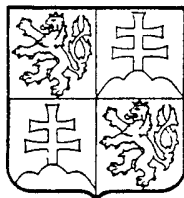


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01079-90.M

(13) A3

5(51) C 07 K 7/00

(22) 05.03.90

(32) 06.03.89, 21.12.89

(31) 89/05094, 89/2897

(33) GB, GB

(40) 13.08.91

(71) F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basilej, CH

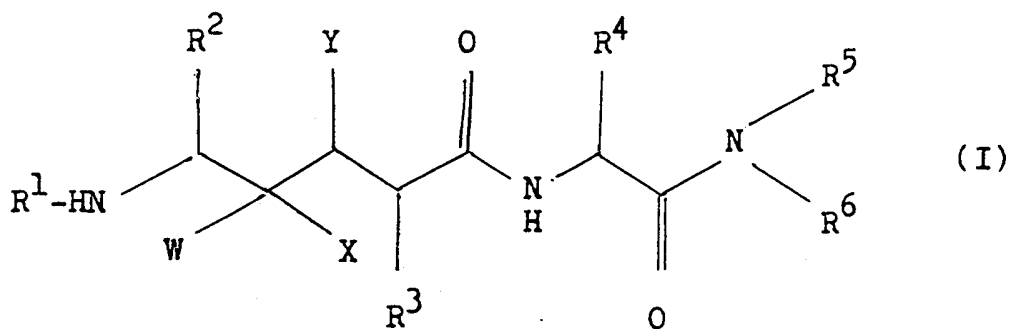
(72) Branca Quirico dr., Basilej, CH
Edenhofer Albrecht dr., Riehen, CH
Martin Joseph Armstrong dr., Harpenden, GB
Merrett John Herbert, Baldock, GB
Neidhart Werner, Freiburg im Breisgau, DE

(54) Způsob výroby nových derivátů aminokyselin

(57) Nové sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 znamenáalkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkanoyl, aralkanoyl, aroyl, cykloalkylkarbonyl, heterocyklylkarbonyl, heterocyklylalkanoyl, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxo exanoyl nebo acylový zbytek alfa-aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována alkoxykarbonylem, aralkoxykarbonylem, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou, R^2 znamená alkyl, cykloalkylalkyl nebo aralkyl, R^3 znamená vodík nebo alkyl, R^4 znamená alkyl, jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená vodík a druhý znamená vodík, alkyl, aryl, aralkyl, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethyl, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethyl, 2--(imidazol-1-yl)-ethyl, indanyl, heterocyklyl-alkyl, karboxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, aryloxykarbonylalkyl, aralkoxykarbonylalkyl nebo skupinu $-A-N(R^a)(R^b)$, kde A znamená alkylen a R^a a R^b znamenají každý alkyl nebo společně pentamethylenovou skupinu, ve které může být jedna methylenová skupina nahrazena skupinou NH, N-alkylem, N-alkanylem, N-aralkoxykarbonylem, O, S, SO nebo SO_2 ; nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, znamenají 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh; jeden ze substituentů W a X znamená vodík a druhý znamenáhydroxyskupinu nebo aminoskupinu nebo W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a Y znamená vodík, nebo jestliže jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená hydroxyskupinu, pakY může znamenat hydroxyskupinu.

Předložený vynález se týká nových derivátů aminokyselin, které mají cenné farmakologické vlastnosti. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto nových derivátů aminokyselin.

Bylo zjištěno, že nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, aralkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, heterocyklylkarbonylovou skupinu, heterocyklylalkanoylovou skupinu, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanoylovou skupinu nebo acylový zbytek α -aminokyseliny, ve kterém je aminoskupina substituována alkoxykarbonylovou skupinou, aralkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou,

R^2 znamená alkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R^4 znamená alkylovou skupinu a

jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, aryloxykarbonylalkylovou skupinu, aralkoxykarbonylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, kde

A znamená alkylenovou skupinu a

R^a a R^b znamenají každý alkylovou skupinu nebo

R^a a R^b znamenají společně pentamethylenovou skupinu, ve které může být jedna methylenová skupina nahrazena skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou skupinou, N-aralkoxykarbonylovou skupinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfonylovou skupinou, nebo

R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená hydroxyskupinu nebo aminoskupinu nebo

W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a

Y znamená atom vodíku nebo v případě, že jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu, může Y znamenat rovněž hydroxyskupinu,

a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami jsou novými sloučeninami a mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména pak uvedené sloučeniny inhibují proteázy virového původu a mohou se používat při prevenci nebo léčení virových infekcí, zejména infekcí způsobených virem HIV a dalšími retroviry.

Předmětem předloženého vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich shora uvedené soli jako takové a pro použití jakožto terapeuticky použitelné látky. Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby uvedených sloučenin a solí, meziproductů používaných při těchto postupech; léčiva obsahující uvedené sloučeniny a jejich soli,

použití uvedených sloučenin a jejich solí při léčení nebo při prevenci chorob, zvláště při léčení nebo prevenci virových infekcí a použití uvedených sloučenin a jejich solí k výrobě léčiv k léčení nebo k profylaxi virových infekcí.

Výraz "alkyl, popřípadě alkylová skupina" používaný v tomto popise, samotný nebo v kombinaci označuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje nejvýše 8, výhodně nejvýše 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, n-pentylová skupina, 2,2-dimethylpropylová skupina, 3-methylbutylová skupina apod.

Výraz "alkylenová skupina" označuje alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje nejvýše 8, výhodně nejvýše 4 atomy uhlíku, jako je methylenová skupina, ethylenová skupina, 1,3-propylenová skupina, 2-methylpropylenová skupina atd.

Výraz "alkoxyskupina", samotná nebo v kombinaci, označuje alkyletherovou skupinu, ve které výraz "alkyl" má shora uvedený význam, jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina isopropoxyskupina, n-butoxyskupina, isobutoxyskupina, sek.butoxyskupina, terc.butoxyskupina apod.

Cykloalkylová část cykloalkylkarbonylové skupiny nebo cykloalkylalkylové skupiny je předtstavována cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, výhodně 3 až 6 atomů uhlíku, jako je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina apod.

Výraz "arylová skupina" označuje fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, která popřípadě obsahuje 1 nebo několik substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen alkylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinu a atomem halogenu, jako je fenylová skupina, p-tolylová skupina, 4-methoxyfenylová skupina, 4-chlorfenylová skupina, 4-hydroxyfenylová skupina, 2-naftylová skupina atd.

Výraz "aralkylová skupina" označuje alkylovou skupinu definovanou shora, ve které je 1 atom vodíku nahrazen arylovou skupinou definovanou shora, jako je benzylová skupina, 2-fenylethylová skupina apod.

Jako příklad diaralkylkarbamoylové skupiny lze uvést dibenzylkarbamoylovou skupinu.

Výraz "aralkoxykarbonylová skupina" označuje skupinu vzorce $-C(O)-O-aralkyl$, ve které je výraz "aralkyl" stejného významu jako byl objasněn shora, jako je například benzyloxykarbonylová skupina.

Výraz "alkanoylová skupina", samotný nebo v kombinaci, označuje acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny, jako je acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, valerylová skupina, terc.butylacetylová skupina, 4-methylvalerylová skupina atd.

Jako příklad diaralkylalkanoylové skupiny lze uvést dibenzylacetylovou skupinu.

Výraz "aralkanoylová skupina" označuje acylovou skupinu odvozenou od arylsubstituované alkankarboxylové kyseliny, jako například fenylacetylovou skupinu, 3-fenylpropionovou skupinu, 2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoylovou skupinu, 4-fenylbutyrylovou skupinu, (2-naftyl)acetylovou skupinu atd.

Výraz "aroylová skupina" označuje acylovou skupinu odvozenou od aromatické karboxylové kyseliny, jako například benzoylovou skupinu, 1-naftoylovou skupinu, 2-naftoylovou skupinu atd.

Výraz "heterocyklyl" označuje zbytek nasyceného, částečně nenasyceného nebo aromatického monocyklického, bicyklického nebo tricyklického heterocyklu, který obsahuje jeden nebo několik heteroatomů zvolených ze skupiny, která je tvořena atomem dusíku, atomem kyslíku a atomem síry, a který je popřípadě substituován jedním nebo několika, výhodně 1 nebo 2 alkylovými skupinami, alkoxy skupinami nebo/a atomy halogenu a to/ na atomech uhlíku a který je vázán přes atom uhlíku. Jako příklady takovýchto heterocyklylových skupin lze uvést

pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, thio-morfolinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furyl, thienyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolyl, chinolyl, isochinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroixochinolyl, chinoxaliny, β -karbolinyl apod.

Acylová skupina α -aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována shora definovaným způsobem, může být odvozena od přírodní α -aminokyseliny, jako je glycin, fenylalanin, asparagin, leucin, isoleucin, glutamin, histidin apod. nebo od α -aminokyseliny, která není přírodního původu, jako je kyanalanin, norleucin, norvalin apod.; jako příklady takových acylových skupin lze uvést N-dibenzylacetylglucyl, N-dibenzylkarbamoylfenylalanyl, N-benzyloxykarbonylasparaginy, N-benzyloxykarbonylleucyl, N-benzyloxykarbonylisoleucyl, N-benzyloxykarbonylglutaminy, N-dibenzylkarbamoylthistidyl, N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)histidyl, N-benzyloxykarbonyl- β -kyanalanyl apod.

Jestliže substituenty R^a a R^b znamenají společně pentamethylenovou skupinu, ve které může být jedna methylenová skupina způsobem definovaným shora, pak skupina $-N(R^a)(R^b)$ může být představována například piperidinoskupinou, piperazinoskupinou, N-methylpiperazinoskupinou, N-acetyl-piperazinoskupinou, N-benzyloxykarbonylpiperazinoskupinou, morfolinoskupinou, thiomorfolinoskupinou, thiomorfolino-4-oxidovou skupinou, thiomorfolino-4,4-dioxidovou skupinou atd.

Výraz "halogen" označuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I tvoří farmaceuticky použitelné adiční soli s anorganickými kyselinami, například s halogenovodíkovými kyselinami, jako s chlorovodíkovou kyselinou s bromovodíkovou kyselinou, dále sírovou kyselinou, dusičnou kyselinou, fosforečnou kyselinou atd. a s organickými kyselinami, například s octovou kyselinou, citronovou kyselinou, maleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, vinnou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, p-toluensulfonovou kyselinou atd.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují nejméně tři asymetrické atomy uhlíku a mohou se tudíž vyskytovat ve formě opticky čistých diastereoisomerů, směsí diastereoisomerů, diastereoisomerních racemátů nebo směsí diastereoisomerních racemátů. Předložený vynález zahrnuje všechny tyto formy. Směsi diastereoisomerů, diastereoisomerních racemátů a směsí diastereoisomerních racemátů se mohou rozdělit obvyklými metodami. Tak například se mohou rozdělit sloupcovou chromatografií, chromatografií na tenké vrstvě, vysoce účinnou kapalinovou chromatografií atd.

Výhodná skupina sloučenin obecného vzorce I zahrnuje ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, aralkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, heterocyklylkarbonylovou skupinu, heterocyklylalkanoylovou skupinu, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanoylovou skupinu nebo acylový zbytek přírodní α -aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována aralkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou,

jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, kde

A znamená alkyleneovou skupinu a

R^a a R^b znamenají každý alkylovou skupinu nebo

R^a a R^b společně představují pentamethylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina popřípadě nahrazena skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou sku-

pinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfoskupinou nebo

R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh,

jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu,

Y znamená atom vodíku a

R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy, přičemž výraz "aryl" používaný samotný nebo v kombinaci znamená fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen alkylovou skupinou, alkoxyskupinou a atomem halogenu.

Ve shora uvedeném vzorci I znamená substituent R^1 výhodně alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo arcylovou skupinu nebo acylovou skupinu α -aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována shora uvedeným způsobem, zejména terc.butoxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, terc.butylacetylovou skupinu, 4-methylvalerylovou skupinu, p-tolucylovou skupinu, N-benzyloxykarbonylasparaginylovou skupinu nebo N-benzyloxykarbonyl- β -kyanalanylovou skupinu. R^2 znamená výhodně isobutylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu. R^3 znamená vý-

hodně alkylovou skupinu, zvláště methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu. R^4 znamená výhodně isobutylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu. Jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená výhodně atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)-ethylovou skupinu, 2-(imidazol-2-yl)ethylovou skupinu, indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu nebo zbytek vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, zejména atom vodíku, isobutylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu, 2-(4-hydroxyfenyl)ethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, 2-indanylovou skupinu, 2-(2-pyridyl)ethylovou skupinu, 2-(dimethylamino)ethylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu nebo 2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethylovou skupinu nebo R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh. Výhodně jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

Ze shora uvedeného je zřejmé, že zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých R^1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, terc.butylacetylovou skupinu, 4-methylvalerylovou skupinu, p-toluoylovou skupinu,

N-benzyloxykarbonylasparaginylovou skupinu nebo N-benzyloxykarbonyl- β -kynalanylovou skupinu, R^2 znamená isobutylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^3 znamená methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, R^4 znamená isobutylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu, jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku nebo isobutylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu, 2-(4-hydroxyfenyl)ethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, 2-indanylovou skupinu, 2-(2-pyridyl)ethylovou skupinu, 2-(dimethylamino)ethylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu nebo 2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethylovou skupinu nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, znamenají 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinovou skupinu a jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou:

N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid,

methylester N-[N-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu,

N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -benzyl-L-isoleucinamid,

N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-iso-
leucinamid,

N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -(2-indanyl)-L-isoleudinamid,

N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -(2-mofrolinoethyl)-L-isoleucin-
amid,

N^2 [5(S)-(terc.butoxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-
-6-fenylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid,

N^2 -[5(S)-benzyloxyformamido-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-
-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid,

N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginy]amino]-6-
-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fen-
ethyl-L-isoleucinamid,

N^2 -[5(S)-(terc.butylacetamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid,

N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)- β -kylan-1-alanyl]amino]-
-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fen-
ethyl-L-isoleucinamid,

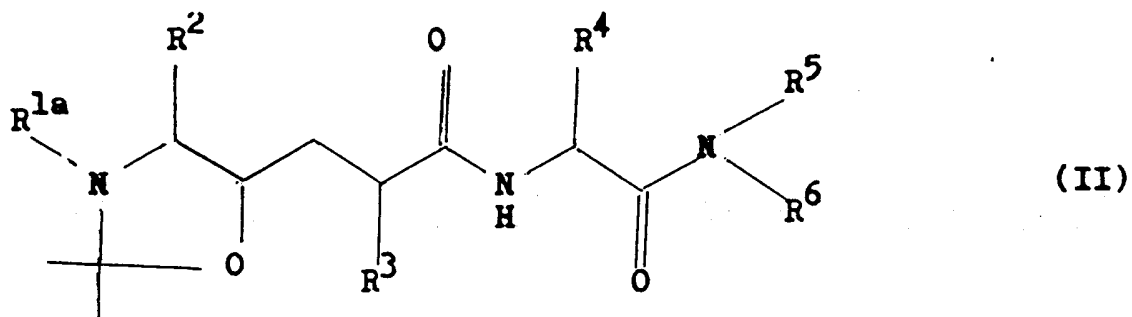
N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethyl]- N^2 -[5(S)-
-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-
-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamid,

N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-
-isoleucinamid a

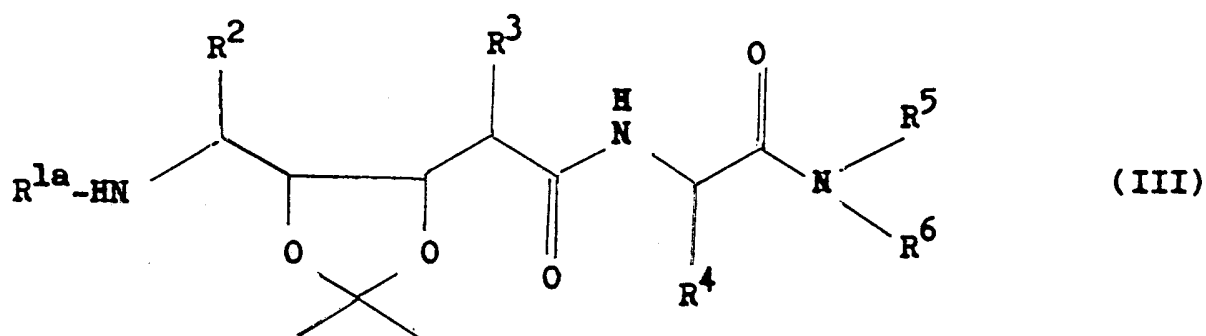
N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethyl]- N^2 -[5(S)-
-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-3(R),4(R)-dihydroxy-
-2(R)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamid.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby
sloučenin obecného vzorce I a jejich adičních solí s kyseli-
nami, které jsou použitelné z farmaceutického hlediska, kte-
rý spočívá v tom, že se

a) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve
kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxy-
karbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená
atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom
vodíku nebo hydroxyskupinu, nechá reagovat sloučenina obec-
ného vzorce II



nebo obecného vzorce III



ve kterých

R^{1a} znamená alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxykarbonylovou skupinu a

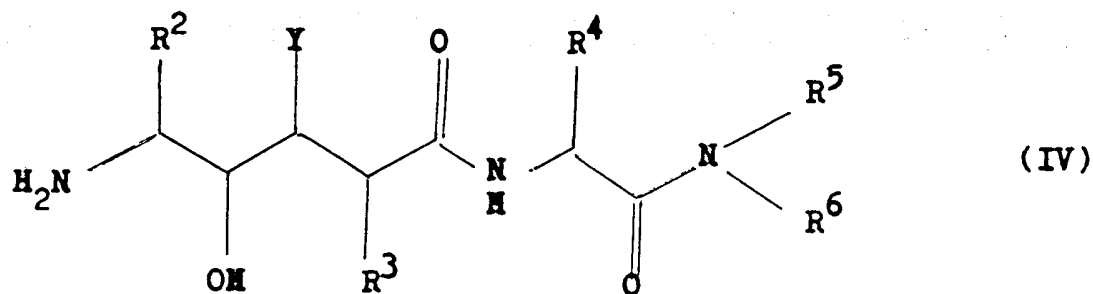
R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ mají shora uvedené významy,

s kyselinou,

nebo se

b) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a

druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu; nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



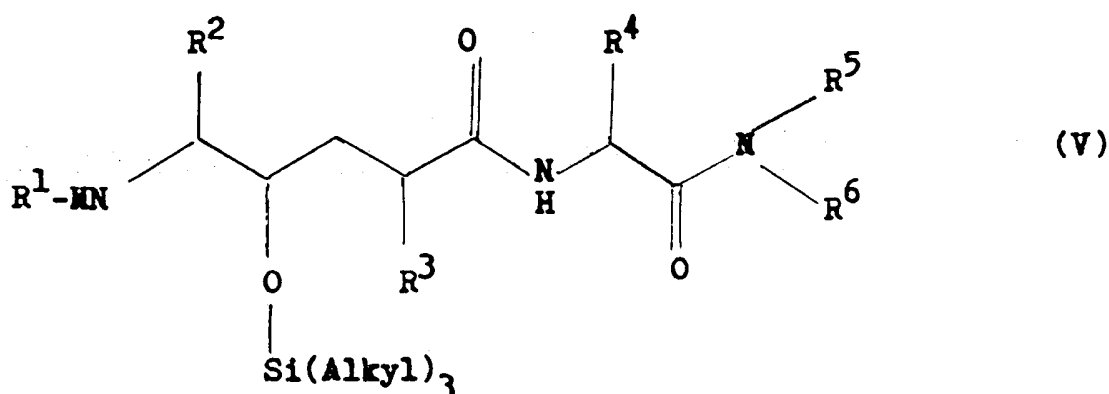
ve kterém

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a Y mají shora uvedené významy,

s acylačním činidlem vhodným k zavedení skupiny R¹ shora uvedeného významu,

nebo se

c) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku, odštěpí trialkylsilylová chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce V

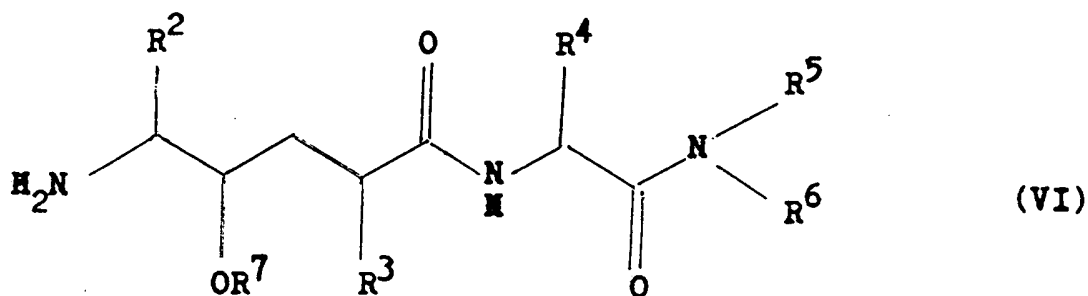


ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam,

nebo se

d) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkanoylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém

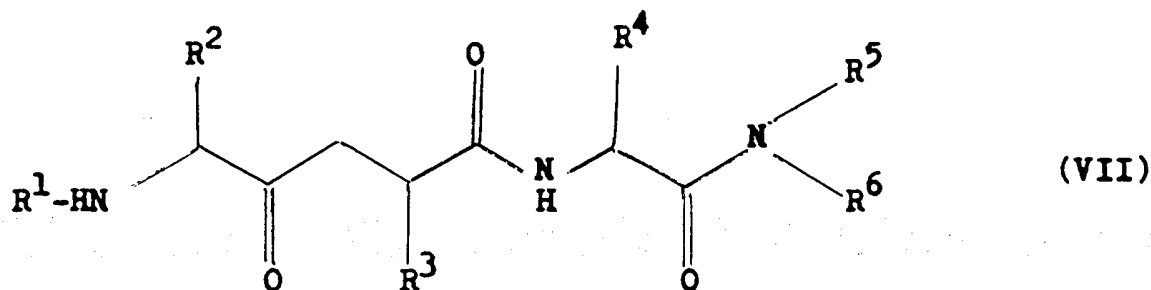
R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, a

R^7 znamená alkanoylovou skupinu,

s bází,

nebo se

e) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a Y znamená atom vodíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VII



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam,

s hydroxylaminem,

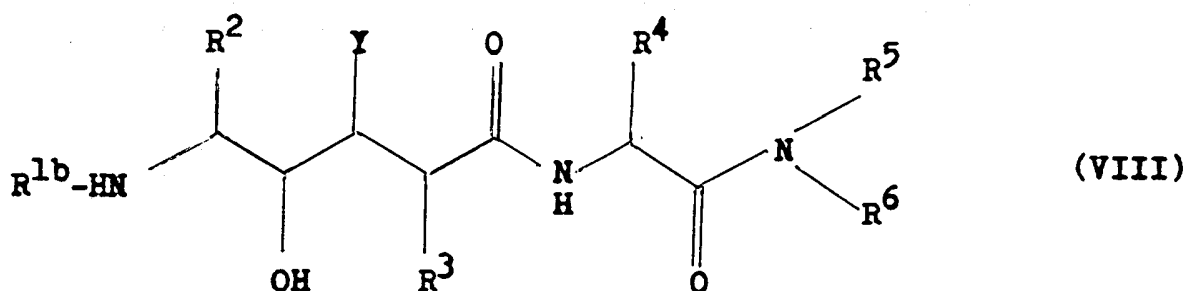
nebo se

f) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená aminoskupinu a Y znamená atom vodíku, redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a Y znamená atom vodíku,

nebo se

g) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená N-(diaralkylkarbamoyl- nebo aralkanoyl)-histidylovou skupinu, jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)-ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu,

indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu, karboxy-alkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, aryloxykarbonylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém A znamená alkylenovou skupinu a R^a a R^b znamenají každý alkylovou skupinu nebo R^a a R^b znamenají společně penta-methylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina popřípadě nahrazena skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou skupinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfonylovou skupinou nebo R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, hydrogenolyzuje sloučenina obecného vzorce VIII



ve kterém

R^{1b} znamená 3-(aralkoxymethyl)-N-(diaralkylkarbamoyl- nebo aralkanoyl)histidylovou skupinu a

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a Y mají shora uvedený význam,

nebo se

h) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, aralkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, heterocyklylkarbonylovou skupinu, heterocyklylalkanoylovou skupinu, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanoylovou skupinu nebo acylovou skupinu odvozenou od α -aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována alkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou a jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená karboxyalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém R^a a R^b znamenají společně pentamethylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina popřípadě nahrazena skupinou NH, hydrogenolyzuje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená aralkoxykarbonylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém R^a a R^b společně znamenají pentamethylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina nahrazena N-aralkoxykarbonylovou skupinou a

i) získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

V souhlase s provedením podle varianty a) postupu podle vynálezu skýtá reakce sloučeniny vzorce II s kyselinou sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku, zatímco reakce sloučeniny obecného vzorce III s kyselinou skýtá sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená hydroxyskupinu. Typ kyseliny, která se používá při tomto provedení, závisí v podstatě na povaze substituentu R^{1a} , který je přítomen ve výchozí látce obecného vzorce II nebo III. Jestliže R^{1a} znamená alkoxykarbonylovou skupinu (například terc.butoxykarbonylovou skupinu), pak reakce se provádí výhodně za použití silné organické kyseliny, zejména organické sulfonové kyseliny, jako je alkan-sulfonová kyselina (například methansulfonová kyselina atd.) nebo aromatická sulfonová kyselina (například benzensulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, mesitylensulfonová kyselina atd.) a v přítomnosti organického rozpouštědla, které je za reakčních podmínek inertní, jako alkanolu (například methanolu, ethanolu atd.). Místo organické sulfonové kyseliny lze v daném případě však rovněž použít například halogenované alkankarboxylové kyseliny, jako trifluoroctové kyseliny atd.

Jestliže R^{1a} znamená aralkoxykarbonylovou skupinu (například benzyloxykarbonylovou skupinu), pak reakce se provádí výhodně za použití halogenovodíkové kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny v alkanolu, jako chlorovodíkové kyseliny v methanolu, a v přítomnosti organického rozpouštědla, které je za reakčních podmínek inertní, jako halogenovaného alifatického uhlovodíku (například dichlormethanu atd.). Reakce sloučeniny obecného vzorce II nebo III s kyselinou se obvykle provádí při teplotě mezi asi 0°C a asi 30°C , výhodně při asi teplotě místnosti.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV s acylačním činidlem podle varianty b) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známým způsobem za použití kyseliny, odpovídající zaváděnému acylovému zbytku nebo za použití jejího reaktivního derivátu jako acylačního činidla. Vhodnými reaktivními deriváty jsou halogenidy kyseliny (například chloridy kyseliny), anhydridy kyseliny, smíšené anhydridy, aktivované estery atd. Tato reakce se provádí obvykle v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, například v halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu, dimethylformamidu, acetonitrilu, ethylacetátu atd. Jestliže se jako acylačního činidla používá α -aminokyseliny, reakce se účelně provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jako ethyldiisopropylaminu, dicyklohexylkarbodiimidu nebo benzo-triazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfátu

a ethyldiisopropylaminu apod. Reakce se provádí obvykle při teplotách mezi asi 0 °C a teplotou místnosti, výhodně při teplotě kolem teploty místnosti.

Odštěpení trialkylsilylové chránicí skupiny ze sloučeniny vzorce V podle varianty c) postupu podle vynálezu se účelně provádí za použití triethylamin-trihydrofluoridu, popřípadě v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako je cyklický ether, například tetrahydrofuran atd., a při teplotě kolem teploty místnosti. Odštěpení však lze rovněž provádět za použití jiných činidel, jako tetra-n-butylammoniumfluoridu a pod.

Reakce sloučeniny vzorce VI s bází podle varianty d) postupu podle vynálezu vede k migraci alkanoylové skupiny ve významu symbolu R^7 z atomu kyslíku na sousední aminoskupinu. Vhodnými bázemi, které lze používat při této variantě jsou uhličitany alkalických kovů, například uhličitán sodný, uhličitán draselný atd. a hydrogenuhličitany alkalických kovů, například hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný atd. Tato reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako je halogenovaný uhloводík, například dichlormethan atd. Obvykle se tato reakce provádí při teplotách od asi teploty místnosti do asi 40 °C, výhodně při teplotě hruba kolem teploty místnosti.

Reakce sloučeniny vzorce VII s hydroxylaminem podle varianty e) postupu podle vynálezu se provádí o sobě známým způsobem. Obvykle se reakce provádí za použití soli hydroxylaminu, výhodně za použití hydrochloridu hydroxylaminu, v přítomnosti terciární organické báze, jako dimethylaminopyridinu nebo pod. a v inertním organickém rozpouštědle, jako pyridinu nebo pod. Tato reakce se účelně provádí při teplotě mezi asi 0 °C a teplotou místnosti, výhodně při teplotě místnosti.

Redukce sloučeniny vzorce I, ve kterém W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a Y znamená atom vodíku podle varianty f) postupu podle vynálezu se může rovněž provádět o sobě známým způsobem. Tak například lze tuto redukci provádět za použití vodíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru a v organickém rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, jako v alkoholu, například v methanolu, ethanolu apod., účelně při teplotě kolem teploty místnosti a za atmosférického tlaku. Výhodně se redukce provádí v alkanolickém amoniaku, například v methanolickém amoniaku. Při výhodném provedení této varianty se jako katalyzátor používá Raney-nikl, čímž se zachová kterákoli hydrogenolyticky odštěpitelná skupina, která je přítomna ve sloučenině vzorce I. Jestliže substituent R ve sloučenině obecného vzorce I znamená jinou než aralkoxykarbonylovou skupinu, může se místo Raney-niklu používat paladiového katalyzátoru, například paladia na uhlí, čímž

se odštěpí hydrogenolyticky odštěpitelná skupina přítomná ve významu substituentů R^5 a R^6 nebo ve významu jednoho ze substituentů R^5 a R^6 .

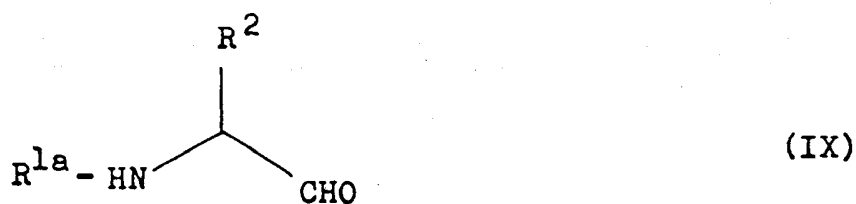
Hydrogenolýza sloučeniny obecného vzorce VIII podle varianty g) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známým způsobem. Výhodně se hydrogenolýza provádí za použití paladiového katalyzátoru, jako paladia na uhlí. Obvykle se hydrogenolýza provádí v kyselém prostředí, například ve vodně-alkanolickém roztoku minerální kyseliny, jako v methanolickém chlorovodíku nebo ve vodném roztoku alkan-karboxylové kyseliny, jako ve vodném roztoku octové kyseliny. Hydrogenolýza se obvykle provádí při teplotě kolem teploty místnosti a za atmosférického tlaku.

Hydrogenolýza podle varianty h) postupu podle vynálezu se může rovněž provádět o sobě známým způsobem. Tak například se může hydrogenolýza provádět za použití paladiového katalyzátoru, jako paladia na uhlí v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako v alkanolu, například ethanolu atd., nebo v esteru alkanové kyseliny, například v ethylacetátu atd. Hydrogenolýza se obvykle provádí při teplotě kolem teploty místnosti a za atmosférického tlaku.

Přeměna sloučeniny vzorce I na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou podle varianty i) postupu podle

vynálezu se může provádět reakcí takové sloučeniny obvyklým způsobem s anorganickou kyselinou, například s halogenovodíkovou kyselinou, jako s chlorovodíkovou kyselinou nebo s bromovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou, dusičnou kyselinou, fosforečnou kyselinou atd. nebo s organickou kyselinou, jako s octovou kyselinou, citronovou kyselinou, maleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, vinnou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, p-toluensulfonovou kyselinou atd.

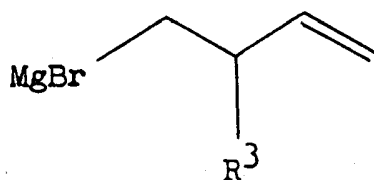
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky při variantě a) postupu podle vynálezu, jsou nové a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou připravovat například ^{Grignardovou/}nejdříve/reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém

R^{1a} a R^2 mají shora uvedené významy,

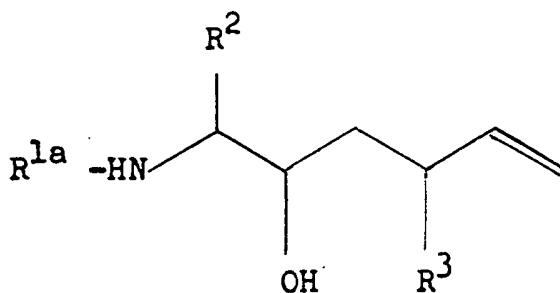
se sloučeninou obecného vzorce X



(X),

ve kterém

R³ má shora uvedený význam,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI



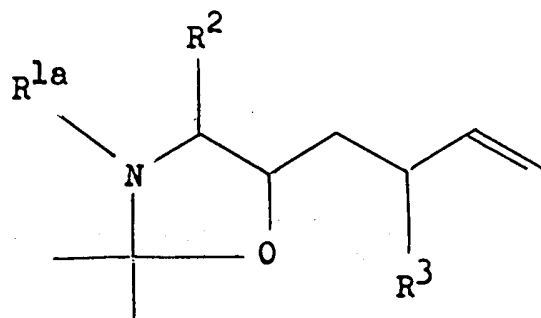
(XI),

ve kterém

R^{1a}, R² a R³ mají shora uvedené významy.

Reakce sloučeniny vzorce IX se sloučeninou vzorce X se provádí o sobě známými metodami; tak například se pracuje v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako v etheru, například v diethyletheru, a při teplotě mezi asi 0 °C a asi 40 °C, výhodně při teplotě místnosti.

Poté se sloučenina obecného vzorce XI převede na sloučeninu obecného vzorce XII



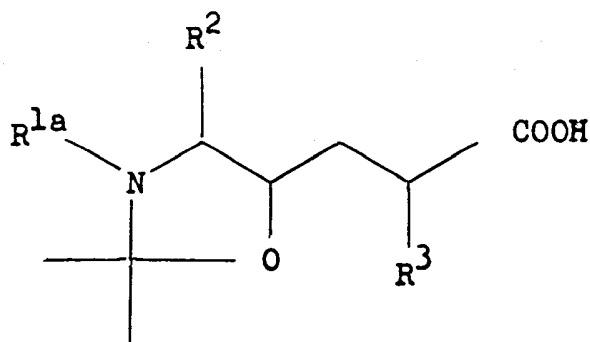
(XII),

ve kterém

R^{1a} , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy,

působením 2,2-dimethoxypropanu v přítomnosti silné organické kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny, obvykle při teplotě kolem teploty místnosti.

V dalším stupni se sloučenina obecného vzorce XII oxidaže za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII),

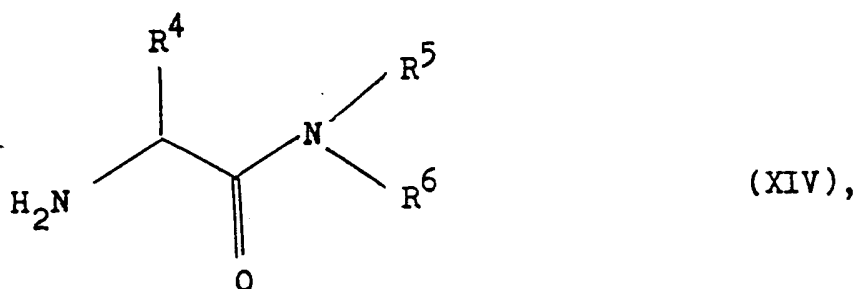
ve kterém

R^{1a} , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy.

Oxidace sloučeniny obecného vzorce XII se účelně provádí za použití manganistanu alkalického kovu, jako manganistanu draselného, při teplotě kolem teploty míst-

nosti. Účelně se oxidace provádí v rozpouštědlovém systému sestávajícím ze směsi vody, alkanokarboxylové kyseliny, jako ledové kyseliny octové, a inertního organického rozpouštědla, které není mísitelné s těmito složkami, jako je například aromatický uhlovodík, jako benzen, toluen atd., a v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu.

Konečný stupeň přípravy sloučenin obecného vzorce II spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce XIII se sloučeninou obecného vzorce XIV



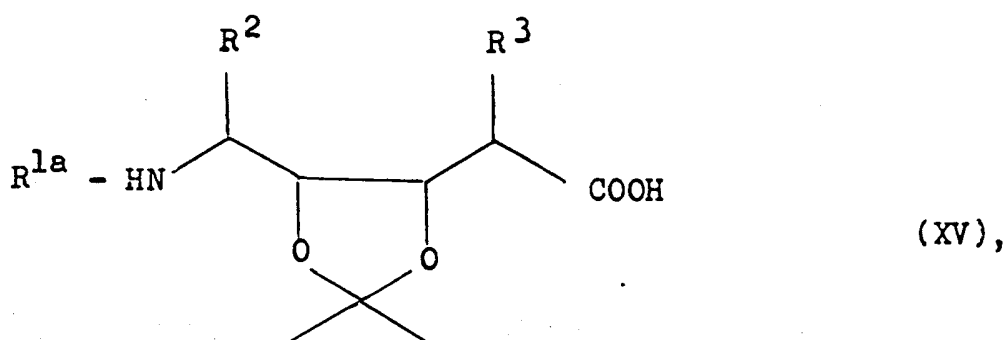
ve kterém

R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedené významy.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XIII se sloučeninou obecného vzorce XIV se provádí o sobě známými metodami. Reakce se účelně provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu nebo benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-fosfoniumhexafluorofosfátu a ethyldiisopropylaminu a pod. v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako je halogenovaný alifatický uhlovodík, na-

příklad dichlormethan atd., dimethylformamid, acetonitril, tetrahydrofuran atd. Reakce se výhodně provádí při teplotách od asi 0 °C do asi 40 °C, zvláště pak při teplotách kolem teploty místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce III, tak jak jsou definovány shora, které se rovněž používají jako výchozí látky při variantě a) postupu podle vynálezu, jsou nové a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu. Sloučeniny obecného vzorce III se mohou připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce XV



ve kterém

R^{1a} , R^2 a R^3 mají shora uvedené významy,

se sloučeninou obecného vzorce XIV, uvedenou shora.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XIV se může provádět analogickým způsobem, jako byl popsán shora v souvislosti s reakcí sloučeniny vzorce XIII se sloučeninou vzorce XIV.

Sloučeniny obecného vzorce IV, které se používají jako výchozí látky při variantě b) postupu podle vynálezu,

jsou nové a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou připravovat například reakcí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, s halogenovodíkem o sobě známým způsobem, účelně v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako v alkanolu, například v methanolu, a za použití roztoku halogenovodíku v témže rozpouštědle, jako roztoku chlorovodíku v alkanolu, jako chlorovodíku v methanolu. Tato reakce se účelně provádí při teplotě kolem teploty místnosti. Alternativně lze sloučeniny vzorce IV připravovat hydrogenolýzou sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 znamená benzyloxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená vodík a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, analogickým způsobem jako je popsán shora v souvislosti s. variantou g) postupu podle vynálezu.

Acylační činidla, která se používají při variantě b) postupu podle vynálezu, se mohou - pokud nejsou známými sloučeninami - připravovat analogickým způsobem jako známé sloučeniny nebo způsobem popsáním v dále uvedených příkladech nebo analogicky podle způsobu, který je popsán v příkladech.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce V, které se používají jako výchozí látky při variantě c) postupu podle vynálezu, jsou nové a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce I, uvedeného shora, ve kterém R^1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku, s nadbytkem činidla, kterým se zavádí trialkylsilylová skupina, přičemž se trialkylsilylová skupina zavede na hydroxyskupinu a terc. butoxykarbonylová skupina se nahradí trialkylsilyloxykarbonylovou skupinou. Tato reakce se provádí známým způsobem. Vhodnými činidly k zavedení trialkylsilylové skupiny jsou trialkylsilyltrifluormethansulfonáty, jako terc.butyldimethylsilyltrifluormethansulfonát atd. Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, jako v halogenovaném alifatickém uhlovodíku, například v dichlormethanu atd., a v přítomnosti organické báze, jako pyridinu, 2,6-lutidinu atd. Obvykle se reakce provádí při teplotách od teploty místnosti do asi 40 °C, výhodně při teplotě místnosti. Trialkylsilyloxykarbonylová skupina se potom odštěpí za vzniku aminoskupiny, zatímco trialkylsilyloxyskupina zůstane zachována. Toto odštěpení se provádí například za použití tetra-n-butylamoniumfluoridu. Nakonec se získaný amin nechá reagovat s acylačním činidlem, přičemž se zavede skupina R^1 analogickým způsobem,

jako byl popsán shora v souvislosti s variantou b) postupu podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce VI, které se používají jako výchozí látky při variantě d) postupu podle vynálezu, jsou nové a tvoří další předmět předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku, s alkanoylačním činidlem a následující reakcí získaného reakčního produktu s halogenovodíkovou kyselinou. Reakce s alkanoylačním činidlem se může provádět o sobě známými metodami. Zvláště vhodnými alkanoylačními činidly jsou odpovídající halogenidy kyseliny, například chloridy kyseliny, nebo anhydridy kyseliny. Tak například se může reakce provádět v rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, jako je halogenovaný alifatický uhlovodík, například dichlormethan atd. Obvykle se reakce provádí v přítomnosti organické báze, jako triethylaminu, pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu atd. Reakce se provádí obvykle při teplotách mezi asi 0 °C a asi 40 °C, zvláště při teplotách kolem teploty místnosti. Reakce produktu alkanoylace s halogenovodíkovou kyselinou, jejímž výsledkem je odštěpení terc.butoxykarbonylové skupiny, se provádí o sobě známým způsobem. Reakce se provádí účelně za použití halogenovodíku, zvláště chlorovodíku, v organickém rozpouštědle, které

je za reakčních podmínek inertní, jako je ethylacetát, při teplotě mezi asi 0 °C a asi 40 °C, zvláště při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce VII, které se používají jako výchozí látky při provádění varianty e) postupu podle vynálezu, jsou nové a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou připravovat například oxidací sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku. Oxidace se může provádět známými metodami. Tak například za použití komplexu oxidu sírového a pyridinu v dimethylsulfoxidu, oxalylchloridu v dimethylsulfoxidu nebo anhydridu trifluoroctové kyseliny v dimethylsulfoxidu, v každém případě v přítomnosti organické báze, jako trialkylaminu, například triethylaminu atd. Obvykle se reakce provádí při teplotě mezi asi 0 °C a teplotou místnosti, výhodně při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, které se používají jako výchozí látky při variantě g) postupu podle vynálezu, jsou novými sloučeninami a tvoří rovněž předmět předloženého vynálezu. Tyto sloučeniny se mohou připravovat například reakcí shora uvedené sloučeniny obecného vzorce IV s 3-(aralkoxymethyl)-N-(diaralkylkarbamoyl nebo alkanoyl)histidinem analogickým způsobem jako je způsob popsáný shora v souvislosti s variantou b) postupu podle vynálezu.

Sloučeniny obecných vzorců IX, X, XIV a XV zmíněné shora, které se používají jako výchozí látky při přípravě výchozích látek obecného vzorce II a III, jsou známé sloučeniny nebo analogy známých sloučenin, které se mohou připravovat podobným způsobem jako známé sloučeniny. Kromě toho obsahují dále uvedené příklady podrobnosti týkající se přípravy určitých sloučenin obecného vzorce XIV.

3-(aralkoxymethyl)-N-(diaralkylkarbamoyl nebo aralkanoyl)histidiny, které se používají při přípravě výchozích látek obecného vzorce VIII, se mohou připravovat způsobem popsaným v následujících příkladech nebo analogicky podle tohoto způsobu.

Jak již bylo uvedeno shora, inhibují sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami proteázy virového původu a jsou použitelné při léčení nebo při profylaxi virových infekcí, zejména infekcí vyvolaných HIV a dalšími retroviry.

Inhibiční účinek na proteázu HIV in vitro sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu lze demonstrovat pomocí následujícího testu:

Na *Escherichia coli* se dosáhne exprese proteasy
HIV a proteasa HIV se částečně čistí z rozpustných extraktů
bakterií frakcionací (0 až 30 %) síranem amonným. Aktivita
proteasy se stanoví za použití chráněného hexapeptidu, tj.
sukcinyl-Ser-Leu-Asn-Tyr-Pro-Ile-isobutylamidu (S^1) nebo
chráněného heptapeptidu, tj. sukcinyl-Val-Ser-Gln-Asn-Phe-
-Pro-Ile-isobutylamidu (S^2) jako substrátu. Odštěpení sub-
strátu se zjistí měřením vzniku H-Pro-Ile-isobutylamidu
spektrofotometrickým stanovením N-terminálního prolinu.

1,25 mmol substrátu S^1 nebo 0,68 mmol substrátu S^2
se rozpustí ve 125 mmol citrátového pufru (pH 5,5), který
obsahuje 0,125 mg/ml smáčedla (Tween 20). 10 μ l roztoku tes-
tované sloučeniny o různých koncentracích (získaného rozpuš-
těním v methanolu nebo dimethylsulfoxidu a zředěním vodou,
která obsahuje 0,1 % Tween 20) a 10 μ l proteasy se přidá
vždy k 80 μ l pufrovaného substrátu. Loužení se provádí při
teplotě 37 °C po stanovenou dobu a ukončí se přidáním 1 ml
barevného činidla (30 μ g/ml isatinu a 1,5 mg/ml 2-(4-chlor-
benzoyl)benzoové kyseliny v 10% roztoku acetonu v ethanolu
(objem/objem)). Roztok se zahřívá na lázni vroucí vody po
dobu 15 minut a potom se zbarvené zbytky opětovně rozpustí
v 1 ml roztoku pyrogallolu ve 33% roztoku vody v acetonu,
přičemž obsah pyrogallolu činí 1 % hmotnostní. Optická husto-
ta roztoku se měří spektrofotometricky při 599 nm. Vznik
H-Pro-Ile-isobutylamidu v přítomnosti testované sloučeniny

se srovnává s kontrolními pokusy a koncentrace testované sloučeniny potřebná k dosažení 50% inhibice (IC_{50}) se stanoví pomocí grafu vynesení naměřených hodnot oproti použitým různým koncentracím testované sloučeniny.

Stanovení IC_{50} ve shora uvedeném testu je omezeno pro silné inhibitory vzájemnou deplecí. V tomto ohledu je substrát S^2 citlivější než substrát S^1 a to umožňuje použít nižších koncentrací proteasy, což má za následek nižší hodnoty IC_{50} . To je zřejmé z výsledků uvedených v další tabulce, kde druhá série se substrátem S^2 byla provedena za použití nižší koncentrace proteasy než první série, což má za následek nižší hodnoty IC_{50} .

Antivirovou účinnost sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu in vitro lze demonstrovat dále popsáním pokusem.

Při tomto pokusu se používá viru HTLV-III (kmen RF) vypěstovaného na buňkách C8166 (lidská $CD4^+T$ lymfoblastoidní linie) za použití prostředí RPMI 1640 s hydrogenuhličitanovým puforem, antibiotiky a 10% fetálním sérem skotu.

Suspenze buněk se infikuje desetinásobkem hodnoty TCD_{50} viru a adsorpce se provádí po dobu 90 minut při teplotě $37^\circ C$. Buňky se třikrát promyjí prostředím. Test se provádí ve zkumavkách o obsahu 6 ml, přičemž každá zkumavka

obsahuje 2×10^5 infikovaných buněk v 1,5 ml prostředí.

Testované sloučeniny se rozpustí buď ve vodném prostředí nebo v dimethylsulfoxidu, v závislosti na rozpustnosti, a přidá se 15 μ l roztoku testované sloučeniny. Kultury se inkubují při teplotě 37 °C po dobu 72 hodin ve zvlhčené atmosféře obsahující 5 % oxidu uhličitého ve vzduchu. Kultury se potom odstředí a alikvotní část supernatantu se rozpustí pomocí Nonidetu P 40 a podrobí se testu na vazbu na antigen za použití primárního antiséra se zvláštní reaktivitou vůči virovému proteinu 24 a za použití peroxidasy z křenu jako detekčního systému. Vzniklé zbarvení se měří spektrofotometricky a vynáší se do grafu vůči koncentraci testované látky. Zjišťuje se koncentrace způsobující 50% ochranu (IC_{50}).

Výsledky získané ve shora popsáných testech za použití vybraných sloučenin vzorce I jakožto testovaných sloučenin jsou shrnuty v následující tabulce:

T a b u l k a

slouče- nina vzorce I	IC ₅₀ (nM)			účinnost proti HIV
	inhibice proteasy S ¹	HIV		
		S ² první série	druhá série	
A	12	4,5	0,62	100
B	20	3,4	0,48	NT
C	15	3,3	NT	7
D	NT	2,5	0,52	20
E	NT	4,3	2,20	70
F	NT	4,0	1,90	100
G	32	4,1	0,89	100
H	22	3,0	0,91	60
I	80	2,5	0,39	9
J	NT	7,7	NT	100
K	NT	NT	1,6	4
L	NT	NT	2,7	5
M	NT	NT	3,7	10
N	NT	NT	4,1	100

NT = netestováno

Sloučenina A = N²-[5(S)-((terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-
-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl)]-N¹-
-fenethyl-L-isoleucinamid

Sloučenina B = Methylester N-[N-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-
-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-
hexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu

Sloučenina C = N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-
-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-
-benzyl-L-isoleucinamid

Sloučenina D = N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-
-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-[2-
-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamid

Sloučenina E = N²-[5(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-
-(2-indanyl)-L-isoleucinamid

Sloučenina F = N²-[5(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-
-(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamid

Sloučenina G = N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropyl-6-fenylhexanoyl]-N¹-fenethyl-
-L-isoleucinamid

Sloučenina H = N²-[5(S)-benzyloxyformamido-6-cyklohexyl-
-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-
-fenethyl-L-isoleucinamid

Sloučenina I = N²-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparagi-
nyl]amino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-
-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucin-
amid

Sloučenina J = N^2 -[5(S)-(terc.butylacetamido)-6-cyklohexyl-
-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -
-fenethyl-L-isoleucinamid

Sloučenina K = N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)- β -kyan-L-
-alanyl]amino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-
-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-iso-
leucinamid

Sloučenina L = N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]-
ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-
-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-
hexanoyl]-L-isoleucinamid

Sloučenina M = N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-
-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -
-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamid

Sloučenina N = N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]-
ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-
-cyklohexyl-3(R),4(R)-dihydroxy-2(R)-iso-
propylhexanoyl]-L-isoleucinamid.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat enterálně, jako perorálně, na-

příklad ve formě tablet, povlékaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí, nasálně, například ve formě nasálních sprejů nebo rektálně, například ve formě čípků. Aplikace se může provádět rovněž parenterálně jako intramuskulárně nebo intravenosně, například ve formě injekčních roztoků.

Za účelem výroby tablet, povlékaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se mohou sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami mísit s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými pomocnými látkami. Jako takovéto pomocné látky se mohou pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle používat například mléčný cukr, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearová kyselina nebo její soli atd. Vhodnými pomocnými látkami pro měkké želatinové kapsle jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly atd. Vhodnými pomocnými látkami pro výrobu roztoků a sirupů jsou například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr, glukosa atd. Vhodnými pomocnými látkami pro výrobu injekčních roztoků jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje atd. Vhodnými pomocnými látkami pro čípky jsou například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky a polokapalné nebo kapalné polyoly atd.

Kromě toho mohou farmaceutické přípravky obsahovat konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, látky zvyšující

viskozitu, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli ke změně osmotického tlaku, pufrý, povlakové prostředky nebo antioxidační prostředky. Farmaceutické přípravky mohou rovněž obsahovat ještě další terapeuticky cenné látky.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou v souhlase s předloženým vynálezem používat při léčení nebo při profylaxi virových infekcí, zejména infekcí způsobených HIV a dalšími retroviry. Dávka, ve které se mohou aplikovat tyto nové sloučeniny se může pohybovat v širokých mezích a stanoví se na základě individuálních požadavků v každém jednotlivém případě. Obecně, v případě perorální aplikace se jako dostačující ukazuje denní dávka od asi 3 mg do asi 3 g, výhodně od asi 10 mg do asi 1 g, výhodně rozdělená do jedné až tří jednotlivých dávek, které mohou obsahovat například stejné množství. Pokud se to ukáže účelným, může se však shora uvedená horní mez také překročit.

Následující příklady blíže objasňují, jeho rozsah však v žádném směru neomezují.

P ř í k l a d 1

Roztok 0,64 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu a 11 mg p-toluensulfonové kyseliny v 11 ml methanolu se míchá při teplotě místnosti přes noc. Výsledná suspenze se odpaří a zbytek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu. Získaný roztok se postupně promyje 10 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml vody a potom se vysuší síranem sodným. Odpařením roztoku se získá 0,6 g produktu, který se překrystaluje z acetonitrilu, přičemž se získá 0,42 g analyticky čistého N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 193 až 196 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

(1) Roztok 106 g 4-brom-3-isopropyl-1-butenu ve 400 ml bezvodého diethyletheru se v průběhu 45 minut přidá k suspenzi 14,4 g hořčičkových třísek ve 120 ml absolutního diethyletheru pod atmosférou argonu tak, aby se směs stále udržova-

la při mírném varu pod zpětným chladičem. Po dokončení pří-
davku se směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem další
hodinu. Poté se směs ochladí na -60°C a k této směsi se
přikape roztok 51 g N-terc.butoxykarbonyl-L-cyklohexyl-
alaninalu ve 400 ml absolutního diethyletheru v průběhu
30 minut. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -60°C a potom
přes noc při teplotě místnosti. Směs se ochladí na 5°C
v ledové lázni a pozvolna se k ní přidá 150 ml nasyceného
roztoku chloridu amonného tak, aby se teplota udržovala
pod 20°C . Potom se přidá dalších 800 ml roztoku chloridu
amonného a poté 1 litr diethyletheru. Fáze se oddělí a
vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 500 ml diethyletheru.
Spojené etherické fáze se promyjí 1 litrem roztoku chloridu
sodného a 1 litrem vody a poté se vysuší síranem hořečnatým.
Odpařením se získá 81,7 g žlutého oleje, který sestává pře-
važně ze směsi dvou diastereoisomerů. Tato směs se rozdělí
opakovaně chromatografií metodou velmi rychlé chromatografie
na silikagelu za použití 5% ethylacetátu v dichlormethanu
jako elučního činidla. Odpařením frakcí obsahujících prvně
vymytou složku se získá 27,5 g 6(S)-(terc.butoxyformamido)-7-
-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-3(S)-isopropyl-1-heptenu ve formě
světle žlutého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (300 MHz): δ (deuterochloroform) 0,87 (6H,
dd), 0,9-1,9 (16H, m), 1,45 (9H, s), 2,04 (1H, m),
3,53 (2H, m), 4,60 (1H, d), 5,50 (2H, m) a 5,56
(1H, m) ppm.

Odpařením frakcí, které obsahují později vymývaný diastereoisomer se získá 13,0 g 6(S)-(terc.butoxyformamido)-7-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-3(R)-isopropyl-1-heptenu ve formě světle žlutého sirupu.

^1H -NMR spektrum (300 MHz): δ (deuterochloroform) 0,85 (6H, dd), 0,9-1,9 (16H, m), 1,46 (9H, s), 2,0 (1H, m), 3,68 (2H, m), 4,65 (1H, d), 5,05 (2H, m) a 5,65 (1H, m) ppm.

(ii) Roztok 10 g 6(S)-(terc.butoxyformamido)-7-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-3(S)-isopropyl-1-heptenu ve 120 ml 2,2-dimethoxypropanu se nechá reagovat s 0,5 g p-toluensulfonové kyseliny. Roztok se míchá při teplotě místnosti pod atmosférou argonu po dobu 24 hodin a poté se vylije do směsi ledu a 120 ml 2M roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Získaná směs se extrahuje jednou 160 ml diethyletheru a dvakrát vždy 100 ml diethyletheru. Spojené extrakty se promyjí 100 ml vody a poté se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří se. Získá se 11,4 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-[3(S)-isopropyl-1-butenyl]oxazolidinu ve formě sirupu, který se používá bez dalšího čištění pro příští stupeň.

(iii) Roztok 11,4 g sloučeniny získané podle odstavce (ii), 1,1 g Aliquatu 336 a 28,5 ml ledové kyseliny octové ve 263 ml benzenu se pomalu přidá v průběhu 20 minut k mícha-

nému roztoku 29,7 g manganistanu draselného ve 263 ml vody za chlazení na ledové lázni. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, potom se ochladí na 5 °C na ledové lázni a po částech se k ní přidá 36 g metasířičitanu sodného tak, aby teplota nepřesáhla 10 °C. Směs se míchá po dobu 10 minut a potom se smísí s přidavkem 40 ml 10% roztoku kyseliny citronové. Poté se směs přenese do dělicí nálevky a dvakrát se extrahuje 200 ml diethyletheru. Spojené etherické extrakty se promyjí 200 ml roztoku chloridu sodného a poté se vysuší síranem hořečnatým. Roztok se zfiltruje a odpařením filtrátu se získá 13,6 g sirupu, který se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 10% diethyletheru v dichlormethanu jako elučního činidla. Frakce, které obsahují čistý produkt (podle chromatografie na tenké vrstvě) se spojí a odpaří se. Získá se 2,7 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)--(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve formě bezbarvé gumovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (250 MHz): $\int$ (deuterochloroform) 0,8-1,9
(28H, m), 1,50 (9H, s), 2,6 (1H, m), 3,65 (1H, š)
a 3,89 (1H, m) ppm.

(iv) Roztok 0,82 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)--(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 8 ml absolutního dimethylformamidu se ochladí na -20 °C na lázni tvořené směsí ledu a chloridu sod-

ného. K této směsi se pak přidá za sebou 0,51 g N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu, 0,35 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,49 g dicyklohexylkarbodiimidu. Teplota reakční směsi se potom nechá pomalu vystoupit na teplotu místnosti a směs se pak míchá při této teplotě přes noc. Vyloučení dicyklohexylmočovina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek po odpaření se rozpustí ve 40 ml dichlormethanu a získaný roztok se postupně promyje 10 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml vody. Roztok se vysuší síranem hořečnatým, potom se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek po odpaření se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 20% methylacetátu v n-hexanu jako elučního činidla. Takto se získá 0,86 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky.

Hmotové spektrum: m/e 628 (M+H)⁺.

N¹-fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka v odatavci (iv), se připravuje následujícím způsobem:

(a) Roztok 20 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu ve 400 ml absolutního tetrahydrofuranu se míchá za chlazení na teplotu -10 °C, přičemž se přidá 10,2 g N-ethylmorfolinu a poté po 2 minutách 8,63 g isobutylchlorformiátu. Směs se

míchá 3 minuty při teplotě -10°C a poté se nechá reagovat s 9,08 g fenethylaminu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se tetrahydrofuran odstraní odpařením za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Dichlormethanová fáze se promyje postupně 10% roztokem kyseliny citronové, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, potom se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se. Získá se světle žlutý pevný zbytek. Tento zbytek se trituruje s diethyletherem a odfiltrováním se získá 19,1 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 161 až 164°C .

(b) K roztoku 19,1 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve 200 ml ethanolu se přidají 3 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku až do ukončení spotřeby vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se bezbarvý olej, který se rozpustí v ethylacetátu. Přidáním n-hexanu produkt vykristaluje. Získá se N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 69 až 74°C . Výtěžek 8,6 g.

P ř í k l a d 2

Analogickým postupem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,57 g methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.-butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu získá 0,25 g methylesteru N-[N-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu o teplotě tání 185 °C.

Methylester N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,64 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,46 g methylesteru L-isoleucyl-L-fenylalaninu v přítomnosti 0,23 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,39 g dicyklohexylkarbodiimidu podle postupu popsaného v příkladu 1 (odstavec iv), přičemž se získá 0,57 g methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu ve formě bílé pevné látky.

Hmotové spektrum: m/e 686 $(M+H)^+$.

P ř í k l a d 3

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,11 g methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.-butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(R)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu se získá 0,09 g methylesteru N-[N-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(R)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu. Překrystalováním z toluenu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 192 °C.

Methylester N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(R)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 odstavec iv se z 0,14 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (R)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny získá 0,11 g methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.-butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(R)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,8-2,3 (38H, m), 1,43 (9H, s), 3,09 (2H, d), 3,64 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,80 (1H, m), 6,20 (1H, d), 6,35 (1H, d) a 7,0-7,34 (5H, m) ppm.

P ř í k l a d 4

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,18 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu získá 0,126 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu. Překrystalováním z acetonitrilu se získá analyticky čistá produkt o teplotě tání 183 až 186 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -isobutyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,20 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,10 g N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,088 g

1-hydroxybenzotriazolu a 0,124 g dicyklohexylkarbodiimidu postupem popsaným v příkladu 1, odstavec iv, přičemž se získá 0,19 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu.

1H -NMR spektrum (250 MHz) δ (deuteriochloroform) 0,76-2,4 (45H, m), 1,49 (9H, s), 3,04 (2H, m), 3,59 (1H, š), 3,71 (1H, d), 4,31 (1H, t), 6,40 (1H, d), 6,58 (1H, š) ppm.

N^1 -isobutyl-L-isoleucinamid uváděný v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Postupem popsaným v příkladu 1, odstavec a) se z 10 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu a 2,75 g isobutylaminu získá 9,1 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu o teplotě tání 152 až 154 °C.

(b) Postupem popsaným v příkladu 1, odstavec b) se z 9,1 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu získá 4,4 g N^1 -isobutyl-L-isoleucinamidu ve formě pryžovité látky, která se používá bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 5

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 67 mg N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-

-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-benzyl-L-isoleucinamidu získá 47 mg N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-benzyl-L-isoleucinamidu. Překrystalováním z acetonitrilu se získá analyticky čistý produkt, který má teplotu tání 194 až 195 °C.

N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-benzyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,20 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,12 g N¹-benzyl-L-isoleucinamidu postupem popsáním v příkladu 1, odstavec iv, přičemž se získá 67 mg N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-benzyl-L-isoleucinamidu.

¹H-NMR spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,7-2,16 (38H, m), 1,48 (9H, s), 3,59 (1H, š), 3,71 (1H, d), 4,41 (2H, d), 4,46 (1H, t), 6,38 (1H, d), 7,0 (1H, š) a 7,24 (5H, m) ppm.

N^1 -benzyl-L-isoleucinamid, který se používá v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Postupem popsáným v příkladu 1(a) se z 5,3 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu a 2,14 g benzylaminu získá 5,1 g N^1 -benzyl- N^2 -benzyloxykarbonyl-L-isoleucinamidu o teplotě tání 161 až 163 °C.

(b) Postupem popsáným v příkladu 1(b) se z 3,0 g N^1 -benzyl- N^2 -benzyloxykarbonyl-L-isoleucinamidu získá 1,5 g N^1 -benzyl-L-isoleucinamidu ve formě oleje, který se používá pro další reakci bez čištění.

P ř í k l a d 6

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,19 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu získá 0,15 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu. Překrystalováním z acetonitrilu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 142 až 146 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamid, který se používá

jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,20 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,09 g N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1 odstavec iv, přičemž se získá 0,19 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ (deuterochloroform) 0,78 - 2,25 (38H, m), 1,31 (9H, s), 1,48 (9H, s), 3,59 (1H, s), 3,70 (1H, d), 4,09 (1H, t), 5,88 (1H, s) a 6,26 (1H, d) ppm.

N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamid, používaný v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem..

(a) Postupem popsaným v příkladu 1(a) se z 5,3 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu a 1,46 g terc.butylaminu získá 3,4 g N-benzyloxykarbonyl- N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu o teplotě tání 80 až 86 °C.

(b) Postupem popsaným v příkladu 1(b) se z 3,2 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu se získá 1,8 g N^1 -terc.butyl-L-isoleucinamidu ve formě oleje, který se používá pro příští stupeň bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 7

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,14 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu získá 0,12 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky. Překrystalováním z ethylacetátu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 222 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,30 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,095 g L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1 odstavec iv, přičemž se získá 0,14 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu.

1H -NMR spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,6 - 2,1 (38H, m), 1,29 (9H, s), 3,29 (1H, s), 3,54 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,24 (1H, t), 5,67 (1H, s), 6,20 (1H, d) a 6,29 (1H, s) ppm.

P ř í k l a d 8

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,35 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu získá 0,18 g N^2 -5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu. Překrystalováním z ethylacetátu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 188 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,41 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,21 g N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu postupem popsáným v příkladu 1, odstavec iv, za vzniku 0,35 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: m/e 600 (M+H)⁺.

N^1 -fenyl-L-isoleucinamid, používaný v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Postupem popsáným v příkladu 1(a) se z 4,4 g N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu a 1,54 g anilinu získá 3,2 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky.

Hmotové spektrum: m/e 341 $(M+H)^+$.

(b) Postupem popsáným v příkladu 1(b) se z 0,34 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu získá 0,20 g N^1 -fenyl-L-isoleucinamidu, který se používá bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 9

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 1,01 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 0,68 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu. Teplota tání 172 až 174 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,9 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 9 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,57 g N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1, odstavec iv, přičemž se získá 1,01 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: m/e 629 $(M+H)^+$.

N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamid používaný v předcházejícím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) K roztoku 1,0 g sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape 0,34 g 2-(2-aminoethyl)pyridinu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Poté se roztok odpaří a zbytek se rozdělí mezi 50 ml dichlormethanu a 50 ml vody. Dichlormethanová fáze se promyje 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 25 ml vody, potom se vysuší síranem

sodným, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Získá se 1,0 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky. Překrystalováním z toluenu se získají bezbarvé krystaly ve formě jehlic o teplotě tání 156 až 159 °C.

(b) K suspenzi 0,8 g N^2 -benzyloxykarbonyl- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu v 15 ml ethanolu se přidá 40 mg 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku až do ukončení spotřeby vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,51 g N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 41 až 46 °C.

P ř í k l a d 10

Analogickým postupem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,24 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamidu získá 0,20 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a takový produkt taje při 219 až 221 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,2 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,135 g N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1, přičemž se získá 0,25 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamidu.

^1H -NMR spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,8 - 1,0 (13H, m), 1,05 - 2,15 (25H, m), 1,49 (9H, s), 2,80 (2H, dt), 3,31 (2H, dt), 3,6 (1H, š), 3,71 (1H, d), 4,20 (1H, t), 4,73 (1H, m), 6,17 (1H, d), 6,26 (1H, d) a 7,19 (4H, m) ppm.

N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamid, používaný v předcházejícím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Směs 1,0 g sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu a 0,47 g 2-aminoindan-hydrochloridu ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 0,35 g N-ethylmorfolinu a výsledná směs se míchá a zahřívá na

teplotu 60 °C po dobu 10 hodin. Potom se tetrahydrofuran odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 50 ml dichlormethanu a 50 ml vody. Dichlormethanová fáze se postupně promyje 20 ml 2M roztoku chlorovodíkové kyseliny, 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, potom se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Získá se 1,04 g N²-benzyloxykarbonyl-N¹-(2-indanyl)-L-isoleucinamidu, který se překrystaluje z ethylacetátu a potom taje při 173 až 180 °C.

(b) K suspenzi 0,6 g N²-benzyloxykarbonyl-N¹-(2-indanyl)-L-isoleucinamidu v 11 ml ethanolu se přidá 30 mg 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a směs se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku až do ukončení spotřeby vodíku. Katalyzátor se odriltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,42 g N¹-(2-indanyl)-L-isoleucinamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 72 až 76 °C.

P ř í k l a d 11

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,25 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu získá 0,20 g N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-

-(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při 173 °C.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,2 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 3 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,12 g N^1 -(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1, odstavec iv, přičemž se získá 0,25 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu.

^1H -NMR spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,68 - 1,9 (37H, m), 1,40 (9H, s), 2,01 (1H, m), 2,33 (6H, m), 3,25 (3H, m), 3,59 (6H, m), 4,19 (1H, t), 6,20 (1H, d) a 6,34 (1H, t) ppm.

N^1 -(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamid, používaný v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Roztok 1,0 g sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 0,39 g 4-(2-aminoethyl)morfolinu postupem popsaným v příkladu 9(a), přičemž se získá 0,82 g N²-benzyloxykarbonyl-N¹-(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky.

¹H-NMR spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,96 (6H, m), 1,18 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,62 (6H, šs), 3,45 (2H, q), 3,30 (4H, šs), 4,04 (1H, q), 5,12 (2H, s), 5,48 (1H, d), 6,79 (1H, šs) a 7,39 (5H, m) ppm.

(b) Postupem popsaným v příkladu 9(b) se z 0,8 g N²-benzyloxykarbonyl-N¹-(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu získá 0,49 g N¹-(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu ve formě pryžovité látky, která se používá bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 12

Analogickým postupem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,24 g N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu získá 0,18 g 2-[N-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Analy-

tický čistý produkt se získá ve formě bílé pěny po chromatografii metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 5% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Tento produkt taje při 75 až 78 °C.

N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím postupem.

Roztok 0,20 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,135 g 2-(L-isoleucyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolínu postupem popsaným v příkladu 1 odstavec iv, přičemž se získá 0,25 g N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolín.

¹H-NMR spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,72 - 1,94 (37H, m), 1,50 (9H, s), 2,12 (1H, m), 2,87 (1H, t), 2,94 (1H, dt), 3,62 (1H, s), 3,79 (1H, d), 3,86 (2H, m), 4,74 (2H, m), 5,0 (1H, dt), 6,39 (1H, d) a 7,18 (4H, m) ppm.

2-(L-isoleucyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,
který se používá v předcházejícím odstavci se připravuje
následujícím způsobem.

(a) Roztok 1,0 g sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-
-L-isoleucinu ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se ne-
chá reagovat s 0,37 g 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu postupem
popsaným v příkladu 9(a), přičemž se získá 0,54 g 2-(N-
-benzyloxykarbonyl-L-isoleucyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoli-
nu ve formě bezbarvého sirupu.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (250 MHz): δ (deuterochloroform) 0,90 (6H, m),
1,11 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,88
(2H, m), 3,79 (2H, m), 4,64 (1H, q), 4,72 (2H, q),
5,1 (2H, s), 5,61 (1H, d), 7,19 (4H, m) a 7,31
(5H, m) ppm.

(b) Postupem popsaným v příkladu 9(b) se z 0,47 g
2-(N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucyl)-1,2,3,4-tetrahydroiso-
chinolinu získá 0,30 g 2-(L-isoleucyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolinu, který se používá bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 13

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním
odstavci příkladu 1 se z 0,18 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykar-
bonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-

-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 0,14 g N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu. Překrystalováním z acetonitrilu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 152 až 155 °C.

N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,20 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-α(S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,10 g N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1, odstavec iv, přičemž se získá 0,18 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu. Hmotové spektrum: m/e 595 (M+H)⁺.

N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá v předchozím odstavci, se připraví následujícím způsobem.

(a) Roztok 0,5 g sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-L-isoleucinu v 10 ml absolutního tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 0,13 g N,N-dimethylethylendiaminu podle postupu popsaného v příkladu 9(a), přičemž se získá 0,36 g N²-benzyloxykarbonyl-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu.

¹H-NMR spektrum (250 MHz): δ (deuteriochloroform) 0,94 (6H, m), 1,15 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,9 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,47 (2H, t), 3,28 (1H, šs), 3,37 (2H, q), 4,03 (1H, q), 5,10 (2H, s), 5,56 (1H, d), 6,70 (1H, šs) a 7,35 (5H, m) ppm.

(b) Postupem popsaným v příkladu 9(b) se z 0,36 g N²-benzyloxykarbonyl-N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 0,19 g N¹-[2-(dimethylamino)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě pryžovité látky, která se používá bez dalšího čištění.

P ř í k l a d 14

Způsob popsaným v prvním odstavci příkladu 1 se analogicky z 0,21 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)--(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-benzyl-L-leucinamidu získá 0,15 g N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-

-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-benzyl-L-leucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při teplotě 161 až 166 °C.

N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-benzyl-L-leucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,20 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,12 g N¹-benzyl-L-leucinamidu postupem popsaným v příkladu 1 odstavec iv, přičemž se získá 0,22 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-benzyl-L-leucinamid.

Hmotové spektrum: m/e 614 (M+H)⁺.

N¹-benzyl-L-leucinamid, který se používá v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Postupem popsaným v příkladu 1(a) se z 5,3 g N-benzyloxykarbonyl-L-leucinu získá 4,3 g N¹-benzyl-N²-benzyloxykarbonyl-L-leucinamidu o teplotě tání 110 až 112 °C.

b) Postupem popsaným v příkladu 1(b), se z 2,0 g N-benzyloxykarbonyl-L-leucinu získá 1,2 g N¹-benzyl-L-leucinamidu o teplotě tání 44 až 46 °C.

P ř í k l a d 15

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,12 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]propionyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu získá 55 mg produktu, který je směsí dvou diastereoisomerů v poměru 7:3. Překrystalováním ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá analyticky čistý N²-[5(S)-(terc.butoxyformamide)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxyhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamid o teplotě tání 146 °C.

N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]propionyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(i) 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(R,S)-oxazolidinpropionová kyselina se připraví z N-(terc.butoxykarbonyl)-L-cyklohexylalaninalu a 4-brom-1-butenu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 (i) až (iii). Kyselina se získá ve formě pryžovité látky.

^1H -NMR spektrum: δ (deuterochloroform)

0,8 - 2,0 (21H, m), 1,5 (9H, s), 2,51 (2H, m),
3,7 (1H, š) a 3,9 (1H, dvojitý t) ppm.

(ii) Roztok 0,2 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(R,S)-oxazolidinapropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidem postupem popsaným v příkladu 1, odstavec (iv), přičemž se získá 0,12 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidin]propionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: m/e 586 $(\text{M}+\text{H})^+$.

P ř í k l a d 16

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 1,02 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(R,S)-methylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu po chromatografování získá 0,61 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(R,S)-methylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu o teplotě tání 139 až 141 $^{\circ}\text{C}$.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(R,S)-methylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(i) 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (R,S)-methyl-5(S)-oxazolidinpropionová kyselina se připraví z N-(terc.butoxykarbonyl)-L-cyklohexylalaninalu a 4-brom-3-methyl-1-butenu postupem popsaným v příkladu 1, odstavce (i) až (iii). Kyselina se získá ve formě prýžovité látky jako směs diastereoisomerů, kterou nelze rozdělit.

^1H -NMR spektrum (250 MHz): δ (deuteriochloroform)

0,7 - 1,9 (25H, m), 1,40 a 1,49 (9H, dvojitý s)
a 3,9 - 4,2 (2H, š m) ppm.

(ii) Roztok 1,7 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (R,S)-methyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 15 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 1,04 g N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu postupem popsaným v příkladu 1, odstavec (iv) za vzniku 1,02 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)oxazolidinyl]-2(R,S)-methylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: m/e 600 ($M+H$) $^+$.

P ř í k l a d 17

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,19 g N^2 -3-[[4(S)-benzyl-3-(terc.butoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu získá 88 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-fenylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z ethanolu a tento produkt taje při 207 až 208 °C.

N^2 -[3-[4(S)-benzyl-3-(terc.butoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

(i) 4(S)-benzyl-3-(terc.butoxykarbonyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionová kyselina se získá ve formě pryžovité látky (hmotové spektrum: m/e 406 $[M+H]^+$) z N-(terc.butoxykarbonyl)-L-fenylalaninalu a 4-brom-3-isopropyl-1-buteny postupem popsaným v příkladu 1, odstavec (i) až (iii).

(ii) Roztok 0,23 g 4(S)-benzyl-3-(terc.butoxykarbonyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2,5 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,14 g N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu postupem popsa-

ným v příkladu 1, odstavec (iv), přičemž se získá 0,20 g N^2 -[3-[4(S)-benzyl-3-(terc.butoxykarbonyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: m/e 622 ($M+H$)⁺.

P ř í k l a d 18

K roztoku 0,15 g methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isoprcpylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu v 0,6 ml methanolu se přidá 0,3 ml 3M roztoku chlorovodíku v methanolu. Získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin a potom se odpaří k suchu. Zbytek po odpaření se suspenduje v 0,5 ml ethylacetátu a získaná suspanze se míchá za chlazení na ledové lázni, přičemž se k ní přidá roztok 79 mg hydrogenuhlíčitanu sodného v 1 ml vody a potom se přikape roztok 39 mg benzylchlorformiátu v 0,5 ml ethylacetátu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po rozdělení fází se ethylacetátová fáze vysuší síranem sodným, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Surový produkt se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 1% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 65 mg methylesteru N-[N-[5(S)-(benzyl-oxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-

hexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z ethylacetátu a taje při 205 °C.

P ř í k l a d 19

Roztok 60 mg methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu v 1 ml 1M roztoku chlorovodíku v methanolu se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin a poté se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v 1 ml absolutního dimethylformamidu a získaný roztok se míchá a chladí na ledové lázni, přičemž se k němu přidá 11 mg N-ethylmorfolinu a poté 48 mg sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-L-asparaginu. Směs se potom nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří a zbytek po odpaření se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Dichlormethanová fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se trituruje s ethylacetátem a po filtraci se získá 45 mg methylesteru N-[N-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginy]amino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 246 °C.

P ř í k l a d 20

K roztoku 0,15 g methylesteru N-[N-[3-[3-(terc.-butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu v 0,6 ml methanolu se přidá 0,3 ml 3M roztoku chlorovodíku v methanolu. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin a potom se odpaří k suchu. Zbytek po odpaření se suspenduje v 0,5 ml ethylacetátu a získaná suspenze se míchá a chladí na lázni tvořené směsí ledu a chloridu sodného, přičemž se k suspenzi přidá roztok 79 mg hydrogenuhlíčitanu sodného v 1 ml vody a poté 23 mg acethydridu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Poté se ke směsi přidá 10 ml vody a 15 ml ethylacetátu a jednotlivé fáze se oddělí. Ethylacetátová fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek po odpaření se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 2% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 18 mg methylesteru N-[N-[5(S)-acetamido-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu.

Hmotové spektrum: m/e 588 ($M+H$)⁺.

P ř í k l a d 21

0,12 g N^2 -[5(S)-benzyloxyformamido-4(S)-(terc.-butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu se rozpustí v 1,2 ml triethylamin-trihydrofluoridu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Hustá bílá sraženina se oddělí. Směs se zředí 12 ml dichlormethanu a 12 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Fáze se rozdělí a dichlormethanová fáze se promyje postupně vždy 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vody, 10% roztoku kyseliny citronové, vody, nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a vody, potom se vysuší síranem sodným, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,10 g N^2 -[5(S)-benzyloxyformamido-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při teplotě 218 až 219 °C.

N^2 -[5(S)-benzyloxyformamido-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

(i) Roztok 0,15 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fen-

ethyl-L-isoleucinamidu v 1,5 ml absolutního dichlormethanu se míchá pod atmosférou argonu a za chlazení na ledové lázni, přičemž se k němu přidá 0,1 ml 2,6-lutidinu a poté se přikape 1,18 ml terc.butyldimethylsilyltrifluormethansulfonátu. Roztok se míchá 30 minut při teplotě místnosti a potom se k němu postupně přidá 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 10 ml dichlormethanu. Jednotlivé fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 5 ml dichlormethanu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, poté se zfiltrují a filtrát se odpaří. Získá se pryžovitý zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 3 ml absolutního tetrahydrofuranu a k získanému roztoku se přidá 0,75 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Roztok se míchá 1 hodinu pod atmosférou argonu a potom se přidá 0,75 ml vody. Roztok se zahustí a zbytek po zahuštění se rozpustí v 15 ml dichlormethanu. Získaný roztok se dvakrát promyje vždy 5 ml vody, potom se vysuší síranem sodným a odpaří se za vzniku surového N^2 -[5(S)-amino-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(Sú-isopropylhexanoyl)]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě pryžovité látky.

(ii) Surový amin získaný podle odstavce (i) shora se rozpustí ve 2 ml absolutního dichlormethanu a získaný roztok se míchá pod atmosférou argonu a chladí se na ledové lázni, přičemž se k němu přidá 44 μ l 2,6-lutidinu a poté 43 μ l benzylchlorformiátu. Teplota roztoku se nechá vystoupit na

teplotu místnosti a poté se míchá přes noc. Směs se zředí 5 ml dichlormethanu, a poté se postupně promyje v každém případě 2 ml vody, 10% roztoku kyseliny citronové, vody a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se. Zbylý sirup se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 20% ethylacetátu v n-hexanu jako elučního činidla. Získá se 0,13 g N^2 -[5(S)-benzyloxyformamido-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě pryžovité látky.

Hmotové spektrum: m/e 736 ($M+H$)⁺.

P ř í k l a d 22

Roztok 0,23 g N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginy]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu v 2,3 ml triethylamintrihydrofluoridu se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Výsledná směs se zředí 20 ml dichlormethanu a přidá se k ní 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vyloučená bílá pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a diethyletherem a vysuší se. Získá se 0,13 g N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginy]amino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý

produkt se získá překrystalováním ze směsi dimethylformamidu a ethylacetátu a tento produkt taje při 272 až 275 °C.

N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginy]-amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Z 0,25 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu se postupem popsaným v příkladu 21 (i) získá surový N^2 -[5(S)-amino-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid. Tento surový materiál se rozpustí v 2,5 ml absolutního dimethylformamidu, získaný roztok se ochladí na teplotu -20 °C na lázni tvořené směsí ledu a chloridu sodného a potom se k němu přidá 0,197 g sukcinimidesteru N-benzyloxykarbonyl-L-asparaginu. Směs se míchá pod atmosférou argonu a poté se teplota směsi nechá vystoupit na teplotu místnosti. Reakční směs se potom míchá přes noc při teplotě místnosti. Dimethylformamid se odpaří a zbytek po odpaření se rozdělí mezi 10 ml dichlormethanu a 10 ml vody. Vodná fáze se extrahuje 10 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se postupně promyje vždy 5 ml 10% roztoku kyseliny citronové, vody, nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vody

a potom se vysuší síranem sodným. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek po odpaření se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 2% methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 0,23 g N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginy]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: m/e 850 ($M+H$)⁺.

P ř í k l a d 23

Roztok 0,22 g N^2 -[4(S)-acetoxy-5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu v 4,6 ml 4M roztoku chlorovodíku v ethylacetátu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se roztok odpaří k suchu a zbytek se rozpustí v 12 ml dichlormethanu. Poté se přidá 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se intenzivně míchá přes noc při teplotě místnosti, přičemž se vyloučí bílá sraženina. Směs se zfiltruje a pevný produkt se promyje vodou a diethyletherem. Po vysušení se získá 0,15 g N^2 -[5(S)-acetamido-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu. Překrystalováním z methanolu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 236 až 237 °C.

N^2 -[4(S)-acetoxy-5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

K roztoku 0,25 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu a 5 mg 4-dimethylaminopyridinu v 1,5 ml absolutního pyridinu se přidá 66 mg acetanhydridu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Poté se pyridin odstraní odpařením za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu. Dichlormethanový roztok se promyje 10 ml 10% roztoku kyseliny citronové, 10 ml vody a 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se. Surový produkt se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 30% ethylacetátu v n-hexanu jako elučního činidla. Získá se 0,23 g N^2 -[4(S)-acetoxy-5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pěny.

P ř í k l a d 24

Roztok 0,15 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu a 50 mg 4-dimethylaminopyridinu v

1 ml absolutního acetonitrilu se míchá při teplotě místnosti za současného přikapávání 54 μ l terc.butylacetylchloridu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se odpaří k suchu. Zbytek se zpracuje způsobem popsáním v příkladu 23, přičemž se získá 67 mg N^2 -[5(S)-(terc.butylacetamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky. Překrystallováním z methanolu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 242 až 243 °C.

P ř í k l a d 25

Roztok 0,2 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu a 68 mg 4-dimethylaminopyridinu v 1,5 ml absolutního acetonitrilu se míchá při teplotě místnosti a přidá se k němu 72 mg isovalerylchloridu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se reakční roztok odpaří k suchu. Zbytek se zpracuje způsobem popsáním v příkladu 23, přičemž se získá 69 mg N^2 -[6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-5(S)-(4-methylvaleramido)hexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystallováním z ethylacetátu. Tento produkt taje při 232 °C.

P ř í k l a d 26

K roztoku 0,13 g N^2 -[4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-5(S)-(4-toluidino)-hexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu v 0,2 ml tetrahydrofuranu se přidá 1 ml triethylamintrihydrofluoridu. Směs se míchá při teplotě místnosti pod atmosférou argonu přes noc a potom se zředí 10 ml chloroformu a zředěný roztok se vylije do 15 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se 5 ml chloroformu. Spojené organické fáze se postupně promyjí 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, 5 ml vody, 5 ml 10% roztoku citronové kyseliny a 5 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a filtrát se odpaří. Získá se 0,1 g N^2 -[6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-5(S)-(4-toluidino)hexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě amorfní pevné látky. Překrystalováním z acetonitrilu se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 237 až 238 °C.

N^2 -[4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-5(S)-(4-toluidino)hexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Z 0,15 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu se způsobem popsáným v příkladu 19(i) při-

praví surový N^2 -[5(S)-amino-4(S)-(terc.butyl-dimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid. Tento surový produkt se rozpustí ve 2 ml absolutního dichlormethanu a získaný roztok se míchá pod atmosférou argonu a za chlazení ledem, přičemž se k němu přidá 44 μ l 2,6-lutidinu a poté se k němu přikape 39 μ l p-toluoylchloridu. Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti a směs se při teplotě místnosti míchá přes noc. Potom se směs zředí 20 ml dichlormethanu, promyje se postupně 5 ml vody, 5 ml 10% roztoku citronové kyseliny, 5 ml vody, 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 5 ml vody, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití 20% ethylacetátu v n-hexanu jako elučního činidla. Takto se získá 0,13 g N^2 -[4(S)-(terc.butyl-dimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-5(S)-(4-toluidino)hexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu.

P ř í k l a d 27

73 mg methylesteru N-[N-[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu se rozpustí v 5 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidají 2 kapky roztoku čerstvě připraveného methanolického chlorovodíku.

Pevný zbytek získaný po odpaření rozpouštědla se čistí krystalizací ze směsi ethylacetátu a n-hexanu. Získá se 41 mg methylesteru N-[N-[5(S)-(benzyloxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu o teplotě tání 203 až 204 °C.

Methylester N-[N-[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

1,75 g triethylaminu a 6,54 g benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfátu se postupně přidá k míchanému roztoku 1,4 g 3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl- α (S)-isopropyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny a 2,43 g hydrochloridu methylesteru N-(L-isoleucyl)-L-fenylalaninu ve 100 ml acetonitrilu při teplotě místnosti. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, vyloučená sraženina se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce. Zbytek se třikrát extrahuje vždy 300 ml ethylacetátu, organická fáze se promyje 150 ml 2M roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, poté 150 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, poté 150 ml 2M roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Surový produkt (7,8 g) se chromatografuje na 450 g silika-

gelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 9:1 a potom v poměru 4:1 jako elučního činidla. Získá se 1,25 g bílého prášku. Překrystalováním tohoto prášku ze směsi methylenchloridu a n-hexanu se získá methylester N-[N-[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu o teplotě tání asi 160 °C.

P ř í k l a d 28

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 27 se za použití N^2 -[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2-isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu jako výchozí látky získá N^2 -[5(S)-(benzyloxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid o teplotě tání 218 až 219 °C (z ethylacetátu).

N^2 -[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2-isopropylpropionyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který taje při teplotě 156 až 157 °C (z n-hexanu), a který se používá jako výchozí látka, se může připravovat kopulací 3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl- α (S)-isopropyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny s N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidem postupem popsáním v posledním odstavci příkladu 27.

N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá v předcházejícím odstavci, se může získat postupem popsáním v příkladu 1(a) nebo kopulací N-terc.butoxykarbonyl-L-isoleucinu s fenethylaminem v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a následujícím odštěpením terc.butoxykarbonylové chránicí skupiny za použití trifluoroctové kyseliny.

P ř í k l a d 29

Suspenze 51 mg N^2 -[5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid-acetátu ve 3 ml acetonitrilu se nechá reagovat se 16 mg ethyldiisopropylaminu (roztok A).

Odděleně se připraví roztok 30 mg N-(dibenzylacetyl)glycinu, 44 mg benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfátu a 16 mg ethyldiisopropylaminu ve 3 ml acetonu (roztok B).

Po přidání roztoku B k roztoku A se směs míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, poté se rozpouštědlo odstraní odpařením a zbytek se suspenduje v ethylacetátu. Po promytí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 2M roztokem kyseliny citronové a vodou se produkt čistí chromatografováním na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 27 mg N^2 -[5(S)-[[N-(dibenzyl-

acetyl)glycyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyl-oktanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu o teplotě tání 214 až 215 °C po překrystalování ze směsi ethylacetátu a n-hexanu.

N²-[5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamid-acetát o teplotě tání 156 až 158 °C (ze směsi diethyletheru a n-hexanu), který se používá jako výchozí látka, se připravuje hydrogenolýzou N²-[5(S)-(benzyloxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu postupem popsáným v dále uvedeném příkladu 34(ii), avšak za použití směsi octové kyseliny a vody v poměru 4:1 místo methanolického chlorovodíku.

N-(dibenzylacetyl)glycin, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

K suspenzi 3,7 g dibenzylactové kyseliny a 2,36 g hydrochloridu ethylesteru glycinu ve 30 ml dichlormethanu se přidá 2,36 ml triethylaminu a 3,49 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, poté se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetátu, organická fáze se promyje vodou, 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou, 2M roztokem kyseliny citronové a vodou, vysuší se a čistí se chromatografováním na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se se 4,9 g žlutého oleje. 350 mg tohoto oleje se rozpustí ve 2 ml dioxanu a k dioxanovému roztoku se přidá 2,1 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Po míchání reakční směsi po dobu 2 hodin se hodnota pH upraví na 13 přidáním 1 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti, rozpouštědlo se odstraní odpařením, vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, okyselí se 1M roztokem chlorovodíkové kyseliny a znovu se extrahuje ethylacetátem. Odpařením rozpouštědla se získá N-(dibenzylacetyl)glycin, který taje při 133 °C po překrystalování z ethylacetátu. Výtěžek 125 mg.

P ř í k l a d 30

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 27 se z N¹-benzyl-N²-[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2-isopropylpropionyl]-L-leucinamidu se získá N¹-benzyl-N²-[5(S)-(benzyloxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-L-leucinamid o teplotě tání 185 až 186 °C z ethylacetátu.

N¹-benzyl-N²-[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2-isopropylpropionyl]-L-leucinamid, který taje při 63 až 65 °C a který se používá jako výchozí látka, se připravuje kopulací 3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-α(S)-isopropyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazoli-

dinpropionové kyseliny s N^1 -benzyl-L-leucinamidu analogickým způsobem jako je popsán v posledním odstavci příkladu 27.

P ř í k l a d 31

100 mg N^2 -[5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu se suspenduje v 5 ml acetonitrilu a k získané suspenzi se přidá 45 μ l ethyldiisopropylaminu. Poté se přikape roztok 86,6 mg N-(dibenzylkarbamoyl)-L-fenylalaninu a 98 mg benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)fosfonomhexafluorofosfátu v 5 ml acetonitrilu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a pak se zpracuje obvyklým způsobem. Žádaný produkt se nechá vykrystalovat ze směsi diethyletheru a dichlormethanu, přičemž se získá 180 mg N^2 -[5(S)-[[N-(dibenzylkarbamoyl)-L-fenylalanyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 165 °C.

N-(dibenzylkarbamoyl)-L-fenylalanin, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

(i) 1 g dibenzylaminu se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se přidá při teplotě 0 °C 1,73 ml ethyldiisopropylaminu. Poté se k roztoku přidá 2,6 ml 20% roztoku fosgenu v toluenu a směs se míchá při teplotě 0 až

10 °C po dobu 3 hodin. Poté se přidá 1,1 g hydrochloridu methylesteru L-fenylalaninu a roztok se míchá 12 hodin při teplotě 40 °C. Po obvyklém zpracování se produkt čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 15:1 jako elučního činidla. Získá se 900 mg methylesteru N-(dibenzylkarbamoyl)-L-fenylalaninu ve formě bílých krystalů.

Hmotové spektrum: m/e 402 (M)⁺.

(ii) 900 mg methylesteru N-(dibenzylkarbamoyl)-L-fenylalaninu se rozpustí ve 20 ml ethanolu, k získanému roztoku se přidá 9 ml 0,5M roztoku hydroxidu sodného a výsledný roztok se zahřívá 1 hodinu na teplotu 40 °C. Po obvyklém zpracování se získá 800 mg N-(dibenzylkarbamoyl)-L-fenylalaninu ve formě bílé pěny.

Hmotové spektrum: m/e 388 (M)⁺.

P ř í k l a d 32

123 mg N²-[5(S)-[[3-(benzyloxymethyl)-N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)-L-histidyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-4-methyloktanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu se rozpustí ve směsi 10 ml octové kyseliny a 2,5 ml vody a přidá se 80 mg paladia na uhlí a poté se provádí hydrogenace po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Katalyzá-

tor se odfiltruje a filtrát se zahustí téměř až do úplného odstranění rozpouštědla a poté se hodnota pH upraví na 8 přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu draselného. Žádany produkt se nechá vykristalovat a poté se překrystaluje ze směsi methanolu a vody. Získá se 40 mg N^2 -[4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-5(S)-[[N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)-L-histidyl]amino]-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílých krystalů.

Hmotové spektrum: m/e 807 ($M+H$)⁺.

N^2 -[5(S)-[[3-(benzyloxymethyl)-N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)-L-histidyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-4-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, MS: m/e 927 ($M+H$)⁺, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

(i) 2,4 g 2,3,4-trimethoxyhydroskořicové kyseliny se rozpustí v 80 ml dichlormethanu a k získanému roztoku se za chlazení ledem přika^{pe/}roztok 2,06 g dicyklohexylkarbodiimidu v 80 ml dichlormethanu a poté se směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá po kapkách roztok 2,89 g methylesteru 3-(benzyloxymethyl)-L-histidinu v dichlormethanu při teplotě 0 °C a získaný roztok se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se surový produkt chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 19:1 jako elučního

činidla. Získá se 3,1 g methylesteru 3-(benzyloxymethyl)-N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)-L-histidinu ve formě pryskyřice.

Hmotové spektrum: m/e 511 (M)⁺.

(ii) Zmýdlením methylesteru 3-(benzyloxymethyl)-N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)-L-histidinu za zásadických podmínek a následující kondenzací s N^2 -[5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidem, analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 31, se získá N^2 -[5(S)-[[3-(benzyloxymethyl)-N-(2,3,4-trimethoxyhydrocinnamoyl)-L-histidyl]-amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-4-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid ve formě krystalické pevné látky.

Hmotové spektrum: m/e 927 ($M+H$)⁺.

P ř í k l a d 33

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 32 se z N^2 -[5(S)-[[N-(dibenzylkarbamoyl)-3-(benzyloxymethyl)-L-histidyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu získá N^2 -[5(S)-[[N-(dibenzylkarbamoyl)-L-histidyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid.

Hmotové spektrum: m/e 807 ($M+H$)⁺.

N^2 -[5(S)-[[N-(dibenzylkarbamoyl)-3-(benzyloxy-methyl)-L-histidyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

(i) Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 31(i), za použití dibenzylaminu, fosgenu a methylesteru 3-(benzyloxymethyl)-L-histidinu místo methylesteru L-fenylalaninu se získá methylester/N-(dibenzylkarbamoyl)-3-(benzyloxymethyl)-L-histidinu.

Hmotové spektrum: m/e 512 (M)⁺.

(ii) Bázickým zmýdelněním methylesteru N-(dibenzylkarbamoyl)-3-(benzyloxymethyl)-L-histidinu a následující kondenzací s N^2 -[5(S)-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidem analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 31 se získá N^2 -[5(S)-[[N-(dibenzylkarbamoyl)-3-(benzyloxymethyl)-L-histidyl]amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid ve formě bílého prášku.

Hmotové spektrum: m/e 927 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 34

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 31, se z methylesteru N-[N-(5-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-L-isoleucyl]-L-histidinu a N-(benzyloxykarbonyl)-L-glutaminu získá methylesteru N-[N-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-glutaminy]-amino]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-L-isoleucyl]-L-histidinu.

Hmotové spektrum: m/e 758 ($M+H$)⁺.

Methylester N-[N-(5-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl)-L-isoleucyl]-L-histidinu, který se používá jako výchozí látka, se připravá následujícím způsobem.

(i) Analogickým způsobem jako je popsán ve druhém odstavci příkladu 27, se z 3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl- α (S)-isopropyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny a dihydrochloridu methylesteru N-(L-isoleucyl)-L-histidinu získá methylester N-[N-[3-[3-(benzyloxykarbonyl)-4(S)-isobutyl-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidiny]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucyl]-L-histidinu.

Hmotové spektrum: 670 ($M+H$)⁺.

(ii) 0,5 g shora uvedeného methylesteru ve 100 ml 0,5M roztoku chlorovodíku v methanolu se hydrogenuje přes noc v přítomnosti 100 mg 5% paladia na uhlí. Po odfiltrování katalyzátoru přes Dicalite a po odpaření filtrátu na rotační odparce, se zbytek chromatografuje na 200 g silikagelu za použití směsi dichlormethanu, methanolu a amoniaku v poměru 80:10:1 jako elučního činidla a poté se překrystaluje z methanolu, dichlormethanu a diethyletheru. Získá se methylester N-[N-(5-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl)-L-isoleucyl]-L-histidinu o teplotě tání 137 °C.

P ř í k l a d 35

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 31 se z/methylesteru/N-[N-(5-amino-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl)-L-isoleucyl]-L-histidinu a 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanové kyseliny získá methylesteru N-[N-[5(S)-[6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanamido]-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-7-methyloktanoyl]-L-isoleucyl]-L-histidinu o teplotě tání 182 °C (po překrystalování z methanolu, dichlormethanu a etheru).

P ř í k l a d 36

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 22 se z 0,20 g N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)- β -kyan-L-alanyl]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu získá 0,17 g N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)- β -kyan-L-alanyl]amino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z methanolu a taje při 247 až 248 °C.

Hmotové spektrum: m/e 718 ($M+H$)⁺.

N^2 -[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)- β -kyan-L-alanyl]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Z 0,2 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu se postupem popsaným v příkladu 21(i) získá surový N^2 -[5(S)-amino-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamin. Tento surový produkt se rozpustí ve 4 ml absolutního tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na lázni tvořené směsí ledu a chloridu sodného na teplotu -20 °C a poté se k němu

přidá 0,09 g N-(benzyloxykarbonyl)- β -kyan-L-alaninu, 0,06 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,08 g dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se potom nechá zahřát na teplotu místnosti a poté se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi 20 ml dichlormethanu a 20 ml vody. Dichlormethanový roztok se postupně promyje 10 ml 10% roztoku kyseliny citronové, 10 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml vody a poté se vysuší síranem sodným, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:2 jako elučního činidla. Získá se 0,20 g N²-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)- β -kyan-L-alanyl]amino-4(S)-(terc.-butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 832 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 37

Analogickým postupem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 22 se z 0,16 g N²-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-isoleucyl]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu získá 0,14 g N²-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-isoleucyl]amino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-

hexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z dimethylformamidu a taje při teplotě 279 až 280 °C.

Hmotové spektrum: m/e 735 (M+H)⁺.

N²-5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-isoleucyl]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Z 0,2 g N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu se postupem popsaným v příkladu 21(i) získá surový N²{5(S)-amino-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamid. Tento surový produkt se nechá reagovat s 0,12 g sukcinimidesteru N-(benzyloxykarbonyl)-L-isoleucinu analogickým způsobem jako je popsán ve třetím odstavci příkladu 22, přičemž se získá 0,26 g N²-[5(S)-[[N-benzyloxykarbonyl)-L-isoleucyl]amino]-4(S)-(terc.butyldimethylsilyloxy)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 849 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 38

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1, se z 0,6 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethyl]- N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu získá 0,28 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.-butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při teplotě 166 až 169 °C.

Hmotové spektrum: 730 (M+H)⁺.

N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethyl]- N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 1,0 g 3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 10 ml dimethylformamidu se nechá reagovat se 1,0 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,43 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,60 g dicyklohexylkarbodiimidu postupem popsaným v příkla-

du 1(iv), přičemž se po čištění metodou velmi rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 2:1 jako elučního činidla získá 1,2 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidiny]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu ve formě bílé pěny.

Hmotové spektrum: 770 (M+H)⁺.

N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]-L-isoleucinamid používaný v předchozím odstavci se připravuje následujícím způsobem.

(a) Roztok 4,1 g sukcinimidesteru N-(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinu v 80 ml absolutního tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 3,3 g 1-(2-aminoethyl)-4-(benzyloxykarbonyl)-piperazinu způsobem popsaným v příkladu 9(a), přičemž se získá 4,2 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 83 až 87 °C.

Hmotové spektrum: 477 (M+H)⁺.

(b) Roztok 1,4 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinamidu ve 28 ml 4M roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Získaný roztok se odpaří k suchu a zbytek se rozdělí mezi 100 ml dichlormetha-

nu a 50 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Dichlormethanový roztok se promyje 50 ml vody a potom se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří, přičemž se získá 1,05 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě sirupu.

Hmotové spektrum: 377 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 39

Roztok 0,17 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu ve 2 ml ethanolu se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě místnosti v přítomnosti 10 mg 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru. Po 24 hodinách se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 0,13 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(1-piperaziny)ethyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrytalem z acetonitrilu a taje při 137 až 140 °C.

Hmotové spektrum: 596 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 40

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním od-

stavci příkladu 1 se z 0,12 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(1-imidazolyl)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 75 mg N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(1-imidazolyl)-ethyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při 192 °C.

Hmotové spektrum: 578 (M+H)⁺.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(1-imidazolyl)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,13 g N-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 3 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,07 g N^1 -[2-(1-imidazolyl)ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,04 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,065 g di-cyklohexylkarbodiimidu postupem popsáným v příkladu 1(iv). Po zpracování metodou velmi rychlé chromatografie za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1:19 jako elučního činidla se získá ve formě pěny 0,12 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-

-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-[2-(1-imidazolyl)-ethyl]-L-isoleucinamidu.

N¹-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá v předcházejícím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Roztok 0,34 g sukcinimidesteru N-(benzyloxykarbonyl)-L-isoleucinu ve 3 ml absolutního dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,11 g 1-(2-aminoethyl)imidazolu postupem popsaným v příkladu 9(a). Získá se 0,13 g N²-(benzyloxykarbonyl)-N¹-[2-(1-imidazolyl)ethyl]-L-isoleucinamidu.

(b) Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 9(b) se z 0,13 g N²-(benzyloxykarbonyl)-N¹-[2-(1-imidazolyl)-ethyl]-L-isoleucinamidu získá 71 mg N¹-[2-(1-imidazolyl)-ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě pryžovité látky.

P ř í k l a d 41

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,25 g N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-N¹-[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 0,13 g N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý

produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při 151 až 153 °C.

Hmotové spektrum: 613 (M+H)⁺.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,29 g N-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 3 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,18 g N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,09 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,14 g dicyklohexylkarbodiimidu analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1(iv). Po čištění metodou velmi rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 2:1 jako elučního činidla se získá 0,25 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 653 (M+H)⁺.

N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Roztok 0,5 g sukcinimidesteru N-(benzyloxykarbonyl)-L-isoleucinu v 5 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,21 g 4-(2-aminoethyl)thiomorfolinu postupem popsaným v příkladu 9(a). Získá se 0,36 g N^2 -(benzyloxykarbonyl)- N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 394 $(M+H)^+$.

(b) Směs 0,36 g N^2 -(benzyloxykarbonyl)- N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu a 0,90 ml 32% (hmotnost/hmotnost) roztoku bromovodíku v octové kyselině se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Výsledný roztok se zředí 30 ml bezvodého diethyletheru. Směs se míchá 0,5 hodiny, pevná sraženina se odfiltruje a promyje se čerstvým etherem a poté se rozpustí ve vodě. Získaný roztok se neutralizuje přidáním pevného uhličitanu draselného a potom se třikrát extrahuje 10 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným, poté se zfiltrují a filtrát se odpaří. Získá se 0,18 g N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě gumovité látky.

P ř í k l a d 42

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 80 mg N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-

-L-isoleucinamidu získá 41 mg N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 629 (M+H)⁺.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,14 g N-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 90 mg N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 45 mg 1-hydroxybenzotriazolu a 70 mg dicyklohexylkarbodiimidu postupem popsáným v příkladu 1(iv). Získá se 83 mg N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 669 (M+H)⁺.

N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamid, který se používá v předchozím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Směs 0,5 g N^2 -(terc.butoxykarbonyl)- N^1 -[2-(4-thiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu a 3,2 ml 0,5M roztoku metajodistanu sodného se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje a filtrát se třikrát extrahuje 5 ml chloroformu. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným, poté se zfiltrují a filtráty se odpaří. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3:97 jako elučního činidla. Získá se 0,17 g N^2 -(terc.butoxykarbonyl)- N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 376 ($M+H$)⁺.

(b) Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 38(b) se z 0,2 g N^2 -(terc.butoxykarbonyl)- N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 92 mg N^1 -[2-(1-oxothiomorfolino)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě gumovité látky.

P ř í k l a d 43

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,64 g N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]- N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu získá 0,30 g N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]-

-N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu a taje při teplotě 136 až 140 °C.

Hmotové spektrum: 646 (M+H)⁺.

N¹-[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]-N²-[3-[3-(terc.-butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,49 g N-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-α(S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny v 10 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,35 g N¹-[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,16 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,25 g dicyklohexylkarbodiimidu postupem popsaným v příkladu 1(iv), přičemž se získá po chromatografování metodou velmi rychlé chromatografie za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3:97 jako elučního činidla 0,64 g N¹-[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]-N²-[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]-L-isoleucinamidu ve formě gumovité látky.

N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]-L-isoleucinamid, používaný v předcházejícím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Roztok 0,81 g sukcinimidesteru N-(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinu v 15 ml absolutního tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 0,44 g 2-(benzyloxykarbonyl)ethylaminu analogickým postupem jako je popsán v příkladu 9(a). Po čištění metodou velmi rychlé chromatografie se za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1:49 jako elučního činidla získá 0,53 g N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]- N^2 -(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 393 (M+H)⁺.

(b) Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 38(b) se z 0,53 g N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]- N^2 -(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinamidu získá 0,37 g N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě gumovité látky.

P ř í k l a d 44

Roztok 0,12 g N^1 -[2-(benzyloxykarbonyl)ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu v 10 ml ethylacetátu se hydrogenuje při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti v přítomnosti 20 mg 5% paladia na uhlí jako katalyzá-

toru po dobu 24 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se vždy chlormethanem. Odpařením filtrátu se získá 85 mg N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-karboxyethyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při 164 až 166 °C.

Hmotové spektrum: 556 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 45

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,17 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 73 mg N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu a taje při teplotě 291 až 293 °C.

Hmotové spektrum: 604 (M+H)⁺.

N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamid, která se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,20 g N-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl- α (S)-isopropyl-5(S)-oxazolidinpropionové kyseliny ve 4 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,12 g N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,065 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,10 g dicyklohexylkarbodiimidu způsobem popsáným v příkladu 1(iv), přičemž se po čištění metodou velmi rychlé chromatografie za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3:97 jako elučního činidla získá 0,17 g N^2 -[3-[3-(terc.butoxykarbonyl)-4(S)-(cyklohexylmethyl)-2,2-dimethyl-5(S)-oxazolidinyl]-2(S)-isopropylpropionyl]- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 644 (M+H)⁺.

N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamid, používaný v předcházejícím odstavci, se připravuje následujícím způsobem.

(a) Roztok 1,0 g sukcinimidesteru N-(terc.butoxykarbonyl)-L-isoleucinu ve 20 ml absolutního tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 0,42 g 2-(4-hydroxyfenyl)ethylaminu způsobem popsáným v příkladu 9(a). Tímto způsobem se po čištění metodou velmi rychlé chromatografie za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3:97 jako elučního činidla získá 0,67 g N^2 -(terc.butoxykarbonyl)- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě pěny.

(b) Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 38(b) se z 0,2 g N^2 -(terc.butoxykarbonyl)- N^1 -[2-(4-hydroxy-fenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu získá 0,12 g N^1 -[2-(4-hydroxy-fenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky.

Hmotové spektrum: 251 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 46

Roztok 0,24 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-4-oxohexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu v 5 ml pyridinu se míchá a chladí na ledové lázni a přidá se k němu 50 mg dimethylaminopyridinu a poté 31 mg hydroxylaminhydrochloridu. Teplota směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti a poté se směs míchá po dobu 18 hodin. Poté se pyridin odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se rozdělí mezi 10 ml dichlormethanu a 10 ml vody. Dichlormethanový roztok se promyje postupně 5 ml 5% roztoku kyseliny citronové, 5 ml vody, 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 5 ml vody a potom se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Filtrát se odpaří, přičemž se získá 0,24 g surového N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-4-hydroxyiminohexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě směsi syn- a anti-isomerů. Tyto isomery lze rozdělit metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu

a hexanu v poměru 1:2 jako elučního činidla. Odpařením příslušných frakcí se získá 0,11 g zprvu eluovaného isomeru ve formě pevné pěny.

Hmotové spektrum: 601 (M+H)⁺.

Odpařením později eluovaných frakcí se získá 43 mg druhého isomeru, který se překrystaluje z acetonitrilu.

Hmotové spektrum: 601 (M+H)⁺.

N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-4-oxohexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Směs 0,3 g N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu, 1,71 ml triethylaminu a 1,2 ml dimethylsulfoxidu se míchá pod atmosférou argonu a za chlazení na ledové lázni se k ní přidá roztok 0,81 g komplexu oxidu sírového a pyridinu v 1,6 ml dimethylsulfoxidu (po kapkách). Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a potom se vylije do 6 ml směsi ledu a vody. Získaná směs se extrahuje třikrát 10 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se dvakrát promyjí 10 ml 10% roztoku kyseliny citronové a potom 5 ml vody a 5 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a poté se vysuší síranem sodným. Získaný roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé

chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:3 jako elučního činidla. Získá se 0,26 g N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-4-oxohexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bílé pevné látky. Analyticky čistý produkt se získá překrystalováním z acetonitrilu. Tento produkt taje při 184 až 185 °C. Hmotové spektrum: 586 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 47

Roztok 90 mg N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropyl-4-hydroxyiminohexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve 2 ml 7,5M roztoku methanolického amoniaku se hydrogenuje při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku v přítomnosti katalytického množství Raney-niklu po dobu 5 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 75 mg N^2 -[4(R,S)-amino-5(S)-(terc.butoxyformamid)-6-cyklohexyl-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu. Směs epimerů se rozdělí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1:49 jako elučního činidla. Odpařením příslušných frakcí se získá 35 mg zprvu eluovaného isomeru, který se překrystaluje z acetonitrilu a pak taje při 169 až 170 °C. Hmotové spektrum: 587 (M+H)⁺. Odpařením později eluovaných frakcí se získá 19 mg druhého isomeru ve formě

pevné pěny. Hmotové spektrum 587 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 48

Roztok 0,40 g N²-[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-2-cyklohexylethyl)-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-2(R)-isopropylacetyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu v 8 ml methanolu se nechá reagovat s 12 mg p-toluensulfonové kyseliny. Roztok se míchá 2 dny při teplotě místnosti a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu a získaný roztok se dvakrát promyje 60 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 60 ml roztoku chloridu sodného, potom se vysuší síranem sodným. Roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 2:3 jako elučního činidla. Takto se získá 77 mg N²-[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-3(R),4(R)-dihydroxy-2(R)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu a 0,28 g nazpět získaného výchozího materiálu. Nazpět získaná výchozí látka se znovu rozpustí v 6 ml methanolu a přidá se k ní 8 mg p-toluensulfonové kyseliny způsobem popsaným shora, přičemž se po čištění metodou velmi rychlé chromatografie získá dalších 21 mg produktu. Spojené surové produkty se spojí a překrystalují se z methanolu, přičemž se získají bezbarvé jehlice, které tají při teplotě 208 až 209 °C. Hmotové spektrum: 604 (M+H)⁺.

N^2 -[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-2-cyklohexylethyl)-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-2(R)-isopropylacetyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem.

Roztok 0,40 g 2(R)-[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-3-cyklohexylethyl)-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-3-methylbutanové kyseliny (připravené způsobem popsáným v PCT/US87/00291 (WO 87/05302)) v 5 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 0,23 g N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu v přítomnosti 0,15 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,21 g dicyklohexylkarbodiimidu analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1(iv), přičemž se po čištění metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:4 jako elučního činidla získá 0,41 g N^2 -[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-2-cyklohexylethyl)-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-2(R)-isopropylacetyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu ve formě bezbarvého sklovitého produktu. Hmotové spektrum: 644 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 49

Analogickým způsobem jako je popsán v prvním odstavci z příkladu 48 se z 0,13 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-2-cyklohexylethyl]-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-2(R)-iso-

propylacetyl]-L-isoleucinamidu po chromatografování metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 1:32 jako elučního činidla získá 18 mg N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-3(R),4(R)-dihydroxy-2(R)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 746 (M+H)⁺.

N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-2-cyklohexylethyl]-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-2(R)-isopropylacetyl]-L-isoleucinamid, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

Roztok 0,10 g 2(R)-[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-3-cyklohexylethyl]-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-3-methylbutanové kyseliny ve 2 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 96 mg N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]-L-isoleucinamidu v přítomnosti 40 mg 1-hydroxybenzotriazolu a 55 mg dicyklohexylkarbodiimidu analogickým postupem jako je popsán v příkladu I(iv), přičemž se po chromatografickém čištění metodou velmi rychlé chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1 jako elučního činidla získá 0,13 g N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]-

ethyl]-N²-[5(R)-[1(S)-(terc.butoxyformamido)-2-cyklohexylethyl]-2,2-dimethyl-4(R)-dioxolanyl]-2(R)-isopropylacetyl]-L-isoleucinamidu.

Hmotové spektrum: 786 (M+H)⁺.

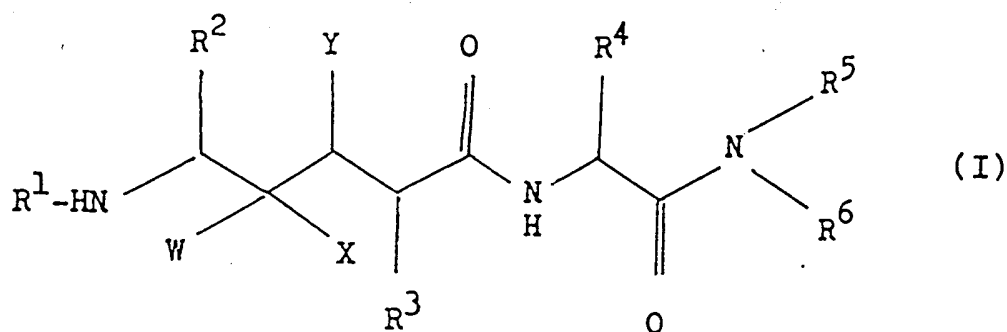
Následující příklad ilustruje výrobu farmaceutického přípravku, který obsahuje jako účinnou složku sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou:

P ř í k l a d A

Vodný roztok účinné složky se sterilisuje filtrací a za zahřívání se smísí se sterilním roztokem želatiny, který obsahuje jako konzervační prostředek fenol. Použije se takové množství, aby 1,00 ml výsledného roztoku obsahoval 3,0 mg účinné složky, 15,0 mg želatiny, 4,7 mg fenolu a do 1,00 ml destilovanou vodu. Směs se plní do ampulí o obsahu 1,0 ml za aseptických podmínek.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby nových derivátů aminokyselin
obecného vzorce I



ve kterém

R¹ znamená alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, aralkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, heterocyklylkarbonylovou skupinu, heterocyklylalkanoylovou skupinu, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanoylovou skupinu nebo acylový zbytek α-aminokyseliny, ve kterém je aminoskupina substituována alkoxykarbonylovou skupinou, aralkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou,

R^2 znamená alkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

R^4 znamená alkylovou skupinu a

jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, aryloxykarbonylalkylovou skupinu, aralkoxykarbonylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, kde

A znamená alkylenovou skupinu a

R^a a R^b znamenají každý alkylovou skupinu nebo

R^a a R^b znamenají společně pentamethylenovou skupinu, ve které může být jedna methylenová skupina nahrazena skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou skupinou, N-aralkoxykarbonylovou skupinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfonylovou skupinou, nebo

R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh,

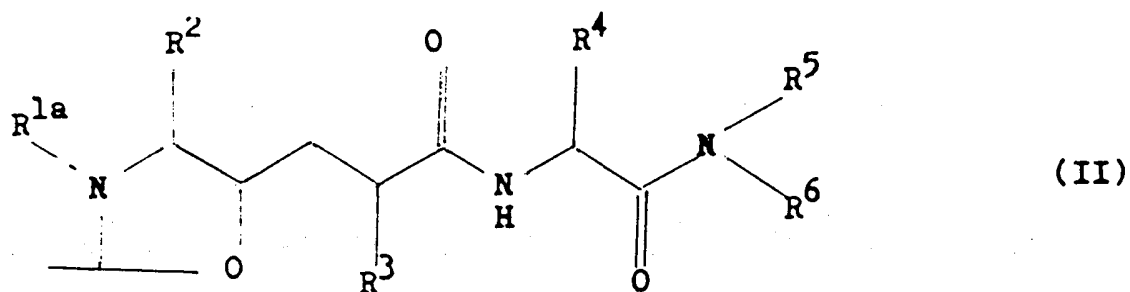
jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená hydroxyskupinu nebo aminoskupinu nebo

W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a

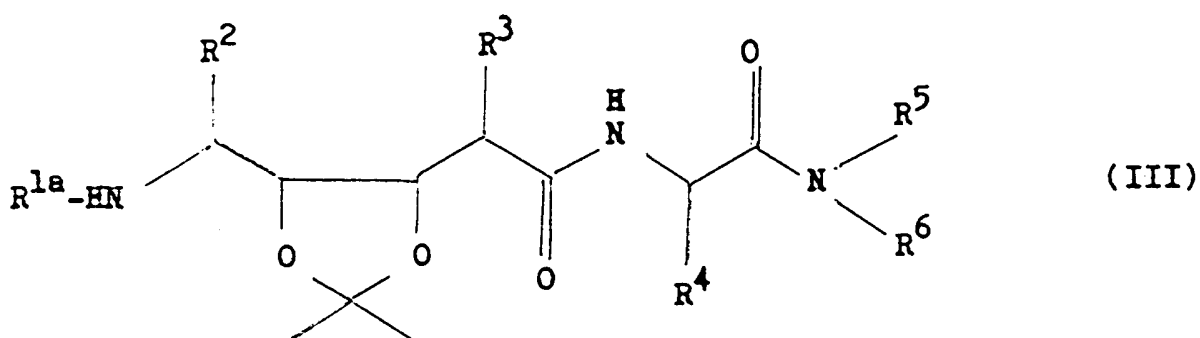
Y znamená atom vodíku nebo v případě, že jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu, může Y znamenat rovněž hydroxyskupinu,

jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se

a) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxykarbonylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



nebo obecného vzorce III



ve kterých

R^{1a} znamená alkoxykarbonylovou skupinu nebo aralkoxykarbonylovou skupinu a

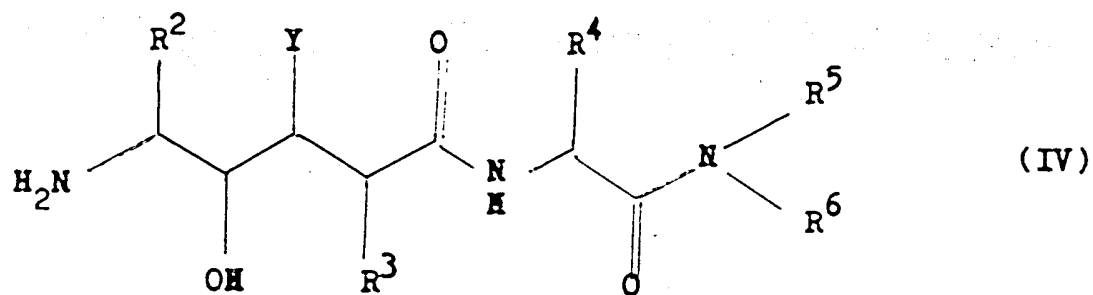
R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedené významy,

s kyselinou,

nebo se

b) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a

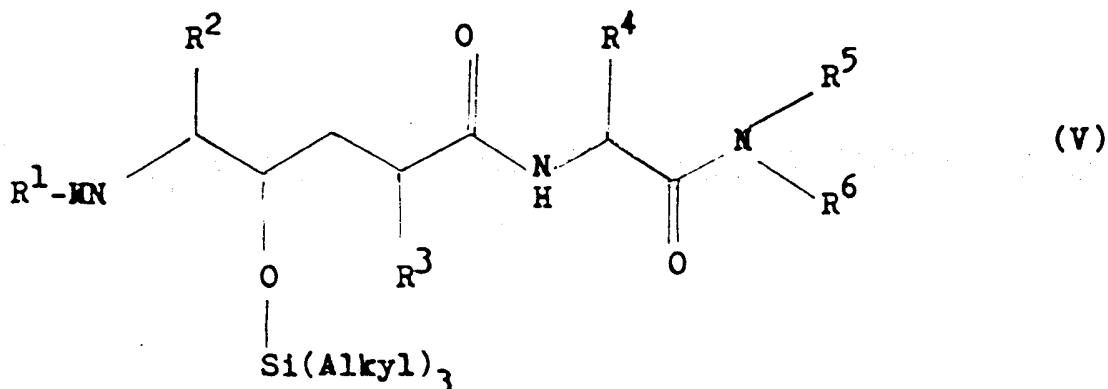
druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a Y mají shora uvedené významy,
s acylačním činidlem vhodným k zavedení skupiny R^1 shora
uvedeného významu,
nebo se

c) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I,
ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku
a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku,
odštěpí trialkylsilylová chránicí skupina ze sloučeniny
obecného vzorce V

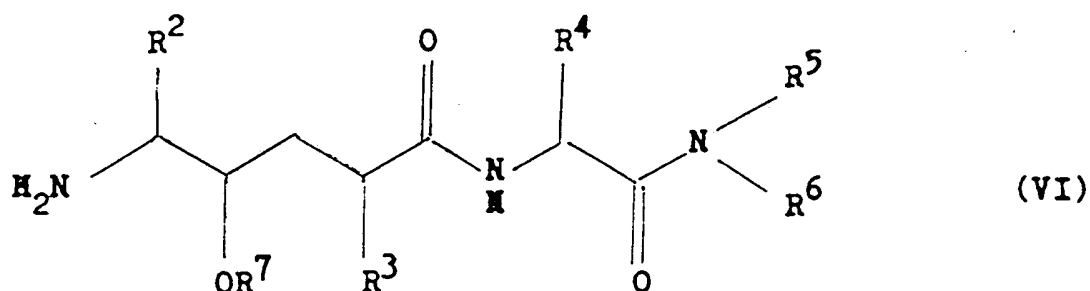


ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam,

nebo se

d) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkanoylovou skupinu, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém

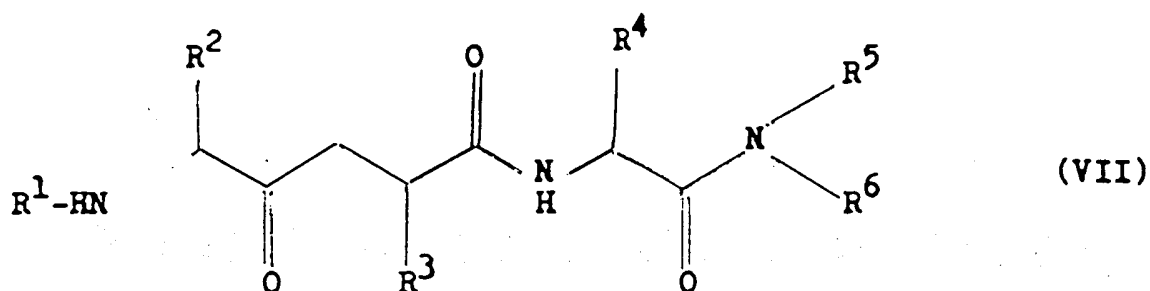
R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, a

R^7 znamená alkanoylovou skupinu,

s bází,

nebo se

e) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a Y znamená atom vodíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VII



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam,

s hydroxylaminem,

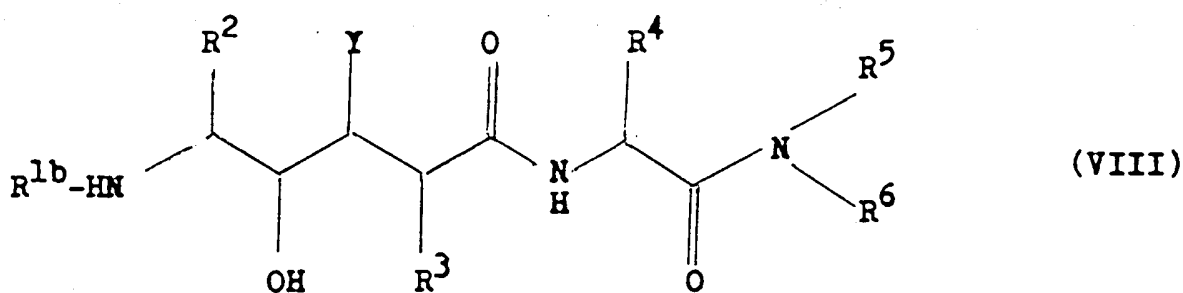
nebo se

f) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená aminoskupinu a Y znamená atom vodíku, redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W a X znamenají společně hydroxyiminoskupinu a Y znamená atom vodíku,

nebo se

g) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená N-(diaralkylkarbamoyl- nebo aralkanoyl)-histidylovou skupinu, jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)-ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu,

indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkoxykarbonylalkylovou skupinu, aryloxykarbonylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém A znamená alkylenovou skupinu a R^a a R^b znamenají každý alkylovou skupinu nebo R^a a R^b znamenají společně penta-methylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina popřípadě nahrazena skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou skupinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfonylovou skupinou nebo R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh, jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, hydrogenolyzuje sloučenina obecného vzorce VIII



ve kterém

R^{1b} znamená 3-(aralkoxymethyl)-N-(diaralkylkarbamoyl- nebo aralkanoyl)histidylovou skupinu a

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a Y mají shora uvedený význam,

nebo se

h) za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, aralkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, heterocyklylkarbonylovou skupinu, heterocyklylalkanoylovou skupinu, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanoylovou skupinu nebo acylovou skupinu odvozenou od α -aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována alkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou a jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená karboxyalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém R^a a R^b znamenají společně pentamethylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina popřípadě nahrazena skupinou NH, hydrogenolyzuje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená aralkoxykarbonylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém R^a a R^b společně znamenají pentamethylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina nahrazena N-aralkoxykarbonylovou skupinou a

i) získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, aralkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, cykloalkylkarbonylovou skupinu, heterocyklylkarbonylovou skupinu, heterocyklylalkanoylovou skupinu, 6-(dibenzylkarbamoyl)-4-oxohexanoylovou skupinu nebo acylový zbytek přírodní α -aminokyseliny, ve které je aminoskupina substituována aralkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkanoylovou skupinou; jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-frnylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém A znamená alkylenovou skupinu a R^a a R^b znamenají jednotlivě alkylovou skupinu nebo R^a a R^b společně znamenají pentamethylenovou skupinu, ve které je jedna methylenová skupina popřípadě nahrazena skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou skupinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfonylovou skupinou; nebo R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, 1,2,3,4-tetrahydroisochino-

linový kruh; jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku; přičemž výraz "aryl" používaný samotný nebo v kombinaci znamená fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo několik substituentů zvolených ze souboru, který je tvořen alkylovou skupinou, alkoxykupinou a atomem halogenu; a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkanoylovou skupinu nebo aroylovou skupinu nebo znamená acylový zbytek α -aminokyseliny, ve kterém je aminoskupina substituována alkoxykarbonylovou skupinou, aralkoxykarbonylovou skupinou, diaralkylkarbamoylovou skupinou, diaralkylalkanoylovou skupinou nebo aralkylovou skupinou a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém R^1 znamená terc.butoxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, terc. butylacetylovou skupinu, 4-methylvalerylovou skupinu, p-toluylovou skupinu, N-benzyloxykarbonylasparaginylovou skupinu nebo N-benzyloxykarbonyl- β -kyanalanylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodech 1 až 3.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená isobutylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 4.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená alkylovou skupinu. a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 5.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I,

ve kterém R^3 znamená methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 5.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená isobutylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 7.

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-alkoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, indanylovou skupinu, heterocyklylalkylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-A-N(R^a)(R^b)$, ve kterém A znamená alkylenovou skupinu a R^a a R^b znamenají každý zvlášť alkylovou skupinu nebo R^a a R^b znamenají společně pentamethylenovou skupinu, ve které je popřípadě jedna methylenová skupina nahrazena

skupinou NH, N-alkylovou skupinou, N-alkanoylovou skupinou, N-aralkoxykarbonylovou skupinou, atomem kyslíku, atomem síry, sulfinylovou skupinou nebo sulfonylovou skupinou nebo R^5 a R^6 znamenají společně 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh, a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 8.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená atom vodíku, isobutylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu, 2-(4-hydroxyfenyl)ethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, 2-indanylovou skupinu, 2-(2-pyridyl)ethylovou skupinu, 2-(dimethylamino)ethylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu nebo 2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethylovou skupinu nebo R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinový kruh a ostatní substituenty mají významy uvedené v bodech 1 až 8.

11. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 10, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, a ostatní substituenty mají významy uvedené v bodech 1 až 10.

12. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 11, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená terc. butoxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, terc.butylacetylovou skupinu, 4-methylvalerylovou skupinu, p-toluoylovou skupinu, N-benzyloxykarbonylasparaginylovou skupinu nebo N-benzyloxykarbonyl- β -kyanalanylovou skupinu, R^2 znamená isobutylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^3 znamená methylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, R^4 znamená isobutylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu a jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená atom vodíku a druhý z těchto substituentů znamená atom vodíku, isobutylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu, 2-(4-hydroxyfenyl)ethylovou skupinu, 1-methoxykarbo-

nyl-2-fenylethylovou skupinu, 1-methoxykarbonyl-2-(imidazol-4-yl)ethylovou skupinu, 2-(imidazol-1-yl)ethylovou skupinu, 2-indanylovou skupinu, 2-(2-pyridyl)ethylovou skupinu, 2-(dimethylamino)ethylovou skupinu, 2-morfolinoethylovou skupinu nebo 2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperazinyl]ethylovou skupinu nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, znamenají 1,2,3,4-tetrahydroischinolinový kruh a jeden ze substituentů W a X znamená atom vodíku a druhý znamená hydroxyskupinu a Y znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

13. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -fenethyl-L-isoleucinamidu.

14. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku methylesteru N-[N-[5(S)-(terc.butoxyforamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)isopropylhexanoyl]-L-isoleucyl]-L-fenylalaninu.

15. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny

obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc. butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -benzyl-L-isoleucinamidu.

16. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc. butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(2-pyridyl)ethyl]-L-isoleucinamidu.

17. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc. butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -(2-indanyl)-L-isoleucinamidu.

18. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc. butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -(2-morfolinoethyl)-L-isoleucinamidu.

19. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc. butoxyformamido)-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-fenylhe-

xanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

20. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N²-[5(S)-benzyl-oxyformamido-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

21. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N²-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-L-asparaginyllamino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

22. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N²-[5(S)-(terc.butylacetamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

23. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N²-[5(S)-[[N-(benzyloxykarbonyl)-β-kyan-L-alanyllamino]-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-N¹-fenethyl-L-isoleucinamidu.

24. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^1 -[2-[4-(benzyl-oxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu.

25. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-4(S)-hydroxy-2(S)-isopropylhexanoyl]- N^1 -[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-L-isoleucinamidu.

26. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II až VIII za vzniku N^1 -[2-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-piperaziny]ethyl]- N^2 -[5(S)-(terc.butoxyformamido)-6-cyklohexyl-3(R),4(R)-dihydroxy-2(R)-isopropylhexanoyl]-L-isoleucinamidu.

27. Použití sloučeniny vzorce I uvedeného v bodě 1 nebo její farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinou pro výrobu léčiva k léčení nebo k profylaxi virových infekcí.

Z a s t u p u j e :