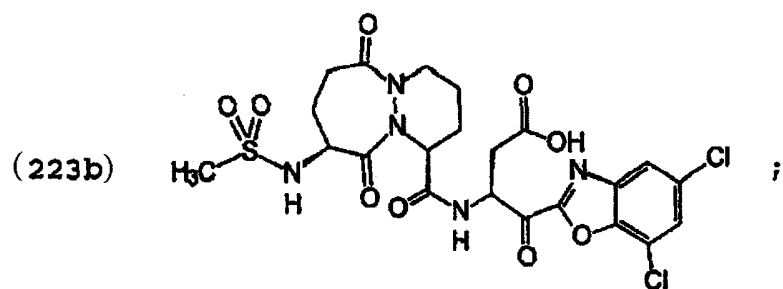




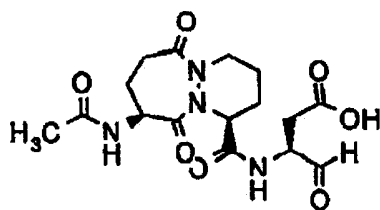
31. N-acylaminoslučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny:

5



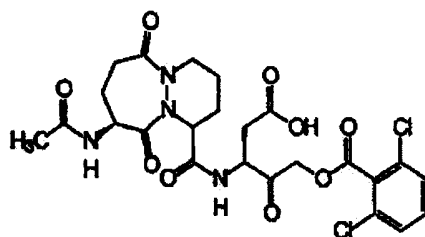


(214c)



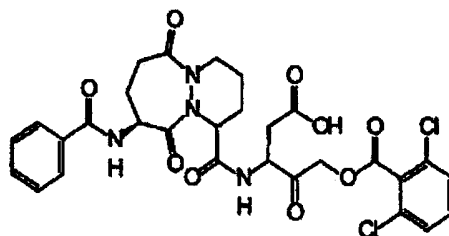
;

(217c)



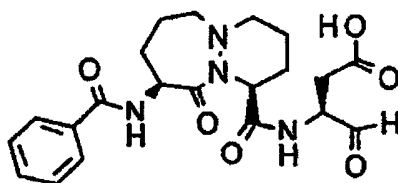
;

(217e)



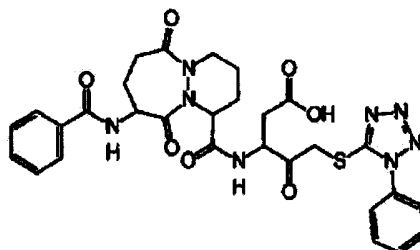
;

(246)



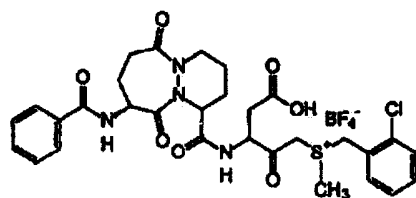
;

(280)



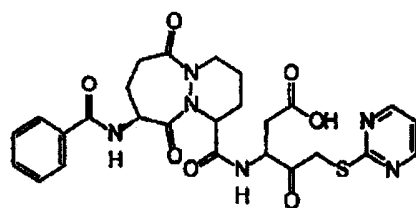
;

(281)



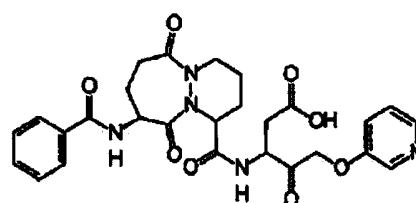
;

(282)



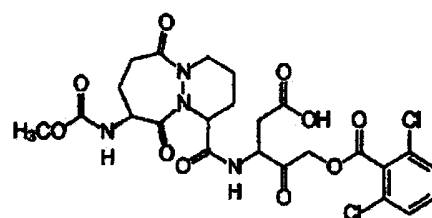
;

(283)



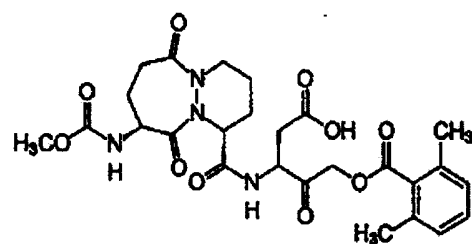
;

(284)



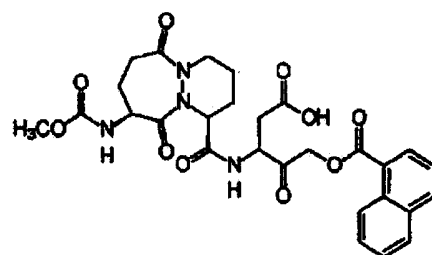
;

(285)



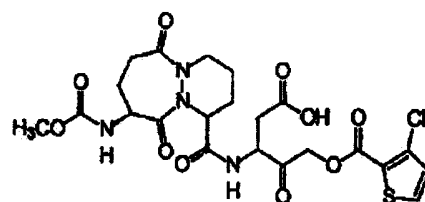
;

(286)



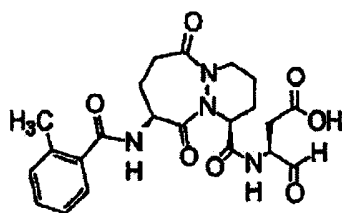
;

(287)



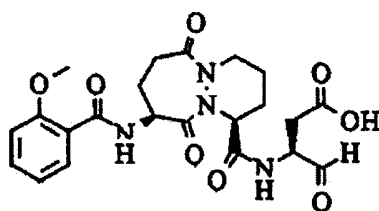
;

(404)



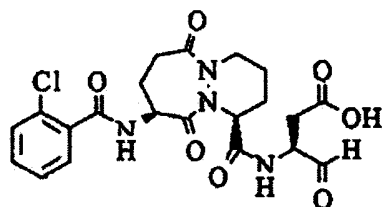
i

(405)



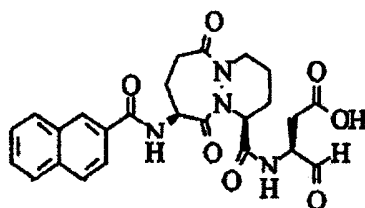
2

(406)

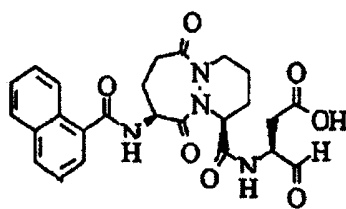


1

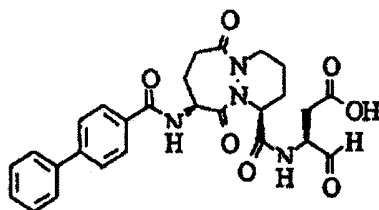
(407)



(408)

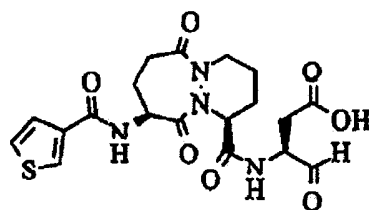


(409)



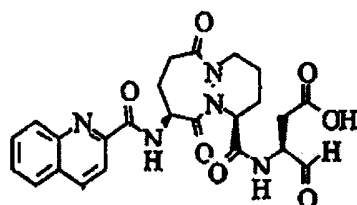


(410)



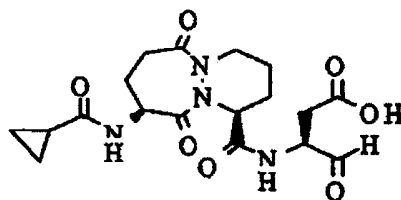
;

(411)



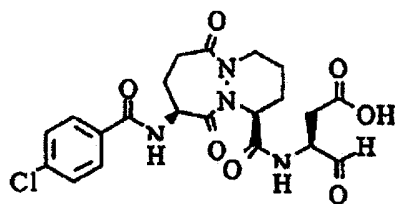
;

(413)



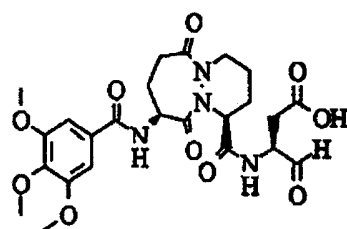
;

(416)



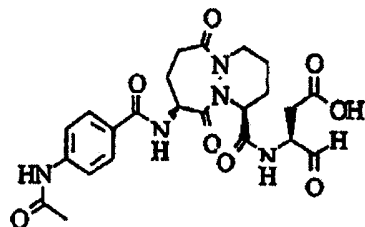
;

(417)



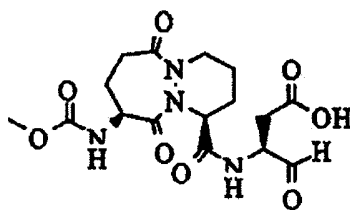
;

(418)



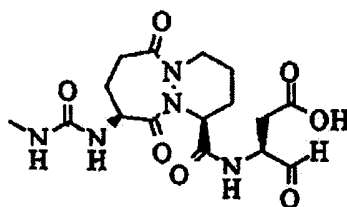
;

(419)



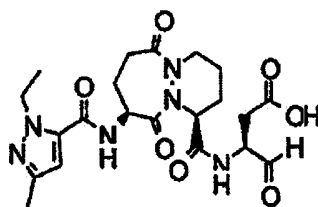
;

(420)



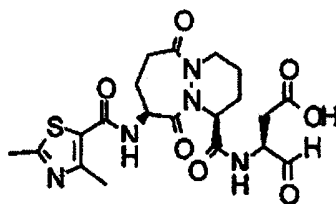
;

(422)



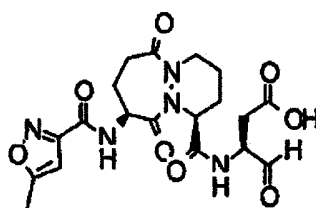
;

(423)



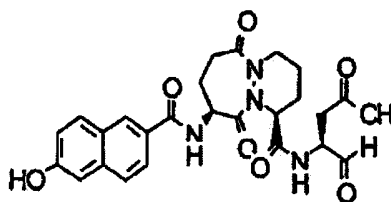
;

(424)



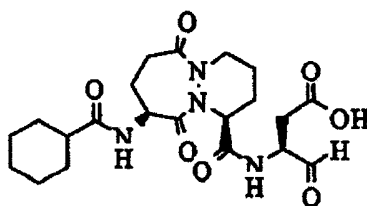
;

(425)



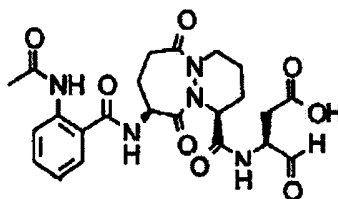
;

(426)



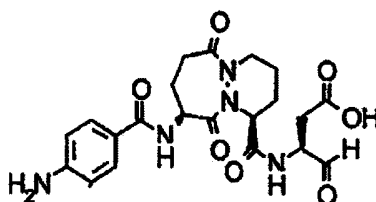
;

(430)



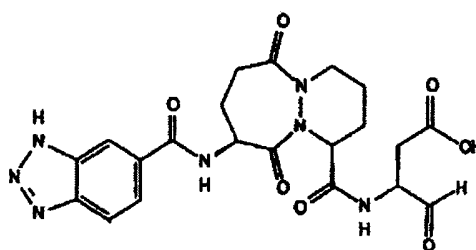
;

(431)



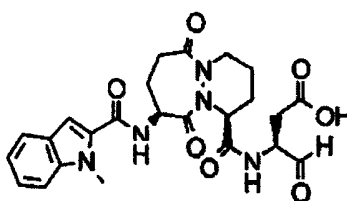
;

(432)



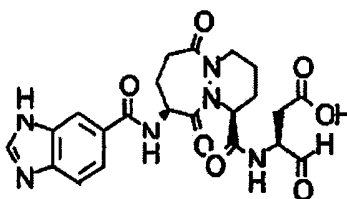
;

(433)



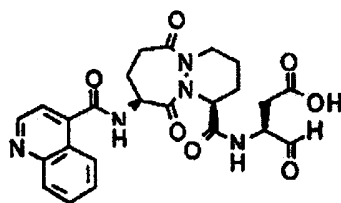
;

(434)



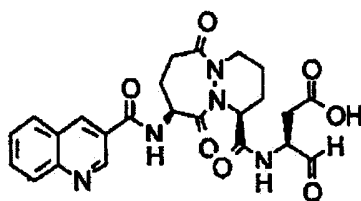
;

(435)



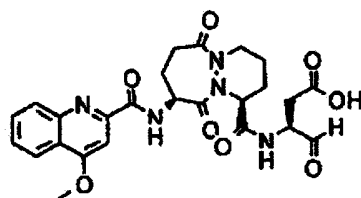
;

(436)



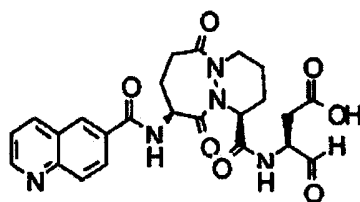
;

(437)



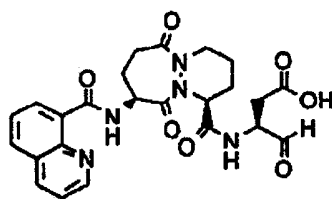
;

(438)



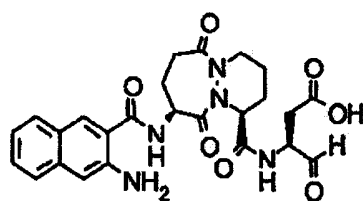
;

(439)



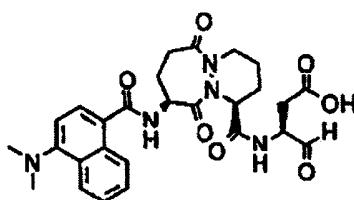
;

(440)



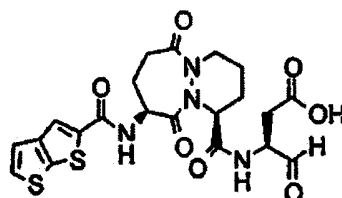
;

(441)



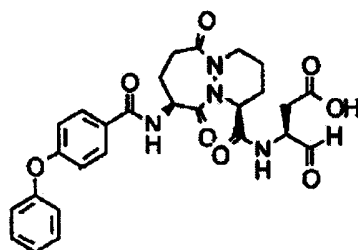
;

(442)



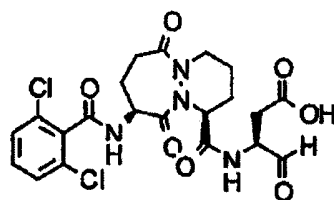
;

(443)



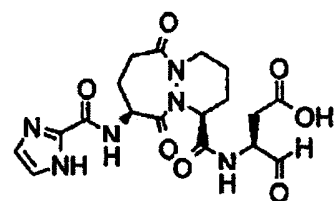
;

(444)



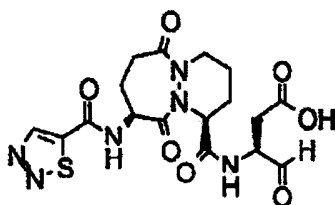
;

(445)



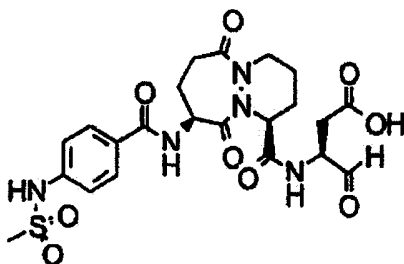
;

(446)



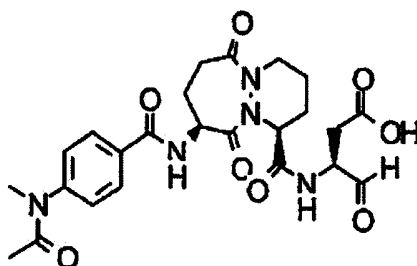
;

(447)



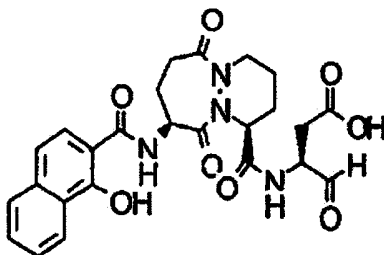
;

(448)



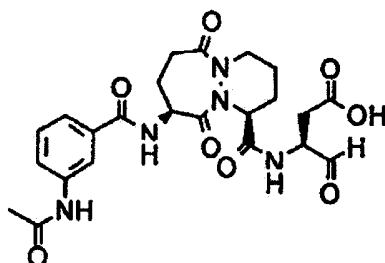
;

(449)



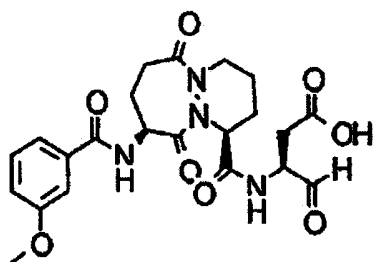
;

(450)



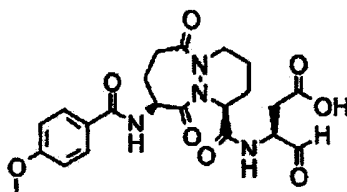
;

(451)



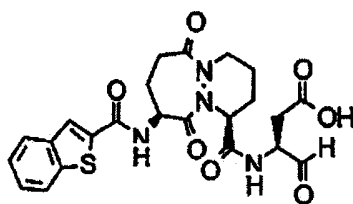
;

(452)



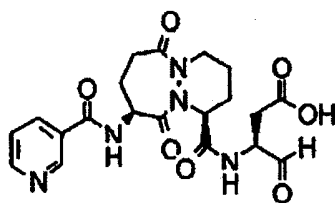
;

(453)



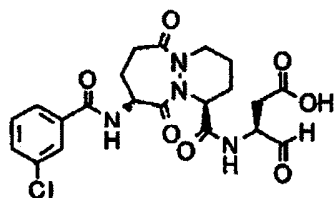
;

(454)



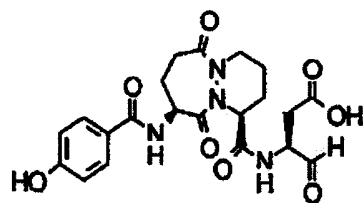
;

(455)



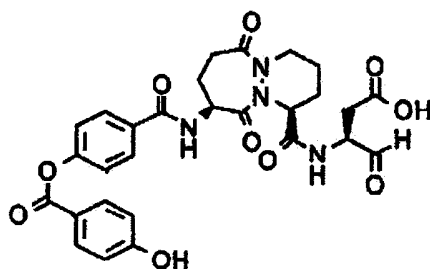
;

(456)



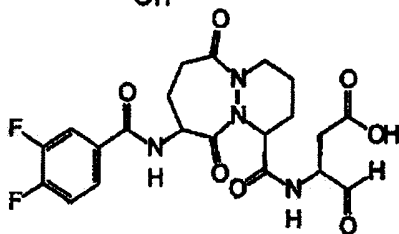
;

(457)



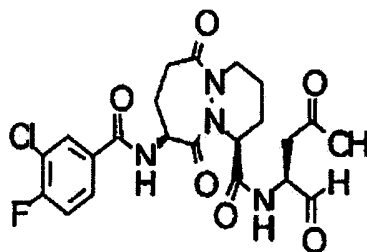
;

(458)



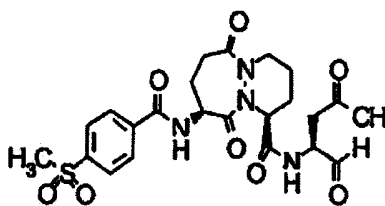
;

(459)



;

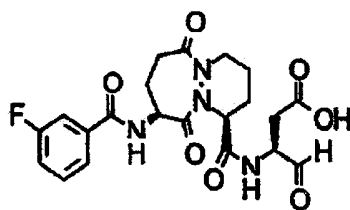
(460)



;

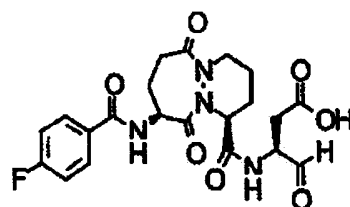


(462)



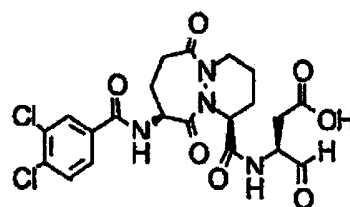
;

(463)



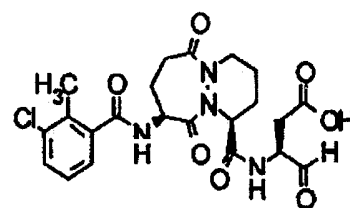
;

(464)



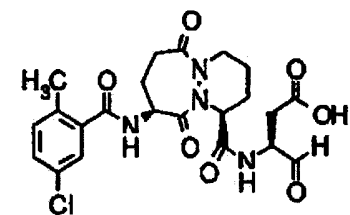
;

(465)



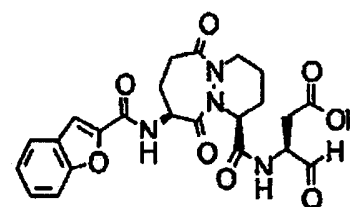
;

(466)



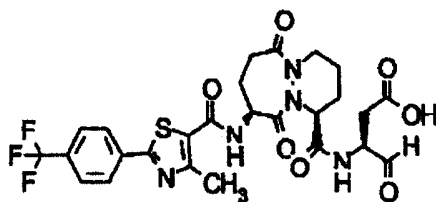
;

(467)



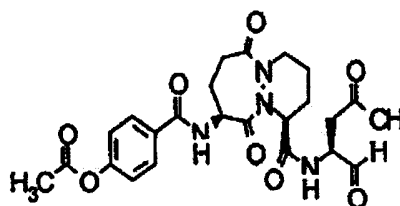
;

(468)



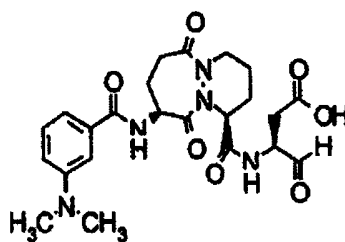
;

(469)



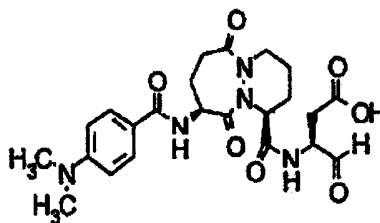
;

(470)



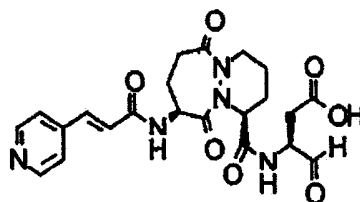
;

(471)



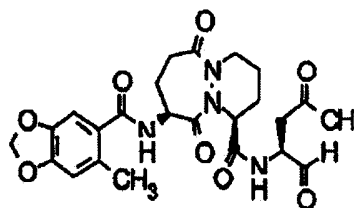
;

(472)



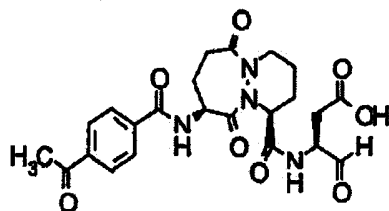
;

(473)



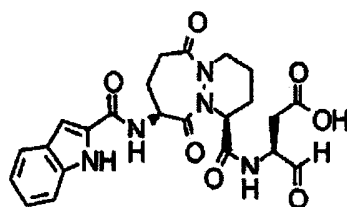
;

(474)



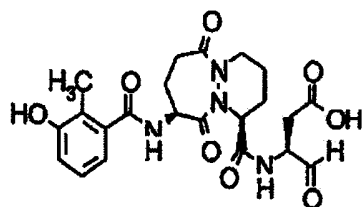
;

(475)



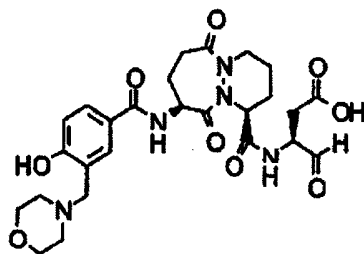
;

(476)



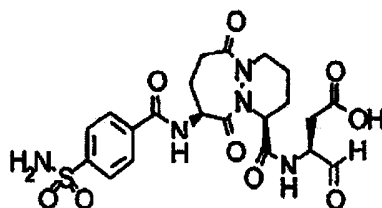
;

(477)



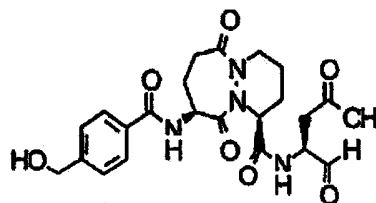
;

(478)



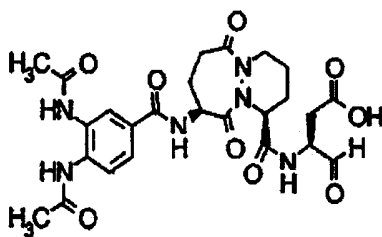
;

(479)



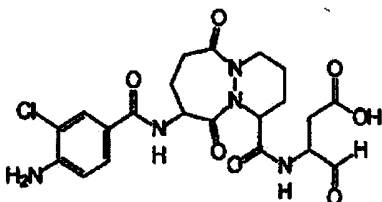
;

(480)



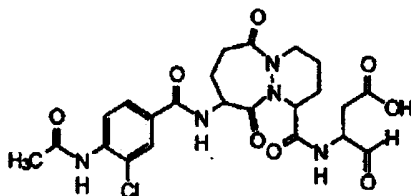
;

(481)



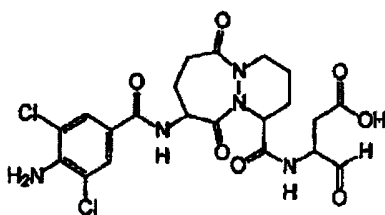
;

(481s)



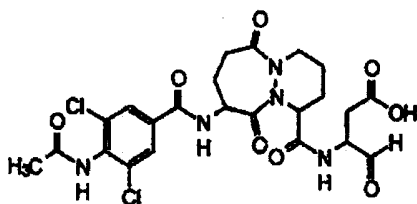
;

(482)



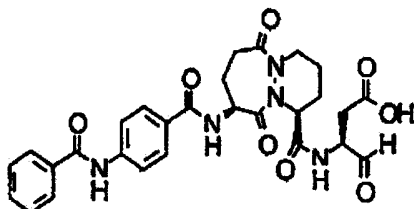
;

(482s)



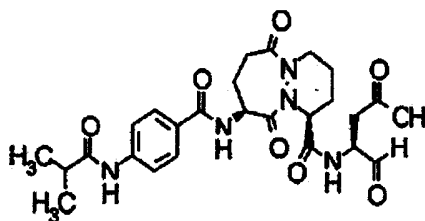
;

(483)



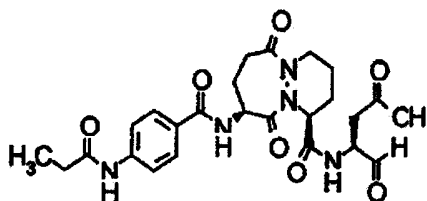
;

(484)



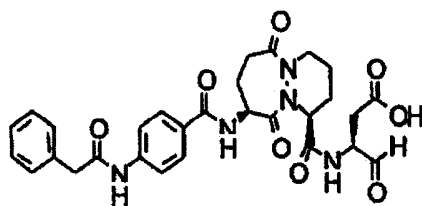
;

(485)



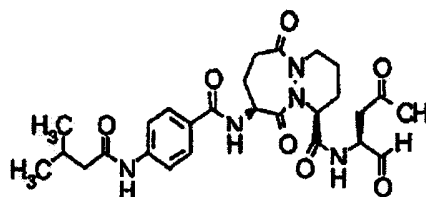
;

(486)



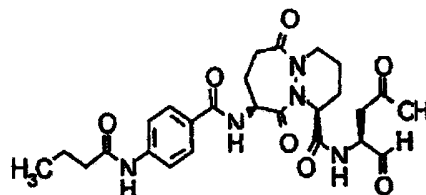
1

(487)



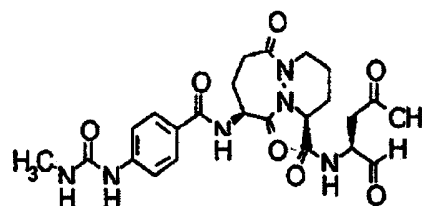
i

(488)



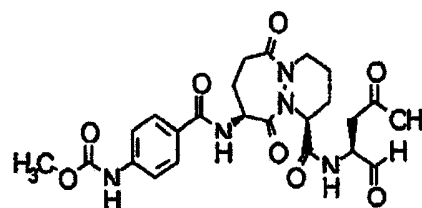
i

(489)

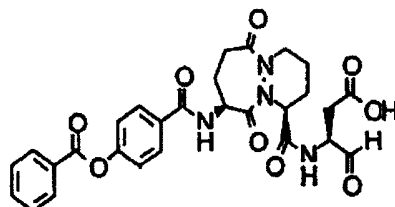


1

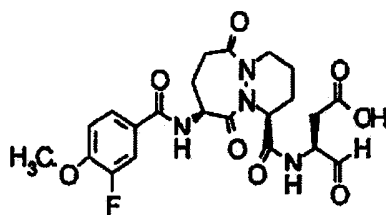
(490)



(491)

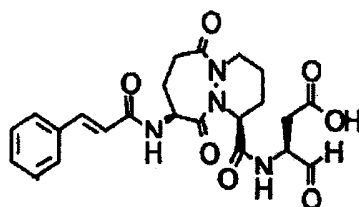


(493)



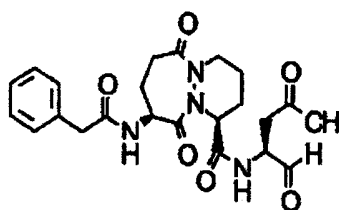
;

(494)



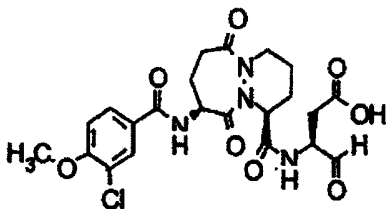
;

(495)



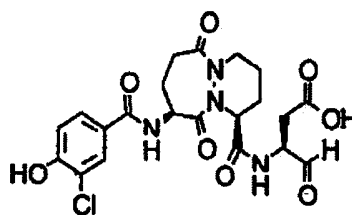
;

(497)



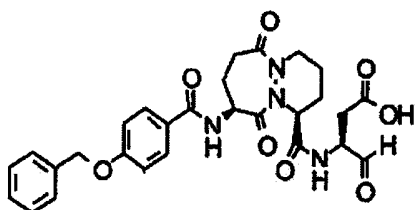
;

(498)



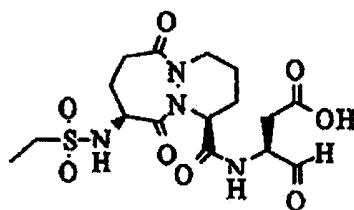
;

(499)



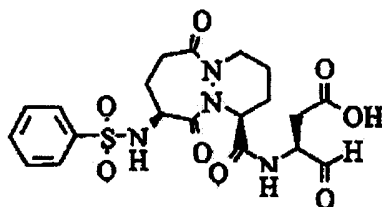
;

(421)



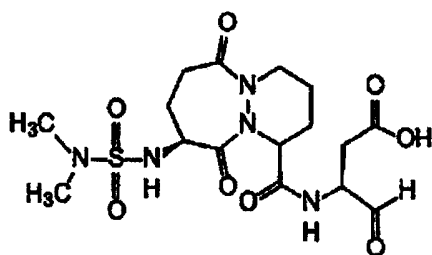
;

(427)



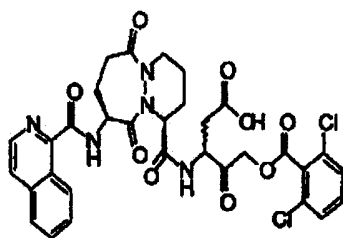
;

(428)



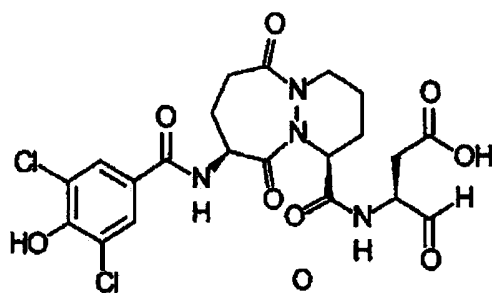
;

(4051)



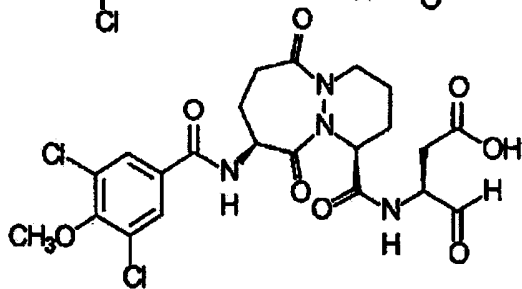
;

(214k)



;

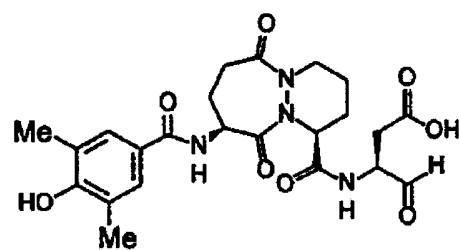
(214m)



;

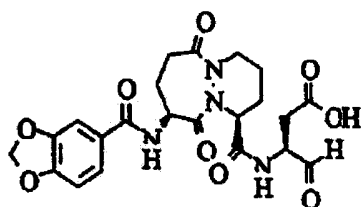


(214w)



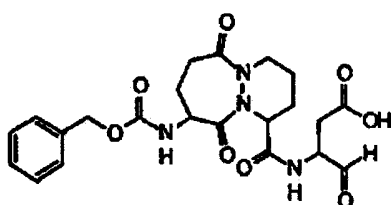
;

(415)



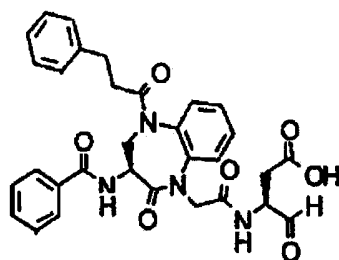
;

(5002)



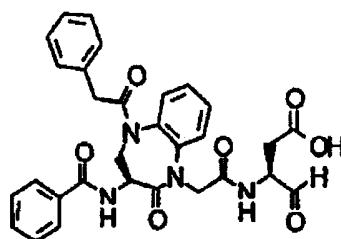
;

(605a)



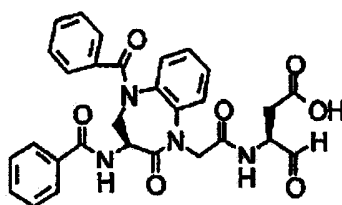
;

(605b)



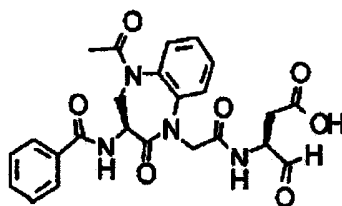
;

(605c)



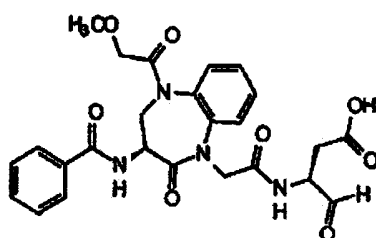
**i**

(605d)



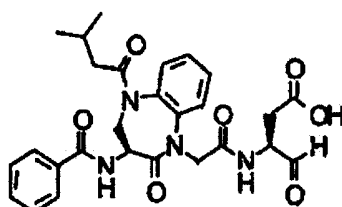
;

(605e)



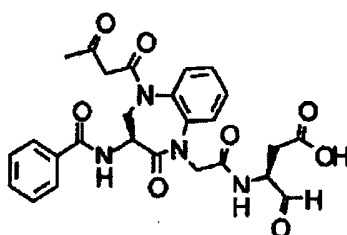
2

(605f)



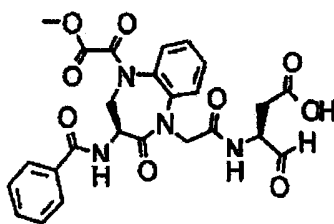
2

(605g)



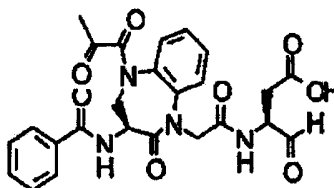
;

(605h)



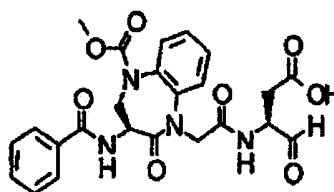
1

(605i)



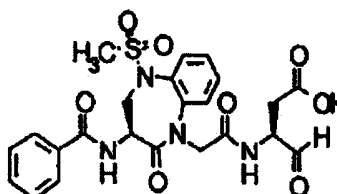
1

(605j)



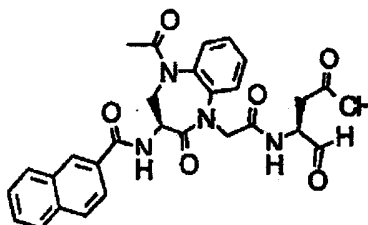
3

(605m)



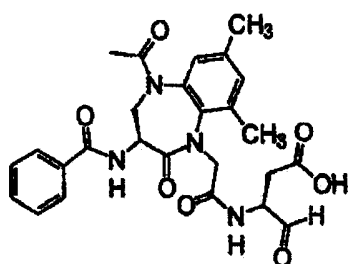
3

(605n)



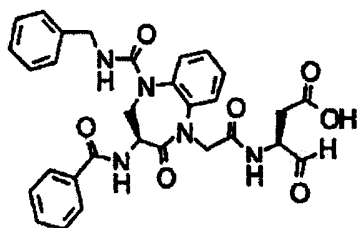
3

(6050)



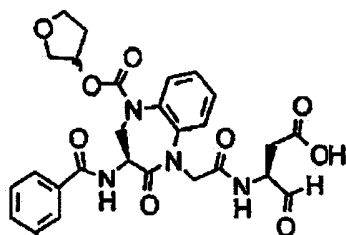
;

(605p)



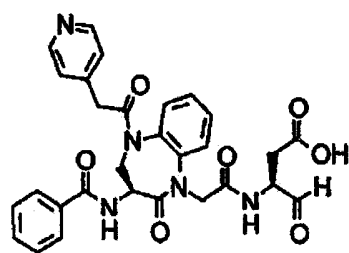
1

(605q)

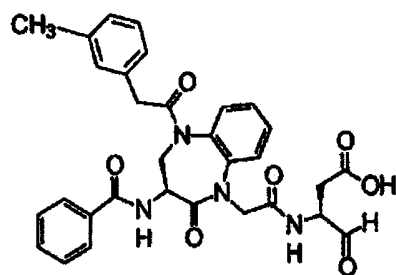


1

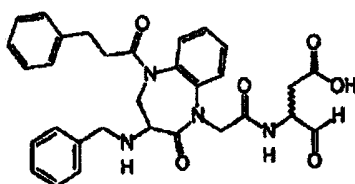
(605g)



(605t)

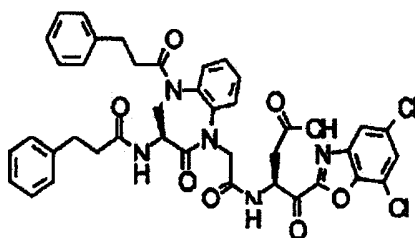


(605v)



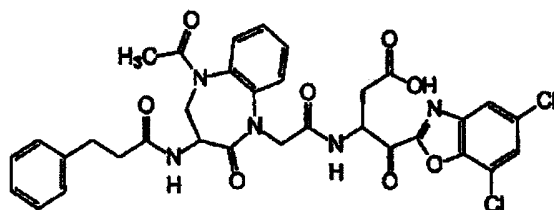
;

(609a)



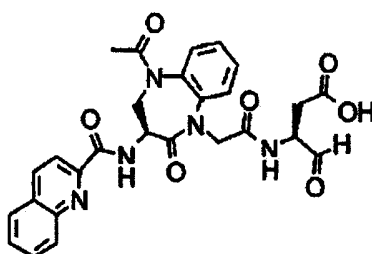
;

(609b)



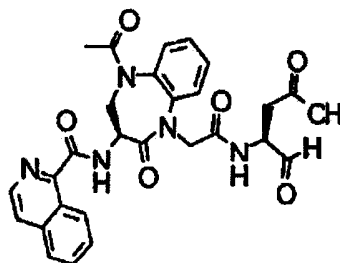
;

( 619 )



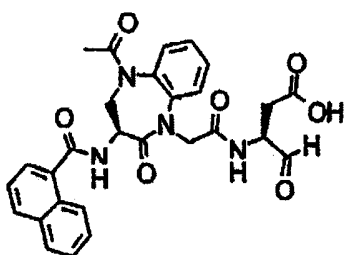
;

( 620 )



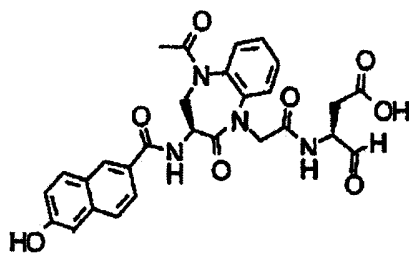
;

( 621 )



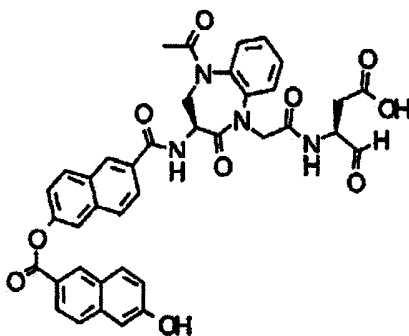
;

( 622 )



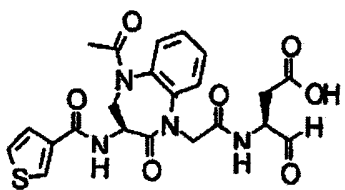
;

( 623 )



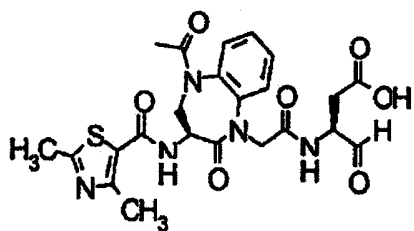
;

( 624 )



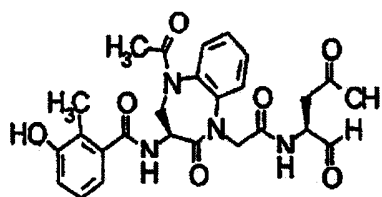
;

( 625 )



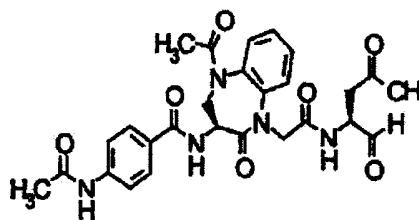
;

( 626 )



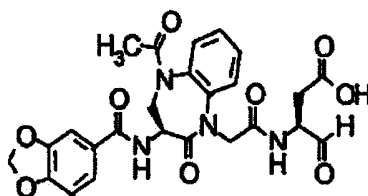
;

( 627 )



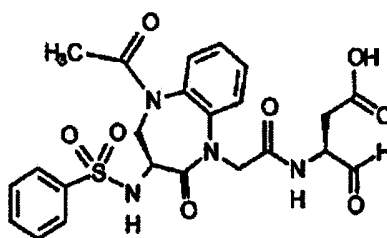
;

( 628 )



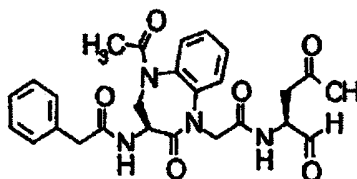
;

( 629 )



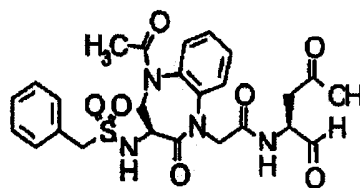
;

( 630 )



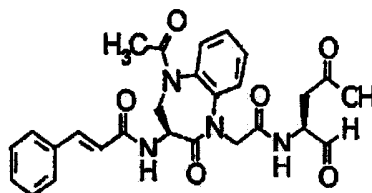
;

( 631 )



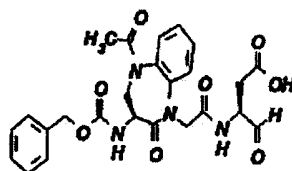
;

( 632 )



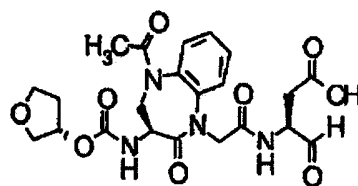
1

( 633 )



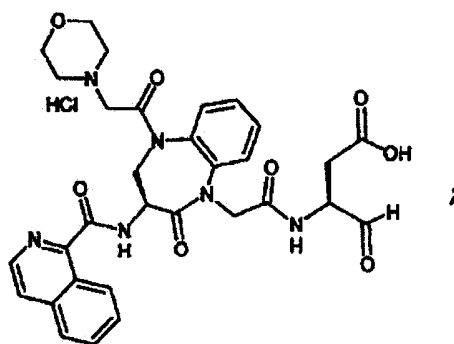
;

( 634 )



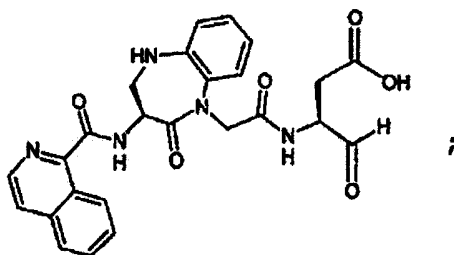
3

(3047)



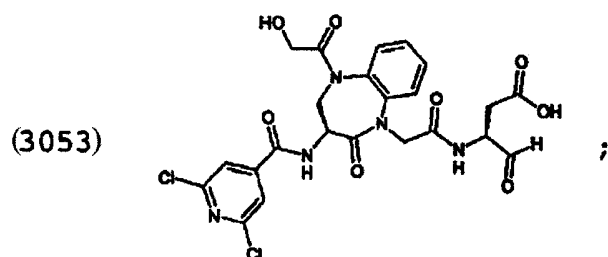
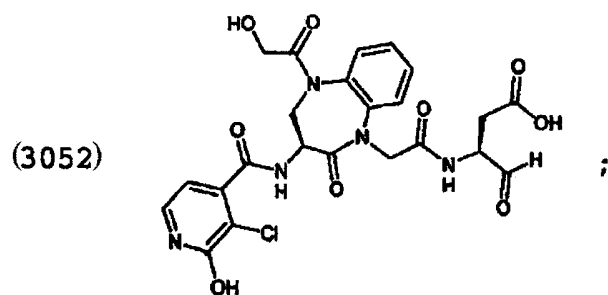
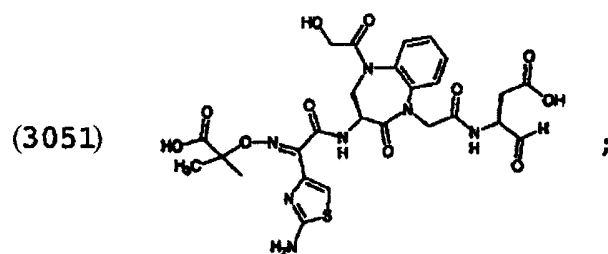
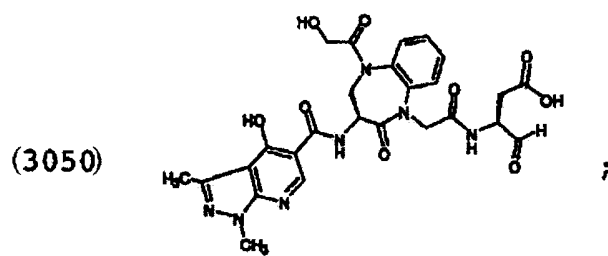
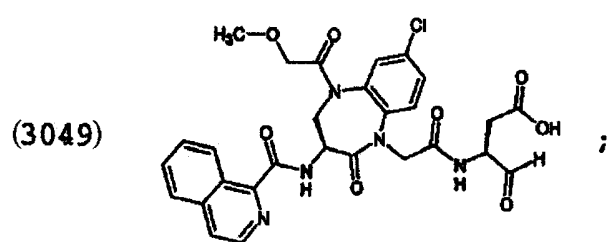
2

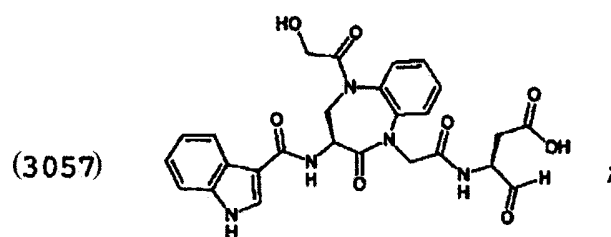
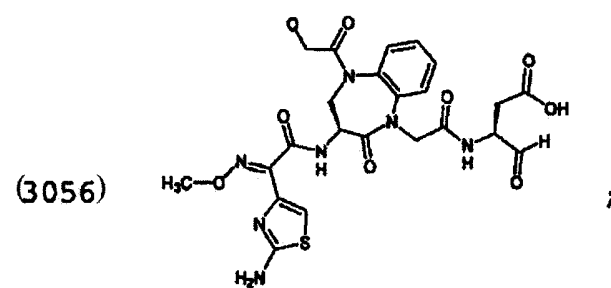
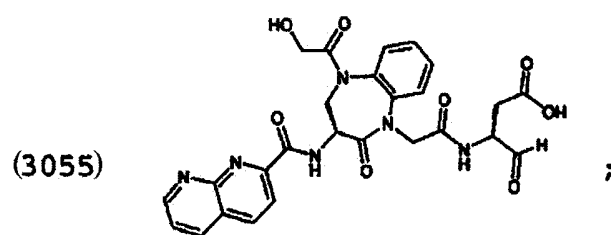
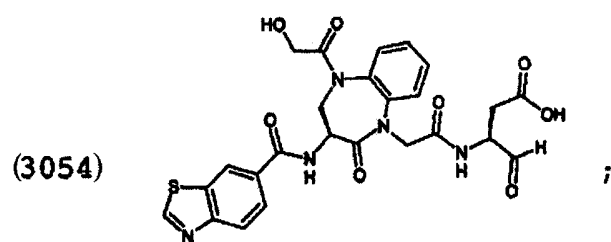
(3048)

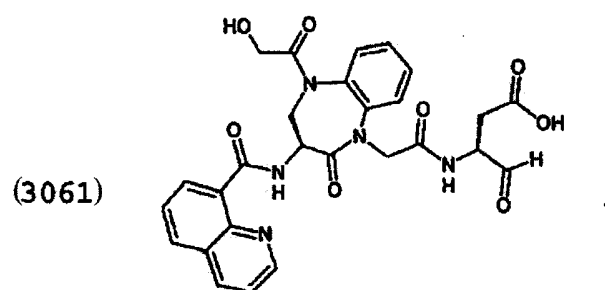
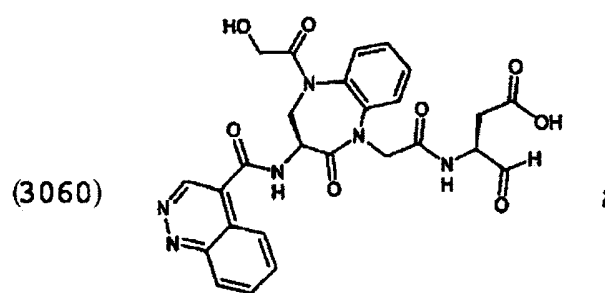
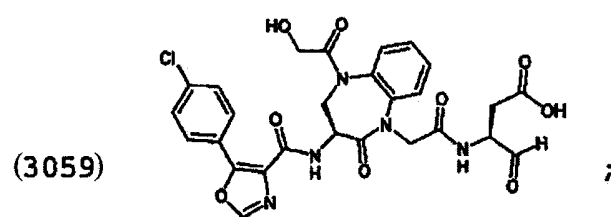
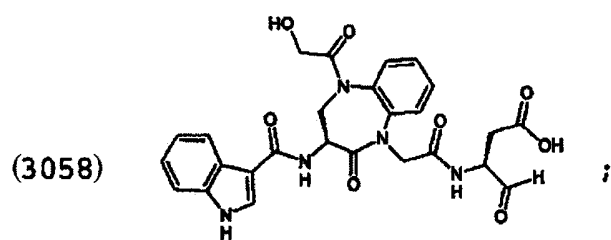


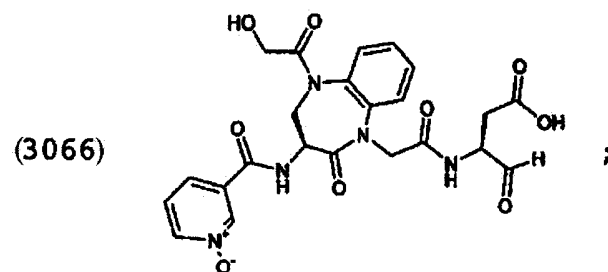
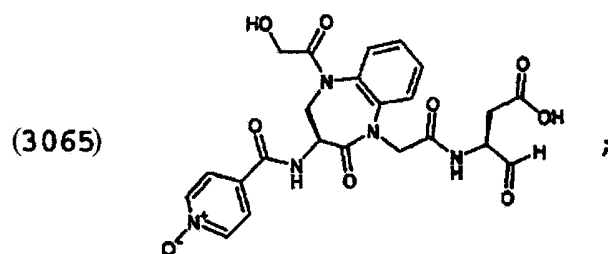
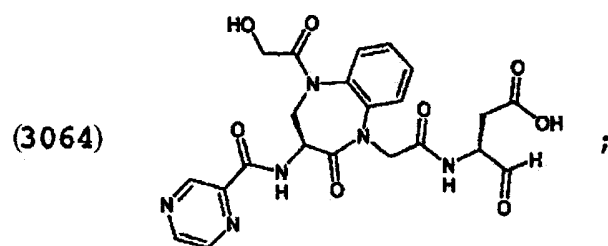
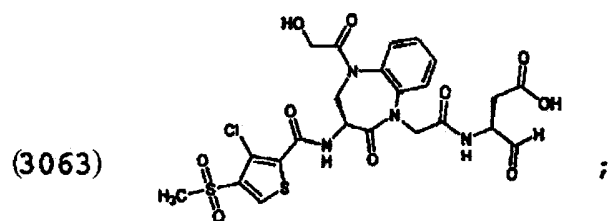
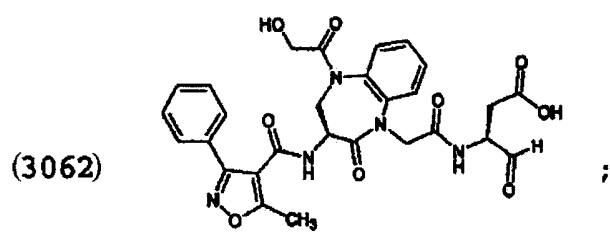
2

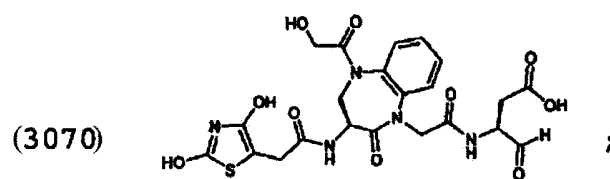
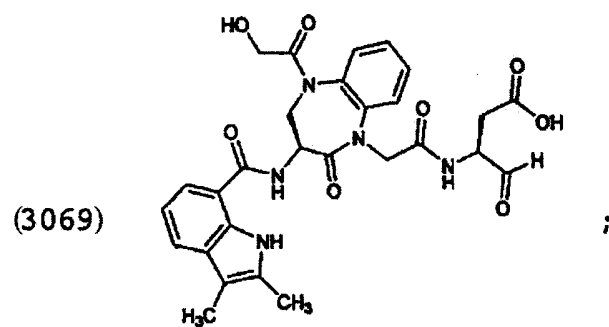
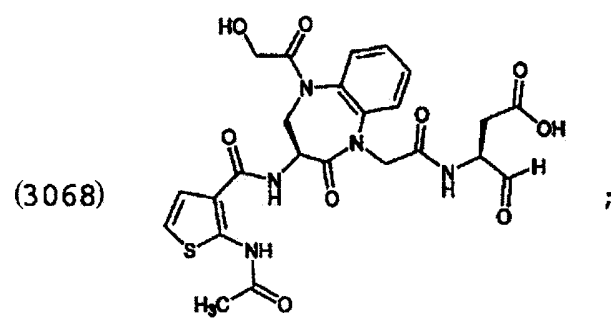
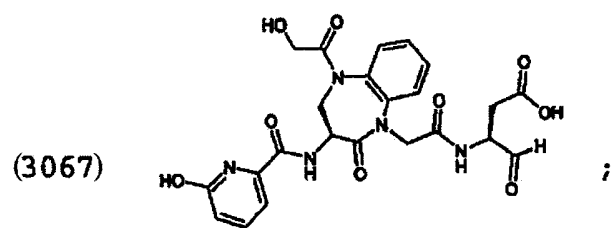


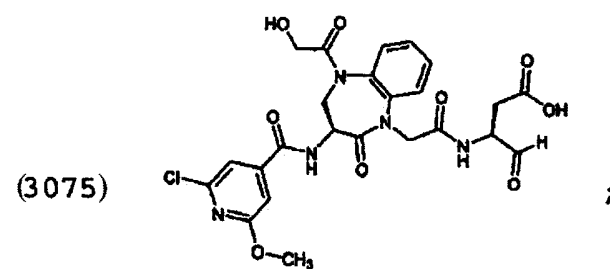
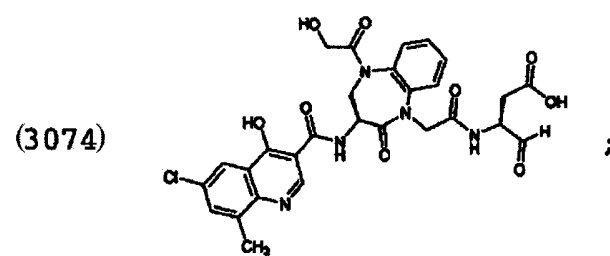
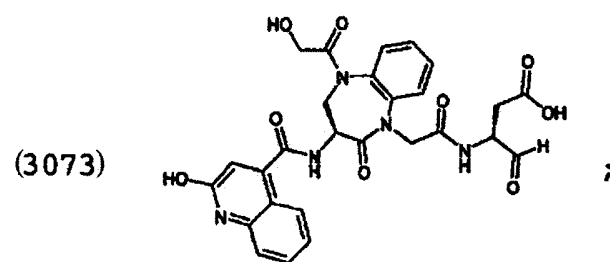
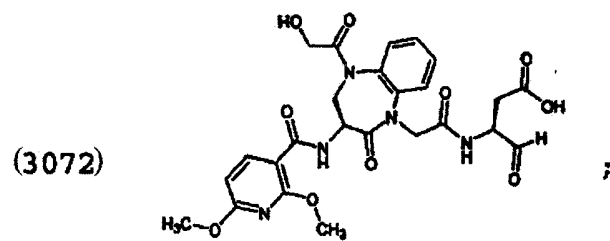
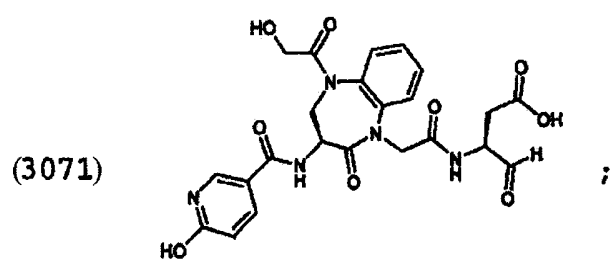


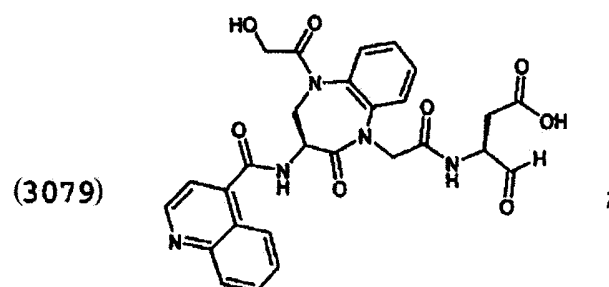
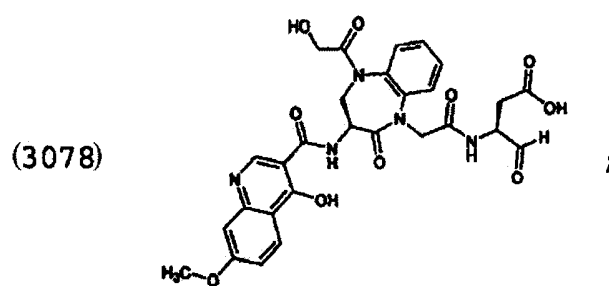
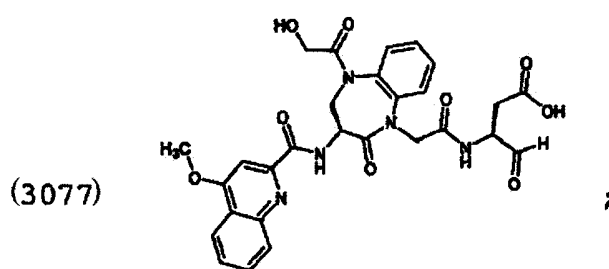
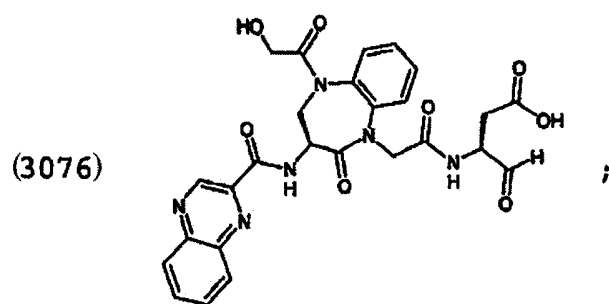


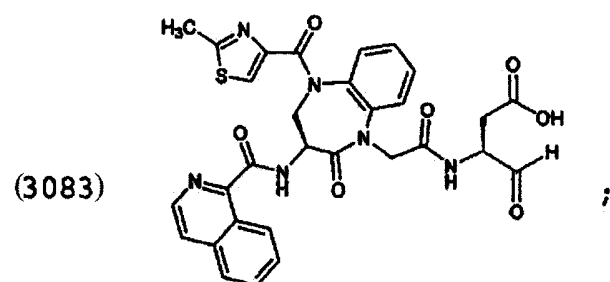
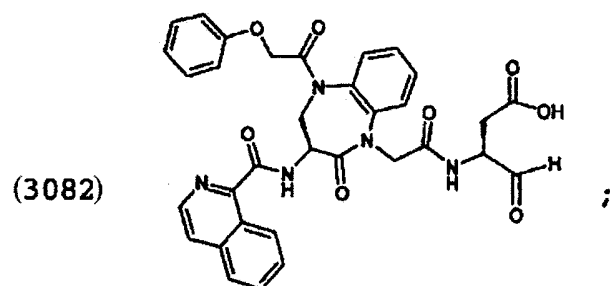
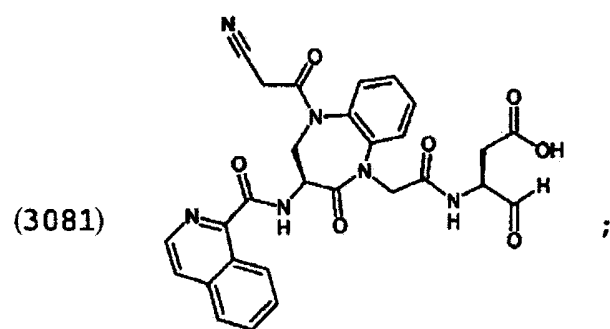
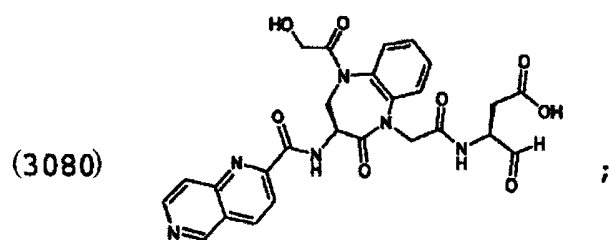




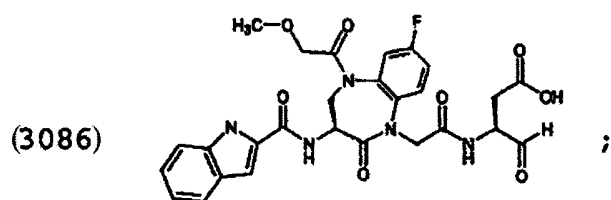
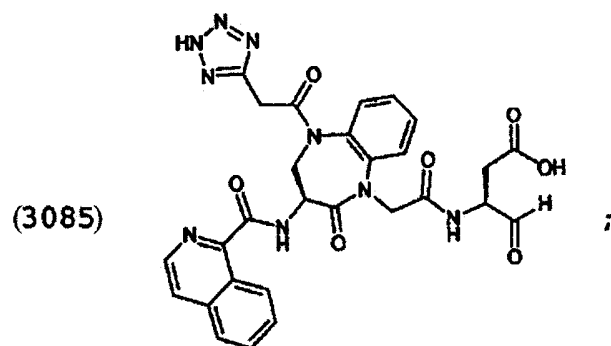
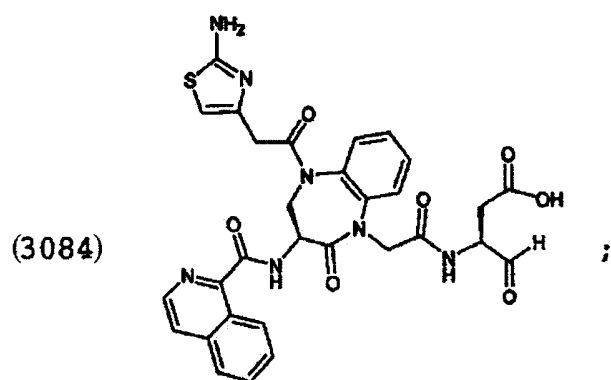


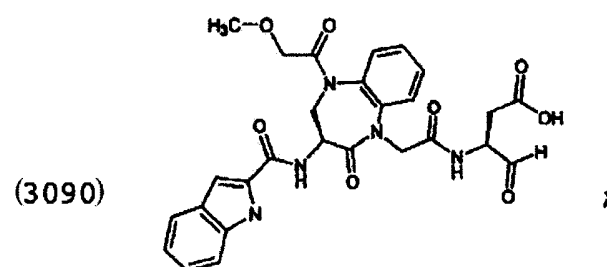
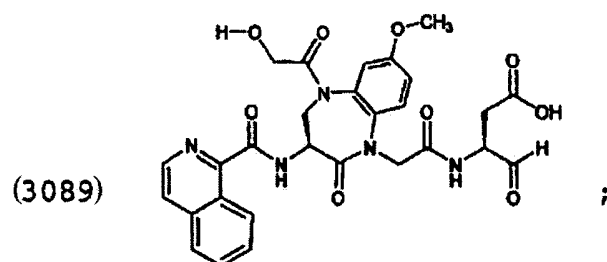
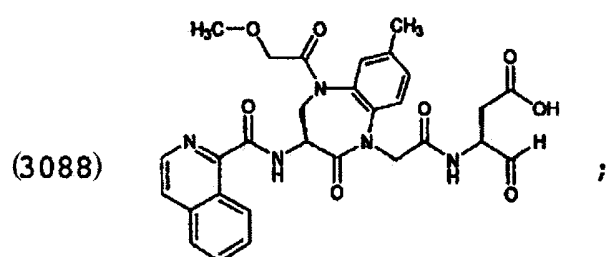
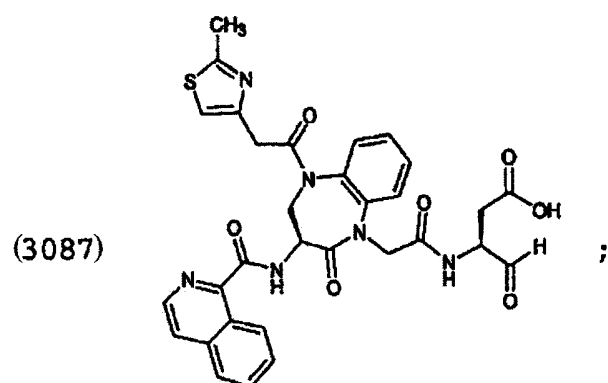




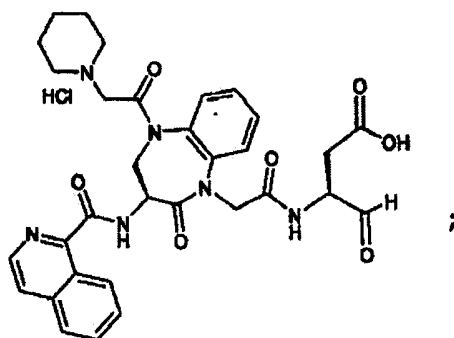




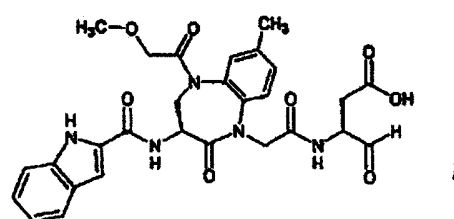




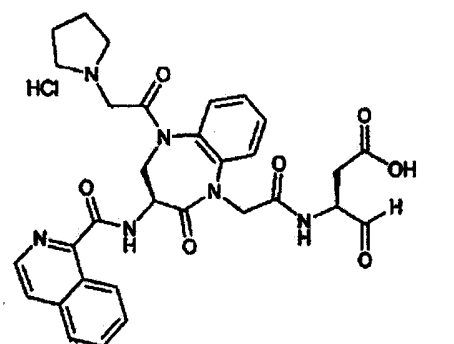
(3091)



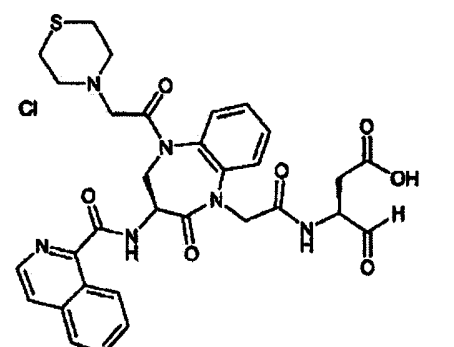
(3092)

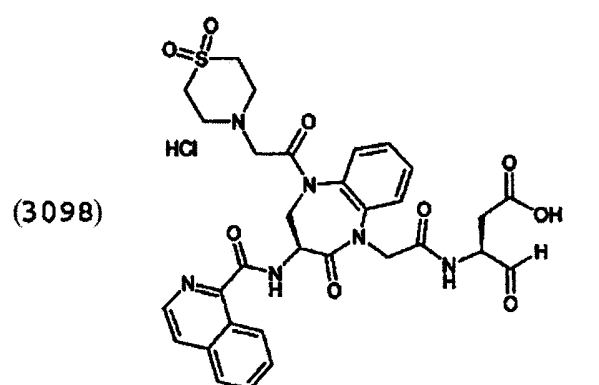
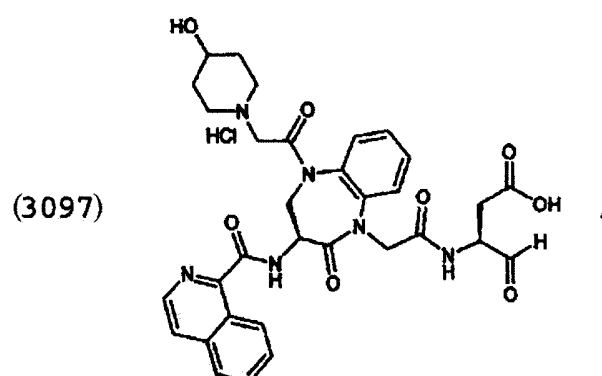
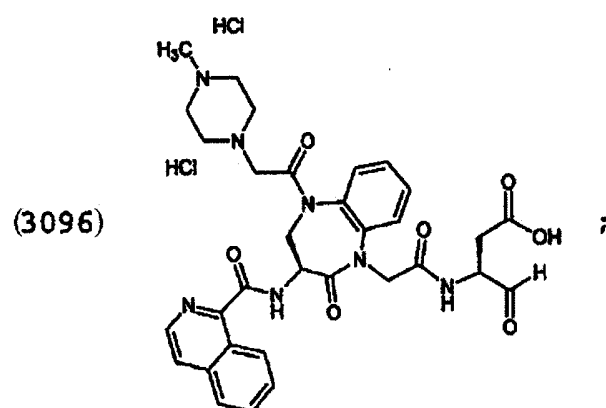
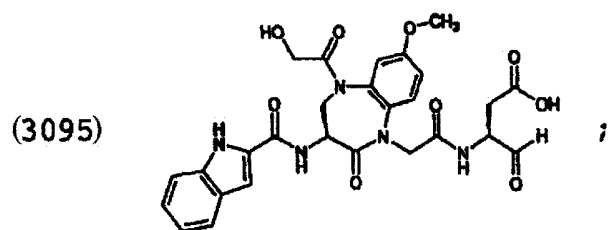


(3093)

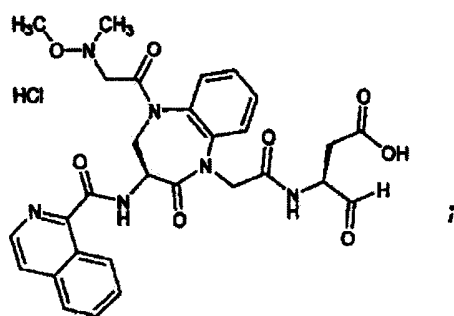


(3094)

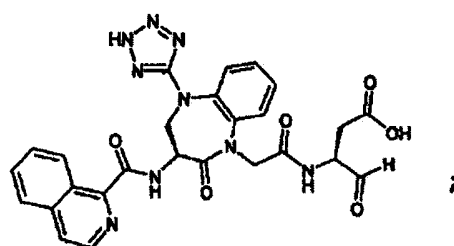




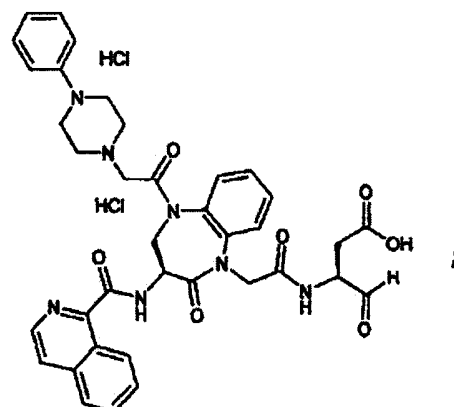
(3099)

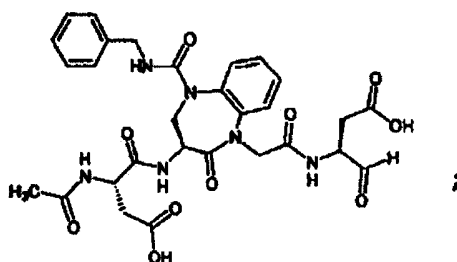
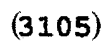
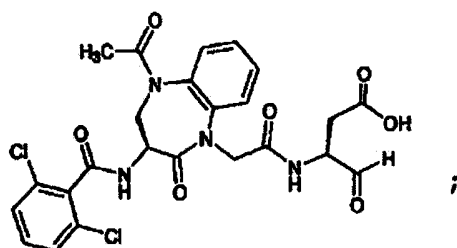
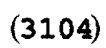
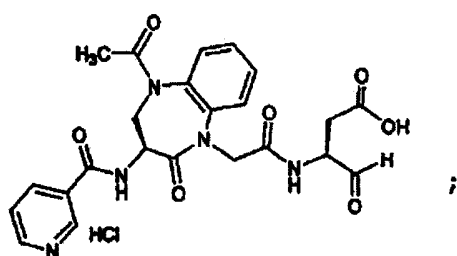
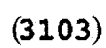
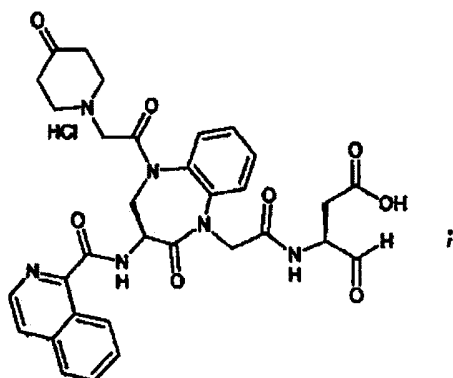
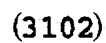


(3100)

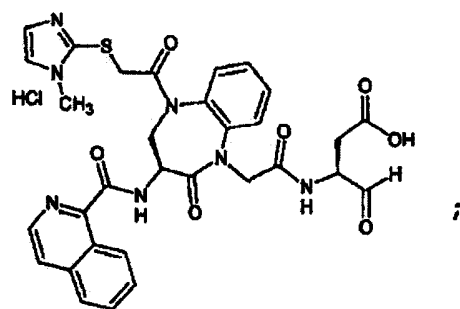


(3101)

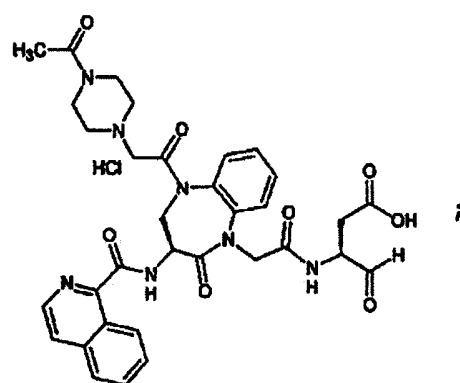




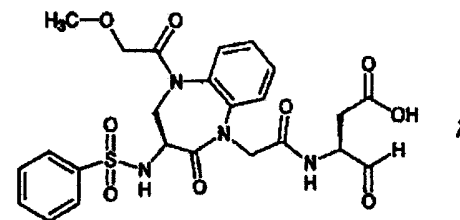
(3106)



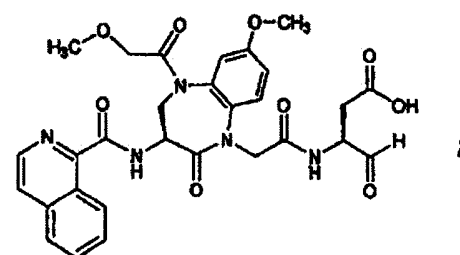
(3107)



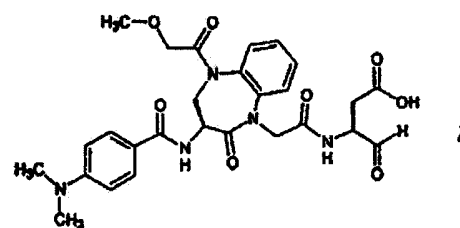
(3108)

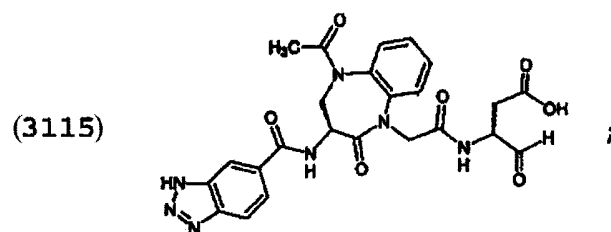
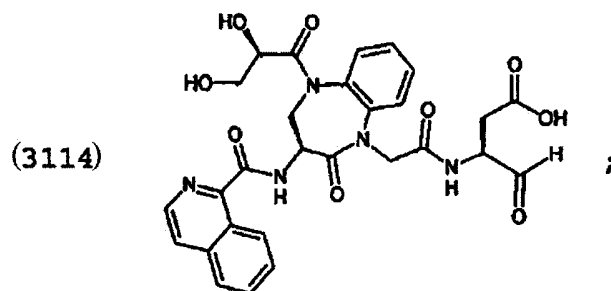
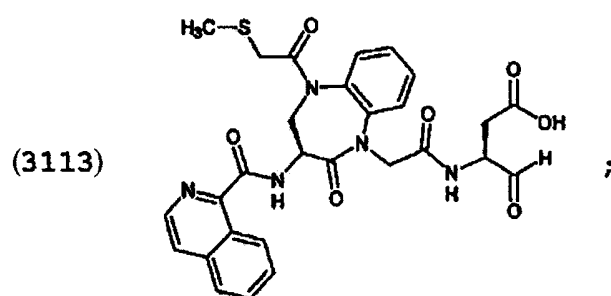
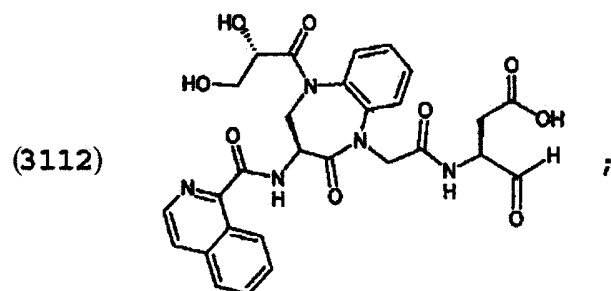
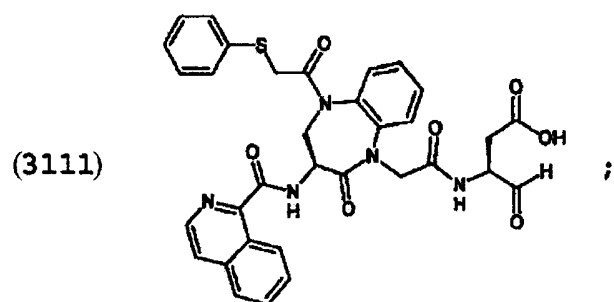


(3109)

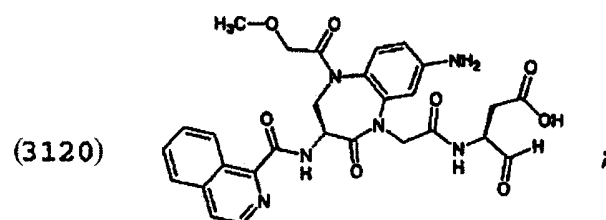
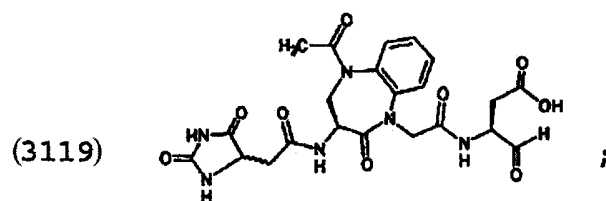
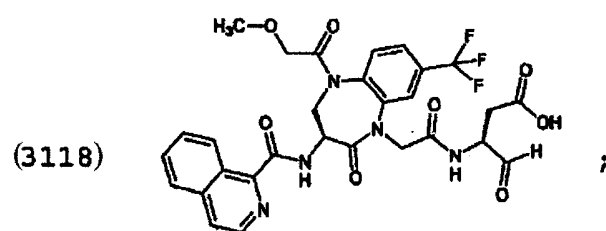
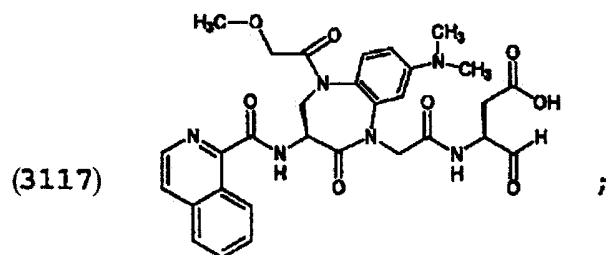
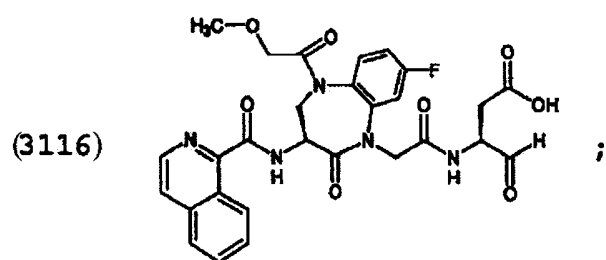


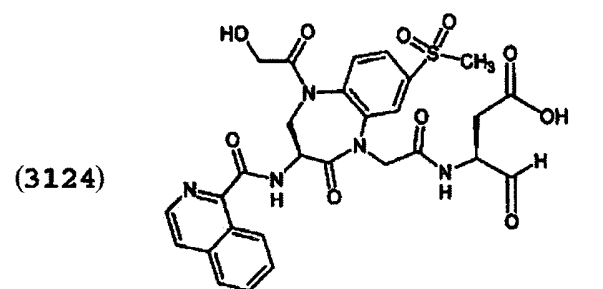
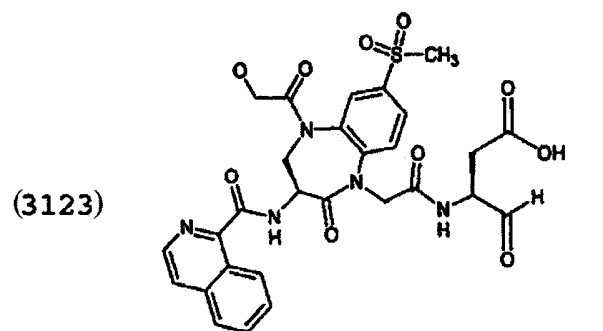
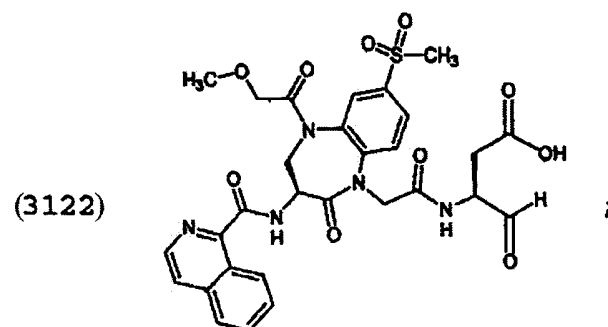
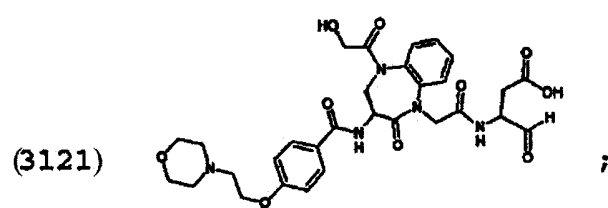
(3110)

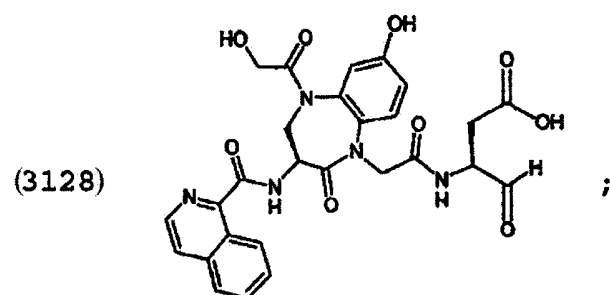
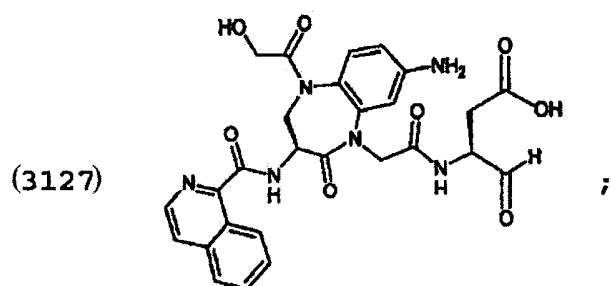
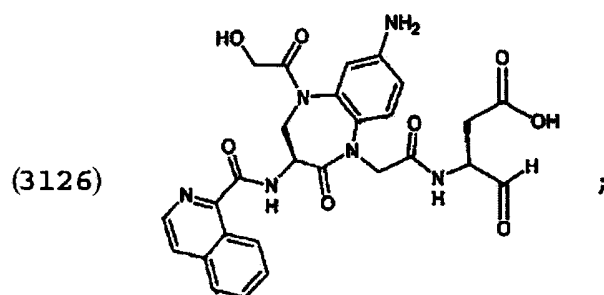
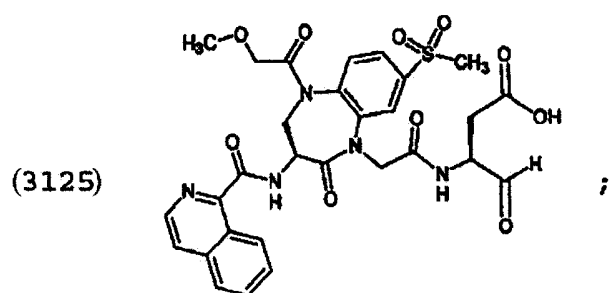


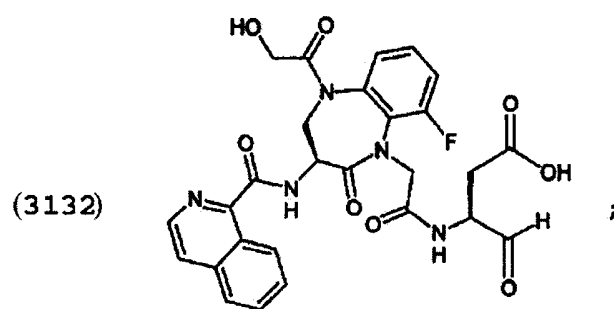
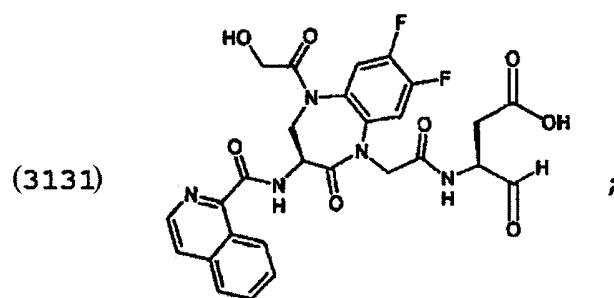
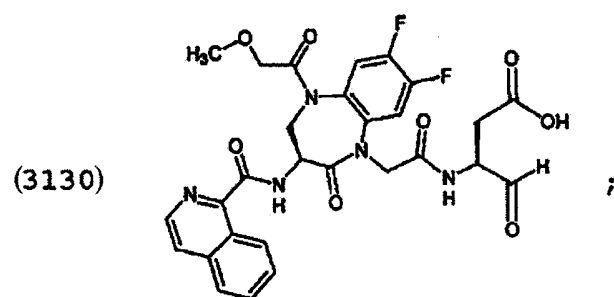
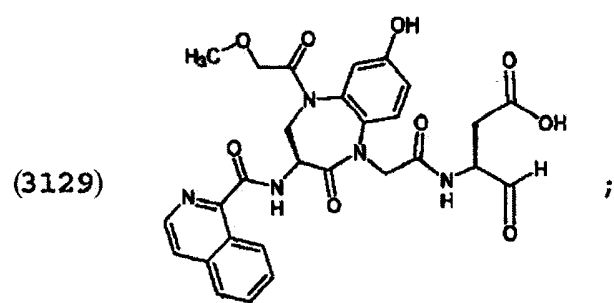


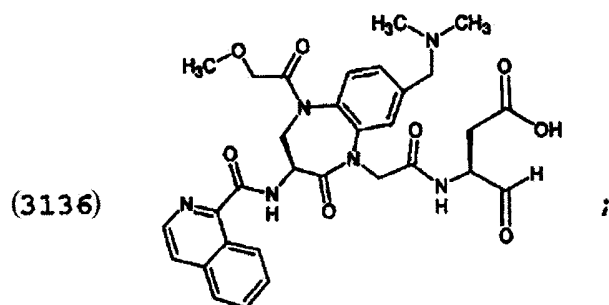
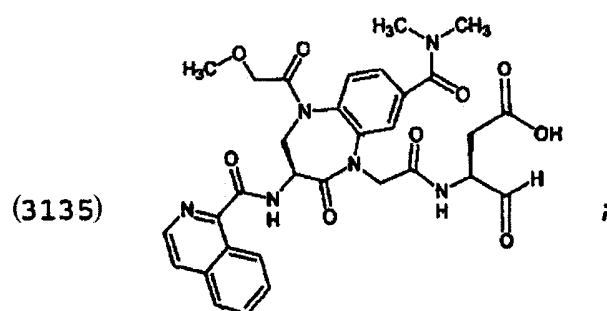
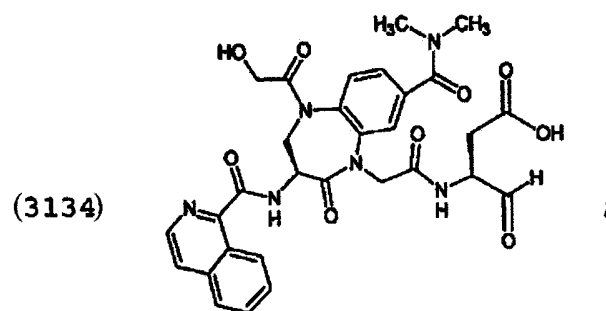
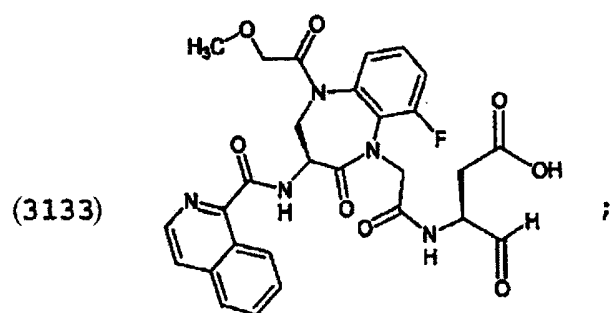


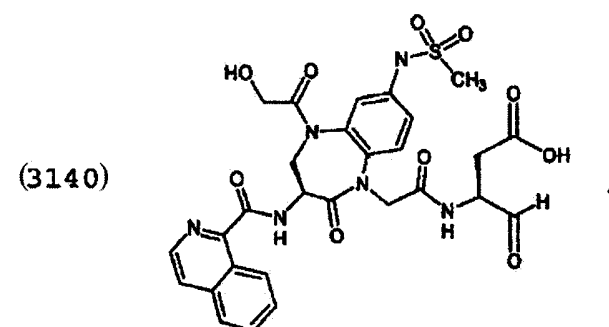
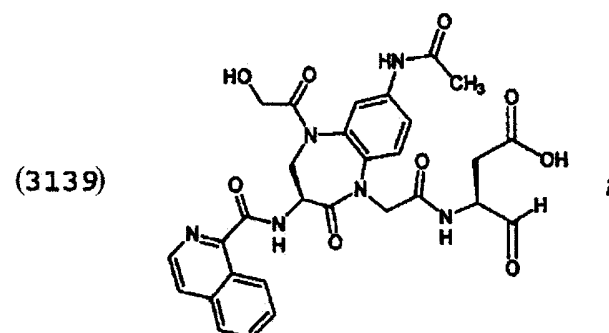
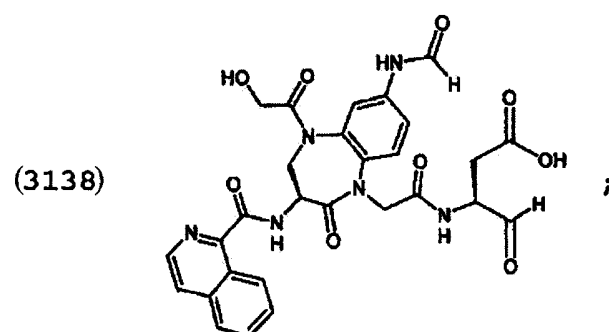
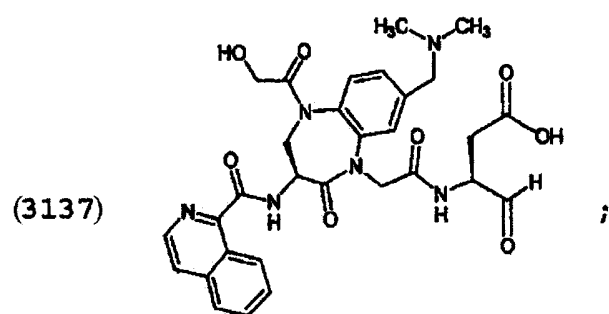


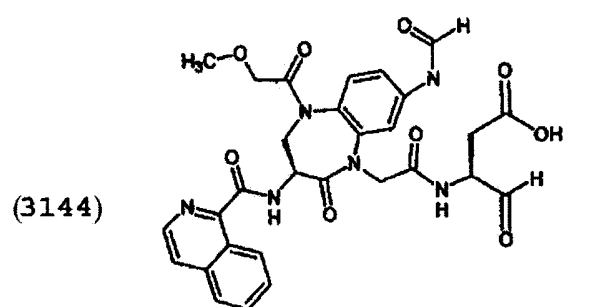
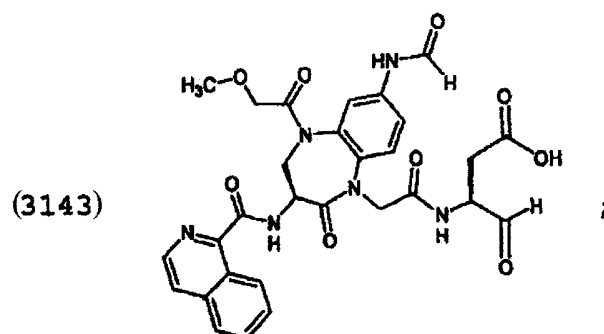
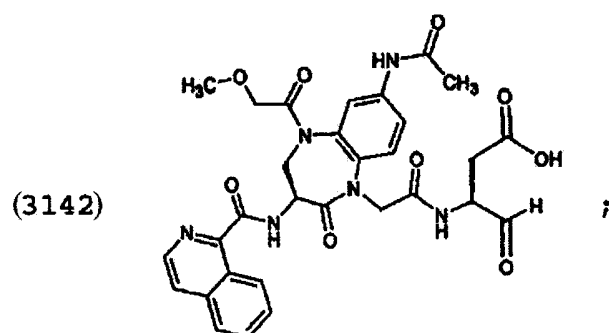
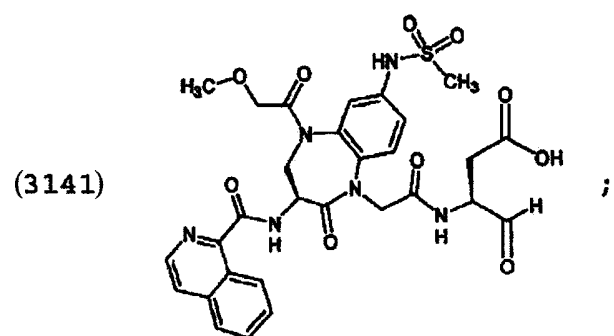


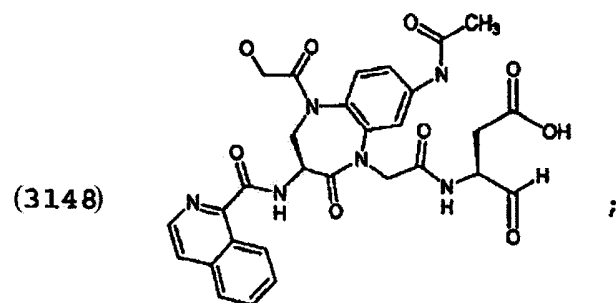
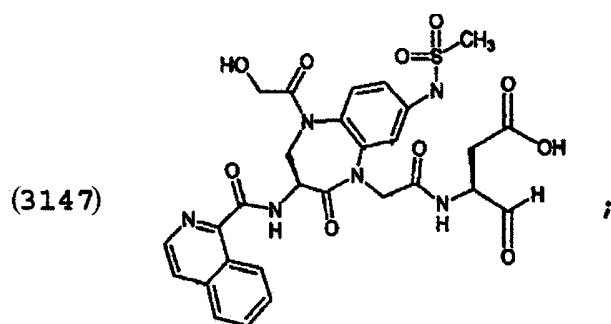
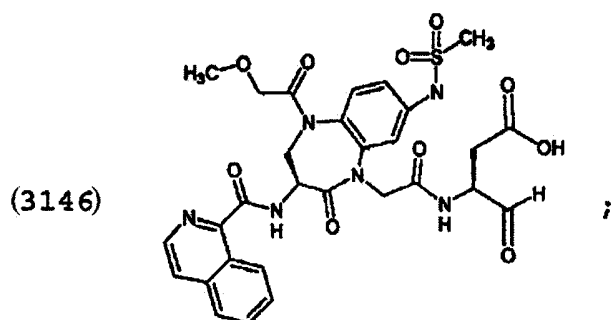
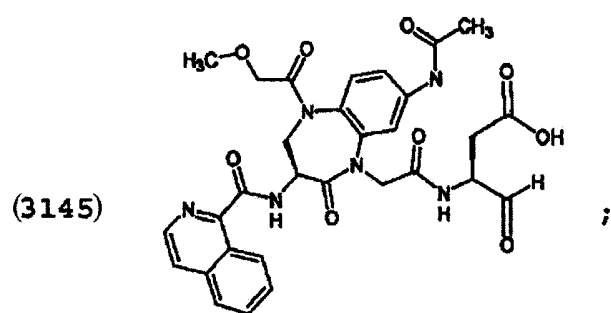




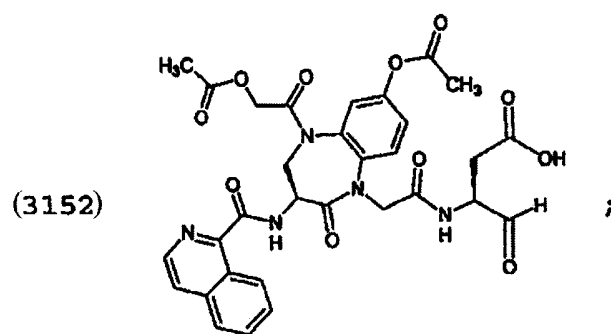
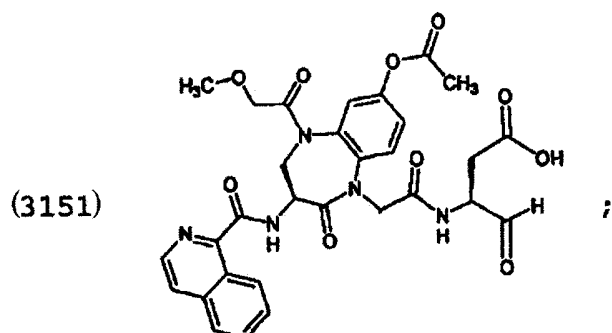
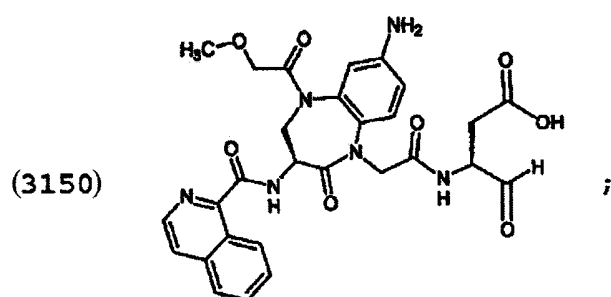
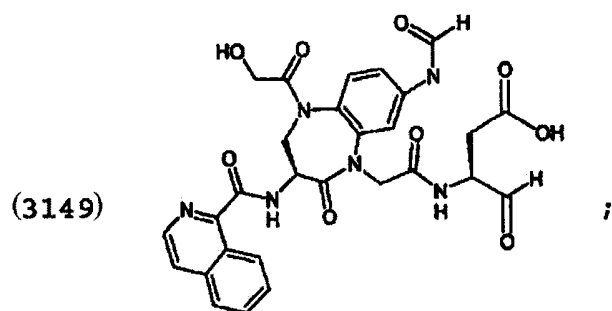


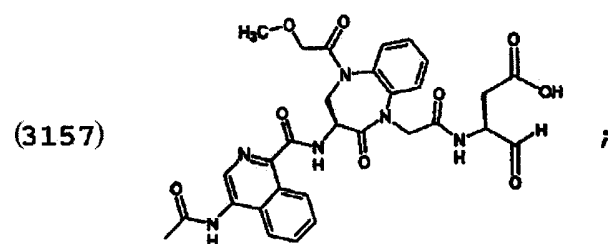
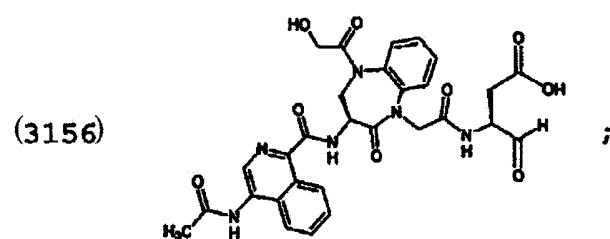
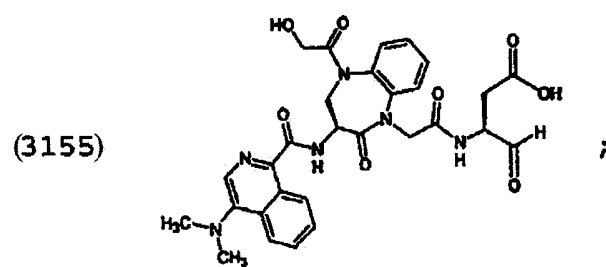
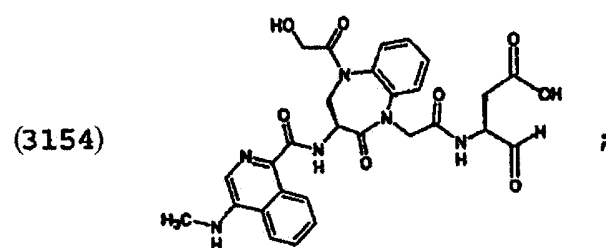
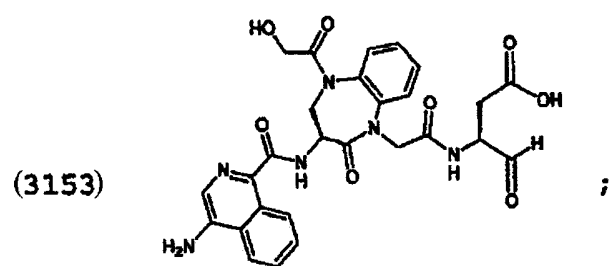




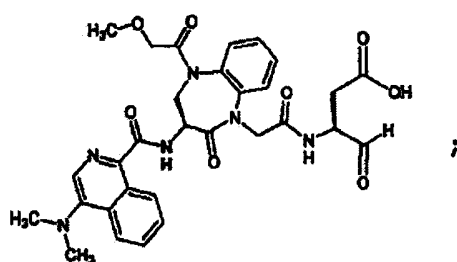




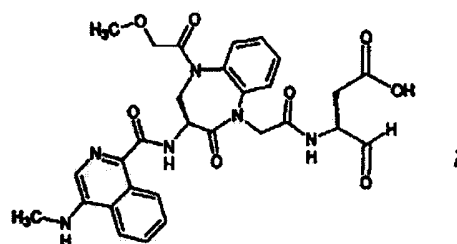




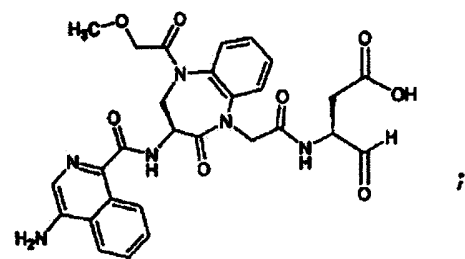
(3158)



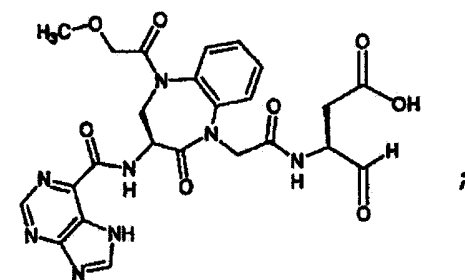
(3159)

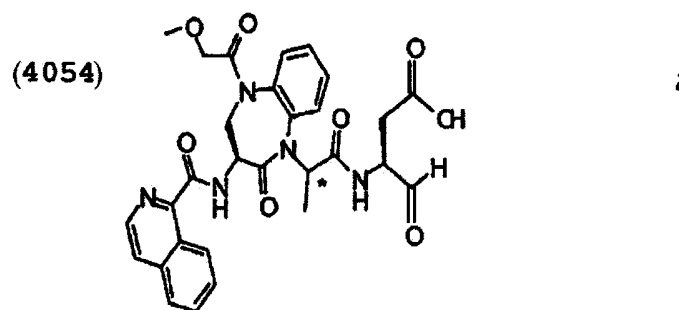
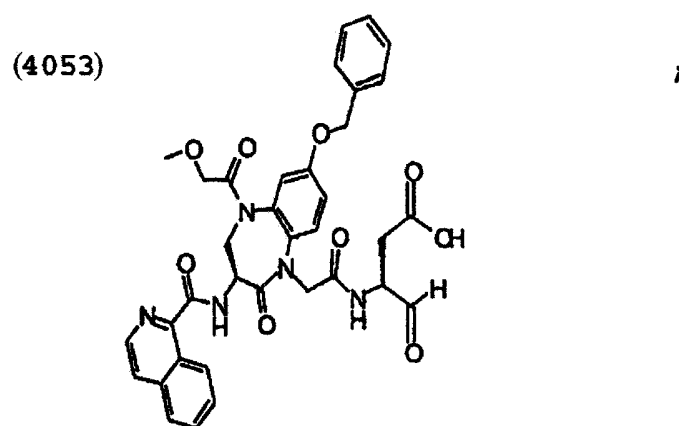
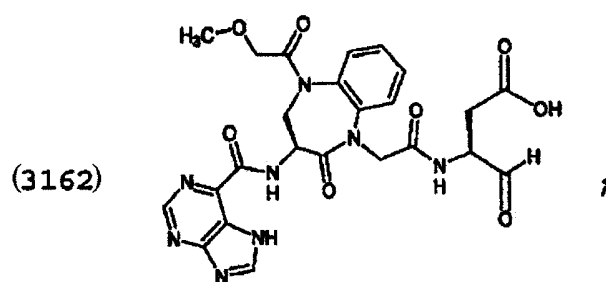


(3160)

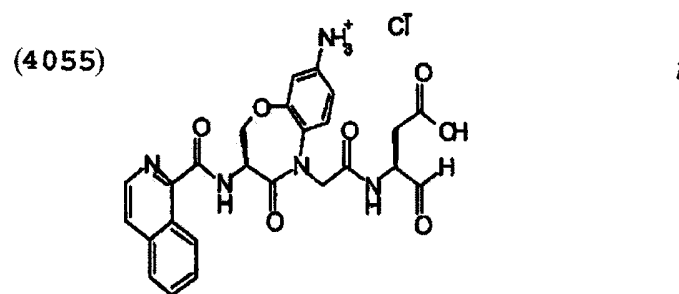


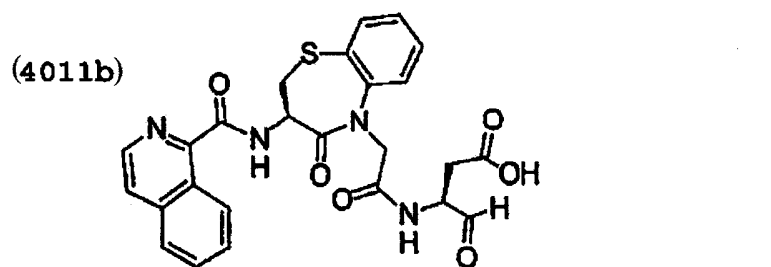
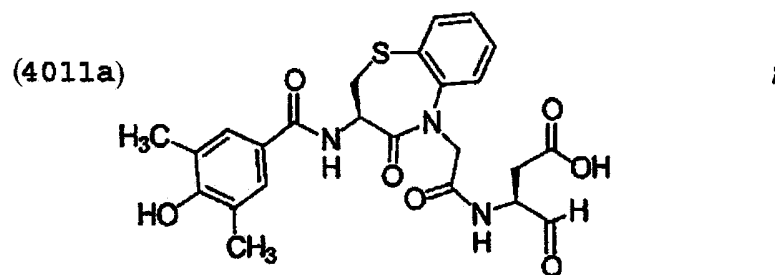
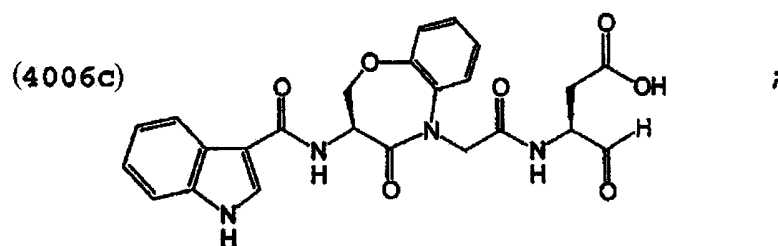
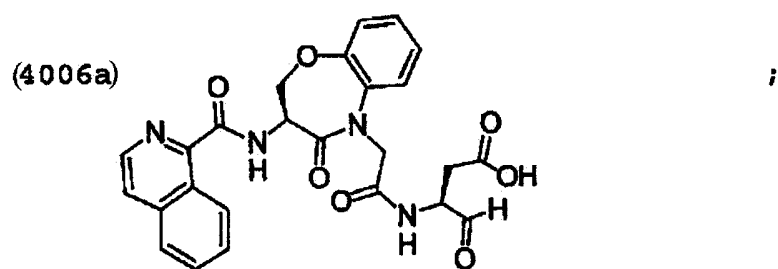
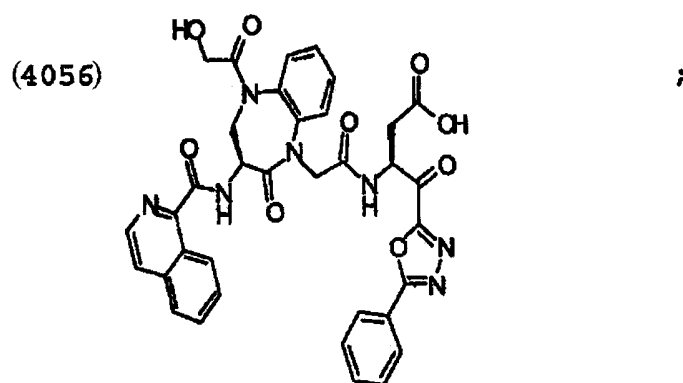
(3161)



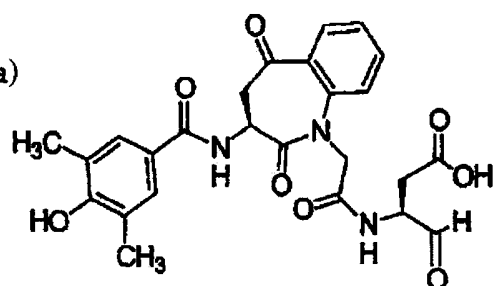


\* diastereome



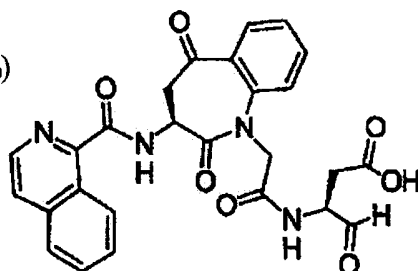


(4017a)



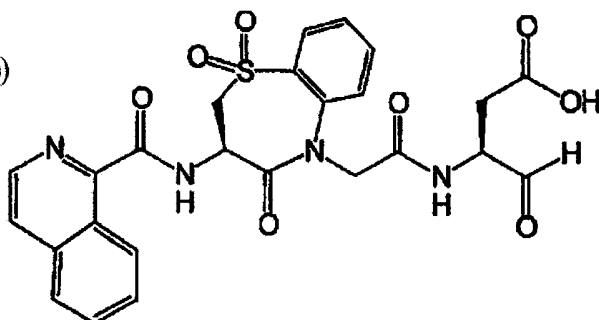
;

(4017b)



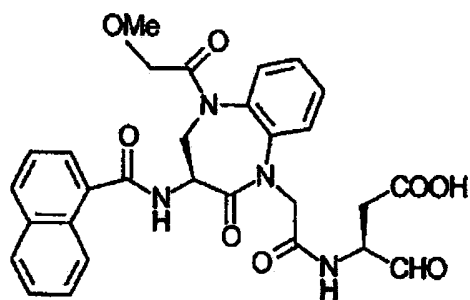
;

(4019b)



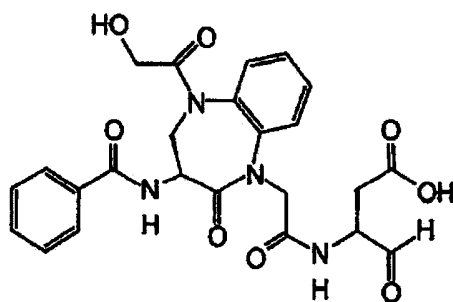
;

(2201)

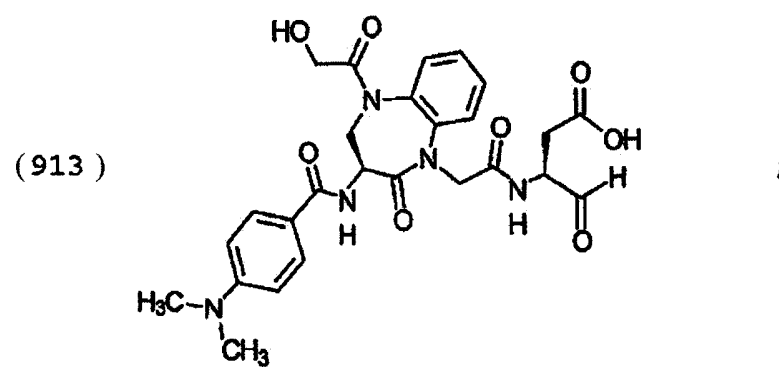
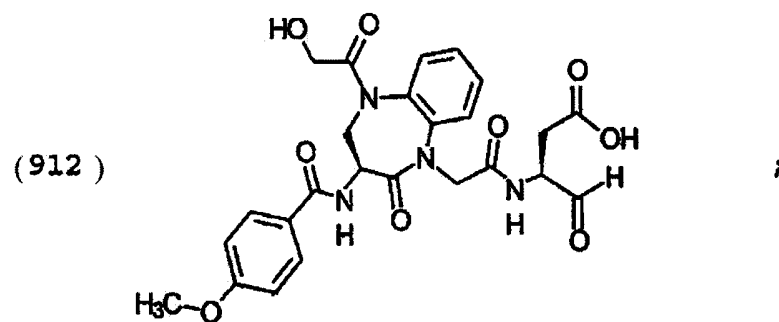
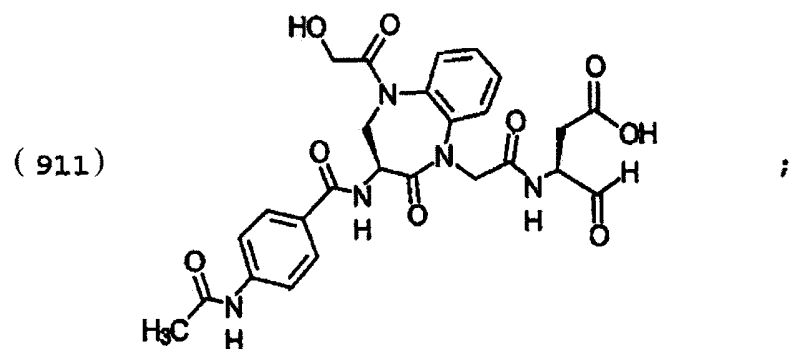
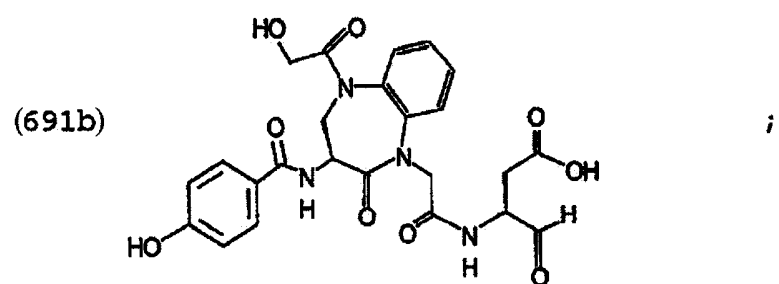


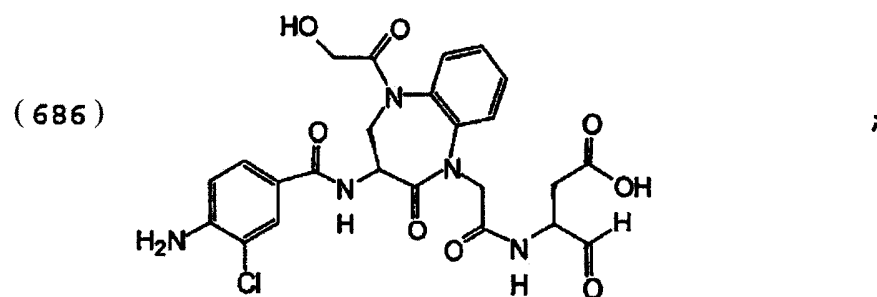
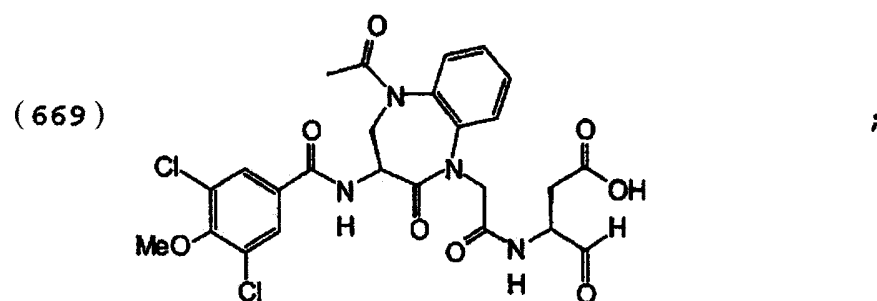
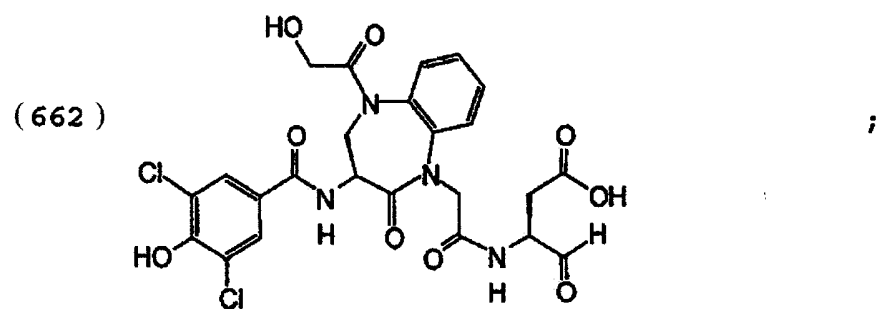
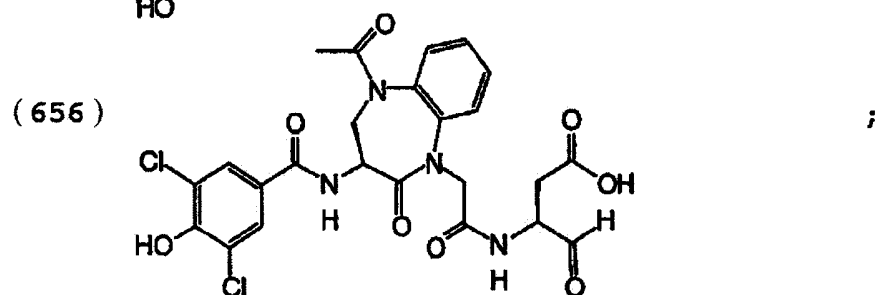
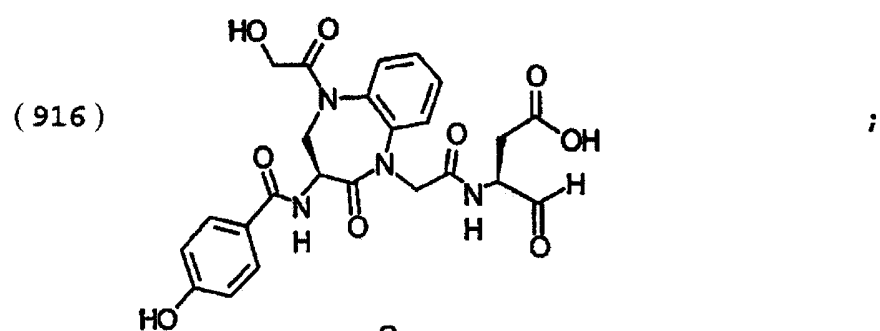
;

( 668 )

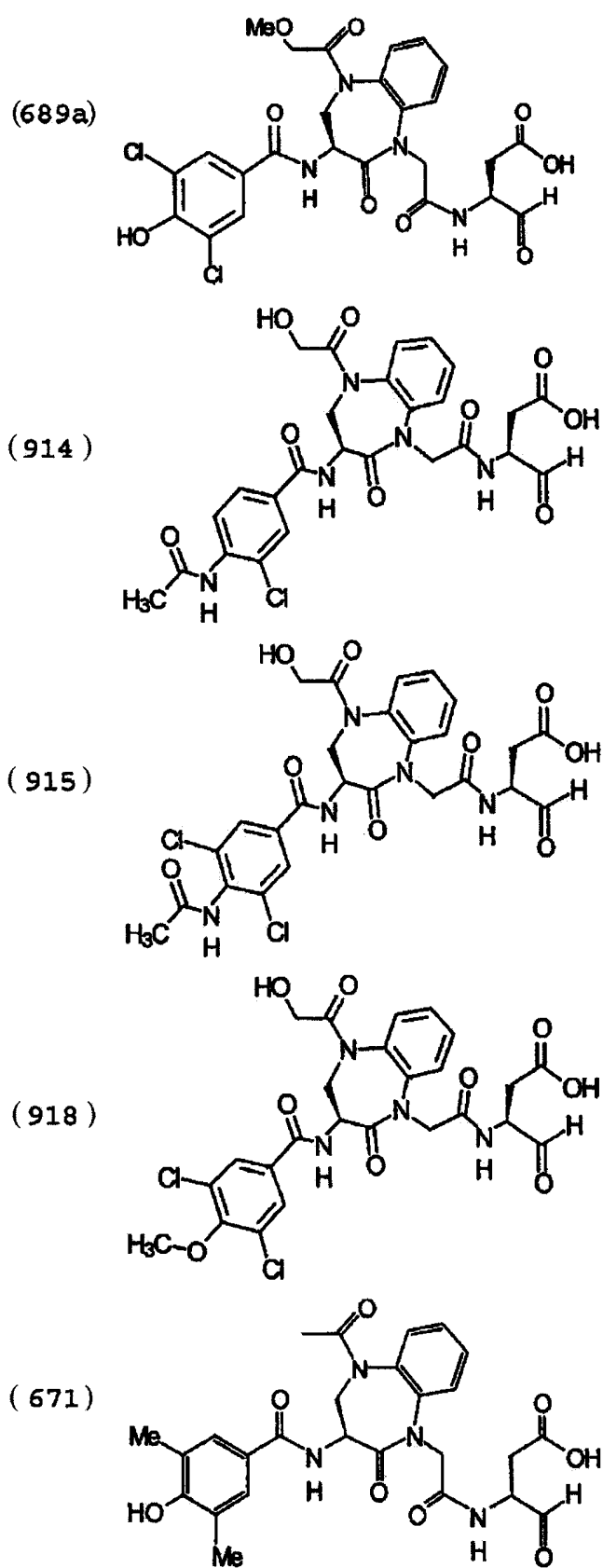


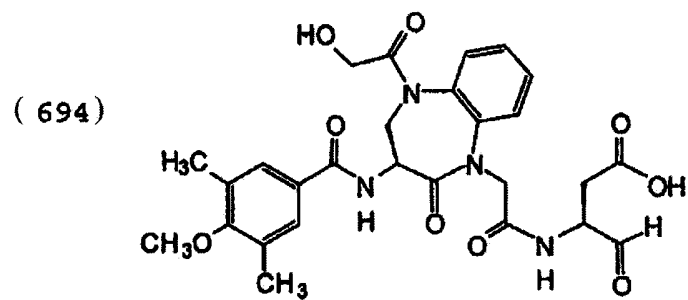
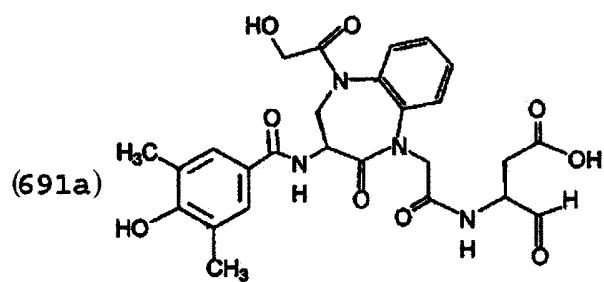
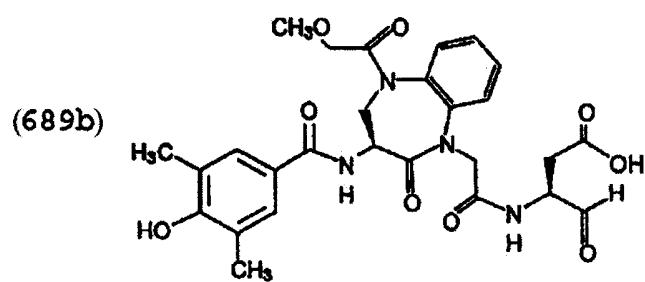
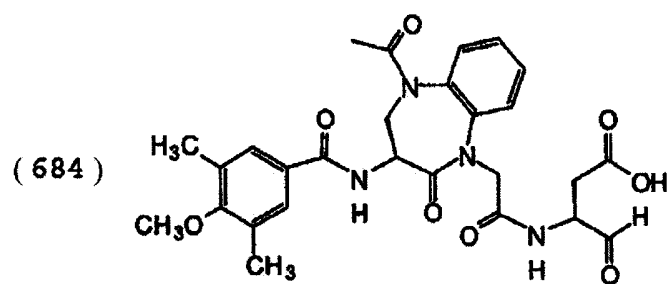
;



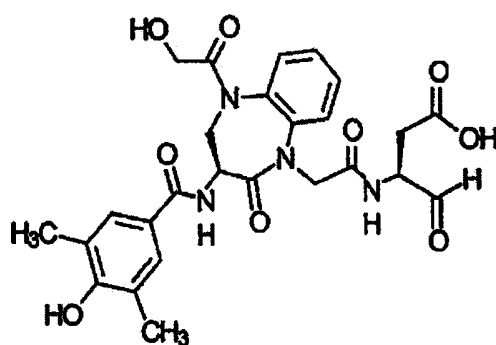






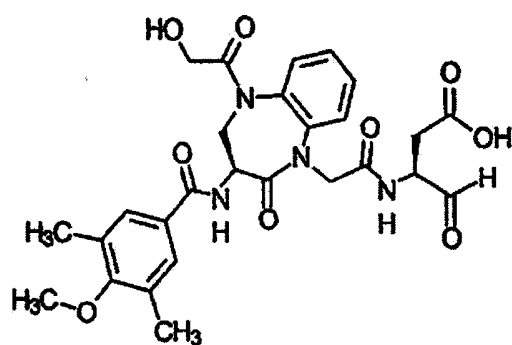


(917)



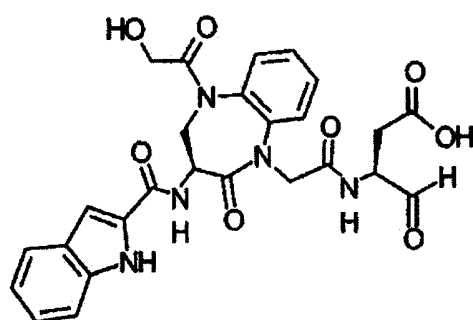
;

(922)



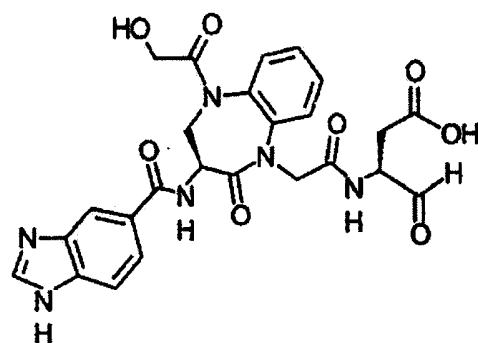
;

(919)

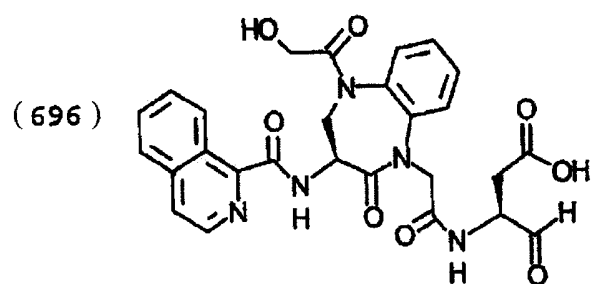


;

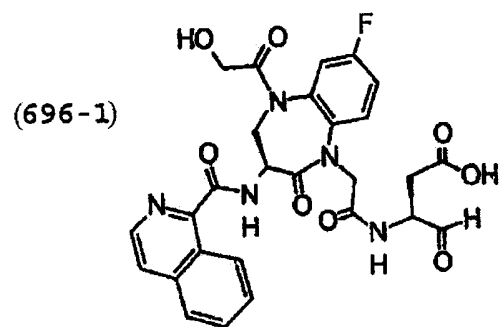
(920)



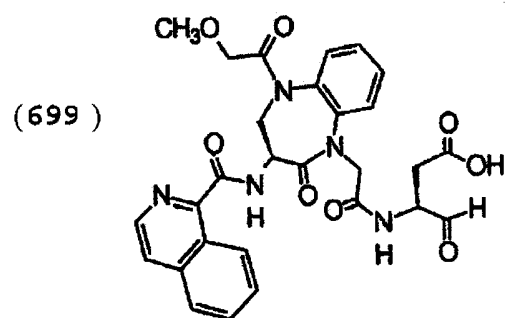
;



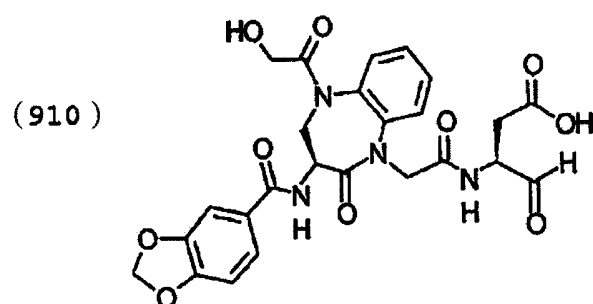
;



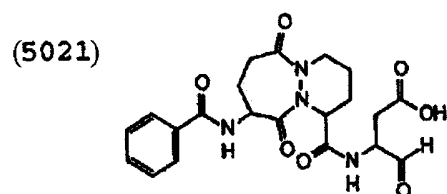
;



;

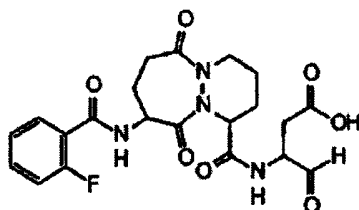


;



; a

(5026)



přičemž Me je methylová skupina.

**32.** Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje N-acylaminosloučeninu podle libovolného z nároků 1 až 31 a farmaceuticky přijatelný nosič.

5 **33.** Použití N-acylaminosloučeniny podle libovolného z nároků 1 až 31 pro výrobu léčiva k léčení nebo prevenci onemocnění zprostředkovaného interleukinem-1, autoimunitního onemocnění, zánětlivého onemocnění nebo neurodegenerativního onemocnění u pacienta, který takové ošetření potřebuje.

10 **34.** Použití N-acylaminosloučeniny podle libovolného z nároků 1 až 31 pro výrobu léčiva k inhibici funkce zprostředkované ICE u pacienta, který takové ošetření potřebuje.

**35.** Použití N-acylaminosloučeniny podle libovolného z nároků 1 až 31 pro výrobu léčiva pro podporu hojení ran u pacienta, který takové ošetření potřebuje.

**36.** Použití N-acylaminosloučeniny podle libovolného z nároků 1 až 31 pro výrobu léčiva k léčení nebo prevenci infekční choroby u pacienta, který takové ošetření potřebuje.

15 **37.** Způsob selekce inhibitorů ICE obecných vzorců  $\alpha$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  a  $\delta$  podle nároků 1 až 31, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje následující kroky, při nichž se provede:

a) selekce kandidátní sloučeniny s definovanou chemickou strukturou, obsahující alespoň dva zbytky vytvářející vodíkové vazby, alespoň dva mírně hydrofobní zbytky a jeden elektronegativní zbytek obsahující jeden nebo více elektronegativních atomů, kteréžto atomy jsou navázány  
20 buď na jeden atom nebo na sousedící atomy v elektronegativním zbytku,

b) stanovení konformace s nízkou energií pro vazbu shora uvedené sloučeniny na aktivní centrum ICE,

c) zhodnocení schopnosti uvedené sloučeniny v uvedené konformaci vytvářet alespoň dvě vodíkové vazby s atomy hlavního řetězce, jinými než atomy uhlíku, v Arg-341 a Ser-339 ICE,

25 d) zhodnocení schopnosti shora uvedené sloučeniny ve shora uvedené konformaci asociovat se s alespoň dvěma z vazebných kapes ICE vybraných ze skupiny kterou tvoří vazebná kapsa P2, vazebná kapsa P3, vazebná kapsa P4 a vazebná kapsa P',

e) zhodnocení schopnosti shora uvedené sloučeniny ve shora uvedené konformaci interagovat s vazebnou kapsou P1 ICE, a

30 f) přijetí nebo zamítnutí shora uvedené kandidátní sloučeniny jako inhibitoru ICE na základě stanovení a z hodnocení prováděných v předcházejících krocích.

**38.** Způsob podle nároku 37, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje následující kroky, které následují po kroku e) a předcházejí krok f), při nichž se provede:

g) zhodnocení deformační energie vazby uvedené sloučeniny na ICE, a

35 h) zhodnocení příspěvku součtu všech elektrostatických interakcí mezi ICE a shora uvedenou sloučeninou v uvedené konformaci, navázanou na ICE.