PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 -3967

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 323/60
C 07 C 237/12
C 07 C 237/14
A 61 K 31/16
A 61 P 9/14

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.05.1998 30.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/071714 1999/303807**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/09641**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/57098**

(71) Přihlašovatel:
ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

(72) Původce:
Sheppard George S., Wilmette, IL, US;
Wang Jieyi, Gurnee, IL, US;

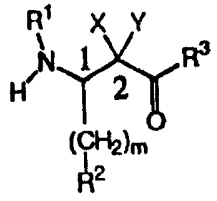
(74) Zástupce:
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované beta-aminokyselinové inhibitory methioninaminopeptidasy-2

(57) Anotace:

Skupiny substituovaných β-aminokyselin obecného vzorce I, silně účinných inhibitorů methioninaminopeptidasy typu 2 (MetAP2) a tím účinným při inhibici angiogeneze a stavů onemocnění, jejichž vznik je závislý na angiogenezi, např. diabetická retinopatie, růst nádoru a stavy inflamace.



I,

CZ 2000 - 3967 A3

PV 2000-3967
08.01.01

SUBSTITUOVANÉ BETA-AMINOKYSELINOVÉ INHIBITORY METHIONINAMINOPEPTIDASY-2

Oblast techniky

Předložený vynález se týká organických sloučenin majících biologickou aktivitu, přípravků obsahujících sloučeniny a lékařských způsobů ošetření. Podrobně se předložený vynález týká skupiny substituovaných beta-aminokyselin a jejich farmaceuticky přijatelných solí, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a způsobů ošetření patologických stavů vznikajících z angiogeneze nebo závislých na angiogenezi.

Dosavadní stav techniky

Angiogeneze je základní proces, kterým se tvoří nové krevní cévy, a je důležitý pro různé normální tělesné aktivity (např. reprodukce, vznik a reparaci zranění). Ačkoli není zcela znám mechanismus, má se obecně za to, že se jedná o komplexní vzájemné působení molekul, které stimulují a inhibují růst endoteliálních buněk, primárních buněk kapilárních krevních cév. Za normálního stavu se tyto molekuly vyskytují kvůli udržení mikrovaskularity v klidovém stavu (tzn. bez kapilárního růstu) v delších intervalech, které mohou trvat týdny a v některých případech i roky. Nicméně pokud je třeba (např. během léčení zranění), mohou tyto stejné buňky podléhat rychlé proliferaci a přeměnit se v rozmezí 5 dnů. (Folkman, J. and Shing, Y., *The Journal of Biological Chemistry*, 267: 10931-10934 (1987), and Folkman, J. and Klagsbrun, M., *Science*, 235: 442-447 (1987)).

Přestože angiogeneze je za normálních podmínek vysoce řízený proces, mnoho onemocnění (popisované jako „angiogenní onemocnění") jsou pohněny perzistentní neřízenou angiogenezí. Jinak řečeno, neřízená angiogeneze může buď způsobovat jednotlivé onemocnění přímo anebo exascerbovat dosavadní patologické stavy. Například bylo prokázáno, že oční neovaskularizace je nejběžnější příčinnou sleposti a převládá přibližně u 20 onemocnění očí. Za určitých současných podmínek, např. artritida, vznikající nové kapilární krevní cévy napadají klouby a ničí chrupavku. Při diabetes, nové kapiláry vznikající v sítnici napadají sklivec, krvácejí a způsobují slepotu. Růst a metastáze

08.01.01

pevných nádorů závisí také na angiogenezi (Folkman, J., *Cancer Research*, 46, 467 – 473 (1986), Folkman, J., *Journal of the National Cancer Institute*, 82, 4 – 6 (1989). Bylo dokázáno, že např. u nádorů, které se zvětší na velikost větší než 2 mm, se musí objevit jejich vlastní krevní zásobení a musí také vytvářet indukcí růst nových kapilárních krevních cév. Jakmile se jednou tyto nové krevní cévy uchytí v nádoru, poskytnou prostředky nádorovým buňkám k vstoupení do oběhu a metastázují do vzdálených míst, např. do jater, plic nebo kostí (Weidner, N., *et al.*, *The New England Journal of Medicine*, 324, 1 – 8 (1991).

Vzhledem k této klíčové roli, kterou hraje neovaskularizace při vzniku nádoru a jeho mestázi a při dalších podobných stavech onemocnění jako je např. artritida, zánět, degenerace makuly stařím a diabetická retinopatie, se pro klinický potenciál hledají agens, která inhibují angiogenezi.

D. Ingber, *et al.*, in Nature, 348: 555 – 557 publikuje, že fumagillin, přírodní produkt houbovitého původu, a jeho syntetická analoga, *O*-(chloracetyl-karbamoyl)fumagillol, také znám jako AGM-1470 nebo TNP-470, reaguje jako silný inhibitor angiogeneze, s TNP-470, který je 50-krát silnější než jeho přírodní prekurzor.

Ny Sin, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 6099 – 6103 (1997) a Eric C. Griffith, *et al.*, Chemistry and Biology, 4(6): 461 – 471 (1997) publikují, že AGM-1470 i ovalicin, sekviterpen izolovaný z houby *Pseudorotium ocalis*, se váže na běžný bifunkční protein, methioninaminopeptidasa typ-2, MetAP2, a usuzují, že MetAP2 hraje rozhodující roli při proliferaci endoteliálních buněk a může sloužit jako perspektivní cíl pro vývoj nových antiangiogenních léčiv.

J. Abe, *et al.*, Cancer Research, 54: 3407 – 3412 (1994) publikuje, že fumagillin a jeho derivát TNP-470 jsou účinné při inhibování neovaskularizace zadržením cyklu endoteliálních buněk v pozdní G_1 fázi.

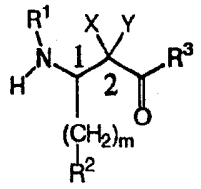
Tudíž v literatuře se pevně zavedla náhodná návaznost mezi inhibicí MetAP2 a výslednou inhibicí proliferace a neovaskularizace endoteliálních buněk. Je zde potřeba po objevení nových agens, která inhibují MetAP2, pro jejich potenciál jako nových léčiv při boji proti angiogenezi nebo neovaskularizaci a různých stavů onemocnění, např. artritidě, zánětu, degeneraci makuly oka, diabetické retinopatii a růstu nádoru, jehož rozvoj závisí na neovaskularizaci. Sloučeniny předloženého vynálezu jsou ze strukturního hlediska nové,

08.01.01

reverzibilní inhibitory MetAP2, které vykazují zdokonalené farmaceutické vlastnosti a snižují vedlejší účinky vzhledem v současnosti známým ireverzibilním inhibitorům, např. fumagillinu a TNP-470.

Podstata vynálezu

Ve svém základním provedení poskytuje předložený vynález sloučeninu mající aktivitu pro inhibici methioninaminopeptidasy typu 2 (MetAP2 nebo MetAP2-2) mající vzorec I:



I,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo její prekurzory léčiv, kde malá čísla označují chirální centra ve sloučenině;

index m je 1-3

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) atom vodíku,

(2) alkylu,

(3) karboxaldehydu,

(4) alkanoylu, kde alkanoyl může být případně substituován hydroxylem, a

(5) $-(CH_2)_nCO_2R^4$, kde index n je 0 - 6 a substituent R^4 je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) atomu vodíku,

(b) alkylu,

(c) cykloalkylu,

(d) (cykloalkyl)alkylu,

(e) arylu, a

08.01.01

(f) arylalkylu,

kde bod (c) a (d) může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkoxy skupiny,

a

(iii) arylu,

a

kde bod (e) a (f) může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^{4'}$, kde substituent $R^{4'}$ je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) atomu vodíku,

(b) alkylu,

(c) cykloalkylu,

(d) (cykloalkyl)alkylu,

(e) arylu,

a

(f) arylalkylu,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) arylsulfonylalkylu,

(xiv) aryloylalkyloxykarbonylalkylu,

08.01.01

(xv) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrány z ze skupiny sestávající z

(1') atomu vodíku,

(2') alkylu případně substituovaného alkoxy skupinou,

(3') arylu,

(4') arylalkylu,

a

(5') a *N*-chránicí skupiny,

(xvi) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

a

(xvii) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše;

substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) alkylu,

(2) cykloalkylu,

(3) (cykloalkyl)alkylu,

(4) $-C(H)(SR^{15})(SR^{15'})$, kde substituenty R^{15} a $R^{15'}$ jsou alkyl, nebo substituenty R^{15} a $R^{15'}$, dohromady s atomy síry, ke kterým jsou připojeny, jsou 1,3-dithiolanový kruh nebo 1,3-dithianový kruh,

(5) arylu,

(6) arylalkylu,

a

(7) $-SR^5$, kde substituent R^5 je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) alkylu,

(b) cykloalkylu,

(c) (cykloalkyl)alkylu,

a

(d) benzylu, kde benzyl může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

08.01.01

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

a

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše;

substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) aminoacylové skupiny případně chráněné karboxylem,

(2) $-N(R^6)(CH_2)_pR^7$, kde index p je 0 - 6, substituent R^6 je definován výše a substituent R^7 je vybrán ze skupiny sestávající se z

(a) atomu vodíku,

(b) alkylu, kde alkyl může být případně substituován 1,2,3 nebo 4 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) oxo skupiny,

(ii) thioxo skupiny,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

08.01.01

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xvi) arylu,

(xvii) hydroxy skupiny,

a

(xviii) heterocyklu,

(c) cykloalkylu, kde aryl může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) halogenu,

(iii) oxo skupiny, a

(iv) arylu,

(d) arylu, kde aryl může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xvi) aryloxy skupiny,

08.01.01

(xvii) arylalkoxy skupiny,

(xvi) arylu ,

(xvii) hydroxy skupiny,

a

(xviii) heterocyklu,

(e) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(f) $-CONR^6R^8$, kde substituent R^6 je definován výše a substituent R^8 je

vybrán ze skupiny sestávající se z

(i) atomu vodíku

(ii) alkylu,

(iii) arylu,

a

(iv) heterocyklu,

kde (ii) -(iv) mohou být případně substituovány 1, 2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(1') alkylu,

(2') alkanoylu,

(3') alkoxy skupiny,

(4') $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(5') alkanoyloxy skupiny,

(6') karboxaldehydu,

(7') cykloalkylu,

(8') cykloalkenylu,

(9') halogenu,

(10') nitro skupiny,

(11') perfluoralkylu,

(12') perfluoralkoxy skupiny,

(13') $-NR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(14') $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(15') $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(16') aryloxy skupiny,

(17') arylalkoxy skupiny,

08.01.01

(18') arylu,

(19') hydroxy skupiny,

a

(20') heterocyklu,

(g) heterocyklu, kde heterocykl může být případně substituován 1, 2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xvi) aryloxy skupiny,

(xvii) arylalkoxy skupiny,

(xviii) arylu,

(xix) hydroxy skupiny,

a

(xix) heterocyklu,

(h) $-NR^6R^8$, kde substituenty R^6 a R^8 jsou definovány výše a

(i) $-N(R^6)SO_2R^{12}$, kde substituent R^6 je definován výše a substituent R^{12} je vybrán ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) arylu,

08.01.01

(iii) arylalkylu,

(iv) heterocyklu,

a

(v) (heterocykl)alkylu,

kde (ii) -(v) mohou být případně substituovány 1,2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(1') alkylu,

(2') alkanoylu,

(3') alkoxy skupiny,

(4') $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(5') alkanoyloxy skupiny,

(6') karboxaldehydu,

(7') cykloalkylu,

(8') cykloalkenylu,

(9') halogenu,

(10') nitro skupiny,

(11') perfluoralkylu,

(12') perfluoralkoxy skupiny,

(13') $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(14') $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(15') $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(16') aryloxy skupiny,

(17') arylalkoxy skupiny,

(18') arylu,

(19') hydroxy skupiny,

a

(20') heterocyklu,

(3) $-O(CH_2)_pR^7$, kde index p a substituent R^7 jsou definovány výše a

(4) $-NR^{20}R^{21}$, kde substituenty R^{20} a R^{21}, dohromady s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, jsou 3-členný až 7-členný kruh případně obsahující 1 nebo 2 dvojné vazby a případně obsahující část vybranou ze skupiny sestávající z

08.01.01

(a) atomu kyslíku,

(b) atomu dusíku

a

(c) $-S(O)_x-$, kde index x je 0 - 2,

kde kruh tvořený substituentem R^{20} a R^{21} může být případně substituován 1,2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(1') alkylu,

(2') alkanoylu,

(3') alkoxy skupiny,

(4') $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(5') alkanoyloxy skupiny,

(6') karboxaldehydu,

(7') cykloalkylu,

(8') cykloalkenylu,

(9') halogenu,

(10') nitro skupiny,

(11') perfluoralkylu,

(12') perfluoralkoxy skupiny,

(13') $-NR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(14') $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(15') $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(16') aryloxy skupiny,

(17') arylalkoxy skupiny,

(18') arylu,

(19') hydroxy skupiny,

a

(20') heterocyklu;

X je hydroxyl nebo sulfhydryl; a

Y je atom vodíku; nebo

X a Y, spojené dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, vytváří karbonyl nebo thiokarbonyl.

08.01.01

V dalším provedení poskytuje předložený vynález farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo její prekurzor léčiva v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

V dalším provedení poskytuje předložený vynález způsob inhibice angiogeneze u savců, při potřebě takového ošetření, zahrnující aplikování savci farmaceuticky přijatelné množství sloučeniny vzorce I.

Definice termínů

V tomto popisu a přiložených patentových nárocích mají termíny následující význam.

Termín "alkanoyl", jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes karbonylovou skupinu. Alkanoylové skupiny vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "alkanoyloxy", jak je používán zde, se vztahuje na alkanoylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes atom kyslíku. Alkanoyloxy skupiny vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "alkyl", jak je používán zde, se vztahuje na radikál vytvořený odstraněním jednoho atomu vodíku z rozvětveného nebo nerozvětveného nasyceného uhlovodíku majícího jeden až 12 atomů. Názorné uhlovodíkové skupiny zahrnují methyl,ethyl, n-propyl, izo-propyl, n-butyl, sec-butyl, izo-butyl *tert*-butyl, apod. Alkylové skupiny vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "alkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovou nižší alkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes atom kyslíku a zahrnující např. skupiny methoxy, ethoxy, n-propoxy, n-butoxy, *tert*-butoxy, apod. Alkoxy skupiny vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aminoacylová skupina", jak je používán zde, se vztahuje na radikál odvozený od přirozeně nebo nepřirozeně se vyskytující aminokyseliny. Názorné aminoacylové skupiny zahrnují glycyl, alanyl, valyl, leucyl, izo-leucyl, methionyl, seryl,

08.01.01

threonyl, cysteinyl, fenylalanyl, homofenylalanyl a O-methyltyrosinyl v racemátu, δ nebo L konfigurace.

Termín "aryl", jak je používán zde, se vztahuje na a monocyklické nebo bicyklické karbocyklické kruhové systemy mající jeden nebo dva aromatické kruhy. Arylové skupiny zahrnují např. fenyl, naftyl, 1,2-dihydronaftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, fluorenyl, indanyl, a indenyl. Bicyklické arylové skupiny tohoto vynálezu mohou být připojeny na výchozí molekulovou skupinu přes nasycenou nebo nenasycenou část skupiny. Arylové skupiny vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "arylalkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes alkoxy skupinu. Arylalkoxy skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "arylalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes alkylovou skupinu. Arylalkylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aryloxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes atom kyslíku. Aryloxy skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aryloyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes karbonylovou skupinu. Aryloylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aryloyloxy", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes atom kyslíku. Aryloyloxy skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aryloyloxyalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloyloxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes alkylovou skupinu. Aryloyloxyalkylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aryloyloxyalkylkarbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloyloxy skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes a karbonylovou skupinu. Aryloyloxyalkylkarbonylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "aryloyloxyalkylkarbonylalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou aryloyloxyalkylkarbonylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou

08.01.01

skupinu přes alkylovou skupinu. Aryloyloxyalkylkarbonylalkylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "arylsulfonyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes $-SO_2-$ skupinu. Arylsulfonylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "arylsulfonylalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou arylsulfonylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes alkylovou skupinu. Arylsulfonylalkylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "benzyl", jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou fenylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes methylovou skupinu. Benzylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "karboxaldehyd", jak je používán zde, se vztahuje na –CHO.

Termín "karbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na -C(O)-.

Termín "karboxy", jak je používán zde, se vztahuje na $-CO_2H$.

Termín "cykloalkyl", jak je používán zde, se vztahuje na radikál derivovaný odstraněním jediného atomu vodíku z nasyceného cyklického nebo bicyklického uhlovodíku a zahrnuje např. skupiny cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, adamantyl, norbornyl, apod. Cykloalkylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "(cykloalkyl)alkyl" se vztahuje na právě definovanou cykloalkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou část přes výše definovánou alkylovou skupinu a zahrnuje názorné skupiny např. cyklopropylmethyl, cyklopentylethyl, 2-methyl-3-cyklopentylbutyl, cyklohexylmethyl, apod. (Cykloalkyl)alkylové skupiny vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "cykloalkenyl", jak je používán zde, se vztahuje na monovalentní cyklický nebo bicyklický uhlovodík o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku mající alespoň dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Cykloalkenylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

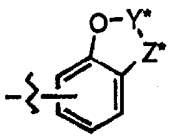
Termín "halogen", jak je používán zde, se vztahuje na -F, -Cl, -Br nebo –I.

Termín "heterocykl", jak je používán zde, se vztahuje na jakýkoliv 5-členný, 6-členný nebo 7-členný nasycený kruh obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané

08.01.01

ze skupiny sestávající se z 1,2 nebo 3 atomů dusíku, jednoho kyslíku a jednoho dusíku a jednoho atomu síry a jednoho atomu dusíku; kde heteroatomy dusík a síra mohou být případně oxidovány a heteroatom dusíku může být případně kvaternizován. Termín "heterocykl", jak je používán zde, také zahrnuje 5-členné, 6-členné nebo 7-členné aromatické kruhy mající v kruhu jeden, dva nebo tři heteroatomy vybrané z N, O a S, a také zahrnující benzo kondenzovaná analoga těchto 5-členných, 6-členných nebo 7-členných heterocyklických aromatických kruhů. Názorné heterocykly vynálezu zahrnují, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl morfolinyl, piperazinyl, thiomorfolinyl, pyridyl, pyrimidinyl, chinolyl, furyl, benzofuryl, thienyl, thiazolyl, pyrimidyl, indolyl, imidazolyl, izothiazolyl, izoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, thienyl, triazolyl 1,3,4-thiadiazolyl a tetrazolyl, apod.

Termín "heterocykl", jak je používán zde, také zahrnuje sloučeniny vzorce



kde Y* je vybráno ze skupiny sestávající z-C(O)- a $-(C(R^{30})(R^{31}))_v-$,kde a substituenty R^{30} a R^{31} jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a alkylu a index v je 1,2 nebo 3 a Z* je vybráno ze skupiny sestávající se z $-CH_2-$, -O-, $-CH_2S(O)_t-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NR^{35}$ a $-NR^{35}-$, kde, v každém případě, substituent R^{35} je vybrán ze skupiny sestávající se z atomu vodíku a alkylu.

Termín "heterocykl", jak je používán zde, také zahrnuje bicyklické nebo tricyklické kruhy, kde jakýkoliv výše zmíněné heteroarylové kruhy jsou kondezovány na jeden nebo dva kruhy nezávisle vybrané ze skupiny sestávající z arylového kruhu, cykloalkylového kruhu, cykloalkenylového kruhu a jiného monocyklického heteroarylového kruhu. Tyto heteroaryly zahrnují benzo[b]furanyl, benzo[b]thienyl, benzimidazolyl, cinnolinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, chinazolinyl, thieno[2,3-c]pyridinyl, thieno[3,2-b]pyridinyl, thieno[2,3-b]pyridinyl, indolizinyl, a imidazo[1,2-a]pyridin a mohou být připojeny na výchozí molekulovou skupinu přes buď heretoarylovou skupinu anebo arylovou, cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinu, ke které jsou kondezovány. Heterocyklické skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "hydroxy", jak je používán zde, se vztahuje na –OH.

Termín "nitro", jak je používán zde, se vztahuje na $-NO_2$.

08.01.01

Termín "N-chránicí skupina", jak je používán zde, se vztahuje na skupiny, které jsou zaměřeny na chránění amino skupiny proti nežádoucím reakcím během syntézy. Běžně používané *N*-chránicí skupiny jsou uvedeny v knize Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, New York (1991)). Běžné *N*-chránicí skupiny zahrnují (a) acylové skupiny, např. formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, *tert*-butylacetyl, 2-chloracetyl, 2-bromacetyl, trifluoracetyl, trichloracetyl, ftalyl, o-nitrofenoxyacetyl, α-chlorbutyryl, benzoyl, 4-chlorbenzoyl, 4-brombenzoyl a 4-nitrobenzoyl, (b) sulfonylové skupiny, např. benzensulfonyl a *para*-toluensulfonyl, (c) skupiny tvořící karbamát, např. benzyloxykarbonyl, *para*-chlorbenzyloxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl, p-brombenzyloxykarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitro-4, 5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 3,4,5-trimethoxybenzyloxykarbonyl, 1-(p-bifenylyl)-1-methylethoxykarbonyl, a α,α-dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, benzhydryloxykarbonyl, *tert*-butyloxykarbonyl, diizopropylmethoxykarbonyl, izopropyloxykarbonyl, ethoxykarbonyl, methoxykarbonyl, allyloxy-karbonyl, 2,2,2,-trichlorethoxykarbonyl, fenoxykarbonyl, 4-nitrofenoxykarbonyl, cyklo-pentyloxykarbonyl, adamantyloxykarbonyl, cyklohexyloxykarbonyl a fenylthiokarbonyl, (d) arylalkylové skupiny, např. benzyl, trifenylmethyl a benzyloxymethyl a (e) silylové skupiny, např. trimethylsilyl. Výhodné *N*-chránicí skupiny jsou formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, *tert*-butylacetyl, fenylsulfonyl, benzyl, *tert*-butyloxykarbonyl (Boc) a benzyloxykarbonyl (Cbz).

Termín "oxo", jak je používán zde, se vztahuje na (=O).

Termín "perfluoralkoxy", jak je používán zde, se vztahuje na perfluoralkylovou skupinu připojenou na výchozí molekulovou skupinu přes atom kyslíku.

Termín "perfluoralkyl", jak je používán zde, se vztahuje na alkylovou skupinu, ve které všechny atomy vodíku byly nahrazeny atomy fluoridu.

Termín "fenyl", jak je používán zde, se vztahuje na radikál vytvořený odstraněním jednoho atomu vodíku z benzenového kruhu. Fenylové skupiny tohoto vynálezu mohou být případně substituovány.

Termín "prekurzor léčiva"se vztahuje na sloučeniny, které se rychle transformují *in vivo*, čímž se získají výchozí sloučeniny vzorce I, např. hydrolýzou v krvi. T. Higuchi a V. Stella poskytují další informace o prekurzorech léčiv v knize "Prodrugs as Novel Delivery

08.01.01

Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, American Chemical Society (1975). Příklady esterů použitelných jako prekurzory léčiv pro sloučeniny obsahující karboxylové skupiny mohou být nalezeny na stranách 14-21 knihy *Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application*, edited by E. B. Roche, Pergamon Press (1987).

Termín "esterová skupina prekurzoru léčiva"se vztahuje na jakékoliv rozličné skupiny tvořící ester, které jsou hydrolyzovány za fyziologických podmínek. Příklady esterových skupin prekurzorů léčiva zahrnují pivoyloxymethyl, acetoxymethyl, ftalidyl, indanyl a methoxymethyl, jakož i další skupiny známé z dosavadního stavu techniky.

Termín "farmaceuticky přijatelný ester "se vztahuje na estery, které se hydrolyzují *in vivo* a zahrnují ty, které se snadno odštěpí v lidském těle a opustí tak výchozí sloučeninu nebo její sůl. Vhodné esterové skupiny zahrnují např. ty, které jsou odvozené od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylických kyselin, zejména alkanových, alkenových, cykloalkanových a alkandiových, ve kterých každá alkylová nebo alkenylová část nemá výhodně více jak 6 atomů uhlíku. Příklady jednotlivých esterů zahrnují formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

Termín "sulfhydryl", jak je používán zde, se vztahuje na –SH.

Termín "thiokarbonyl", jak je používán zde, se vztahuje na -C(S)-.

Termín "thioxo", jak je používán zde, se vztahuje na =S.

Jak je uvedeno výše v generickém chemickém strukturním vzorci I mají sloučeniny vynálezu alespoň jedno chirální centrum označené číselně např. „1". Pokud Y je atom vodíku mají sloučeniny také alespoň jedno další chirální centrum označené číslem „2" v generickém vzorci. Zatímco sloučeniny mající buď "R," "S" anebo "R,S" chiralitu podle své konfigurace, výhodné sloučeniny předloženého vynálezu jsou takové, ve kterých chiralita v poloze označené "1" je R a chiralita v poloze označené "2" je S. Stereochemické označení "R" a "S" je podle ustanovené konvence R.S.Cahn, *et al.*, Angewandt Chemie, Int. Ed. Engl., 5: 385-415(1966).

Diastereoizomery mající výhodnou stereochemii (poloha 1) R a (poloha 2) S mohou být syntetizovány na základě uváženého výběru opticky čistých výchozích látek, asymetrické syntézi nebo mohou být separovány ze směsí diastereoizomerů způsoby, které jsou dobře známé v dosavadním stavu techniky, např. HPLC s revezními fázemi.

Zatímco sloučeniny mající strukturu odpovídající výše uvedenému generickému vzorci I spadají do rozsahu vynálezu, výhodná podskupina sloučeniny je definována

08.01.01

strukturními vzorci I, kde substituent R^2 je $-SR^5$, kde substituent R^5 je nižší alkyl, nejvýhodněji, methyl nebo ethyl.

Další výhodná podskupina sloučenin vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde substituent R^2 je cykloalkyl, výhodně cyklohexyl.

Další výhodná podskupina sloučenin vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde index m je jedna a substituent R^2 je nižší alkyl, výhodně n-propyl.

Další výhodná podskupina sloučenin vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde X je hydroxy skupina nebo sulfhydryl a Y je atom vodíku, výhodně je X hydroxyl.

Další výhodná podskupina sloučenin vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde X a Y, spojené dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, vytváří karbonylovou nebo thiokarbonylovou skupinu, výhodně karbonylovou skupinu.

Další výhodná podskupina sloučenin vynálezu jsou sloučeniny vzorce I, kde substituent R^3 je aminoacylová skupina odvozená od přirozeně vyskytující se aminokyseliny, kde dusíkový atom na *N*-konci aminoacylové skupiny je připojen na přímo sousední karbonylovou skupinu mateřské molekulové části a C-konec nebo karboxylová funkční skupina aminoacylového zbytku je případně a výhodně chráněna skupinou chránicí karboxyl.

Skupiny chránicí karboxyl jsou dobře známé odborné veřejnosti a jsou detailněji popsány v kapitole 5 na straně 224 – 276 knihy „Protective Groups in Organic Synthesis," Second Edition, autorů T. W. Greene a P. G. M. Wuts, Kohn Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, obsah je zde uveden jako odkaz. Skupiny chránicí karboxyl zahrnují např. estery, např. substituované methylestery, substituované ethylestery, substituované benzylestery, silylestery, oxazoly, 2-alkyl-1,3-oxazoliny, 4-alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidiny, 5-alkyl-4-oxo-1,3-dioxalany, orthoestery a amidy, např. *N,N*-dialkylamidy, pyrrolidinyl-amidy, piperidinylamidy, 5,6-dihydropiperidinylamidy, o-nitroanilidy a hydrazidy, např. N-fenylhydrazidy a N,N'-dialkylhydrazidy.

Specifické příklady jednotlivých sloučenin spadajících do rozsahu předloženého vynálezu zahrnují, ale není to nikterak limitováno:

(2RS,3S,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3S,1'S)-*N*-((1-ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)-pentanamid,

(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)-

09.01.01

pentanamid

(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-((2-fenylethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-((3-fenylpropyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(4-sulfonamidofenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(2-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(4-fenoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-((4-fenyl)butyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(3-(karbobenzyloxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy) propyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-heptanamid,

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanová kyselina,

(2RS,3R)-*N*-(2-(4-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamid,

(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamid,

(2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamid,

(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexylbutanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanamid,

(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexylbutanamid,

(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl- butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)-5-(methylsulfanyl)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)-pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-acetylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,

(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid,

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-methyl-5-(methylsulfanyl)-*N*-fenethylpentanamid,

08.01.01

(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-karboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-(2-hydroxy)-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)-pentanamid,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-formylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R)-*N*-Methyl-*N*-((ethoxykarbonylmethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R) -*N*-((Fenylbutyryl)-3-hydroxymethylkarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid,
(2RS,3R,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)-butanamid,
(2RS,3R)-*N*-((Fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylmethylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)-pentanamid,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-benzylthio)butanamid,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-hydroxy-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)-butanamid,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R,2'S)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R,2'S)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-benzyloxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)-butanamid,
(2RS,3R,1'S)-*N*-(4-ethoxykarbonyl-2-(1'-aminoethyl)thiazol)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)-butanamid,
(2RS,3R)-*N*-(monodansylkadaveno)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,

08.01.01

di (2RS,3R)-*N*-(2-methyl-5-nitro-imidazol-ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
di (2RS,3R)-*N*-(5-nitropyridyl-2-aminoethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R)-*N*-(5-methoxy-tryptaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R)-*N*-(3-*O*-methyl-dopaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
(2RS,3R)-*N*-(2-aminomethylbenzimidazolyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-methyl-5-nitroimidazolyl-ethyl)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-nitropyridy1-aminoethyl)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(ethylizonipekotát)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-pyrrolidino-propyl)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-methoxy-tryptamin)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(3-*O*-methoxy-dopamin)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-benzimidazol-methyl)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-fenyl-pyrazol-3)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-hydroxy-5-nitro-1)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-bromthiazol-2)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(4-nitro-2-hydroxyfenyl-1)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(1-ethylpyrazol)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(ethylizonipekotát)amid,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(3-imidazolylpropyl)amid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-karboxyl-2-(l-amino)ethylthiazol,
ethyl-(2RS,3R,2'S)-2-((-3-(acetylamino)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)

08.01.01

propanoát,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-benzyloxykarbonylamino)butylamid,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-beta-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-monodansylkadaverin amid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-(4-toluensulfonyl)-aminobutyl)-amid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-4-toluensulfony1-aminoethyl)amid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-aminobutyl)amid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-aminoethyl)amid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(((3-(trifluormethyl)fenyl)sulfonyl)amino)butyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-(((3,4-dimethoxyfenyl)sulfonyl)amino)butyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-*N*-(4-(((4-(acetylamino)fenyl)sulfonyl)amino)butyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-((2-naftylsulfonyl)amino)butyl)butanamid,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin-4-sulfonamidu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
cyklohexylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
2-((fenylsulfonyl)methyl)benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
cyklopropylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-*tert*-butylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-methoxykarbonylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-trifluormethylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin-(fenacylester 4-(methyl)fenyloctové kyseliny),

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenyl)butanamid,
methyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-4-methylpentanoát,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-furylmethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R,1'RS)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-(1-naftyl)ethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,2-dimethylpropyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenylbutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenylpropyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)cyklohexyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethylhexyl)-2-hydroxybutanamid,
butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetát,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-decyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-((1R,4S)bicyklo(2,2,1)hept-2-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-fluorbenzyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluor-3-(trifluormethyl)benzyl)-2-hydroxy-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1-(4-fluorfenyl)ethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(tetrahydro-2-furanylmethyl)butanamid,
ethyl-(2RS,3R)-(4-((-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-1-piperidinkarboxylát,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
tert-butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetát,
methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-fenylpropanoát,
methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-methylpentanoát,
methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)hexanoát,
methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-methylbutanoát,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamid,
ethyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-fluorpropanoát,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)-butanamid,
4-(*tert*-butyl)benzyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoát,
4-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoát,
3-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)3-hydroxypropanoát,
4-(trifluormethyl)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoát,
3-(trifluormethoxy)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoát,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)fenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)benzyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-nitrofenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenoxyfenyl)butanamid,
(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)(2,5-dimethoxybenzyl)chloronium,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,4-bis(benzyloxy)fenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-(trifluormethoxy)fenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)fenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methylfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dimethylfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-jod-2-methylfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-anilino-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2-methoxy-5-methylfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-*N*-(5-(acetylamino)-2-methoxyfenyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-

08.01.01

butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxydibenzo(b,d)furan-3-yl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2,4-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-diethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-(*tert*-butyl)-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-fenoxyfenyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methyl-5-nitrofenyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxybenzyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylbenzyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxybenzyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-brombenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methylbenzyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenethylbutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenethyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenethyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenethyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenethyl)butanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-*N*-(1-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-*N*-(2-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-cykloheptyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(cyklohexylmethyl)-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-N,4-dicyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-cyklopentyl-2-hydroxybutanamid,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-cyklobutyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,

09.01.01

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-3-fenylpropyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-2-(3-(trifluormethyl)fenyl)ethyl)-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,5-dimethylhexyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methylhexyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izopropoxypropyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izobutoxypropyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(4-morfolinyl)fenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,3-difenylpropyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,4-dimethylpentyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-(1-naftylmethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-((1S)-1-(1-naftyl)ethyl)-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy(1,1'-bifenyl)-3-yl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxy-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-(benzyloxy)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(2-fluorfenyl)-1-methylethyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethyl)-2-hydroxy-butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S,2R)-2-fenylcyklopropyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,3-dimethylbutyl)-2-hydroxybutanamid,
methyl-4-(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-thiofenkarboxylát,
(2RS,3R)-*N*-(1-(1-adamantyl)ethyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-((S)-(-)-(1-naftyl)ethyl)amid,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-naftylmethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)benzyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-(trifluormethyl)benzyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethoxy)benzyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(6-chlor-3-pyridinyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pyridinyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-methylfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2,5-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-4-methylfenyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy-2-naftyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-thienylmethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-(2,6-dimethyl-4-morfolinyl)-2-hydroxy-1- butanon,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N,N*-bis(methoxymethyl)butanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-[3,4-dihydro-2(1H)-izochinolinyl]-2-hydroxy-1-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-1-(1-azepanyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-l-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-[4-fenyl-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]-1-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-benzyl-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]-2-hydroxy-1-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-[(2-chlor-2,3,5-cyklohexatrien-1-yl)methyl]-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamid,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-*N*-ethyl-2-hydroxybutanamid,

08.01.01

ethyl- 3-[[(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl](benzyl)amino]propanoát, (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-(1-piperidinyl)-1-butanon.
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo prekurzory léčiv.

Biologický test

Schopnost sloučenin předloženého vynálezu inhibovat methioninaminopeptidasu-2 se stanovila pomocí následujícího testu.

Rekombinantní methioninaminopeptidasa-2 (MetAP2) se exprimovala jako secretovaný protein bakulovirovým systémem a čistila od insektního supernatantu buněčné kultury výše popsaným způsobem R.L. Kendalem, *et al.*, J. Biol. Chem., 267(29): 20667 – 20673 (1992) a Xuanem Li, *et al.*, Biochem. And Biophys. Res. Comm., 227: 152 – 159 (1996), obsah zde je uveden jako odkaz.

Stanovení enzymové aktivity MetAP2 a inhibice MetAP2 se provádělo v mikrotitračních plátech o 96 zkumavkách. Sloučeniny, které se testovaly na inhibici MetAP2 se rozpustily v dimethylsulfoxidu na 10 mM a desetkrát zředily v pufru (50 nM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl). Deset mikrolitrů roztoku každé sloučeniny, která se testovala na inhibici, se zavedlo do každé buňky plátu, každá sloučenina se testovala třikrát. Za nulovou hodnotu inhibice enzymové aktivity se vzal výsledek, který se obdržel od buněk, ve kterých bylo umístněno 10 ml pufru, a za 100% hodnotu inhibice enzymové aktivity se vzal výsledek, který se obdržel od buněk, ve kterých bylo umístněno 10 mM fumagillinu (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA, Catalog No. F-6771) v 10 ml pufru.

Směs 90 µl (celkové množství na jednu zkumavku) a 84 ml připraveného pufru, 1 µl L-aminokyselinové oxidasy (Sigma Catalog No. A-9378, ~ 11mg/ml), 1µl peroxidasy z křene selského (Sigma Catalog No. P-8451, rozpuštěné v pufru v koncentraci 10 mg/ml), 1 µl tripeptidu Met-Ala-Ser (Bachem), rozpuštěného v pufru v koncentraci 50 mM), 1 ml *ortho*-dianisidinu (Sigma Catalog No. D-1954, čerstvě připravený roztok ve vodě v koncentraci 10mg/ml) a MetAP2 v konečné koncentraci 4 µg/ml se rychle míchá a přidá

08.01.01

do každé buňky obsahující testovanou nebo kontrolní sloučeninu. Každých 20 sekund po dobu 20 minut se měřila absorbance při 450 nanometrech pomocí automatického plátového detektoru (Molecular Devices, CA, USA). Pro každou zkumavku se vypočítala hodnota V_{max} v mOD/min uvádějící aktivitu MetAP2. Hodnota IC_{50} stanovená pro každý inhibitor se získala grafickým znázorněním zbývající aktivity MetAP2 oproti koncentraci inhibitoru. Výsledky těchto testů jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Inhibice aktivity MetAP2 reprezentativními sloučeninami předloženého vynálezu

Příklad	**IC_{50}(μM)**	**Příklad**	**IC_{50}(μM)**
1	11.	126	13.
2	47.	127	28.
3	10.	128	14.
4	2,4	129	27.
5	2,6	130	4,3
6	3,0	131	0,99
7	2,0	132	4,1
8	2,3	133	0,27

08.01.01

9	2,3	134	3,1
10	3,6	135	3,2
11	2,6	136	1,8
12	0,86	137	8,4
13	1,1	138	1,6
14	0,72	139	1,7
15	0,72	140	2,2
16	0,78	141	3,7
17	1,4	142	0,40
18	0,15	143	0,87
19	1,6	144	2,1
20	5,8	145	1,2
21	14.	146	1,5
22	3,4	147	1,0
23	1,3	148	0,52
24	1,0	149	0,93
25	1,9	150	3,1
26	4,7	151	0,43

08.01.01

27	1,7	152	2,4
28	100	153	0,37
29	100	154	1,9
30	1,1	155	052
31	100	156	3,9
32	1,4	157	1,6
33	2,5	158	2,8
34	3,1	159	1,5
35	0,11	160	0,90
36	0,14	161	0,62
37	16.	162	1,2
38	100	163	0,48
39	5,1	164	0,65
40	81	165	0,26
41	,09	166	0,59
42	2,8	167	3,3
43	6,8	168	1,5
44	13	169	3,3

08.01.01

45	5,2	170	1,0
46	1,1	171	0,95
47	1,5	172	5,0
48	1,5	173	0,58
49	2,2	174	1,5
50	3,7	175	2,1
51	5,0	176	3,4
52	6,1	177	2,0
53	1,8	178	11.
54	2,6	179	4,9
55	2,7	180	2,0
56	12.	181	9,8
57	3,1	182	8,0
58	3,5	183	8,7
59	1,5	184	0,43
60	18.	185	1,8
61	13.	186	1,1
62	7,6	187	1,2

08.01.01

63	20.	188	1,6
64	19	189	1,5
65	5,6	190	1,3
66	10.	191	2,5
67	13.	192	1,2
68	3,8	193	2,5
69	5,3	194	1,4
70	5,4	195	1,3
71	12.	196	0,82
72	9,2	197	0,58
73	6,8	198	0,84
74	30.	199	1,0
75	9,4	200	1,5
76	100	201	0,71
77	3,3	202	8,3
78	1,8	203	4,9
79	0,10	204	3,8
80	1,3	205	2,5

08.01.01

81	1,8	206	10.
82	38.	207	4,1
83	26.	208	2,7
84	3,3	209	14.
85	3,2	210	2,3
86	1,7	211	2,4
87	2,7	212	1,7
88	2,2	213	2,6
89	6,6	214	2,8
90	2,3	215	1,3
91	2,3	216	1,8
92	1,4	217	1,8
93	5,4	218	0,46
94	0,91	219	1,8
95	5,2	220	5,5
96	2,9	221	5,4
97	3,0	222	0,20
98	0,58	223	0,88

08.01.01

99	35	224	0,43
100	5,9	225	0,35
101	0,31	226	0,97
102	13	227	0,88
103	100	228	0,93
104	28	229	1,2
105	19.	230	34.
106	100	231	2,5
107	1,2	232	100
108	0,63	233	2,7
109	1,7	235	0,97
110	1,0	236	1,9
111	8,2	237	5,1
112	1,5	238	2,7
113	5,5	239	4,2
114	20.	240	0,76
115	1,5	241	0,96
116	0,67	242	1,6

09.01.01

117	0,87	243	1,1
118	16.	244	1,5
119	8,9	245	1,2
120	1,1	246	0,39
121	2,6	247	0,57
122	2,8	248	1,0
123	2,7	249	0,41
124	7,0		
125	0,45		

Farmaceutické přípravky

Farmaceutické přípravky předloženého vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny předloženého vynálezu připravené společně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je používán zde, znamená netoxickou, inertní pevnou látku, polopevnou látku nebo tekuté plnivo, ředící roztok, látku sloužící pro zapouzdření nebo pomocnou látku jakéhokoliv typu. Příklady látek, které slouží jako farmaceuticky přijatelné nosiče, zahrnují např. cukry, např. laktosa, glukosa a sacharosa; škroby, např. kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulosu a její deriváty, např. sodná sůl karboxymethylcelulosy, ethylcelulosa a acetát celulosy; tragant rozdrcený na prášek; slad; želatinu; mastek; excipienty, např. kakaové máslo a čípky z vosku; oleje, např. arašídový olej, bavlníkový olej; šafránový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sójový olej; glykoly; např. propylenglykol; estery např. ethyloleát a ethyllaurát; agar; pufrující činidla, např. hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; alginovou kyselinu; vodu neobsahující pyrogen; izotonický roztok;

08.01.01

fyziologický roztok; ethylalkohol a fostátové pufrující roztoky, jakož i jiná netoxická, slučitelná maziva, např. laurylsulfát sodný a stearát hořečnatý, jakož i barvicí agens, distribuční agens, agens sloužící k potažení vrstvy, sladidla, aromatizační agens a agens uvolňující vonné látky, konzervační látky a antioxidanty mohou být v přípravku také přítomny podle uvážení toho, kdo přípravek připravuje. Farmaceutické přípravky tohoto vynálezu mohou být aplikovány lidem a jiným zvířatům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisterálně, intravaginálně, intraperitoneálně, místně (zásypy, mastmi, kapkami), bukálně nebo jako perorální nebo nazální spreje.

Dávky v tekuté formě pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou dávky v tekuté formě obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v dosavadním stavu techniky, např. voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory, např. ethylalkohol, izopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejné, kukuřičné, klíčkové, olivové, ricinové a sezamové oleje), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi. Kromě inertních ředících roztoků mohou perorální přípravky zahrnovat také adjuvans, např. detergenty, emulgátory a suspendační prostředky, přislazující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky.

Injikovatelné přípravky, např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejovité suspenze mohou být připraveny, v rámci technik známých v oboru, použitím vhodných detergentů nebo dispergujících a suspendačních prostředků. Sterilní injikovatelné přípravky mohou být také sterilní injikovatelné roztoky, suspenze nebo emulze v netoxických, parenterálně vhodných ředících roztocích nebo rozpouštědlech, např. roztok v 1,3-butandiolu. Mezi vhodné nosiče a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, fyziologický roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc sterilní, pevné oleje jsou konvenčně používány jako rozpouštědla nebo suspendační médium. Pro tento účel může být používán jakýkoliv nedráždivý pevný olej včetně syntetických monoglyceridů nebo diglyceridů. Navíc mastné kyseliny, např. olejová kyselina jsou používány při přípravě injikovatelných přípravků.

08.01.01

Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány např. filtrací přes bakteriálně-zadržující filtr nebo vložením sterilizujícího agens ve formě sterilních, pevných přípravků, které mohou být rozpuštěny nebo dispergovány před použitím ve sterilní vodě nebo jiném, sterilním, injikovatelném prostředku.

Pro prodloužení efektu léku je často žádoucí zpomalit absorpci léku při podkožní intramuskulární injekci. Tento požadavek může být docílen použitím tekutých suspenzí krystalických nebo amorfních látek se špatnou rozpustností ve vodě. Míra absorpce léku pak závisí na jeho míře rozpouštění, která může záviset na krystalické velikosti a krystalické formě. Jiným způsobem je pomalejší absorpce parenterálně aplikované formy léku docíleno rozpouštěním nebo suspendací léku v olejovitém nosiči. Injikovatelné, depotní formy jsou připraveny vytvořením mikrozapouzdřených matricí léku v biologicky degradovatelných polymerech, např. polyaktid-polyglykolid. Míra uvolňování léku může být regulována v závislosti na poměru léku ku polymeru a druhu jednotlivých používaných polymerů. Příklady dalších biologicky degradovatelných polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné preparáty jsou také připravovány zadržováním léku v lipozomech nebo mikroemulzích, které jsou slučitelné s tkáněmi těla.

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikaci jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin tohoto vynálezu s vhodnými, nedráždivými excipienty nebo nosiči, např. kakaové máslo, polyethylenglykoly nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale tekuté při teplotě těla a proto roztají v konečníku nebo vaginální kavitě a uvolní tak aktivní sloučeninu.

Dávky v pevné formě pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tablety, pilulky, zásypy a granule. V takovýchto pevných dávkovacích formách je aktivní sloučenina namíchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, např. citrát sodný nebo fosforečnan divápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly, nař. škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy, např. karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a klovatina, c) zvlhčovacími prostředky, např. glycerol, d) dezintegrujícími prostředky, např. agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhličitan vápenatý, e) inhibitory roztoků, např. parafin, f) urychlovači absorpce, např. kvarterní amoniové sloučeniny, g) detergenty, např. cetylalkohol a

08.01.01

glycerolmonostearát, h) adsorbenty, např. kaolin a bentonitový kaolín a (i) mazivy, např. mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát a jejich směsi. V případě kapsulí, tablet a pilulí mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens. Pevné přípravky podobného typu mohou být také upotřebeny jako plnidla v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových kapslí použitím takových excipientů jako laktóza nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly s vysokou relativní molekulovou hmotností, apod.

Dávky v pevné formě, např. tablety, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry, např. enterické a s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických příprav léků. Dávky v pevné formě mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou také obsahovat přípravky, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry zadržované. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také upotřebeny jako plnidla v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových kapslí použitím takových excipientů jako laktóza nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly s vysokou relativní molekulovou hmotností, apod.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě s jedním nebo více shora uvedenými excipienty. Dávky v pevné formě, např. tabletky, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry, např. enterické povlaky, povlaky kontrolující uvolňování a s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických preparátů. V takovýchto dávkovacích formách může být aktivní sloučenina přimíchána s alespoň jedním inertním ředícím roztokem, např. škrobem, laktózou nebo sacharózou. Takové dávkovací formy mohou také obsahovat, což je normální praxe, další látky jiné než inertní ředící roztoky, např. tabletující lubrikanty a jiné pomůcky k tabletování, např. stearát hořečnatý a mikrokrystalická celulosa. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens. Mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou obsahovat přípravky, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry zpožděné. Příklady přípravků pro inkorporaci, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Dávky ve formě pro místní nebo transdermální aplikaci sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy, tekuté formy k zevnímu použití, gely, zásypy, roztoky,

08.01.01

spreje, inhalační prostředky nebo náplasti. Účinná složka je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem nebo pufrem podle potřeby. Oftalmické formulace, ušní kapky, oční masti, zásypy a roztoky patří do rozsahu předloženého vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gely mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty, např. zvířecí a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škroby, tragant, deriváty celulosy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu orthokřemičitou, mastek, oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Zásypy a spreje mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty např. laktosu, mastky, kyselinu orthokřemičitou, hydroxid hlinitý, silikát vápenatý a polyamidový prášek nebo směsi těchto látek. Spreje mohou dále obsahovat obvyklé propelenty např. chlorfluoruhlovodíky.

Transdermální náplasti mají navíc výhodu v tom, že poskytují přesné dodání sloučeniny do těla. Takové dávkovací formy mohou být vytvořeny rozpuštěním nebo dispergováním sloučeniny ve vhodném médiu. Prostředky pro zvýšení absorpce mohou být používány ke zvýšení průchodu sloučeniny přes pokožku. Míra zvýšení může být regulována buď řízením průchodu přes membránu a nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matrici nebo gelu.

Terapeutické aplikace

Podle způsobů ošetření předloženého vynálezu jsou poruchy způsobené nežádoucí angiogenezí ošetřovány nebo je jim předcházeno u pacientů, např. lidí nebo nižších savců, aplikací terapeuticky účinného množství sloučeniny vynálezu pacientovi v takových množstvích a v takovou dobu, které jsou nezbytně nutné k dosažení požadovaného výsledku. Termínem „terapeuticky účinné množství“ sloučeniny vynálezu se míní dostačující množství sloučeniny vynálezu k inhibování angiogeneze v rozumném poměru benefit/riziko použitelné k jakémukoliv lékařskému ošetření. Nicméně je jasné, že celkové denní použití sloučenin a přípravků předloženého vynálezu záleží na posouzení ošetřujícího lékaře po rozumném lékařském úsudku. Specifická, terapeuticky účinná hladina dávky pro jakéhokoliv jednotlivého pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících onemocnění, které je ošetřováno a sílu tohoto onemocnění; aktivitě

08.01.01

používané specifické sloučeniny; používání specifického přípravku; věku, tělesné váze, celkovém zdraví, pohlaví a životosprávě pacienta; době aplikace, způsobu aplikace a míře exkrece používané specifické sloučeniny; době trvání ošetření; léků používaných v kombinaci nebo ve shodě s používanou specifickou sloučeninou; a podobných faktorech dobře známých v lékařské praxi. Nicméně dobře známá technika užívaná lékaři je založená na „upravení míry dávky" podle jednotlivého pacienta, tzn. že se začíná s dávkou nižší než která je požadována k dosažení požadovaného účinku a postupně se zvyšuje dokud se nedosáhne potřebného terapeutického účinku.

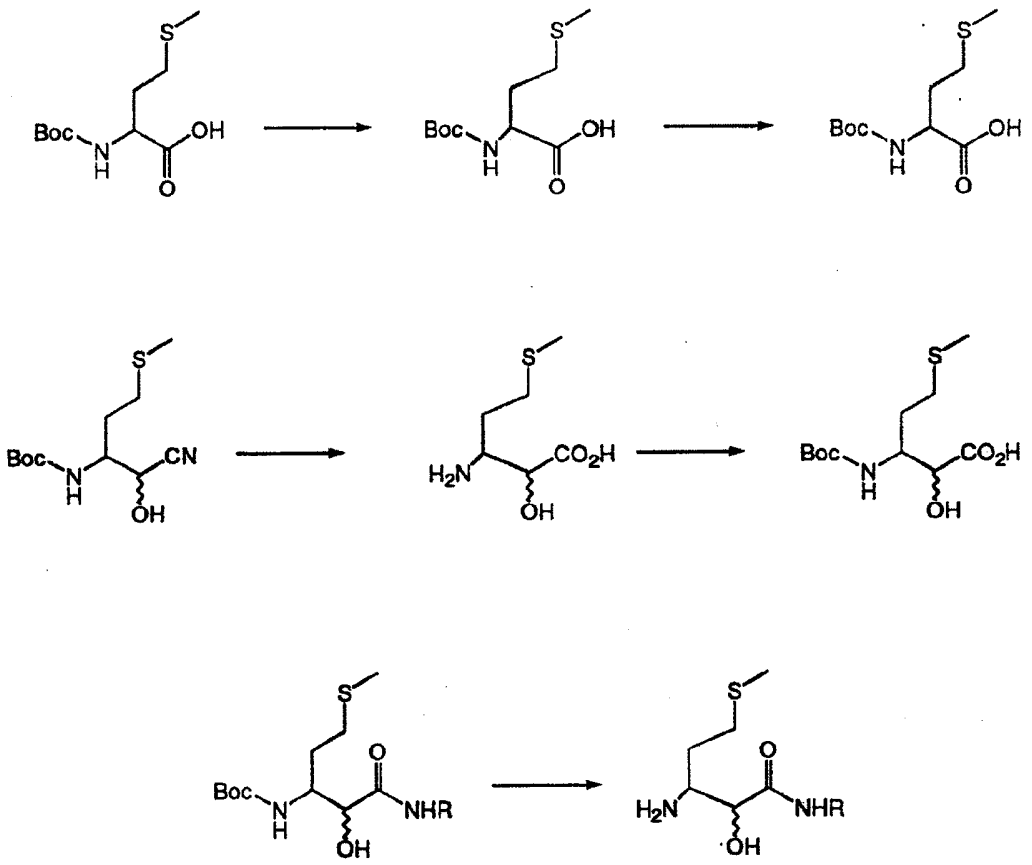
Celková denní dávka sloučenin tohoto vynálezu aplikovaná lidem nebo jiným savcům v jediné dávce nebo v dělených dávkách může být v množstvích např. od 0,01 do 50 mg/kg tělesné váhy nebo lépe od 0,11 do 25 mg/kg tělesné váhy. Jednotlivé dávky přípravků mohou obsahovat taková množství nebo jejich alikvótní části k vytvoření denní dávky. Obecně zahrnují režimy ošetření podle předloženého vynálezu aplikaci, při potřebě takového ošetření, pacientovi od asi 1 mg do asi 500 mg sloučenin(y) předloženého vynálezu denně v jediné nebo mnohonásobných dávkách.

Obecné způsoby syntézy

Podle reakčního schéma 1 se 3-amino-2-hydroxy-karboxylové kyseliny, použité jako výchozí látky pro syntézu sloučenin předloženého vynálezu, připraví z příslušně substituovaných α-aminokyselin konverzí na odpovídající aminoaldehyd, vytvořením odpovídajícího kyanohydrinu a hydrolýzou, . Požadované sloučeniny se připraví chráněním volné amino skupiny, např. zavedením *tert*-butylkarbamátové chránicí skupiny, kuplováním s příslušným aminem, derivátem aminokyseliny nebo alkoholem a sejmutím chránicí skupiny. Jednotlivé kuplovací látky mohou být zakoupeny od komerčních zdrojů nebo připraveny použitím známých chemických transformací. Následná přeměna 3-amino-2-hydroxy sloučenin na sloučeniny předloženého vynálezu se provede standardními způsoby známými z dosavadního stavu techniky, které jsou znázorněny příklady uvedenými níže.

08.01.01

Schéma 1



Sloučeniny a způsoby předloženého vynálezu budou lépe pochopeny ve spojitosti s následujícími příklady, které jsou zde uvedeny pro názornost a nemají nikterak omezovat rozsah vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

Hydrochlorid (2RS,3S,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

08.01.01

Příklad 1A

Roztok *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-methioninu (12,47 g, 50 mmol) a REDAL (50 mmol) v suchém toluenu (125 ml) se míchá při teplotě 0°C po dobu 30 minut, pak při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs se nechá reagovat s vodnou Rochellovou solí a extrahuje ethyletherem. Extrakt se postupně promyje solankou a vodným $NaHCO_3$, suší ($MgSO_4$) a koncentruje, čímž se získá bezbarvý sirup (9,05 g).

Příklad 1B

Roztok produktu z příkladu 1A (9,05 g, 38,5 mmol), komplex oxidu sírového a pyridinu (30,64 g, 192,5 mmol) a triethylaminu (26,8 ml, 192,5 mmol) v DMSO (30 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 30 minut, ochladí na teplotu 0°C, pak se nechá postupně reagovat s vodou (20 ml) a nasyceným vodným $KHSO_4$ (120 ml) a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje nasyceným vodným $KHSO_4$ a solankou, suší ($MgSO_4$) a koncentruje, čímž se získá bezbarvý sirup (9,00 g).

Příklad 1C

Roztok produktu z příkladu 1B (9,00 g, 38,5 mmol) a bisulfit sodný (3,80 g, 36,6 mmol) ve vodě (200 ml) se míchá při těplotě 5°C po dobu 72 hodin, zahřeje na pokojovou teplotu, pak se nechá reagovat s kyanidem draselným (2,51 g, 38,6 mmol) v ethylacetátu (250 ml) po dobu 4 hodin. Separovaná ethylacetátová vrstva se postupně promyje vodou a solankou, suší ($MgSO_4$) a koncentruje, čímž se získá bezbarvý sirup, který se rozpustí v dioxanu (75 ml) a 12 N HCl (75 ml), pak zahřívá při refluxu po dobu 16 hodin. Směs se koncentruje ve vakuu a znovu rozpustí ve vodě (8 ml) a acetonu (300 ml), pH se upraví na 5,5 pomocí 1 N NaOH a výsledná pevná látka se spojí filtrací a suší, čímž se získá 5,81 g pevné látky.

MS (ESI+Q1MS) m/e 180: $(M+H)^+$, 202 $(M+ Na)^+$; (ESI-Q1MS) m/e: 178 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,25 (d, 0,5H), 4,14 (d, 0,5H), 3,78 (m, 0,5H), 3,66 (m, 0,5H), 2,65 (m, 2H), 2,13 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 1,93 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 1D

Roztok produktu z příkladu 1C (5,81 g, 32,4 mmol), BOC-ON (9,58 g, 38,9 mmol) a triethylamin (6,77 ml, 48,6 mmol) ve vodě (70 ml) a dioxanu (70 ml) se míchají při teplotě 45°C po dobu 5 hodin, zředí ethylacetátem a 10% vodným $KHSO_4$, pak extrahuje ethylacetátem. Extrakt se postupně promyje vodou a solankou, suší ($MgSO_4$) a koncentruje, čímž se získá (2RS,3S)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanová kyselina, (4,05 g).

MS (ESI+Q1MS) m/e 280: $(M+ H)^+$, 302 $(M+ Na)^+$, 581 $(2M+ Na)^+$; (ESI-Q1MS) m/e 278: $(M-H)^-$.

Příklad 1E

Roztok z příkladu 1D (2,79 g, 10 mmol), hydrochlorid L-alaninethylesteru (1,84 g, 12 mmol), EDCI (2,30 g, 12 mmol), HOBT (1,84 g, 12 mmol) a NMM (1,32 ml, 12 mmol) v CH_2Cl_2 (35 ml) se míchají při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, pak se odpařuje do sucha, znovu rozpustí v ethylacetátu, pak postupně promyje vodným $NaHCO_3$, solankou, 10% vodným $KHSO_4$ a solankou, suší ($MgSO_4$) a koncentruje. Zbytek se čistí zrychlenou („flash") chromatografií na sloupci silikagelu 50% ethylacetát/toluenem, čímž se získá požadovaná sloučenina (2,74g).

MS (ESI+Q1MS) m/e 379 $(M+H)^+$, 396 $(M+Na)^+$, 279 $(M+H-BOC)^+$.

Příklad 1F

Roztok produktu z příkladu 1E (0,40 g, 1,1 mmol) v chlorovodíku nasyceném dioxanem (8 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, odpařuje do sucha, suspenduje v ethyletheru, pak koncentruje a suší ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,24 g).

MS (ESI+Q1MS) m/e 279 $(M+H)^+$, 557 $(2M+H)^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, 0,6H), 8,43 (d, 0,4H), 8,14 (br, 1H), 7,97 (br, 1H), 6,63 (d, 0,6H), 6,51 (d, 0,4H), 4,05-4,38 (m, 5H), 2,42-2,67 (m, 2H), 2,04 (s, 1,8H), 2,01 (s, 1,2H), 1,65-1,96 (m, 2H), 1,35 (d, 0,6H), 1,33 (d, 1,2H), 1,17-1,23 (dt, 1,8H).

08.01.01

Příklad 2

Hydrochlorid (2RS,3S,1'S)-*N*-((1-ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 1D a alaninethylamid se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 278 $(M+H)^+$, 300 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,28-4,52 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 0,5H), 3,72-3,78 (m, 0,5H), 3,22 (q, 2H), 2,52-2,73 (m, 2H), 1,83-2,17 (m, 5H), 1,41 (d, 3H), 1,11 (t, 1,5H), 1,10 (t, 1,5H).

Příklad 3

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-Ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Příklad 3A

N-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-methionin se zpracovává podle způsobů z příkladů 1A až 1D, čímž se získá (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-5-(methylthio) pentanová kyselina.

Příklad 3B

Produkt z příkladu 3A a L-alaninethylamid se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 278 $(M+H)^+$, 300 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,27-4,52 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 0,5H), 3,74-3,81 (m, 0,5H), 3,17-3,26 (m, 2H), 2,52-2,74 (m, 2H), 1,85-2,17 (m, 5H), 1,42 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).

Příklad 4

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a hydrochlorid L-alaninethylesteru se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (ESI+Q1MS) m/e 279 $(M+H)^+$, 301 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,37-4,53 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 3,86-3,93 (m, 0,4H), 3,73-3,78 (m, 0,6H), 2,53-2,77 (m, 2H), 1,89-2,17 (m, 5H), 1,48 (d, 3H), 1,28 (t, 3H).

Příklad 5

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((2-fenylethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-fenylethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 283 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,50 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (m, 2H).

Příklad 6

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((3-fenylpropyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-3-fenylpropan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 297 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 6,54 (d, 0,6H), 6,47 (d, 0,4H), 4,09 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,05(s, 1,8H), 1,98 (s, 1,2H), 1,68 (m, 2H).

Příklad 7

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-4-fenylbutan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 311 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 6,45 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 4H).

08.01.01

Příklad 8

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-(4-methoxyfenyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 313 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (m, 1H), 7,87 (bds, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,5(m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,05(s, 3H), 1,78 (m, 2H).

Příklad 9

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(4-sulfonamidofenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5 (methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-(4-sulfonamidofenyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 362 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,75(d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45(m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,67 (m, 2H).

Příklad 10

Dihydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(2-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-(2-pyridyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 284 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (m, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 11

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(4-fenoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-(4-fenoxyfenyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 375$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (m, 4H), 6,50 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 2,75(m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74 (m, 2H).

Příklad 12

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Příklad 12A

N-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-ethionin se zpracovává podle způsobů z příkladů 1A až 1D, čímž se získá (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanová kyselina.

Příklad 12B

Produkt z příkladu 12A a hydrochlorid ethylesteru L-alaninu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina,

MS (ESI+Q1MS) m/e 293 $(M+H)^+$, 585 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,37-4,53 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 3,87-3,92 (m, 0,4H), 3,73-3,79 (m, 0,6H), 2,68-2,82 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 2H), 1,91-2,16 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,20-1,30 (m, 6H).

Příklad 13

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((4-fenyl)butyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid

Produkt z příkladu 12A a 1-amino-4-fenylbutan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (ESI+Q1MS) m/e 325 $(M+H)^+$, 347 $(M+Na)^+$, 649 $(2M+H)^+$, 671 $(2M+Na)^+$;
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,31 (m, 5H), 6,77 (br, 1H), 5,22 (br, d, 0,6H), 5,01 (br, d, 0,4H), 4,23 (d, 0,4H), 4,12 (d, 0,6H), 3,94 (br, m, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 2,46-2,68 (m, 6H), 1,94-2,16 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 4H), 1,19-1,28 (m, 3H).

Příklad 14

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a ethyl-3-amino-propionát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 293 $(M+H)^+$; 315$(M+Na)^+$;
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,45 (d, 0,4H), 4,31 (d, 0,6H), 4,17 (q, 2H), 3,81-3,87 (m, 0,4H), 3,67-3,77 (m, 0,6H), 3,44-3,63 (m, 2H), 2,52-2,74 (m, 6H), 1,75-2,12 (m, 2H), 1,19-1,28 (m, 6H).

Příklad 15

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(karbobenzyloxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a benzyl-3-amino-propionát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 355 $(M+H)^+$, 377 $(M+Na)^+$;
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (br, m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,41 (d, 0,4H), 4,21 (d, 0,6H), 3,46-3,87 (m, 3H), 2,43-2,72 (m, 6H), 1,70-2,03 (m, 2H), 1,16-1,26 (m, 3H).

Příklad 16

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy) propyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a ethyl-4-amino-butyrát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m e 307 $(M+H)^+$, 325 $(M+Na)^+$;

09.01.01

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,46 (d, 0,4H), 4,32 (d, 0,6H), 4,17 (q, 2H), 3,83-3,88 (m, 0,4H), 3,71-3,80 (m, 0,6H), 3,20-3,41 (m, 2H), 2,58-2,79 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 1,81-2,13 (m, 4H), 1,20-1,29 (m, 6H).

Příklad 17

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-heptanamidu

Příklad 17A

N-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-norleucin se zpracovává podle způsobů z příkladů 1A až 1D, čímž se získá (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-heptanová kyselina.

Příklad 17B

Produkt z příkladu 17A a hydrochlorid L-alaninethylesteru se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 295$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 1,34 (m, 9H), 1,19 (m, 3H), 0,88 (m, 3H).

Příklad 18

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio) pentanová kyselina

N-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-methionin se zpracovává podle způsobů z příkladů 1A až 1C, čímž se získá (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanová kyselina.

MS (APCI) m/e 180 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (bs, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Příklad 19

(2RS,3R)-*N*-(2-(4-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-(4-pyridyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina,

08.01.01

MS (APCI) m/e 284 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,55(m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,75(m, 2H).

Příklad 20

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu

Příklad 20A

N-(*tert*-Butoxykarbonyl)-D-fenylalanin se zpracovává podle způsobů z příkladů 1A až 1D, čímž se získá (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-4-fenyl-butanová kyselina.

Příklad 20B

Produkt z příkladu 20A a ethyl-3-amino-propionát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 295$(M+H)^+$, 317 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) a 1,19-1,26 (m, 3H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,80-3,10 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,78-3,85(m, 1H), 4,03 (d, 0,6H), 4,07-4,16 (m, 2H), 4,27 (d, 0,4H), 7,25-7,40 (m, 5H); 3,10-3,19 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 7,10-7,27 (m, 5H).

Příklad 21

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu

Produkt z příkladu 20A a ethyl-4-amino-butyrát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 309 $(M+H)^+$, 325$(M+NH_4)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1,23 (dt, 3H), 1,75-1,87 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,82-3,38 (m), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 3H), 4,28 (d, 0,3H), 7,25-7,40 (m, 5H).

08.01.01

Příklad 22

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamid

Produkt z příkladu 20A a 4-fenylbutylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m e 327 $(M+H)^+$, 653 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1,47-1,69 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,80-3,39 (m), 3,75-3,84 (m, 1H), 4,03 (d, 0,7H), 4,29 (d, 0,3H), 7,08-7,39 (m, 10H).

Příklad 23

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanamidu

Příklad 23A

N-(*tert*-Butoxykarbonyl)-D-cyklohexylalanin se zpracovává podle způsobů z příkladů 1A až 1D, čímž se získá (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanová kyselina.

Příklad 23B

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid ethylesteru L-alaninu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 301 $(M+H)^+$, 601 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 0,90-1,82 (m, 19H, zahrnuje 1,27, t, 3H; 1,45, d, 3H) 3,57-3,65(m, 3H), 4,15-4,23 (m, 3H), 4,45(q, 2H);

Příklad 24

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanamidu

Produkt z příkladu 23A a ethyl-3-amino-propionát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 301 $(M+H)^+$, 323 $(M+Na)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 0,93-1,84 (m, 16H, zahrnuje 1,26, t, 3H) 2,55-2,61 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H).

Příklad 25

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanamidu

Produkt z příkladu 23A a ethyl-4-amino-butyrát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 335$(M+Na-H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 0,82-1,88 (m, 18H, zahrnuje 1,25, t, 3H), 2,34-2,39 (m, 2H), 3,18-3,38 (m, zastíněno píkem s MeOH), 3,57-3,67 (m, 2H), 4,08-4,25(m, 3H).

Příklad 26

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu

Produkt z příkladu 20A a hydrochlorid ethylesteru L-alaninu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 295 $(M+ H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1,25 (dt, 3H), 1,44 (d, 3H), 2,83-3,17 (m, 2H), 3,76-3,83 (m, 1H), 4,08-4,21 (m, 3H), 4,35-4,47 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H).

Příklad 27

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)-5-(methylsulfanyl)pentanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-amino-2-(4-methoxyfenyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 313 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,75(m, 2H).

08.01.01

Příklad 28

(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy(ethylthio)pentanamidu

Produktu z příkladu 12A a 4-fenylbutylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI-Q1MS) m/e 459 $(M+2NH_4-H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1,16-1,25 (dt, 3H), 1,39 (s, 0,4x9H), 1,43 (s, 0,6x9H), 1,52-1,84 (m, 6H), 2,43-2,55 (m, 3H), 3,14-3,26 (m, 1H), 3,99 (brd, 0,6H), 4,09 (brd, 0,4H), 7,10-7,27 (m, 5H);

Příklad 29

(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-acetylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid

Produkt z příkladu 13 a anhydrid kyseliny octové se nechají reagovat v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu a čistí se chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 1 % methanolu v chlorformu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 367 $(M+H)^+$, 389 $(M+Na)^+$, 733 $(2M+H)^+$, 755$(2M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1,23 (t, 3H), 1,48-1,68 (m, 4H), 1,73-1,93 (m, 5H, zahrnuje, 1,87, s, 3H), 2,49-2,57 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 7,10-7,27 (m, 5H);

Příklad 30

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-fenylbutylamin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 333 $(M+ H)^+$, 665$(2M+ H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,30 (m, 5H), 5,04 (br, 0,7H), 4,82 (br, d, 0,3H), 4,17 (br, 0,3H), 4,04 (br, d, 0,7H), 3,86 (br, m, 1H), 3,22-3,36 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 0,80-1,83 (m, 19H).

09.01.01

Příklad 31

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 13 a methylchlorformiát se nechají reagovat v tetrahydrofuranu za přítomnosti triethylamin/a čištění se provádí chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 0,5-0,75 % methanolu v chlorformu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 383 $(M+H)^+$, 400 $(M+NH_4)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,30 (m, 5H), 6,73 (br, d, 1H), 5,18 a 5,35 (oba br, d, celkově 1H), 4,25 (br, d, 0,3H), 4,14 (d, 0,7H), 3,97-4,07 (m, 1H), 3,59 a 3,67 (oba s, celkem 3H), 3,23-3,37 (m, 2H), 2,45-2,68 (m, 6H), 1,90-2,12 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 6H), 1,25(dt, 3H).

Příklad 32

(2RS,3R)-*N*-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamid

Produkt z příkladu 3A a 1-amino-2-(3-pyridyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 284 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (m, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

Příklad 33

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-methyl-5-(methylsulfanyl)-*N*-fenethylpentanamidu

Produkt z příkladu 3A a 1-(N-methylamino)-2-fenylethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 297 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 6,38 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,49 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,04 (m, 3H).

08.01.01

Příklad 34

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((2-karboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Zpracováním podle způsobu z příkladu 12B se získá meziprodukt derivát *tert*-butoxykarbonylu. Ten se zmýdelní 1*N*-lithium hydroxidem v roztoku methanolu a vody, čímž se získá *N*-chráněný derivát karboxylové kyseliny, který se pak nechá reagovat způsobem uvedeným v příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 265(M+ H)$^+$, 287 (M+ Na)$^+$, 529 (2M+ H)$^+$, 551 (2M+Na)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 2,75-2,50 (m, 4H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,24 (dt, 3H);

Příklad 35

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a hydrochlorid ethylesteru α-aminoizobutyrové kyseliny se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 307 (M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,26-4,14 (m, 3H), 3,77-3,53 (m, 4H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,14-1,84 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 6H), 1,29-1,22 (m, 6H);

Příklad 36

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-(2-hydroxy)-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a hydrochlorid L-serinethylesteru se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 309 (M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,67-4,63 (m, 1H), 4,57 (d, 0,3H), 4,44 (d, 0,7H), 4,24-4,15(m, 2H), 4,06-3,87 (3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,52-2,83 (m, 4H), 2,18-1,93 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 6H);

08.01.01

Příklad 37

(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-4 ethylthio)pentanamid

Produkt z příkladu 12A a 4-fenylbutylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 439 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,15 (m, 5H), 7,03 (t, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,73-2,47 (m, 6H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 3H).

Příklad 38

(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-formylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamid

Produkt z příkladu 13 a anhydrid kyselin mravenčí a octové v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E a čistí chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 2% methanolu v chlorformu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 353 $(M+H)^+$, 375$(M+Na)^+$, 727 $(2M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,26-7,11 (m, 5H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,05 (d, 0,7H), 4,00 (d, 0,3H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,63-2,49 (m, 4H), 1,93-1,30 (m, 8H), 1,26-1,20 (m, 3H).

Příklad 39

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-Methyl-*N*-((ethoxykarbonylmethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a hydrochlorid ethylesteru sarkosinu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 293 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4,22-4,27 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,24-2,98 (m, 2H), 2,83-2,54 (m, 6H), 2,23-1,92 (m, 4H), 1,31-1,19 (m, 6H).

08.01.01

Příklad 40

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((Fenylbutyryl)-3-hydroxymethylkarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 13 a glykolová kyselina se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 383 $(M+H)^+$, 405$(M+Na)^+$, 787 $(2M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,01 (br, t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,26-7,13 (m, 5H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,24-2,98 (m, 2H), 2,64-2,48 (m, 6H), 1,97-1,49 (m, 6H), 1,22 (t, 3H).

Příklad 41

Hydrochlorid (2RS,3RS,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 12A a hydrochlorid D-alaninethylesteru se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 293 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,55-4,15 (m, 4H), 3,76-3,67 (m, 2H), 2,75-2,51 (m, 4H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,31-1,22 (m, 6H).

Příklad 42

Hydrochlorid (2RS,3R,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid D-alaninethylesteru se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 301 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,54-4,42 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,76-3,57 (m, 2H), 1,82-0,83 (m, 19H).

Příklad 43

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4 cyklohexyl)butanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid ethylesteru alfa-aminoizobutyrové kyseliny se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 315 $(M+H)^+$, 629 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,23-4,09 (m, 3H), 3,76-3,57 (m, 1H), 1,82-0,82 (m, 22H).

Příklad 44

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-((Fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylmethylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu

Produkt z příkladu 13 a methylbromacetát se nechají reagovat v dimethylsulfoxidu v přítomnosti hydridu sodného a zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 397 $(M+H)^+$, 419 $(M+Na)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,53 (br, 1H), 4,35-4,25(m, 1H), 3,85-3,71 (m, 4H), 3,33-3,25(m, 2H), 2,68-2,48 (m, 6H), 1,97-1,49 (m, 6H), 1, 22 (t, 3H), 1,99-1,50 (m, 8H), 1,28-1,19 (m, 3H).

Příklad 45

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-benzylthio)butanamidu

Příklad 45A

N-(*tert*-Butoxykarbonyl)-S-benzyl-D-cystein se zpracovává podle způsobu z příkladu 1A až 1B, čímž se připraví *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-S-benzyl-D-cysteinal.

Příklad 45B

Produkt z příkladu 286491, 1A (3,56g, 12,1 mmol) se suspenduje v ledové vodě (70 ml) a přidá se bisulfit sodný (1,26g, 12,1 mmol) a míchá při teplotě 0°C po dobu 1,5 hodiny, potom se nechá v chladícím boxu přes noc. Přidá se ethylacetát (70 ml) a kyanid draselný (0,79g, 12,1 mmol) a intenzivně se míchá po dobu 4 hodin. Separovaná

08.01.01

ethylacetátová vrstva se promyje postupně vodou a solankou, suší ($MgSO_4$) a koncentruje, čímž se získá bezbarvý sirup poskytující 3,40 g pevné látky.

Příklad 45C

Produkt z příkladu 45B (3,40 g) se rozpustí v 50 ml methanolu v ledové lázni a plynný chlorovodík se nechá reakční směsí probublávat do té doby, dokud není nasycena. Pak se míchá při teplotě 0°C po dobu 3 hodin a při pokojové teplotě přes noc. Rozpouštědlo se odpaří do sucha a do zbytku se přidá 20 ml vody. Do směsi se přidá 10% hydrogenuhličitan, k upravení pH nad 9, olej se extrahuje ethylacetátem (50 ml x 2). Spojená ethylacetátová vrstva se promyje 10% hydrogenuhličitanem sodným (2 x), solankou (3 x), rychle suší nad bezvodým sulfátem sodným. Ethylacetát se odstraní odpařením, čímž se získá 1,77g tmavě hnědého oleje.

Pak se zpracovává podle způsobu z příkladu 1D a čistí chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 12,5 % acetonu v hexanu, čímž se získá 0,12 g methylesteru (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-4-benzylthio-butanové kyseliny.

Příklad 45D

Produkt z příkladu 45C se nechá reagovat s 1*N*-lithium hydroxidem v roztoku methanolu a vody, čímž se získají její volné deriváty karboxylové kyseliny, poté se provede kuplování s ethylesterem L-alaninu podle postup z příkladu 1E a provede se sejmutí chránicí skupiny podle způsobu popsaného v příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 341 $(M+H)^+$, 363 $(M+Na)^+$, 681 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,38-7,22 (m, 5H), 4,51-4,38 (m, 2H), 4,23-4,05 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 4H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 3H), 1,32-1,16 (m, 3H).

Příklad 46

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((2-hydroxy-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4 cyklohexyl)butanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid ethylesteru L-serinu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 317 $(M+H)^+$, 633 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,45-4,55 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 3H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 0,94-1,83 (m, 16H, zahrnuje 1,29 t, 3H).

Příklad 47

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Příklad 47A

N-(*tert*-Butoxykarbonyl)-L-alaninol (438 mg, 2,5 mmol) se rozpustí v 5 ml methylenchloridu v ledové lázni a acetylchloridu (0,294 ml, 3,75 mmol), poté se přidá triethylamin (0,7 ml, 5 mmol) a se nechá reagovat při teplotě 0°C po dobu 1 hodiny a při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Směs se zředí 25 ml ethylacetátu a organická vrstva se promyje 10% kyselým uhličitanem sodným (3x), solankou (2x), suší nad bezvodým síranem hořečnatým a pak odpařuje do sucha, čímž se získá 380 mg *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*O*-acetyl-L-alaninolu.

Příklad 47B

Produkt z příkladu 47A (380 mg) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá 0,26 g jeho odpovídající soli, která (0,26g, 1,69 mmol) se pak kupluje s produktem z příkladu 23A (509mg, 1,69 mmol) podle způsobu popsaného v příkladu 1E a čistí chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 15% acetonu v hexanu, čímž se získá 0,35 g derivátu *N*-(*tert*-butoxykarbonyl). Obdržený produkt (0, 35 g) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaný produkt (290mg).
MS (ESI+Q1MS) m/e 301 $(M+H)^+$, 601 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,26-3,97 (m, 4H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,05,2,03 (2,05, s, majoritní, 2,03 s, minoritní, celkově 3H), 1,83-0,94 (m, 16H).

08.01.01

Příklad 48

Hydrochlorid (2RS,3R,2'S)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Podle způsobu z příkladu 47A, ale nahrazením acetylchloridu za propionylchlorid, se připraví *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*O*-propionyl-L-alaninol, který se zpracovává podle způsobu z příkladu 47B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 315(M+ H)$^+$, 629 (2M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,25-3,97 (m, 4H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,83-0,94 (m, 19H).

Příklad 49

Hydrochlorid (2RS,3R,2'S)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Podle způsobu z příkladu 47A, ale nahrazením acetylchloridu za benzoylchlorid, se připraví *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*O*-benzoyl-L-alaninol, který se zpracovává podle způsobu z příkladu 47B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 363 (M+ H)$^+$, 725(2M+ H)$^+$, 747 (2M+ Na)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,07-8,02 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 4,44-4,07 (m, 4H), 3,60-3,54 (m, 1H), 1,78-0,82 (m, 16H).

Příklad 50

Hydrochlorid (2RS,3R,2'R)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Podle způsobu z příkladu 47A, ale nahrazením *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-alaninolu za *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-alaninol a acetylchloridu za benzoylchlorid, se připraví *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*O*-benzoyl-D-alaninol, který se zpracovává podle způsobu z příkladu 47B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 363 (M+ H)$^+$, 725 (2M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,07-8,02 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 4,43-4,12 (m, 4H), 3,62-3,48 (m, 1H), 1,74-0,82 (m, 16H).

08.01.01

Příklad 51

Hydrochlorid (2RS,3R,2'R)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Podle způsobu z příkladu 47A, ale nahrazením *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-alaninolu za *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-alaninol a acetylchloridu za propionylchlorid, se připraví *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*O*-propionyl-D-alaninol, který se zpracovává podle způsobu z příkladu 47B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 315(M+ H)$^+$, 629 (2M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,23-4,00 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,82-0,94 (m, 19H).

Příklad 52

Hydrochlorid (2RS,3R,2'R)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Podle způsobu z příkladu 47A, ale nahrazením *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-alaninolu za *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-D-alaninol se připraví *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*O*-acetyl-D-alaninol, který se zpracovává podle způsobu z příkladu 47B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 301 (M+ H)$^+$, 601 (2M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,25-3,99 (m, 4H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,06, 2,04 (2,04, s, majoritní, 2,06 s, minoritní, celkově 3H), 1,83-0,82 (m, 16H).

Příklad 53

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-((1-benzyloxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid benzylesteru L-alaninu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 363 (M+ H)$^+$, 725(2M+ H)$^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,38-7,32 (m, 5H), 5,21-5,17 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 1,82-0,87 (m, 16H).

08.01.01

Příklad 54

Hydrochlorid (2RS,3R,1'S)-*N*-(4-ethoxykarbonyl-2-(1'-aminoethyl)thiazol)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Příklad 54A

Amid *N*-(tert-butoxykarbonyl)-L-alaninu (3,76 g, 20 mmol) se suspednuje v 70 ml methylenchloridu v ledové lázni a přidá se hexafluorofosforečnan triethyloxonia (4,97g, 20 mmol). Míchá se při teplotě 0°C po dobu 30 minut a při pokojové teplotě přes noc. Methylenchloridová vrstva se promyje vodou (2x), 10% kyselým uhličitanem sodným (2x), vodou (2x), suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Pak se odpařuje do sucha, suší ve vakuu, čímž se získá 2,72 g iminoetheru.
MS (ESI+Q1MS) m/e 217 $(M+H)^+$, 433 $(2M+ H)^+$, 455 $(2M+Na)^+$.

Příklad 54B

Produkt z příkladu 54A (2,72g, 12,6 mmol) se rozpustí ve 40 ml ethanolu a přidá se Hydrochlorid ethylesteru L-cysteinu (2,57g, 13,86 mmol). Míchá se při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Ethanol se odpaří a zbytek se čistí přímo chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 30% ethylacetátu v hexanech, čímž se získá 2,91 g čistého analoga thiazolinu. MS (ESI+Q1MS) m/e 303 $(M+ H)^+$, 325 $(M+ Na)^+$.

Příklad 54C

Do produktu z příkladu 54B (604mg, 2 mmol) v 50 ml baňce s kulatým dnem se přidá bromid měďný (316 mg, 1,1 mmol) a bezvodý octan měďný (0,40g, 2,2 mmol). Baňka se opakovaně evakuuje argonem a pomocí injekcí stříkačky se přidá 15 ml benzenu. Za stálého míchání při teplotě 60°C se v průběhu 15 minut opatrně přidá *tert*-butylperbenzoát a opatrně se refluxuje po dobu 4 hodin. Surový produkt se čistí přímo chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 30% ethylacetátu v hexanech, čímž se získá 390 mg čistího derivátu thiazolu. Obdržený produkt (320 mg) se nechá reagovat podle způsobu popsaného v příkladu 1F a kuplluje s produktem z příkladu 23A podle způsobu popsaného v příkladu 1E, čímž se získá derivát *N*-(*tert*-butoxykarbonyl) požadované sloučeniny (220 mg).

08.01.01

Příklad 54D

Produkt z příkladu 54C (60 mg) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 384 $(M+H)^+$, 767 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,38, 8,34 (8,34, s, majoritní, 8,38, s, minoritní oba 1H), 5,51-5,27 (m, 1H), 4,43-4,23 (m, 4H), 3,71-3,57 (m, 1H), 1,70, (d, 3H), 1,86-0,88 (m, 19H, zahrnuje 1,37 t, 3H).

Příklad 55

Dihydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(monodansylkadaveno)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a monodansylkadaverin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 519 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,90 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (q, 2H), 4,23 (d, 0,3H), 4,12 (d, 0,7H), 3,72-3,44 (m, 8H), 3,23-2,97 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,81-0,77 (m, 19H).

Příklad 56

Dihydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-methyl-5-nitro-imidazol-ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-(2-aminoethyl)-2-methyl-5-nitro imidazol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 354 $(M+H)^+$, 707 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,63 (mn, 1H), 8,52,8,50 (oba s, celkově 1H), 4,75-4,56 (m, 2H), 4,11 (d, 0,4H), 4,00 (d, 0,6H), 3,96-3,72 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,82-0,77 (m, 13H).

Příklad 57

Dihydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(5-nitropyridyl-2-aminoethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 2-(2-aminoethylamino)-5-nitro-pyridin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 366 $(M+H)^+$, 731 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,94 (br, d, 1H), 8,41 (br, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 6,98 (br, 1H), 4,28 (d, 0,4H), 4,18 (d, 0,6H), 3,96-3,72 (m, 2H), 3,77-3,42 (m, 6H), 2,72 (s, 3H), 1,80-0,77 (m, 13H).

Příklad 58

Dihydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(5-methoxy-tryptaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 5-methoxytryptamin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 374 $(M+H)^+$, 747 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,91 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,25-7,06 (m, 1H), 4,24 (d, 0,3H), 4,13 (d, 0,7H), 3,93-3,82 (m, 4H, zahrnuje 3,84, s, 3H), 3,75-3,44 (m, 4H), 3,00-2,87 (m, 2H), 1,76-0,66 (m, 13H).

Příklad 59

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(3-*O*-methyl-dopaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid 3-*O*-methyldopaminu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 351 $(M+H)^+$, 701 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,90-7,74 (m, 1H), 7,60-7,46 (m, 1H), 6,84-6,65(m, 3H), 4,21 (d, 0,3H), 4,10 (d, 0,7H), 3,85 (s, 3H), 3,62-3,34 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 1,82-0,76 (m, 13H).

Příklad 60

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-aminomethylbenzimidazolyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a dihydrochlorid monohydrátu 2-(aminomethyl)-benzimidazolu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 331 $(M+H)^+$, 661 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,92-7,47 (m, 5H), 4,46 (d, 0,3H), 4,39 (d, 0,7H), 3,77-3,56 (m, 2H), 1,84-0,83 (m, 13H).

Příklad 61

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-methyl-5-nitroimidazolyl-ethyl)amidu

Příklad 61A

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid benzylesteru L-alaninu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá derivát *N*-(*tert*-butoxykarbonylu) (3,80 g), který se po dobu 3,5 hodin hydrogenuje v 50 ml ethanolu v přítomnosti 0,3 g 10% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Směs se nechá procházet celitem 545 a odpaří do sucha, čímž se získá (2RS,3R)-*N*-[(3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin (3,16 g).

Příklad 61B

Produkt z příkladu 61A a 1-(2-aminoethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 425$(M+ H)^+$, 849 $(2M+ H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,58, 8,56 (oba s, celkově 1H), 4,73-4,57 (m, 2H), 4,26-4,17 (m, 2H), 3,84-3,56 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,85-0,82 (m, 16H zahrnuje 1,34, d).

Příklad 62

Dihydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-nitropyridylaminoethyl)amidu

Produkt z příkladu 61A a 2-(2-aminoethylamino)-5-nitro-pyridin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (ESI+Q1MS) m/e 437 $(M+H)^+$, 873 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,94-8,37 (br, m, 1H), 7,92-7,75 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 4,37-4,17 (m, 3H), 3,78-3,50 (m, 5H), 1,85-0,80 (m, 16H).

Příklad 63

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(ethylizonipekotát)amidu

Produkt z příkladu 61A a ethylizonipekotát se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 412 $(M+H)^+$, 823 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,41-3,93 (m, 4H), 3,76-3,57 (m, 3H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,85-0,80 (m, 23H).

Příklad 64

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-pyrrolidinopropyl)amidu

Produkt z příkladu 61A a 1-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidon se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 397 $(M+H)^+$, 793 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,38-4,24 (m, 2H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 8H), 1,53-0,91 (m, 10H zahrnuje 1,42, d, 3H).

Příklad 65

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-methoxytryptamin)amidu

Produkt z příkladu 61A a 5-methoxytryptamin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 455 $(M+H)^+$, 889 $(2M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,38-4,24 (m, 2H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 8H), 1,53-0,91 (m, 10H zahrnuje 1,42, d, 3H).

Příklad 66

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(3-*O*-methoxydopamin) amidu

Produkt z příkladu 61A a hydrochlorid 3-*O*-methoxydopaminu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 422 $(M+H)^+$, 843 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,80-6,63 (m, 4H), 4,38-4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,85-0,82 (m, 16H zahrnuje 1,34, d, 3H).

Příklad 67

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-benzimidazolmethyl)amidu

Produkt z příkladu 61A a dihydrochlorid monohydrátu 2-(aminomethyl)-benzimidazolu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 402 $(M+H)^+$, 803 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,90-7,46 (m, 5H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,24 (d, 0,7H), 3,75-3,48 (m, 2H), 1,80-0,83 (m, 16H zahrnuje 1,50, d, 3H).

Příklad 68

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-fenyl-pyrazol-3)amidu

Produkt z příkladu 61 A a 3-amino-5-fenylpyrazol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 414 $(M+H)^+$, 827 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,92-7,46 (m, 5H), 6,80 (br, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,33 (d, 0,3H), 4,24 (d, 0,7H), 3,75-3,56 (m, 2H), 1,84-0,93 (m, 16H).

08.01.01

Příklad 69

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-hydroxy-5-nitro-1)amidu

Produkt z příkladu 61A a 2-amino-4-nitrofenol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 409 $(M+H)^+$, 817 $(2M+H)^+$,

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,03-8,96 (m, 1H), 7,98-7,77 (m, 2H), 7,47-7,60 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,33 (d, 0,3H), 4,23 (d, 0,7H), 3,75-3,55 (m, 2H), 1,84-0,69 (m, 16H).

Příklad 70

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-bromthiazol-2)amidu

Produkt z příkladu 61A a hydrobromid 2-amino-5-bromthiazol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 433 $(M+H)^+$, 867 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,42 (s, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,31 (d, 0,3H), 4,20 (d, 0,7H), 3,76-3,49 (m, 2H), 1,84-0,76 (m, 16H).

Příklad 71

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(4-nitro-2-hydroxyfenyl-1)amidu

Produkt z příkladu 61A a 2-amino-5-nitrofenol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 409 $(M+H)^+$, 817 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8,08-7,98 (m, 1H), 7,85-7,68 (m, 2H), 4,68-4,57 (m, 1H), 3,76-3,49 (m, 2H), 1,88-0,80 (m, 16H).

Příklad 72

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(1-ethylpyrazol)amidu

08.01.01

Produkt z příkladu 61A a 5-amino-1-ethylpyrazol se zpracovávají podle způsobů z příkladů IE a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 366 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,74-7,70 (br, 1H), 7,55 (br, 1H), 4,52-3,98 (m, 4H), 3,71-3,62 (m, 1H), 1,76-0,86 (m, 19H).

Příklad 73

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(ethylizonipekotát)amidu

Produkt z příkladu 23A a ethylizonipekotát se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 341 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,14 (q, 2H), 3,73-3,48 (m, 2H), 0,83-1,93 (m, 20H).

Příklad 74

Dihydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(3-imidazolylpropyl)amidu

Produkt z příkladu 23A a 1-(3-aminopropyl)imidazol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 309 $(M+H)^+$, 617 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,35-4,21 (m, 3H), 3,42-3,16 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 0,82-1,83 (m, 15H).

Příklad 75

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-karboxyl-2-(1-amino)ethylthiazolu

Produkt z příkladu 54C (0,2g, 0,414 mmol) se nechá reagovat s 1*N*-lithium hydroxidem (0,5 ml, 0,5 mmol) v methanolu po dobu 3 hodin, do směsi se přidá 8 ml vody a methanol se odpaří. Vodná vrstva se promyje ethylacetátem a okyselí přidáním 10% hydrogensíranu draselného. Produkt se extrahuje ethylacetátem (15 ml x 2) a ethylacetátová vrstva se promyje solankou (2x), suší nad bezvodým síranem hořečnatým.

08.01.01

Odpaření rozpouštědla poskytne 160 mg, které se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina (120 mg).
MS (ESI+Q1MS) m/e 356 $(M+H)^+$, 378 $(M+Na)^+$, 711 $(2M+H)^+$, 733 $(2M+Na)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 5,40-5,29 (m, 1H), 4,34 (d, 0,3H), 4,27 (d, 0,7H), 3,69-3,53 (m, 2H), 1,72-0,73 (m, 16H).

Příklad 76

Ethyl-(2RS,3R,2'S)-2-((-3-(acetylamino)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino) propanoát

Produkt z příkladu 23 (0,050g, 0,15 mmol), diizopropylethylamin (0,055ml, 0,31 mmol) a acetylchlorid (0,012 ml, 0,16 mmol) v dichlormethanu se míchá při teplotě 0°C po dobu 2 hodin, roztok se postupně promyje s vodným hydrogenuhličitanem sodným, vodou a solankou, suší ($MgSO_4$) a koncentruje, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 343 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,81 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 5,92 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,63 (6H), 1,32 (m, 2H), 1,23 (m, 9H), 0,89 (m, 1H).

Příklad 77

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-benzyloxykarbonylamino)butylamidu

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid *N*-benzyloxykarbonyl-1,4-diaminobutanu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 406 $(M+H)^+$, 428 $(M+Na)^+$, 811 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (d, 0,3H), 4,14 (d, 0,7H), 3,73-3,56 (m, 2H), 3,27-3,08 (m, 4H), 1,84-0,80 (m, 17H).

Příklad 78

Hydrochlorid benzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-beta-alaninu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid benzyl-*N*-(2-aminoethyl)karbamátu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 378 $(M+ H)^+$, 400 $(M+ Na)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,22 (d, 0,3H), 4,14 (d, 0,7H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,45-3,15 (m, 4H zastíněno píkem s MeOH), 1,84-0,91 (m, 13H),

Příklad 79

Dihydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-monodansylkadaverinamidu

Produkt z příkladu 12A a monodansylkadaverin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 511 $(M+ H)^+$, 533 $(M+ Na)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,87 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,26 (d, 0,4H), 4,18 (d, 0,6H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,43 (s, 6H), 3,22 - 2,98 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,59-2,46 (m, 2H), 2,12-1,78 (m, 3H), 1,50-1,34 (m, 4H), 1,29-1,18 (m, 4H).

Příklad 80

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-(4-toluensulfonyl)aminobutyl)amidu

Příklad 80A

Podle způsobu z příkladu 77 se produkt z příkladu 23A a hydrochlorid *N*-benzyloxykarbonyl-1,4-diaminobutanu kuplují jako v příkladu 1E, čímž se získá chráněná sloučenina. Produkt (260 mg) se hydrogenuje v 10 ml ethanolu v přítomnosti 30 mg 10% palladia na aktivním uhlí po dobu 3 hodin. Pak se nechá reagovat podle způsobu popsaného v říkladu 61A, čímž se získá 200 mg. MS (ESI+Q1MS) m/e 372 $(M+ H)^+$.

08.01.01

Příklad 80B

Produkt z příkladu 80A (92,8 mg, 0,25 mmol) se rozpustí v 5 ml methylenchloridu v ledové lázni a přidá se diizopropylethylamin (0,048 ml, 0,275 mmol) a p-toluensulfonylchlorid (47,7 mg, 0,25 mmol). Poté se nechá reakce běžet při teplotě 0°C po dobu 3 hodin a při pokojové teplotě přes noc. Odstraní se methylenchlorid a zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 15 – 30% acetonu v hexanech. Obdržený produkt se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina (70 mg).

MS (ESI+Q1MS) m/e 426 $(M+H)^+$, 448 $(M+Na)^+$, 533 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,73 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,22 (d, 0,4H), 4,13 (d, 0,6H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84-0,81 (m, 17H).

Příklad 81

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-4-toluensulfonylaminoethyl)amidu

Příklad 81A

Podle způsobu z příkladu 77 se produkt z příkladu 23A a hydrochlorid benzyl-*N*-(2-aminoethyl)karbamátu kuplují jako v příkladu 1E, čímž se získá chráněná sloučenina. Produkt (220 mg) se hydrogenuje v 10 ml ethanolu v přítomnosti 20 mg 10% palladia na aktivní uhlí po dobu 3 hodin. Pak se nechá reagovat podle způsobu z příkladu 61A, čímž se získá 130 mg požadované sloučeniny. MS (ESI+Q1MS) m/e 344 $(M+H)^+$.

Příklad 81B

Produkt z příkladu 81A (42,8 mg, 0,125 mmol) a p-toluensulfonylchlorid (23,8 mg, 0,125 mmol) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 80B, čímž se získá požadovaná sloučenina (20 mg).

MS (ESI+Q1MS) m/e 426 $(M+H)^+$, 448 $(M+Na)^+$, 533 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,73 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,23 (d, 0,4H), 4,15 (d, 0,6H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,25-3,07 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84-0,92 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 82

Dihydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-aminobutyl)amidu

Produkt z příkladu 80A (100 mg) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina (70 mg).

MS (ESI+Q1MS) m/e 272 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,28 (d, 0,4H), 4,16 (d, 0,6H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,46-3,14 (m, 2H zastíněná píkem s MeOH), 2,96 (t, 2H), 1,84-0,80 (m, 17H).

Příklad 83

Dihydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-aminoethyl)amidu

Produkt z příkladu 81 A (60 mg) se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina (45 mg).

MS (ESI+Q1MS) m/e 244 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,33 (d, 0,2H), 4,24 (d, 0,8H), 3,75-3,56 (m, 3H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 2H), 1,84-0,92 (m, 13H).

Příklad 84

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(((3-(trifluormethyl)fenyl)sulfonyl)amino)butyl)butanamidu

Produkt z příkladu 81 A a m-(trifluormethyl)benzenesulfonylchlorid se zpracovávají podle způsobu z příkladu 80B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 480 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (m, 4H), 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,65(m, 4H), 1,40 (m, 5H), 1,15 (m, 3H), 0,84 (m, 3H).

Příklad 85

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-N-4-(((3,4-dimethoxyfenyl)sulfonyl)amino)butyl)-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 81A a 3,4-dimethoxybenzenesulfonylchlorid se zpracovávají podle způsobu z příkladu 80B, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 472 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,40 (m, 5H), 1,18 (m, 3H), 0,84 (m, 3H).

Příklad 86

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(4-(((4-(acetylamino)fenyl)sulfonyl)amino)butyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 81 A a 4-acetamidobenzenesulfonylchlorid se zpracovávají podle způsobu z příkladu 80B, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 469 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 1,13 (m, 5H), 0,85 (m, 3H).

Příklad 87

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-((2-naftylsulfonyl)amino)butyl)butanamidu

Produkt z příkladu 81A a 2-naftylsulfonylchlorid se zpracovávají podle způsobu z příkladu 80B, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 462 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,70 (m, 4H), 6,41 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,42 (5H), 1,14 (m, 3H), 0,85 (m, 3H).

Příklad 88

Hydrochlorid 4-sulfonamidbenzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamid se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 384 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,20 (d,), 4,10 (d,), 3,75-3,56 (m, 3H), 3,85-3, 37 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 1,8-0,91 (m, 15H).

Příklad 89

Hydrochlorid benzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Produkt z příkladu 23A a benzylester aminoizobutyrové kyseliny se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (ESI+Q1MS) m/e 377 $(M+H)^+$, 753 $(2M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,22 (d, 0,3H), 4,08 (d, 0,7H), 3,76-3,46 (m, 2H), 1,81-0,74 (m, 19H).

Příklad 90

Hydrochlorid cyklohexylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Příklad 90A

N-(*tert*-Butoxykarbonyl)-L-alanin (0,945 g, 5 mmol) se rozpustí v 10 ml methanolu a přidají se 2 ml vody a pH se upraví na 7,0 přidáním 20% uhličitanu cesného. Směs se odpaří do sucha, znovu odpaří (2 x) z 5 ml *N,N*-dimethylformamidu a suspenduje do 10 ml *N,N*-dimethylformamidu.

Přidá se cyklohexylbromid (0,677 ml, 5,5 mmol) a míchá při pokojové teplotě přes noc. Směs se zředí 40 ml ethylacetátu, organická vrstva se promyje solankou (2 x), 10% kyselým uhličitanem sodným (2 x), solankou (2x), suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Pak se odpařuje do sucha, čímž se získá 0,97 g cyklohexylester *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-L-alaninu. Vše se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F k obdržení hydrochloridu cyklohexylesteru L-alaninu (0,68 g).

08.01.01

Příklad 90B

Produkt z příkladu 23A a produkt z příkladu 90A se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 355 $(M+H)^+$, 709 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,46-4,35 (m, 1H), 4,28 (d, 0,3H), 4,17 (d, 0,7H), 3,78-3,56 (m, 2H), 0,74-1,81 (m, 27H zahrnuje 1,45 d, 3H).

Příklad 91

Hydrochlorid 2-((fenylsulfonyl)methyl)benzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Podle způsobu z příkladu 90A, ale nahrazením cyklohexylbromidu za 1-brommethyl-2-[(fenylsulfonyl)methyl]benzen, poté postupem podle způsobu z příkladu 1F se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 517 $(M+H)^+$, 539 $(M+Na)^+$, 1033 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,75-7,68 (m, 3H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,18 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 2H), 4,54 - 4,44 (m, 1H), 4,27 (d, 0,3H), 4,16 (d, 0,7H), 3,76-3,54 (m, 2H), 1,83-0,74 (m, 16H).

Příklad 92

Hydrochlorid cyklopropylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Podle způsobu z příkladu 90A, ale nahrazením cyklohexylbromidu za cyklopropylbromid, poté postupem podle způsobu z příkladu 1F se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 315$(M+H)^+$, 629 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 5,06-4,97 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,17 (d, 0,7H), 3,63-3,57 (m, 1H), 1,84-0,90 (m, 20H).

Příklad 93

Hydrochlorid 4-*tert*-butylbenzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

08.01.01

Podle způsobu z příkladu 90A, ale nahrazením cyklohexylbromidu za 4-*tert*-butylbenzylbromid, poté postupem podle způsobu z příkladu 1F se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 419 $(M+H)^+$, 837 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,42-7,28 (m, 4H), 5,15(s, 2H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,28 (d, 0,3H), 4,16 (d, 0,7H), 3,74-3,55 (m, 2H), 1,84-0,90 (m, 25H zahrnuje 1,32 s, 9H a 1,45 d, 3H).

Příklad 94

Hydrochlorid 4-methoxykarbonylbenzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Podle způsobu z příkladu 90A, ale nahrazením cyklohexylbromidu za 4-methoxy-karbonylbenzylbromid, poté postupem podle způsobu z příkladu 1F se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 421 $(M+H)^+$, 841 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,04-7,46 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,29 (d, 0,3H), 4,16 (d, 0,7H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,55(m, 2H), 0,66-1,79 (m, 16H).

Příklad 95

Hydrochlorid 4-trifluormethylbenzylesteru ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Podle způsobu z příkladu 90A, ale nahrazením cyklohexylbromidu za 4-trifluor-methylbenzylbromid, poté postupem podle způsobu z příkladu 1F se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 431 $(M+H)^+$, 861 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,70-7,56 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,31 (d, 0,3H), 4,16 (d, 0,7H), 3,76-3,56 (m, 2H), 1,81-0,66 (m, 16H).

Příklad 96

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin-(fenacylester 4-(methyl)fenyloctové kyseliny)

08.01.01

Podle způsobu z příkladu 90A, ale nahrazením cyklohexylbromidu za fenacylester 4-methoxy(4-brommethyl)fenyloctové kyseliny, poté postupem podle způsobu z příkladu 1F se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 539 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,96-7,32 (m, 9H), 5,46-5,17 (m, 4H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,28 (d, 0,3H), 4,16 (d, 0,7H), 3,84 (s, 2H), 3,76-3,54 (m, 2H), 1,80-0,75 (m, 16H).

Příklad 97

Hydrochlorid ((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,4-dichlorbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 359 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,47 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,54 (q, 2H), 4,13 (d, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,0 (br s, 1H), 0,82-1,80 (m, 13H).

Příklad 98

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 307 $(M+H)^+$, 329 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,37 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 0,80-1,85 (m, 13H).

Příklad 99

Hydrochlorid methyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-4-methylpentanoátu

Produkt z příkladu 23A a methylester L-leucinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (ESI+Q1MS) m/e 329 $(M+H)^+$, 351 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,50 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 1,2-1,81 (m, 13H), 0,9-1,0 (m, 9H).

Příklad 100

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-furylmethyl)-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a furfurylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 281 $(M+H)^+$, 303 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,42 (m, 1H), 6, 35 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,13 (d, 1H), 3,51 (m, 1H), 0,90-1,80 (m, 13H).

Příklad 101

Hydrochlorid (2RS,3R,1'RS)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A (2,4 g, 8,64 mmol) se rozpustí v *N,N*-dimethylacetamidu, čímž se získá 48 ml (roztok A). 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT-. 1,92g, 13,2mmol), hexafluorfosfát O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronia (HATU-4,8 g, 13,4mmol) a dizopropylethylamin (2,4 ml, 13,4 mmol) se rozpustí v *N,N*-dimethylacetamid k vytvoření 48 ml (roztok B). Roztok A se rovnoměrně rozdělí do 48 individuálních reaktorů. Pak se do těchto reaktorů přidá ve stejných podílech roztok B. Reaktory se třepou 10 minut při pokojové teplotě. Do jednoho z těchto reaktorů se přidá 1-(1-naftyl)ethylamin (0, 04 ml, 0,275 mmol) a směs se třepá zhruba 75 hodin. Do reakce se přidá dichlormethan (5ml) a voda (5ml) a třepá se. Vodná vrstva se odstraní a reaktor se umístní na extraktor kapalné fáze k promytí (2 x) 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou (1 x) a nakonec 2N uhličitanem sodným (2x). Zbylá voda se odstraní a rozpouštědlo se odpaří tak, aby vzorek byl suchý. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a umístní na extraktor pevné fáze k eluování na 1 g silikagelové cartridge mobilní fází 13% ethylacetátu v hexanech. Příslušné frakce se spojí a vysuší. Zbytek se rozpustí v 4M kyselině chlorovodíkové v dioxanu (1 ml) k odštěpení chránicí skupiny. Po jedné hodině se rozpouštědlo zcela odpaří a 48 aminů se najednou zpracovává v dávkách. Na základě

08.01.01

čistoty stanovené pomocí HPLC se látka buď zpracovává tak jak je anebo provede preparativní HPLC čištění před tím než se zpracovává.

MS (ESI+Q1MS) m/e 355 $(M+H)^+$, 377 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,16 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,44-7,63 (m, 4H), 5,90 (q, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 0,85-1,91 (m, 17H).

Příklad 102

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(2-oxo-l-pvrrolidinyl) propyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidon se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 326 $(M+ H)^+$, 651 $(2M+ H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,24 (d, 0,4H), 4,15 (d, 0,6H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,86-0,72 (m, 19H).

Příklad 103

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,2-dimethylpropyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1,2-dimethylpropylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 271 $(M+H)^+$, 293 $(M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,28 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 1,05-1,80 (m, 13H), 0,88 - 0,94 (m, 1H).

Příklad 104

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Produkt z příkladu 61 A se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI-Q1MS) m/e 271 $(M-H)^+$, 307 $(M+Na-H)^+$, 543 $(2M-H)^+$, 565 $(2M+Na-H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4, 28-4,47 (m, 2H), 3,86-3,62 (m, 2H), 1,75-0,78 (m, 16H).

08.01.01

Příklad 105

Hydrochlorid benzylesteru (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Produkt z příkladu 20A a benzylester L-alaninu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 357 $(M+H)^+$, 713 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,39-7,17 (m, 10H), 5,16 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,35 (d, 0,3H), 4,07 (d, 0,7H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,12-2,76 (m, 2H), 1,45 (d, 3H).

Příklad 106

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu

Příklad 106A

Produkt z příkladu 20A a benzylester L-alaninu se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E, čímž se získá benzylester (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu, 0,5g výše uvedeného produktu se hydrogenuje ve 20 ml izopropylalkoholu v přítomnosti 20 mg 10% palladia na aktivním uhlí, čímž se získá (2RS,3R)-3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin (0,4g).

Příklad 106B

Produkt z příkladu 106,1A se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 267 $(M+H)^+$, 289 $(M+Na)^+$, 533 $(2M+H)^+$, 555 $(2M+Na)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,46-7,27 (m, 5H), 4,52-4,13 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,19-2,88 (m, 2H), 1,45-1,38 (dt, 3H).

Příklad 107

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenylbutanamidu

Produkt z příkladu 23A a anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 277 $(M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,64 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 0,91-1,85 (m, 13H).

Příklad 108

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-(2-chlorfenyl)ethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 339 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,2-7,4 (m, 4H), 4,04 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 0,9-1,81 (m, 13H).

Příklad 109

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenylpropyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-fenyl-l-propylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 319 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,12-7,3 (m, 5H), 4,1 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,65 (m, 6H), 0,90-1,90 (m, 13H).

Příklad 110

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 3661 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,15 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 0,90-1,90 (m, 16H).

Příklad 111

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)cyklohexyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 1-amino-4-(1,1-dimethylethyl)cyklohexan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 339 $(M+H)^+$, 677,3 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,03 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 0,90-2,00 (m, 22H), 0,89 (m, 9H).

Příklad 112

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3,4-dichloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 345 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,74 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 0,92-1,85 (m, 13H).

Příklad 113

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethylhexyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-ethylhexylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 313 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,03 (dd, 1H), 3,13 (m, 1H), 0,89-1,85 (m, 29H).

Příklad 114

Hydrochlorid butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetátu

Produkt z příkladu 23A a n-butylester glycinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 315$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,16 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 0,90-1,85 (m, 19H), 0,95 (t, 3H).

08.01.01

Příklad 115

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a piperonylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 335 $(M+H)^+$, (669 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 6,80 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,32 (q, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 0,85-1,80 (m, 13H).

Příklad 116

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,4-dimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 673 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,09 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 0,95-1,87 (m, 13H).

Příklad 117

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methoxy-5-(trifluormethyl)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 375$(M+H)^+$, 748 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,55 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 0,80-1,75 (m, 13H).

Příklad 118

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-decyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a undecylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (APCI) m/e 681 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 3,85 (d, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 0,85-1,85 (m, 32H).

Příklad 119

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1R,4S)bicyklo(2,2,1)hept-2-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 2-aminonorbornan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 295$(M+H)^+$, 589 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,05 (t, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,30 (br s, 1H), 2,22 (m, 1H), 0,90-1,80 (m, 21H).

Příklad 120

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-fluorbenzyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-fluorbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 309 $(M+H)^+$, 616 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,32 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,5 (q, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 0,87-1,80 (m, 13H).

Příklad 121

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluor-3-(trifluormethyl)benzyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-(trifluormethyl)-4-fluorbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 377 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,64 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 4,45 (q, 2H), 4,12 (d, 1H), 3,49 (m, 1H), 0,80-1,80 (me, 13H).

08.01.01

Příklad 122

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1-(4-fluorfenyl)ethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-fluor-a-methylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 645$(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,36 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,47 (m, 1H), 0,80-1,85(m, 17H).

Příklad 123

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(tetrahydro-2-furanylmethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a tetrahydrofurfurylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 285 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,07 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 0,90-1,85 (m, 19H).

Příklad 124

Hydrochlorid ethyl-(2RS,3R)-(4-((-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-1-piperidinekarboxylátu

Produkt z příkladu 23A a ethyl-4-amino-1-piperidinekarboxylát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 356 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,1 (q, 2H), 4,05 (t, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,26-1,90 (m, 17H), 1,25 (t, 3H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 125

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 3,4-methylendioxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$, 640 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,32 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,25 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 0,90-1,85 (m, 13H).

Příklad 126

Hydrochlorid *tert*-butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetátu

Produkt z příkladu 23A a *tert*-butylester glycinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 315 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,10 (d, 1H), 3,91 (q, 2H), 3,45(m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,90-1,85 (m, 13H).

Příklad 127

Hydrochlorid methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-fenylpropanoátu

Produkt z příkladu 23A a methylester fenylalaninu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 363 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,23 (m, 5H), 4,74 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,01-3,25 (m, 2H), 0,70-1,78 (m, 13H).

Příklad 128

Hydrochlorid methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-methylpentanoát

Produkt z příkladu 23A a methylester L-izoleucinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 657 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,41 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (d, 2H), 0,90-1,78 (m, 22H).

Příklad 129

Hydrochlorid methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)hexanoátu

Produkt z příkladu 23A a methylester L-norleucinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 657 $(2M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,44 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,45(m, 1H), 0,90-1,82 (m, 22H).

Příklad 130

Hydrochlorid methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-methylbutanoátu

Produkt z příkladu 23A a methylester L-valinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 315$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 4,36 (d, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,87-1,84 (m, 13H).

Příklad 131

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a (S)-1-amino-1-(2-naftyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 24, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 355 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,38-1,06 (m, 9H), 0,77 (m, 1H), 0,63 (m, 1H);

Analyticky vypočteno pro $C_{22}H_{30}N_2O_2S$•HCl: C, 67,59; H, 7,99; N, 7,17, Zjištěno: C, 67,42; H, 8,03; N, 7,08.

08.01.01

Příklad 132

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a (R)-1-amino-1-(2-naftyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 24, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 355$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, 1H), 7,83 (m, 5H), 7,56 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,09 (t, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,38-1,06 (m, 9H), 0,77 (m, 1H), 0,63 (m, 1H).

Příklad 133

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a (S)-1-amino-l-(1-naftyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 24, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 355$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), (m, 9H), 0,78-0,60 (m, 2H);

Analyticky vypočteno pro $C_{22}H_{30}N_2O_2S$•HCl: C, 67,59; H, 7,99; N, 7,17, Zjištěno: C, 67,25; H, 7,92; N, 6,96.

Příklad 134

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a (R)-1-amino-l-(1-naftyl)ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 24, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 355$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,79 (bds, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,11 (t, 1H, J=5 Hz), 3,23 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,53 (d, 3H), 1,38-1,11 (m, 9H), 0,81 (m, 1H), 0,63 (m,

08.01.01

1H);

Analyticky vypočteno pro $C_{22}H_{30}N_2O_2S \bullet HCl \bullet 0{,}33\ H_2O$: C, 66,58; H, 8,04; N, 7,06,

Zjištěno: C, 66,46; H, 8,07; N, 6,81.

Příklad 135

Trifluoracetát ethyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-fluorpropanoátu

Příklad 135A

HB-fluor-DL-alanin se zpracovává podle způsobu z příkladu 1D, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 208 $(M+H)^+$,

Příklad 135B

Produkt z příkladu 135A se zpracovává podle způsobu z příkladu 137A, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 236 $(M+H)^+$.

Příklad 135C

Produkt z příkladu 135B se zpracovává podle způsobu z příkladu 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 136 $(M+H)^+$.

Příklad 135D

Produkt z příkladu 23A a produkt z příkladu 135C se zpracovávají podle způsobu z příkladu 1E, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 419 $(M+H)^+$.

08.01.01

Příklad 135E

Roztok z příkladu 135D (0,27 g, 0,62 mmol) v dichlormethanu (3 ml) obsahující trifluoroctovou kyselinu (2 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 3 hodin, odpařuje do sucha, suspenduje v ethyletheru, pak koncentruje a suší ve vakuu, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,24 g).

MS (APCI) m/e 336 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,18 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,13 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 1,67 (m, 8H), 1,28 (m, 1H), 1,19 (m, 3H), 1,10 (m, 2H).

Příklad 136

Trifluoracetát (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)butanamidu

Příklad 136A

N-(Benzyloxykarbonyl)-*O*-(t-butyl)-L-serin se zpracovává podle způsobu z příkladu 1A, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 282 $(M+H)^+$.

Příklad 136B

Produkt z příkladu 136A se zpracovává podle způsobu z příkladu 106,1 A, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI+) m/e 311 $(M+H)^+$.

Příklad 136C

Produkt z příkladu 23A a produkt z příkladu 136B se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 135B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 275$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,64 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), H), 3,78 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,41 (m, 3H), 1,22 (m, 3H), 0,89 (m, 1H).

08.01.01

Příklad 137

Trifluoracetát 4-(*tert*-butyl)benzyl(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3 hydroxypropanoátu

Příklad 137A

Roztok *N*-(t-butyloxykarbonyl)-*O*-(t-butyl)-L-serinu (0,54 g, 2,1 mmol) a DCC (0,47 g, 2,2 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) se míchá při teplotě 0°C po dobu 15 minut, nechá reagovat s *para*-t-butylbenzylalkoholem (0,33 g, 2,0 mmol) a katalytickým DMAP a míchá po dobu 16 hodin. Roztok se odpařuje do sucha a zbytek se čistí zrychlenou („flash") chromatografií na sloupci silikagelu 5% ethylacetát/toluenem, čímž se získá požadovaná sloučenina (0,49 g).
MS (APCI+) m/e 311 $(M+H)^+$.

Příklad 137B

Produkt z příkladu 137A se zpracovává podle způsobů z příkladů 1F, 1E a 135B, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 435$(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,72 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,14 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,64 (m, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,14 (m, 1H), 0,84 (m, 2H).

Příklad 138

Trifluoracetát 4-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoátu

Příklad 138A

N-BOC-*O*-(t-Butyl)-L-Serin a 4-nitro-benzylalkohol se zpracovávají podle způsobu z příkladu 137A, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

Příklad 138B

Produkt z příkladu 23A a produkt z příkladu 138 se zpracovávají podle způsobu z příkladu 138B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 424 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (m, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,18 (m, 3H).

Příklad 139

Trifluoracetát 3-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoátu

N-BOC-*O*-(t-Butyl)-L-serin a 3-nitro-benzylalkohol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 137A a 137B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 424 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 5,32 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 1,63 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,15(m, 2H) 0,80 (m, 1H).

Příklad 140

Trifluoracetát 4-(trifluormethyl)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoátu

N-BOC-*O*-(t-Butyl)-L-serin a 4-(trifluormethyl)benzylalkohol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 137A a 137B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 447 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,79 (m, 1H).

Příklad 141

Trifluoracetát 3-(trifluormethoxy)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-hydroxypropanoátu

08.01.01

N-BOC-*O*-(t-Butyl)-L-serin a 3-(trifluormethoxy)benzylalkohol se zpracovávají podle způsobů z příkladů 137A a 137B, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 463 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 5,24 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,05(m, 1H), 3,99 (m, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,15(m, 2H), 0,82 (m, 1H).

Příklad 142

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-fluorfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 323 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 143

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a p-toluidin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 291 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,52 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,92-1,86 (m, 13H).

Příklad 144

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenyl)-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-fluoranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 295$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,65 (q, 2H), 7,07 (t, 2H), 4,29 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 0,92-1,88 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 145

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a p-anisidin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 307 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,54 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,29 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 0,92-1,88 (m, 13H).

Příklad 146

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a *o*-anisidin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 307 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,28 (dd, 1H), 7,03-7,15 (m, 2H), 6,94 (td, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 0,96-1,89 (m, 13H).

Příklad 147

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(4-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-chloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 311 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,67 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 0,92-1,86 (m, 13H).

Příklad 148

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(3-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 3-chloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 311 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,87 (t, 1H), 7,15 (qd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (qd, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 0,93-1,87 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 149

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(2-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 2-chloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 311 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,33 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,16 (dt, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 0,96-1,88 (m, 13H).

Příklad 150

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-*tert*-butylanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 333 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,57 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,92-1,88 (m, 13H).

Příklad 151

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a 3-(trifluormethyl)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 345$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 0,93-1,87 (m, 13H).

Příklad 152

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)fenyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-(trifluormethyl)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 345 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,89 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 4,34 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 0,95-1,87 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 153

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 3,4-dichloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 345 $(M)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,04 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 0,92-1,83 (m, 13H).

Příklad 154

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 2,4-dichloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 345 $(M)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,32 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,66 (m, 1H), 0,95-1,87 (m, 13H).

Příklad 155

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(4-bromfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-bromanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 356 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,62 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 0,92-1,85 (m, 13H).

Příklad 156

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-*tert*-butylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 347 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,35(d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,39 (q, 2H), 4,16 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,87-1,80 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 157

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a 3-(trifluormethyl)benzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 359 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,64 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 4,50 (q, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 0,82-1,80 (m, 13H).

Příklad 158

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)benzyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a 4-(trifluormethyl)benzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 359 $(M+H)^+$;)

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,63 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 0,86-1,80 (m, 13H).

Příklad 159

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(2-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 3-chlorbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 325$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 4,55 (q, 2H), 4,22 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 0,88-1,81 (m, 13H).

Příklad 160

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-nitrofenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxy-5-nitroanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 352 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,30 (d, 0,5H), 8,10 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,40 (d, 1H),

08.01.01

4,08 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,75(m, 5H), 1,40 (m, 6H), 1,05(m, 2H).

Příklad 161

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3,5-dimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 337 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,92 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 162

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenoxyfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-fenoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 369 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (m, 5H), 7,10 (m, 4H), 6,75 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 163

Hydrochlorid (((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)(2,5-dimethoxybenzyl)chlorniа

Produkt z příkladu 23A a 2,5-dimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 365$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,42 (d, 2H), 6,35 (t, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,65 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 164

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 4-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,4-dichlorfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 373 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 165

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 6-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,6-dichloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 373 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,38 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,25(m, 2H), 1,75(m, 7H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 166

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-fluorfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 323 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,30 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,10 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 167

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,4-bis(benzyloxy)fenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 3,4-dibenzyloxyfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 517 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,45 (t, 5H), 7,35 (m, 5H), 6,95 (m, 2H), 8,78 (d, 1H), 5,10 (d, 4H), 4,10 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 168

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-fenoxyfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 397 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,35 (t, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,95 (t, 4H), 4,12 (d, 1H), 3,65 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,50 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 169

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-(trifluormethoxy)fenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-(trifluormethoxy)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 361 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,34 (dd, 1H), 7,38 (dt, 2H), 7,26 (dt, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 0,94-1,86 (m, 13H).

Příklad 170

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)fenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-(trifluormethoxy)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 361 $(M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,85(s, 1H), 7,57 (qd, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,05(td, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,76 (m, 1H), 0,91-1,87 (m, 13H).

Příklad 171

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methylfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a *o*-anisidin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 291 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,68 (dd, 1H), 7,22 (dq, 2H), 7,13 (dq, 1H), 4, 37 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,94-1,88 (m, 13H).

Příklad 172

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dimethylfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,6-dimethylanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 305$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,14 (s, 3H), 4,38 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 0,89-1,89 (m, 13H).

Příklad 173

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-jod-2-methylfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methyl-4-jodanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 416 $(M)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,16 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 0,91-1,86 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 174

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-anilino-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-amino-2-methoxy-4-(*N*-fenylamino)benzen se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 398 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,05 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 0,85-1,89 (m, 13H).

Příklad 175

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-ethyoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,30 (dd, 1H), 7,09 (dt, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,93 (dt, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,79 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 0,92-1,88 (m, 13H).

Příklad 176

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2-methoxy-5-methylfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxy-4-chlor-5-toluidin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 355 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,94-1,89 (m, 13H).

Příklad 177

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,5-dimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (APCI) m/e 337 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,00 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 0,94-1,86 (m, 13H).

Příklad 178

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(5-(acetylamino)-2-methoxyfenyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-amino-2-methoxy-4-(*N*-acetylamino)benzen se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (dt, 1H), 7,42 (td, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 0,89-1,88 (m, 13H).

Příklad 179

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxydibenzo(b,d)furan-3-yl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-amino-2-methoxydibenzofuran se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 397 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 7,98 (qd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (q, 1H), 7,43 (qd, 1H), 7,43 (dt, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 0,98-1,90 (m, 13H).

Příklad 180

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2,4-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,4-dimethoxy-5-chloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 371 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,29 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 0,82-1,88 (m, 13H).

08.01.01

Příklad 181

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-diethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,5-diethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 365 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 4,01 (q, 2H), 3,81 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 0,93-1,89 (m, 13H).

Příklad 182

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-(*tert*-butyl)-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 32-methoxy-5-*tert*-butylanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 363 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,93-1,89 (m, 13H).

Příklad 183

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-fenoxyfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-fenoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 369 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,35 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 0,89-1,81 (m, 13H).

Příklad 184

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methyl-5-nitrofenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methyl-5-nitroanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (APCI) m/e 336 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,82-1,88 (m, 13H).

Příklad 185

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-fenoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 369 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,63 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (d, 3H), 4,20 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 0,93-1,91 (m, 13H).

Příklad 186

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-methoxybenzyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-methoxybenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,25 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 0,85-1,78 (m, 13H).

Příklad 187

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylbenzyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-methylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 305 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,38 (q, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,86-1,80 (m, 13H).

Příklad 188

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 3-chlorbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 325 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,34 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 4,41 (q, 2H), 4,17 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 0,87-1,80 (m, 13H).

Příklad 189

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxybenzyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methoxybenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,22 (t, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 0,82-1,80 (m, 13H).

Příklad 190

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-brombenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-brombenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 371 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,35(m, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 191

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methylbenzyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 305 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25(m, 4H), 4,90 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 192

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenethylbutanamidu

Produkt z příkladu 23A a fenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 305$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25(m, 5H), 4,00 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 193

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-chlorbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 325$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,32 (s, 4H), 4,40 (q, 2H), 4,18 (d, 1H), 3,59 (m, 1H), 0,87-1,80 (m, 13H).

Příklad 194

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methylfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 319 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,10 (s, 4H), 4,05 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 195

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy-fenethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-methoxyfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 335(M+H), 669 $(2M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,15 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 196

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methoxy fenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 335$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,15 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,75 (d, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 197

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxyfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 335$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 198

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-chlorfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 339 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25 (m, 4H), 3,92 (d, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 1,71 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 199

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 3-chlorfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 339 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25 (m, 4H), 4,05 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 200

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl) fenethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-trifluormethylfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 373 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,55 (m, 4H), 4,05 (d, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 201

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-bromfenethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 385$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,41 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 202

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(1-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-adamantanamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina,

MS (APCI) m/e 335$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d4) δ 3,95(d, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,09 (s, 10H), 1,75 (s, 10H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 203

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-adamantamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 335$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,15 (d, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,80 (m, 19H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 204

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-cykloheptyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a cykloheptylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 297 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,00 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 1,50 (m, 23H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 205

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(cyklohexylmethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a cyklohexylmethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 297 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,02 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,50 (m, 24H).

Příklad 206

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-N,4-dicyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a cyklohexylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 283 $(M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,05 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,50 (m, 21H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 207

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-cyklopentyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a cyklopentylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 269 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,15 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 1,50 (m, 19H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 208

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-cyklobutyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a cyklobutylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 255$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,35 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 7H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 209

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-3-fenylpropyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-fenyl-2-aminopropan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 333 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (m, 5H), 4,10 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,75 (m, 7H), 1,45 (m, 2H), 1,20 (m, 5H), 0,90 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 210

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-2-(3-(trifluormethyl)fenyl)ethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-(3-trifluormethylfenyl)-2-aminopropan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 387 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,50 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 1,75(m, 5H), 1,30 (m, 9H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 211

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,5-dimethylhexyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1,5-dimethylhexylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 313 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,10 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,75 (m, 7H), 1,25 (m, 7H), 1,00 (m, 2H), 0,80 (m, 6H).

Příklad 212

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methylhexyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-methylhexylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 299 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,10 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,75 (m, 8H), 1,45 (m, 2H), 1,35 (m, 8H), 1,15 (m, 4H), 0,80 (m, 5H).

Příklad 213

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izopropoxypropyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-izopropoxypropylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 301 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,15 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 1,75 (m, 6H), 1,40 (m, 8H), 1,15 (d, 6H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 214

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izobutoxypropyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-izobutoxypropylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 315$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,15 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (d, 2H), 1,80 (m, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 0,90 (m, 10H).

Příklad 215

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(4-morfolinyl)fenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-morfolinanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 362 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,85 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,05 (t, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 1,50 (m, 11H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 216

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3, 3-difenylpropyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3,3-difenylpropylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 395$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,30 (m, 8H), 7,15 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (t, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,30 (q, 2H), 1,75 (m, 7H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 217

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,4-dimethylpentyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1,4-dimethylpentylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 299 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,75 (m, 6H), 1,50 (m, 5H), 1,20 (m, 8H), 0,90 (m, 8H).

Příklad 218

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-(1-naftyl-methyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a *N*-methyl-*N*-(1-naftyl)methylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 24, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 355$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 5,08 (dd, 1,2H), 4,96 (dd, 0,8H), 4,45 (m, 0,6H), 4,20 (m, 0,4H), 3,03 (s, 1,8H), 2,98 (s, 1,2H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,17 (m, 4H), 0,81 (m, 2H);

Analyticky vypočteno pro $C_{22}H_{30}N_2O_2S \bullet HCl \bullet 0{,}5C_2H_8O$: C, 66,27; H, 8,11; N, 6,44.

Zjištěno: C, 65,96; H, 7,82; N, 6,31.

Příklad 219

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-((1S)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a (S)-*N*-methyl-*N*-l-(1-naftyl)ethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 24, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI) m/e 369 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,43 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,53 (d, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,17 (m, 4H), 0,81 (m, 2H);

08.01.01

Analyticky vypočteno pro $C_{23}H_{32}N_2O_2S \bullet HCl \bullet 0,75H_2O$: C, 66,01; H, 8,31; N, 6,69.
Zjištěno: C, 66,25; H, 8,09; N, 6,31.

Příklad 220

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-trifluormethyl)fenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxy-5-(trifluormethoxy)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 375 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 0,92-1,86 (m, 13H).

Příklad 221

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy (1,1´-bifenyl)-3-yl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxy-5-fenylanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 383 $(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,60 (d, 2H), 7,40 (t, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 222

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3,4-ethylendioxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.
MS (APCI) m/e 335$(M+H)^+$;
^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,25 (m, 5H), 3,70 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 1,00 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 223

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-(benzyloxy)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-benzyloxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 383 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,20 (m, 6H), 6,90 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 5,05 (d, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 224

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-ethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,70 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 1,05(m, 2H).

Příklad 225

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3,4,5-trimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 367 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,10 (s, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,80 (m, 11H), 1,80 (m, 5H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 226

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(2-fluorfenyl)-1-methylethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-(2-fluorfenyl)-2-aminopropan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (APCI) m/e 337 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,60 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,40 (m, 1H), 1,10 (m, 8H), 0,80 (m, 2H).

Příklad 227

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 351 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 3,60 (d, 1H), 3,00 (s, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,20 (m, 10H), 0,80 (m, 2H).

Příklad 228

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-aminoindan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 317 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,95(m, 1H), 7,20 (m, 3H), 5,30 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 5H), 1,20 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 229

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S,2R)-2-fenylcyklopropyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a trans-2-fenylcyklopropylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 317 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,25 (t, 2H), 7,15 (m, 3H), 4,12 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,75 (m, 7H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 1,00 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 230

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a *tert*-octylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina,

MS (APCI) m/e 313 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,60 (d, 1H), 2,95(m, 1H), 1,75(m, 7H), 1, 35(s, 6H), 1,20 (m, 6H), 0,98 (s, 9H), 0,80 (m, 2H).

Příklad 231

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,3-dimethylbutyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1,3-dimethylbutylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 285$(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,70 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,80 (m, 8H), 1,40 (m, 2H), 1,20 (m, 4H), 1,05 (d, 3H), 0,85 (m, 8H).

Příklad 232

Hydrochlorid methyl-4-(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-thiofenkarboxylátu

Produkt z příkladu 23A a methyl-3-aminothiofen-4-karboxylát se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 341 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 3,95(d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 1,70 (m, 5H), 1,20 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 233

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(1-(1-adamantyl)ethyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 1-(1-adamantyl)ethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 363 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,75 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,65 (m, 10H), 1,45 (m, 8H), 1,20 (m, 5H), 0,95 (d, 3H), 0,80 (m, 2H).

Příklad 234

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl) butanoyl-((S)-(-)-(1-naftyl)ethyl)amid

Produktu z příkladu 12A a (S)-(-)-(1-naftyl)ethylamin se zpracovávají podle způsobů z příkladů 1E a 1F, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (ESI+Q1MS) m/e 347 $(M+ H)^+$, 693 $(2M+ H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75-7,47 (m, 7H), 6,55 (br, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,60-3,33 (br, m, 3H), 2,68-2,34 (m, 3,6H), 2,18 (q, 0,4H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 3H), 1,13 (t, 0,6H), 0,98 (t, 0,4H).

Příklad 235

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-naftylmethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 1-naftylmethylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 341 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,15 (d, 1H), 7,85 (q, 2H), 7,50 (m, 4H), 4,90 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,70 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 236

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)benzyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-trifluormethoxybenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 375 $(M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 237

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,5-bis(trifluormethyl) benzylyclohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 427 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,95 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 238

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-(trifluormethyl)benzyl)butanamid

Produkt z příkladu 23A a 2-trifluormethylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 359 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,70 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 239

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethoxy)benzyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-trifluormethoxybenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 375 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,45 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 1,75 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

08.01.01

Příklad 240

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(6-chlor-3-pyridinyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-amino-6-chlorpyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 312 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 241

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pvridinyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-amino-6-methylpyridin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 292 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,05 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,80 (m, 5H), 1,40 (m, 6H), 1,00 (m, 2H).

Příklad 242

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxy-5-chloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 341 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,39 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 0,98-1, 88 (m, 13H).

Příklad 243

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-methylfenyl)butanamidu

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a 2-methoxy-5-methylanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,13 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 0,92-1,88 (m, 13H).

Příklad 244

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2,5-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,5-dimethoxy-4-chloranilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 370 $(M)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85(s, 3H), 3,79 (m, 1H), 0,97-1,88 (m, 13H).

Příklad 245

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2,3-dimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 337 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,93 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,88 (m, 6H), 3,79 (m, 1H), 0,94-1,88 (m, 13H).

Příklad 246

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3,4-dimethoxyanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 337 $(M+H)^+$;

08.01.01

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,39 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 0,95-1,86 (m, 13H).

Příklad 247

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-4-methylfenyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 3-methoxy-4-methylanilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 321 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,35 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,91-1,86 (m, 13H).

Příklad 248

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy-2-naftyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 4-methoxy-2-naftylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 357 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 8,13 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 0,95-1,88 (m, 13H).

Příklad 249

Hydrochlorid (2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-thienylmethyl)butanamidu

Produkt z příkladu 23A a 2-(aminomethyl) thiofen se zpracovávají podle způsobu z příkladu 101, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 297 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7,29 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,59 (q, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 0,82-1,80 (m, 13H).

Příklad 250

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamid

08.01.01

Produkt z příkladu 23A (2,4 g, 8,64 mmol) se rozpustí v bezvodém dichlormethanu, čímž se získá 24 ml (roztok A). Hydrát 1-hydroxybenzotriazol (HOBT 0,96 g, 7,78 mmol) a 4-(dimethylamino)-pyridin (DMAP-0,096 g, kat.) se rozpustí v 2:1 dichlormethan:*N,N*-dimethylformamidu k připravení 48ml (roztok B). Hydrochlorid 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidu (EDCI-2,30 g, 12,96 mmol) se rozpustí v bezvodém dichlormethanu, čímž se získá 48 ml (roztok C). Roztok A se rovnoměrně rozdělí do 48 jednotlivých reaktorů. Do těchto stejných reaktorů se ve stejných dávkách přidají roztoky B a C. Reaktory se třepají 15 minut při pokojové teplotě. Do jednoho z těchto reaktorů se přidá *N*-methylbutylamin (0,022 ml, 0,27 mmol) a směs se třepe zhruba 20 hodin. Do této reakční směsi se přidá dichlormethan (2,5 ml) a třepe se. Reaktor se umístí na extraktor tekuté fáze k promytí 1M síranem sodným (2 x), vodou (1 x), a na konec 2N hydrogenuhličitanem sodným (2 x). Jakákoliv zbylá voda se odstraní a rozpouštědlo také. Zbytek se rozpustí v 4M kyselině chlorovodíkové v dioxanech (1 ml) k odštěpení chránicí skupiny. Po jedné hodině se rozpouštědlo zcela odstraní. 48 Aminů se najednou zpracovává v dávkách. Na základě čistoty stanovené pomocí HPLC se látka buď zpracovává tak jak je anebo provede preparativní HPLC čištění před tím než se zpracovává.

MS (APCI) m/e 271 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,45 (t, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 1,7 (m, 5H), 1,4 (m, 4H), 0,95 (m, 6H).

Příklad 251

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-1-(2,6-dimethyl-4-morfolinyl)-2-hydroxy-1-butanon

Produkt z příkladu 23A a 2,6-dimethylmorfolin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 299 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,4 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,7 (m, 5H), 1,5 (m, 3H), 1,2 (m, 9H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 252

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N,N*-bis(methoxymethyl)butanamid

08.01.01

Produkt z příkladu 23A a bis(2-methoxyethyl)amin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 317 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,65 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,55 (m, 9H), 3,35 (m, 6H), 1,7 (m, 5H), 1,4 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 253

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-1-[3,4-dihydro-2(1H)-izochinolinyl]-2-hydroxy-1-butanon

Produkt z příkladu 23A a 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 317 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,2 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,7 (m, 5H), 1,4 (m, 6H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 254

(2RS,3R)-3-amino-1-(1-azepanyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-butanon

Produkt z příkladu 23A a hexamethylenimin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 283 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,45 (d, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 3H), 1,6-1,8 (m, 13H), 0,95-1,5 (m, 8H).

Příklad 255

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-[4-fenyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-1-butanon

Produkt z příkladu 23A a hydrochlorid 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 343 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,35 (m, 5H), 6,15 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,7 (m, 5H), 0,95-1,5 (m, 8H).

08.01.01

Příklad 256

(2RS,3R)-3-amino-*N*-benzyl-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a n-butylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina,

MS (APCI) m/e 347 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,4 (m, 5H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,1-1,7 (m, 15H), 0,92 (m, 5H).

Příklad 257

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-1-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]-2-hydroxy-1-butanon

Produkt z příkladu 23A a *cis*-2,6-dimethylmorfolin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 299 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,5 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 8H), 0,95- 1, 3 (m, 1H).

Příklad 258

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-[(2-chlor-2,3,5-cyklohexatrien-1-yl)methyl]-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamid

Produkt z příkladu 23A a 2-chlor-*N*-methylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 339 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,35 (m, 4H), 4,75 (m, 2H), 4,4-4,55 (dd, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 1,7 (m, 5H), 0,95-1,5 (m, 8H).

Příklad 259

(2RS,3R)-3-Amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamid

Produkt z příkladu 23A a *N*-ethyl-3,4-(methylenedioxy)anilin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

08.01.01

MS (APCI) m/e 349 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,9 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,04 (d, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,65 (m, 5H), 1,4 (m, 2H), 1,0-1,25 (m, 7H), 0,8 (m, 2H).

Příklad 260

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-*N*-ethyl-2-hydroxybutanamid

Produkt z příkladu 23A a 2,4-dichlor-*N*-ethylbenzylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 387 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,29-7,52 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 4,3-4,5 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 1,7 (m, 5H), 1,5 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 7H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 261

ethyl-3-[[(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl](benzyl)amino]propanoát

Produkt z příkladu 23A a ethylester *N*-benzyl-3-aminopropionové kyseliny se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 391 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,3 (m, 5H), 4,7 (m, 3H), 4,1 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,7 (m, 5H), 1,15-1,5 (m, 9H), 0,95 (m, 2H).

Příklad 262

(2RS,3R)-3-Amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-(1-piperidinyl)-1-butanon

Produkt z příkladu 23A a piperidin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 250, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (APCI) m/e 269 $(M+H)^+$;

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 4,45 (d, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (m, 3H), 1,7 (m, 9H), 1,5 (m, 4H), 1,3 (m, 4H), 1,0 (m, 2H).

09.01.01

Příklad 263

Hydrochlorid (2RS,3R,5'S)-*N*-[4-(N-fenylhydantoyl)butyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentananamidu

Krok (a)

Tert-butoxid draselný (112 mg) se přidá do roztoku hydrochloridu methylesteru N(epsilon)(*tert*-butoxykarbonyl)-L-lysinu (300 mg) a fenylizokyanátu (110 ml) v 5 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá při pokojové teplotě po dobu jednoho dne. Po přidání přibližně stejného množství *tert*-butoxidu draselného se výsledná směs zahřívá při teplotě 65 – 70°C po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní a ethylacetát se přidá do zbytku, který se promyje postupně solankou, 10% $KHSO_4$, solankou, 10% $NaHCO_3$ a solankou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Po odsranění rozpouštědel ve vakuu se zbytek produktu nechá reagovat s 4N chlorovodíkem v dioxanech po dobu 1 hodiny a znovu odpaří do sucha.

Krok (b)

Produkt z kroku (a) příkladu 12 se nechá reagovat s produktem z kroku (a) tohoto příkladu použitím způsobu popsaného v příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 264

Hydrochlorid (2RS,3R,5'R)-*N*-[4-(N-fenylhydantoyl)-butyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid

Použitím hydrochloridu methylesteru N(epsilon) (*tert*-butoxykarbonyl)-D-lysinu a fenylizokyanátu podle způsobu z příkladu 263 se získá výše uvedený stereoizomer.

Příklad 265

Hydrochlorid (2RS,3R,4'R)-*N*-[4-(N-(2,4-dimethoxyfenyl)hydantoyl)propyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Použitím hydrochloridu methylesteru N(epsilon) (*tert*-butoxykarbonyl)-L-ornithinu a 2,4-dimethoxyfenylizokyanát podle způsobu z příkladu 263 se získá výše uvedená sloučenina.

08.01.01

Příklad 266

Hydrochlorid (2RS,3R,5'S)-*N*-[4-(N-(4-triflouromethoxyfenyl)hydantoyl)butyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Použitím hydrochlorid methylesteru N(epsilon)(*tert*-butoxykarbonyl)-L-lysinu a 4-trifluormethoxyfenylfenylizokyanát/podle způsobu z příkladu 28 se získá výše uvedená sloučenina.

Příklad 267

Hydrochlorid (2RS,3R,5'S,8'S)-*N*-[4-(3-Methyl-2,5-dioxopiperazin-2-yl)butyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Krok (a)

Hydrochlorid methylesteru L-alanyl-N'-benzyloxykarbonyllysinu se syntetizuje standardním způsobem peptidové syntézy, která je dobře známá z dosavadního stavu techniky. Výsledný ester dipeptidu (250 mg) se rozpustí v toluenu (20 ml), přidá se triethylamin a směs se utěsní v tubě a zahřívá při teplotě 140°C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a produkt se rozpustí v ethylacetátu (30 ml) a promyje postupně solankou, 10% $KHSO_4$ a solankou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a výslednému produktu se sejme chránicí skupina standardními technikami, které jsou dobře známy v dosavadní stavu techniky.

Krok (b)

Produkt z kroku (a) příkladu 12 a produkt z výše uvedeného kroku (a) se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Použitím způsobu z příkladu 32 a aminokyselin s velmi odlišnými postranními řetězci může být syntetizováno množství substituovaných diketopiperazinů a doplněno do sloučenin předloženého vynálezu způsoby podrobněji popsanými ve výše uvedených příkladech.

Příklad 268

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-[4-(Ftalimido)butyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

08.01.01

Krok (a)

Mono-*N*-(*terť*)-butoxykarbonyl-1,4-diaminobutan (190 mg) a anhydrid kyseliny ftalové (150 mg) se rozpustí v 5 ml toluenu a jemně refluxuje v olejové lázni (117 – 120°C) dokud veškerá výchozí látka nezreaguje. Reakční směs se zředí 15 ml ethylacetátu a organická vrstva se promyje postupně solankou, 10% $KHSO_4$, solankou, 10% $NaHCO_3$ a solankou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá surový produkt, který se nechá reagovat s 4N chlorovodíkem v dioxanech po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní, vychytává v diethyletheru, odpařuje (2 x) k odstranění HCl a suší.

Krok (b)

Produkt z kroku (a) příkladu 3 a výše uvedený produkt kroku (a) se zpracovávají způsobem z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Použitím způsobu podropbněji popsaného v kroku (a) příkladu 268 může být syntetizováno mnoho *N*-(aminoalkyl)ftalimidů a doplněno do sloučenin předloženého vynálezu. Příklady takových *N*-(aminoalkyl)ftalimidů zahrnují sloučeniny, kde q může být v rozpětí 1 – 6, včetně, a A může být atom vodíku, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy skupina, nitro skupina nebo karboxy skupina.

Příklad 269

Hydrochlorid (2RS,3R)-*N*-(2-thien-2-ylethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Produkt z kroku (a) příkladu 12 a 2-(2-aminoethyl)thiofen se zpracovávají podle způsobu z výše uvedeného příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 270

Hydrochlorid (2RS,3R)-(N-methyl-*N*-propyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu

Produkt z kroku (a) příkladu 12 a *N*-methyl-*N*-propylamin se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Stejným způsobem mohou být alkylaminy a dialkylaminy, ve kterých dvě alkylové skupiny jsou stejné nebo jsou různé, konvertovány na sloučeniny předloženého vynálezu způsobem podrobněji popsaným v příkladu 35.

09.01.01

Příklad 271

(2RS,3R)-*N*-[2-(g-Aminobutyrolaktamyl)ethyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamid

Produkt z kroku (a) příkladu 12 a 1-amino-2-[g-aminobutyrolaktamyl]ethan se zpracovávají podle způsobu z příkladu 2, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Stejným způsobem mohou být aminoalkyllaktamy doplněny do sloučenin předloženého vynálezu pomocí způsobů podrobněji popsaných ve výše uvedených příkladech.

Příklad 272

Hydrochlorid (2RS,3S,1'S)-*N*-[(1-karboxyl)ethyl]3-amino-2-thio-5-(methylthio)pentanamidu

Sloučenina z příkladu 1E (0,40 g, 1,1 mmol) ve 3 ml methylenchloridu obsahujícího 50 % molární přebytek triethylaminu při teplotě 0°C se nechá reagovat s methansulfonylchloridem (0,1 ml, 1,31 mmol). Po doběhnutí reakce se směs promyje solankou, 10% $KHSO_4$, suší nad $MgSO_4$. Do roztoku mesylátu (0,45 mmol) v 5 ml THF se přidá roztok p-methoxybenzylmerkaptanu (0,104g, 0,675 mmol) za přítomnosti 1N NaOH při teplotě 0°C pod atmosférou dusíku. Po dalších 30 minutách při pokojové teplotě za stálého míchání se produkt čistí chromatografií na sloupci silikagelu mobilní fází 10% ethylacetátu v toluenu.

Obdržený p-methoxybenzylmerkaptoderivát (0,4 mmol) se rozpustí v 3 ml methanolu, přidá se 2N NaOH tak, aby hodnota pH byla okolo 12. Reakce se zpravovává podle obecného způsobu a produkt se nechá reagovat s 4N HCl v dioxanech po dobu 1,5 hodiny, čímž se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 273

Hydrochlorid (2RS,3S,1'S)-*N*-[(1-ethoxykarbonyl)ethyl]-3-amino-2-oxo-5-(methylthio)pentanamidu

Příklad 1E (0,4 g, 1,1 mmol) se oxiduje pyridinium chlorochromanem (710 mg, 3,3 mmol) v 5 ml methylenchloridu dokud výchozí látka nezreaguje. Obdržený diketon se čistí

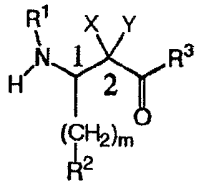
08.01.01

chromatografií na sloupci silikagelu. Výsledný produkt se zpracovává podle způsobu popsaného v kroku (f) v příkladu 1, čímž se získá požadovaná sloučenina.

PV 2000-3967
08.01.01

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina mající vzorec (I):



I,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo její prekurzory léčiv, kde malá čísla označují chirální centra ve sloučenině;

index m je 1-3

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) atom vodíku,

(2) alkylu,

(3) karboxaldehydu,

(4) alkanoylu, kde alkanoyl může být případně substituován hydroxylem, a

(5) $-(CH_2)_nCO_2R^4$, kde index n je 0 - 6 a substituent R^4 je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) atomu vodíku,

(b) alkylu,

(c) cykloalkylu,

(d) (cykloalkyl)alkylu,

(e) arylu, a

(f) arylalkylu,

kde bod (c) a (d) může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkoxy skupiny,

a

(iii) arylu,

a

kde bod (e) a (f) může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^{4'}$, kde substituent $R^{4'}$ je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) atomu vodíku,

(b) alkylu,

(c) cykloalkylu,

(d) (cykloalkyl)alkylu,

(e) arylu,

a

(f) arylalkylu,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) arylsulfonylalkylu,

(xiv) aryloylalkyloxykarbonylalkylu,

(xv) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou nezávisle vybrány z ze skupiny sestávající z

(1') atomu vodíku,

(2') alkylu případně substituováného alkoxy skupinou,

(3') arylu,

(4') arylalkylu,

a

(5') a *N*-chránicí skupiny,

(xvi) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

a

(xvii) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše;

substituent R^2 je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) alkylu,

(2) cykloalkylu,

(3) (cykloalkyl)alkylu,

(4) $-C(H)(SR^{15})(SR^{15'})$, kde substituenty R^{15} a $R^{15'}$ jsou alkyl, nebo substituenty R^{15} a $R^{15'}$, dohromady s atomy síry, ke kterým jsou připojeny, jsou 1,3-dithiolanový kruh nebo 1,3-dithianový kruh,

(5) arylu,

(6) arylalkylu,

a

(7) $-SR^5$, kde substituent R^5 je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) alkylu,

(b) cykloalkylu,

(c) (cykloalkyl)alkylu,

a

(d) benzylu, kde benzyl může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

a

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše;

substituent R^3 je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) aminoacylové skupiny případně chráněné karboxylem,

(2) $-N(R^6)(CH_2)_pR^7$, kde index p je 0 - 6, substituent R^6 je definován výše a substituent R^7 je vybrán ze skupiny sestávající z

(a) atomu vodíku,

(b) alkylu, kde alkyl může být případně substituován 1,2,3 nebo 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(i) oxo skupiny,

(ii) thioxo skupiny,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xvi) arylu,

(xvii) hydroxy skupiny,

08.01.01

a

(xviii) heterocyklu,

(c) cykloalkylu, kde aryl může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) halogenu,

(iii) oxo skupiny, a

(iv) arylu,

(d) arylu, kde aryl může být případně substituován 1,2 nebo 3 substituenty nezávisle vybránými ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xvi) aryloxy skupiny,

(xvii) arylalkoxy skupiny,

(xvi) arylu ,

(xvii) hydroxy skupiny,

a

(xviii) heterocyklu,

(e) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

08.01.01

(f) -$CONR^6R^8$, kde substituent R^6 je definován výše a substituent R^8 je vybrán ze skupiny sestávající z

(i) atomu vodíku

(ii) alkylu,

(iii) arylu,

a

(iv) heterocyklu,

kde (ii) -(iv) mohou být případně substituovány 1, 2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

(1') alkylu,

(2') alkanoylu,

(3') alkoxy skupiny,

(4') $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(5') alkanoyloxy skupiny,

(6') karboxaldehydu,

(7') cykloalkylu,

(8') cykloalkenylu,

(9') halogenu,

(10') nitro skupiny,

(11') perfluoralkylu,

(12') perfluoralkoxy skupiny,

(13') $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(14') $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(15') $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(16') aryloxy skupiny,

(17') arylalkoxy skupiny,

(18') arylu,

(19') hydroxy skupiny,

a

(20') heterocyklu,

(g) heterocyklu, kde heterocykl může být případně substituován 1, 2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

08.01.01

(i) alkylu,

(ii) alkanoylu,

(iii) alkoxy skupiny,

(iv) $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(v) alkanoyloxy skupiny,

(vi) karboxaldehydu,

(vii) cykloalkylu,

(viii) cykloalkenylu,

(ix) halogenu,

(x) nitro skupiny,

(xi) perfluoralkylu,

(xii) perfluoralkoxy skupiny,

(xiii) $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xiv) $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xv) $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(xvi) aryloxy skupiny,

(xvii) arylalkoxy skupiny,

(xviii) arylu,

(xix) hydroxy skupiny,

a

(xix) heterocyklu,

(h) $-NR^6R^8$, kde substituenty R^6 a R^8 jsou definovány výše a

(i) $-N(R^6)SO_2R^{12}$, kde substituent R^6 je definován výše a substituent R^{12} je vybrán ze skupiny sestávající z

(i) alkylu,

(ii) arylu,

(iii) arylalkylu,

(iv) heterocyklu,

a

(v) (heterocykl)alkylu,

kde (ii) -(v) mohou být případně substituovány 1,2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

08.01.01

(1') alkylu,

(2') alkanoylu,

(3') alkoxy skupiny,

(4') $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(5') alkanoyloxy skupiny,

(6') karboxaldehydu,

(7') cykloalkylu,

(8') cykloalkenylu,

(9') halogenu,

(10') nitro skupiny,

(11') perfluoralkylu,

(12') perfluoralkoxy skupiny,

(13') $-NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(14') $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(15') $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(16') aryloxy skupiny,

(17') arylalkoxy skupiny,

(18') arylu,

(19') hydroxy skupiny,

a

(20') heterocyklu,

(3) $-O(CH_2)_pR^7$, kde index p a substituent R^7 jsou definovány výše a

(4) $-NR^{20}R^{21}$, kde substituenty R^{20} a R^{21}, dohromady s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, jsou 3-členný až 7-členný kruh případně obsahující 1 nebo 2 dvojné vazby a případně obsahující část vybranou ze skupiny sestávající z

(a) atomu kyslíku,

(b) atomu dusíku

a

(c) $-S(O)_x-$, kde index x je 0 - 2,

kde kruh tvořený substituentem R^{20} a R^{21} může být případně substituován 1,2 nebo 3 skupinami nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

08.01.01

(1') alkylu,

(2') alkanoylu,

(3') alkoxy skupiny,

(4') $-CO_2R^4$, kde substituent R^4 je definován výše,

(5') alkanoyloxy skupiny,

(6') karboxaldehydu,

(7') cykloalkylu,

(8') cykloalkenylu,

(9') halogenu,

(10') nitro skupiny,

(11') perfluoralkylu,

(12') perfluoralkoxy skupiny,

(13') $-NR^6R^{6'}$, kde substituent R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(14') $-SO_2NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(15') $-C(O)NR^6R^{6'}$, kde substituenty R^6 a $R^{6'}$ jsou definovány výše,

(16') aryloxy skupiny,

(17') arylalkoxy skupiny,

(18') arylu,

(19') hydroxy skupiny,

a

(20') heterocyklu;

X je hydroxyl nebo sulfhydryl; a

Y je atom vodíku; nebo

X a Y, spojené dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, vytváří karbonyl nebo thiokarbonyl.

2. Sloučenina podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde Y je atom vodíku a X je hydroxy skupina.

08.01.01

3. Sloučenina podle nároku 2 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde konfigurace na chirální centru označená „2" je konfigurace S.

4. Sloučenina podle nároku 2 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde konfigurace na chirální centru označená „1" je konfigurace R.

5. Sloučenina podle nároku 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde substituent R^2 je $-SR^5$.

6. Sloučenina podle nároku 5 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, vybraná ze skupiny sestávající se z:
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((2-fenylethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((3-fenylpropyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-sulfonamiduofenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(2-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-fenoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-fenyl)butyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karbobenzyloxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-heptanamidu,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanové kyseliny,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)-5-(methylsulfanyl)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-acetylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-methyl-5-(methylsulfanyl)-*N*-fenethylpentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-karboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-(2-hydroxy)-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-formylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-methyl-*N*-((ethoxykarbonylmethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-hydroxymethylkarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((l-methyl-l-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylmethylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-benzylthio)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-monodansylkadaverinamidu a
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-((S)-(-)-(1-naftyl)ethyl)amidu.

08.01.01

7. Sloučenina podle nároku 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo prekurzor léčiva, kde substituent R^2 je aryl.

8. Sloučenina podle nároku 7 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo prekurzor léčiva, vybraná ze skupiny sestávající z
(2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutanamidu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu a
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin.

9. Sloučenina podle nároku 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde substituent R^2 je cykloalkyl.

10. Sloučenina podle nároku 6 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, vybraná ze skupiny sestávající z
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexylbutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexylbutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((l-methyl-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-hydroxy-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'S)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,

(2RS,3R,2'S)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-benzyloxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-(4-ethoxykarbonyl-2-(1'-aminoethyl)thiazol)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(monodansylkadaveno)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-methyl-5-nitro-imiduazol-ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(5-nitropyridyl-2-aminoethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(5-methoxy-tryptaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-*O*-methyl-dopaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-aminomethylbenzimidazolyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-methyl-5-nitroimidazolyl-ethyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-nitropyridylaminoethyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(ethylizonipekotát)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-pyrrolidinopropyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-methoxytryptamin)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(3-*O*-methoxydopamin)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-benzimidazolmethyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-fenyl-pyrazol-3)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-hydroxy-5-nitro-1)amidu,

08.01.01

((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-bromthiazol-2)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(4-nitro-2-hydroxyfenyl-1)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(1-ethylpyrazol)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(ethylizonipekotát)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(3-imidazolylpropyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-karboxyl-2-(1'amino)ethylthiazolu,
ethyl-(2RS,3R,2'S)-2-((-3-(acetylamino)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)propanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-benzyloxykarbonylamino)butylamidu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-beta-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-(4-toluensulfonyl)aminobutyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-4-toluensulfonylaminoethyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-aminobutyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-aminoethyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(((3-(trifluormethyl)fenyl)sulfonyl)amino))butyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-(((3,4-dimethoxyfenyl)sulfonyl)amino))butyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-(((4-(acetylamino)fenyl)sulfonyl)amino))butyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-((2-naftylsulfonyl)amino))butyl)butanamidu,
4-sulfonamidbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
cyklohexylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
2-((fenylsulfonyl)methyl)benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,

09.01.01

cyklopropylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-*tert*-butylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-methoxykarbonylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-trifluormethylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin-(fenacylester 4-(methyl)fenyloctové kyseliny),
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenyl)butanamidu,
methyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-4-methylpentanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-furylmethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R, 1'RS)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(l-(1-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,2-dimethylpropyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenylpropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,2,3, 4-tetrahydro-1-naftalenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)cyklohexyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethylhexyl)-2-hydroxybutanamidu,
butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetátu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-decyl-2-hydroxybutanamidu,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-*N*-((1R,4S)bicyklo(2,2,1)hept-2-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-fluorbenzyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluor-3-(trifluormethyl)benzyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1-(4-fluorfenyl)ethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(tetrahydro-2-furanylmethyl)butanamidu,
ethyl-(2RS,3R)-(4-((-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-1-piperidinkarboxylátu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
tert-butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetátu,
methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-fenylpropanoátu,
methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-methylpentanoátu,
methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)hexanoátu,
methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3methylbutanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1S)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(lnaftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu,
ethyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-fluorpropanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)butanamidu,
4-(*tert*-butyl)benzyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
4-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
3-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))3-hydroxypropanoátu,

08.01.01

4-(trifluormethyl)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,

3-(trifluormethoxy)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)benzyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-nitrofenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenoxyfenyl)butanamidu,

(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)(2,5-dimethoxybenzyl) chlornia,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 4-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,4-bis (benzyloxy)fenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenethyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2(trifluormethoxy)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dimethylfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-jod-2-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-anilino-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2-methoxy-5-methylfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(5-(acetylamino)-2-methoxyfenyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxydibenzo(b,d)furan-3-yl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2,4-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-diethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-(*tert*-butyl)-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-fenoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methyl-5-nitrofenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxybenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylbenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxybenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-brombenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methylbenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenethylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenethyl)butanamidu,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(1-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-cykloheptyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(cyklohexylmethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-N,4-dicyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-cyklopentyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-cyklobutyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-3-fenylpropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-2-(3-(trifluormethyl)fenyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,5-dimethylhexyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methylhexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izopropoxypropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izobutoxypropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(4-morfolinyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,3-difenylpropyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,4-dimethylpentyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-(l-naftylmethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-((1S)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy (l, l'-bifenyl)-3-yl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 3-dihydro-1, 4-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-(benzyloxy)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyfenyl)butanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(2-fluorfenyl)-1-methylethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S,2R)-2-fenylcyklopropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,1,3,3tetramethylbutyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,3-dimethylbutyl)-2-hydroxybutanamidu,
methyl-4-(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-thiofenkarboxylát,
(2RS,3R)-*N*-(1-(1-adamantyl)ethyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-naftylmethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2(trifluormethyl)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethoxy)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(6-chlor-3-pyridinyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pyridinyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2,5-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-4-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy-2-naftyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-thienylmethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-(2,6-dimethyl-4-morfolinyl)-2-hydroxy-1-butanonu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N,N*-bis(methoxymethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-[3,4-dihydro-2-(1H)-izochinolinyl]-2-hydroxy-1-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-1-(1-azepanyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-butanon,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-[4-fenyl-3,6-dihydro-1-(2*H*)-pyridinyl]-1-butanonu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-benzyl-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]-2-hydroxy-1-butanonu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-[(2-chlor-2,3,5-cyklohexatrien-1-yl)methyl]-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-*N*-ethyl-2-hydroxybutanamidu,
ethyl-3-[[(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl](benzyl)amino)]propanoátu,
a
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-(1-piperidinyl)-1-butanonu.

11. Sloučenina podle nároku 4 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde substituent R^2 je alkyl.

12. Sloučenina podle nároku 11 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, který je
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxyheptanamid.

13. Sloučenina podle nároku 2 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde konfigurace na chirálním centru označená „1" je konfigurace S.

14. Sloučenina podle nároku 13 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, kde substituent R^2 je $-SR^5$.

08.01.01

15. Sloučenina podle nároku 14 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva, vybraná ze skupiny sestávající se z
(2RS,3S,1'S)-*N*-[(1-ethoxykarbonyl)ethyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu a
(2RS,3S,1'S)-*N*-[(1-ethylkarboxamido)ethyl]-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu.

16. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím, že** obsahuje sloučeninu podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester nebo její prekurzor léčiva v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

17. Způsob inhibice angiogeneze u savců, při potřebě takového ošetření, **vyznačující se tím, že** zahrnuje aplikování savci farmaceuticky přijatelného množství sloučeniny podle nároku 1.

18. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo její prekurzor léčiva vybraná ze skupiny sestávající se z
(2RS,3S,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3S,1'S)-*N*-((1-ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethylkarboxamido)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((2-fenylethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((3-fenylpropyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,

08.01.01

(2RS,3R)-*N*-(2-(4-sulfonamidofenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(2-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-fenoxyfenyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-fenyl)butyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karbobenzyloxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-heptanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanové kyseliny,
(2RS,3R)-*N*-(2-(4-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-fenylbutyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexylbutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(karboethoxy)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl-butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-(karboethoxy)propyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexylbutanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-ethoxykarbonyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-fenyl-butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)-5-(methylsulfanyl)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((2-fenylbutyl)-3-acetylamino-2-hydroxy-5-(ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-(3-pyridyl)ethyl)-3-amino-2-hydroxy-5-(methylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-*N*-methyl-5-(methylsulfanyl)-N-fenethylpentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-karboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((1-(2-hydroxy)-1-ethoxykarboxyethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-

08-01-01

ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-*tert*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((fenylbutyryl)-3-formylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-Methyl-*N*-((ethoxykarbonylmethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((Fenylbutyryl)-3-hydroxymethylkarbonylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'R)-*N*-((1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'R)-*N*-((l-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((1-methyl-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-((Fenylbutyryl)-3-methoxykarbonylmethylamino-2-hydroxy-4-ethylthio)pentanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-benzylthio)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-hydroxy-1-ethoxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'S)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'S)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-benzoyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-propionyloxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,2'R)-*N*-((2-acetoxypropyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-((l-benzyloxykarbonylethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R,1'S)-*N*-(4-ethoxykarbonyl-2-(1'-aminoethyl)thiazol)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(monodansylkadaveno)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-methyl-5-nitro-imidazol-ethyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu di,
(2RS,3R)-*N*-(5-nitropyridyl-2-aminoethyl)-3-amino-2-hydroxy-4cyklohexyl)butanamidu di,

08.01.01

(2RS,3R)-*N*-(5-methoxy-tryptaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(3-*O*-methyl-dopaminyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-aminomethylbenzimidazolyl)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanamidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-methyl-5-nitroimidazolyl-ethyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-nitropyridylaminoethyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(ethylizonipekotát)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-pyrrolidinopropyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-methoxytryptamin)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(3-*O*-methoxydopamin)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-benzimidazolmethyl)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-fenyl-pyrazol-3)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(2-hydroxy-5-nitro-1)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(5-bromthiazol-2)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(4-nitro-2-hydroxyfenyl-1)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanyl-(l-ethylpyrazol)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(ethylizonipekotát)amidu,
((2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(3-imidazolylpropyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-karboxyl-2-(l'amino)ethylthiazol,
ethyl-(2RS,3R,2'S)-2-((-3-(acetylamino)-4-cyklohexyl-2 hydroxybutanoyl)amino))propanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-benzyloxykarbonylamino)butylamidu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-beta-alaninu,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-monodansylkadaverinamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-(4-toluensulfonyl)amino)butyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-4-toluensulfonylaminoethyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(4-aminobutyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-(2-aminoethyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(((3-(trifluormethyl)fenyl)sulfonyl)amino)butyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-(((3,4-dimethoxyfenyl)sulfonyl)amino)butyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(4-(((4-(acetylamino)fenyl)sulfonyl)amino)butyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-((2-naftylsulfonyl)amino)butyl)butanamidu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin-4-sulfonamidu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
cyklohexylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
2-((fenylsulfonyl)methyl)benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
cyklopropylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu
4-*tert*-butylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-methoxykarbonylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
4-trifluormethylbenzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alanin-(fenacylester 4-(methyl)fenyloctové kyseliny),
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenyl)butanamidu,
methyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-4-methylpentanoátu,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-furylmethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R,1'RS)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,2-dimethylpropyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
benzylester (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-L-alaninu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenylpropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl) cyklohexyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethylhexyl)-2-hydroxybutanamidu,
butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetátu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2, 4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-decyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-((1R,4S)bicyklo(2,2,1)hept-2-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-fluorbenzyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluor-3-(trifluormethyl)benzyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1-(4-fluorfenyl)ethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(tetrahydro-2-furanylmethyl)butanamidu,
ethyl-(2RS,3R)-(4-((-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-1-piperidinkarboxylátu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

08.01.01

tert-butyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)acetátu,
methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-fenylpropanoátu,
methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-methylpentanoátu,
methyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)hexanoátu,
methyl-(2RS,3R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-methylbutanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(2-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1R)-1-(1-naftyl)ethyl)butanamidu,
ethyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-fluorpropanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl)butanamidu,
4-(*tert*-butyl)benzyl-(2RS,3R,2'R)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
4-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
3-nitrobenzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
4-(trifluormethyl)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
3-(trifluormethoxy)benzyl-(2RS,3R,2'S)-2-((3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino))-3-hydroxypropanoátu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(4-fluorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,

09.01.01

(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-(*tert*-butyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethyl)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(2-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-nitrofenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-fenoxyfenyl)butanamidu,
(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)(2,5dimethoxybenzyl) chlorhia,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dichlorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-fluorfenethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,4-bis(benzyloxy)fenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-(trifluormethoxy)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,6-dimethylfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-jod-2-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-anilino-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2-methoxy-5-methylfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,

08.01.01

(2RS,3R)-*N*-(5-(acetylamino)-2-methoxyfenyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxydibenzo(b,d)furan-3-yl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2,4-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,5-diethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-(*tert*-butyl)-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-fenoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methyl-5-nitrofenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-fenoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxybenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylbenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxybenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-brombenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methylbenzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-fenethylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorbenzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methylfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-chlorfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethyl)fenethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-bromfenethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(1-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-*N*-(2-adamantyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-cykloheptyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(cyklohexylmethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-N,4-dicyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-cyklopentyl-2-hydroxybutanamidu,

08.01.01

(2RS,3R)-3-amino-*N*-cyklobutyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(l-methyl-3-fenylpropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methyl-2-(3-(trifluormethyl)fenyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,5-dimethylhexyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1-methylhexyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izopropoxypropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-izobutoxypropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(4-morfolinyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,3-difenylpropyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,4-dimethylpentyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-(I-naftylmethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methyl-*N*-((1S)-1-(41-lnaftyl)ethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-(trifluormethyl)fenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy(1,1'-bifenyl)-3-yl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3-(benzyloxy)fenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3-ethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3,4,5-trimethoxyfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(2-fluorfenyl)-1-methylethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2-(4-fluorfenyl)-1,1-dimethylethyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dihydro-1H-indon-1-yl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-((1S,2R)-2fenylcyklopropyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(1,3-dimethylbutyl)-2-hydroxybutanamidu,
methyl-4-(((2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl)amino)-3-

08.01.01

thiofenkarboxylátu,
(2RS,3R)-*N*-(1-(1-adamantyl)ethyl)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-cyklohexyl)butanoyl-((S)-(-)-(1-naftyl)ethyl)amidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(l-naftylmethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-(trifluormethoxy)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-(trifluormethyl)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-(trifluormethoxy)benzyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(6-chlor-3-pyridinyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pyridinyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(5-chlor-2-methoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-methoxy-5-methylfenyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(4-chlor-2,5-dimethoxyfenyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,3-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-hydroxybutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(3-methoxy-4-methylfenyl)butanamidu,
2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(4-methoxy-2-naftyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-(2-thienylmethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-(2,6-dimethyl-4-morfolinyl)-2-hydroxy-1-butanonu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N,N*-bis (methoxymethyl)butanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-[3,4-dihydro-2(1*H*)-izochinolinyl]-2-hydroxy-1-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-1-(1-azepanyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-butanon,
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-[4-fenyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-1-butanon
(2RS,3R)-3-amino-*N*-benzyl-*N*-butyl-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanamidu
(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-1-[(2R, 6S)-2,6-dimethylmorfolinyl]-2-hydroxy-1-butanonu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-[(2-chlor-2, 3, 5-cyklohexatrien-1-yl)methyl]-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-methylbutanamidu,
(2RS,3R)-3-amino-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-cyklohexyl-2-hydroxy-*N*-

08.01.01

methylbutanamidu,

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-*N*-(2,4-dichlorbenzyl)-*N*-ethyl-2-hydroxybutanamidu,

ethyl-3-[[(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxybutanoyl](benzyl)amino)]propanoátu

a

(2RS,3R)-3-amino-4-cyklohexyl-2-hydroxy-1-(1-piperidinyl)-1-butanonu.