

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

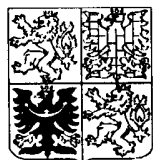
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2823-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 03. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.03.95, 07.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/402419, 95/474117**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/02683**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/28465**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 K 5/078
A 61 K 38/55

(71) Přihlášovatel:

G. D. SEARLE & CO., Chicago, IL, US;

(72) Původce:

Getman Daniel P., Chesterfield, MO, US;

Decrescenzo Gary A., St. Peter, MO, US;

Freskos John N., Clayton, MO, US;

Vazouez Michael L., Gurnee, IL, US;

Sikorski James A., Des Peres, MO, US;

Devadas Balekudru, Chesterfield, MO, US;

Nagarajan Srinivasan, Chesterfield, MO, US;

Brown David I., Chesterfield, MO, US;

McDonald Joseph J., Ballwin, MO, US;

(74) Zástupce:

Kanla František Ing., Mendlovo nám. 1a,
Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Heterocyklokarbonyl-aminokyselina-
hydroxyethylaminosulfonamidové inhibi-
tory retrovirové proteázy**

(57) Anotace:

Některé heterocyklokarbonyl-aminokyselina-
hydroxyethylaminosulfonamidové sloučeniny
jsou účinné inhibitory retrovirové proteázy a
zejména inhibitory HIV proteázy. Vynález se
týká sloučenin takových inhibitorů retroviro-
vé proteázy a podrobněji se týká vybraných no-
vých sloučenin, směsí a způsobu pro inhibici
retrovirových proteáz, například proteáza viru
lidské imunodeficiency (HIV), profylakticky za-
braňujícím retrovirové infekci nebo šíření
retroviru a pro léčení retrovirové infekce.

CZ 2823-97 A3

Heterocyklokarbonyl-aminokyselina- hydroxyethylaminosulfonamidové inhibitory retrovirové proteázy

Tato přihláška je pokračující částí, společně vlastněné a spolu podané US patentové přihlášky pořadové číslo 08/402,419, podané 10. března 1995, která je sem úplně zahrnuta odkazem.

Oblast techniky

Vynález se týká inhibitorů retrovirové proteázy a podrobněji se týká nových sloučenin, směsí a postupů pro inhibici retrovirové proteázy. Tento vynález se zvláště týká heterocyklokarbonyl-aminokyselina- hydroxyethylaminosulfonamidových inhibitorních sloučenin, směsí a způsobu inhibice retrovirové proteázy, profylakticky zabráňujícím retrovirové infekci nebo šíření retroviru a pro léčení retrovirové infekce, například HIV infekce. Předmět tohoto vynálezu se též týká způsobů výroby takových sloučenin jakož i meziproduktů užitečných v těchto způsobech.

Dosavadní stav techniky

Během replikačního cyklu retrovirů gag a gag-pol genové produkty se přeloží jako proteiny. Tyto proteiny se posléze zpracují virově kódovanou proteázou (nebo proteínázou) na virové enzymy a strukturní proteiny jádra viru. Nejčastěji gag prekursorní proteiny se zpracují na proteiny jádra a pol prekursorní proteiny se zpracují na virové enzymy, například na reversní transkriptázu a retrovirovou proteázu. Ukázalo se, že správné zpracování prekursorních proteinů retrovirovou proteázou je nutné pro uspořádání infekčních vironů. Například se ukázalo, že mutace přesunů rámce v oblasti pol genu proteázy HIV brání zpracování gag prekursorního proteinu. Rovněž se ukázalo pomocí na místo řízené mutageneze zbytku aspartové kyseliny v aktivním místě HIV proteázy, že je blokováno zpracování gag prekursorního proteinu. Byly tedy podniknuty pokusy inhibovat replikaci virů inhibicí retrovirové proteázy.

Inhibice retrovirové proteázy typicky vyžaduje kopírování přechodového stavu, čímž se retrovirová proteáza vystaví kopírující sloučenině, která se váže (zpravidla reversibilním způsobem) na enzym v soutěži s gag a gag-pol proteiny, čímž se inhibuje specifické zpracování strukturních proteinů a uvolnění samotné retrovirové proteázy. Tímto způsobem se mohou efektivně inhibovat replikace retrovirových proteáz.

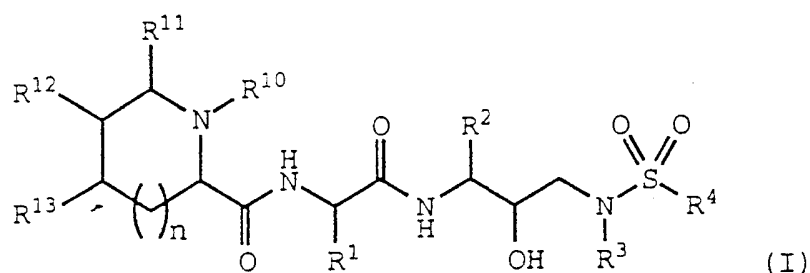
Navrhovala se řada skupin sloučenin, zejména pro inhibici proteáz, jako pro inhibici HIV proteázy. Tyto sloučeniny zahrnují isostery hydroxyethylaminu a redukované amidové isostery. Viz například EP 0346847, EP 0342541, Roberts aj.: Racionální návrh inhibitorů proteinázy na bázi peptidů, Science, 248, 358 (1990) a Erickson aj.: Aktivita vzoru a 2.8 Å krystalová struktura C₂ symetrického inhibitoru HIV-1 proteázy, Science, 249, 527 (1990). US 5,157,041, WO 94/04491, WO 94/04492, WO 94/04493, WO 94/05639, WO 92/08701 a US patentová přihláška pořadové číslo 08/294,4688, podaná 23. srpna 1994, (které jsou sem všechny úplně zahrnuty odkazem) například popisují inhibitory retrovirové proteázy obsahující hydroxyethylaminové, hydroxyethylmočovinné nebo hydroxyethylsulfonamidové isostery.

Jako inhibitory renin proteolytických enzymů je známa více tříd sloučenin. Viz například US patent 4,599,198, UK 2,184,730, GB 2,209,752, EP 0 264 795, GB 2,200,115 a US SIR H725. Z nich GB 2,200,115, US SIR H725 a US patent 4,599,198 popisují močovinné inhibitory reninu obsahující hydroxyethylamin. EP 468641 popisuje inhibitory reninu a mezprodukty pro přípravu inhibitorů, které zahrnují sulfonamidové sloučeniny obsahující hydroxyethylamin, například 3- (t-butoxykarbonyl)amino-cyklohexyl-1-(fenylsulfonyl)amino-2(5)-butanol. GB 2, 200,115 také popisuje sulfamoylové inhibitory reninu obsahující hydroxyethylamin a EP 0 264 795 popisuje jisté sulfonamidové inhibitory reninu obsahující hydroxyethylamin. Avšak je známo, že ačkoliv renin a HIV proteázy jsou obě klasifikovány jako aspartylové proteázy, o sloučeninách, které jsou účinné jako renin inhibitory, nelze zpravidla předvídat, že budou též účinné inhibitory HIV proteázy.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká vybraných inhibitorů retrovirové proteázy, analogů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, esterů a proteinových léků. Sloučeniny tohoto vynálezu jsou charakterizovány jako heterocyklokarbonyl-aminokyselina- hydroxyethylaminosulfonamidové inhibitorní sloučeniny. Sloučeniny tohoto vynálezu výhodně inhibují retrovirové proteázy, například proteáza viru lidské imunodeficiency (HIV). Tedy tento vynález také zahrnuje farmaceutické směsi, způsoby pro inhibici retrovirových proteáz a způsoby léčení retrovirové infekce, například HIV infekce. Předmět tohoto vynálezu se též týká způsobů výroby takových sloučenin jakož i mezproduktů užitečných v těchto způsobech.

V souladu s tímto vynálezem je zabezpečena sloučenina inhibující retrovirovou proteázu vzorce



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či ester, kde n představuje 0 nebo 1,

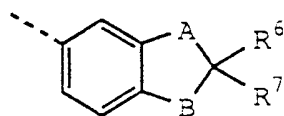
R¹ představuje alkylové, alkenylové, alkynylové, hydroxyalkylové, alkoxyalkylové, kyanoalkylové, imidazolymethylové, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -C(CH₃)₂SCH₃, -C(CH₃)₂S(O)CH₃ nebo -C(CH₃)₂S(O)₂CH₃ skupiny, s výhodou R¹ představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, alkenyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, alkynyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, hydroxyalkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxyalkyl s 1 až 3 alkoxylovými a 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, kyanoalkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, imidazolymethyl, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂-CONH₂, -CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -C(CH₃)₂SCH₃, -C(CH₃)₂S(O)CH₃ nebo -C(CH₃)₂S(O)₂CH₃, výhodněji R¹ představuje alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenyl s 2 až 3 uhlíkovými atomy, alkynyl s 3 až 4 uhlíkovými atomy, kyanomethyl, imidazolymethyl, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂-CONH₂, -CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂SCH₃, -CH₂S(O)CH₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -C(CH₃)₂SCH₃, -C(CH₃)₂S(O)CH₃ nebo -C(CH₃)₂S(O)₂CH₃ a nejlépe R¹ představuje sek.butyl, terc.butyl, isopropyl, 3-propynyl nebo -C(CH₃)₂S(O)₂CH₃,

R² představuje alkylové, aralkylové, alkylthioalkylové, arylthioalkylové nebo cykloalkylalkylové skupiny, výhodně R² představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, aralkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, arylthioalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, alkylthioalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy a 3 až 6 uhlíkovými atomy kruhu, výhodněji R² představuje alkyl s 3 až 5 uhlíkovými atomy, arylmethyl, alkylthioalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, arylthiomethyl nebo cykloalkylmethyl s 3 až 6 uhlíkovými atomy kruhu a rov-

něž výhodněji R^2 představuje isobutyl, n-butyl, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, benzyl, fenylthiomethyl, 2-naftylthiomethyl, 4-methoxyfenylmethyl, 4-hydroxyfenylmethyl, 4-fluorfenylmethyl nebo cyklohexylmethyl a rovněž výhodněji R^2 představuje benzyl, 4-fluorfenylmethyl nebo cyklohexylmethyl a nejlépe R^2 představuje benzyl,

R^3 představuje alkylové, cykloalkylové nebo cykloalkylalkylové skupiny, s výhodou R^3 představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, cykloalkyl s 5 až 8 členy kruhu nebo cykloalkylmethyl s 3 až 6 členy kruhu, výhodněji R^3 představuje propyl, isoamyl, isobutyl, butyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl, výhodněji R^3 představuje isobutyl nebo cyklopentylmethyl,

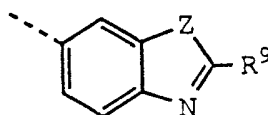
R^4 představuje arylové, heteroarylové nebo heterocyklové skupiny, s výhodou R^4 představuje aryl, benzo spojený s 5 až 6 členy kruhu heteroaryl nebo benzo spojený s 5 až 6 členy kruhu heterocyklu, nebo skupinu vzorce



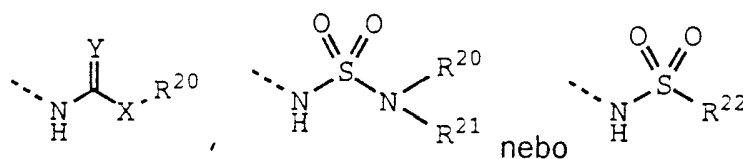
kde každé A a B nezávisle představuje O, S, SO nebo SO_2 , s výhodou každé A a B představuje O,

R^6 představuje deuterium, alkylovou skupinu nebo halogen, s výhodou R^6 představuje deuterium, alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, fluor nebo chlor, výhodněji R^6 představuje deuterium, methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo fluor,

R^7 představuje vodík, deuterium, alkylovou skupinu nebo halogen, s výhodou R^7 představuje deuterium, alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, fluor nebo chlor, výhodněji R^7 představuje vodík, deuterium, methyl, nebo fluor, nebo obě R^6 a R^7 nezávisle představují fluor nebo chlor a výhodněji obě R^6 a R^7 představují fluor, nebo R^4 představuje skupinu vzorce



kde Z představuje O, S nebo NH a R⁹ představuje skupinu vzorce



kde Y představuje O, S nebo NH, X představuje vazbu, O nebo NR²¹,

R²⁰ představuje vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocykloalkyl, aminoalkyl, N- monosubstituované či N,N-disubstituované aminoalkyly, jejichž substituenty jsou alkylové, aralkylové, karboxyalkylové, alkoxykarbonylalkylové, kyanoalkylové nebo hydroxyalkylové skupiny, s výhodou R²⁰ představuje vodík, alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, alkenyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, alkynyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, aralkyl s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, heteroaralkyl s 5 až 6 členy kruhu a s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, heterocykloalkyl s 5 až 6 členy kruhu s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, aminoalkyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, N-monosubstituované či N,N- disubstituované aminoalkyly s 2 až 5 uhlíkovými atomy, jejichž substituenty jsou alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, aralkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, karboxyalkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylalkyl s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, kyanoalkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy nebo hydroxyalkyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, výhodněji R²⁰ představuje vodík, alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, fenylalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, heterocykloalkyl s 5 až 6 členy kruhu s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy nebo N- monosubstituované či N,N-disubstituované aminoalkyly s 2 až 3 uhlíkovými atomy, jejichž substituenty jsou alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy a nejlépe R²⁰ představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, isopropyl isobutyl, benzyl, 2-(1- pyrrolidiny) ethyl, 2-(1-piperidiny)ethyl, 2-(1- piperaziny)- ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 2-(1- morfoliny) ethyl, 2-(1-thiamorfoliny)ethyl nebo N,N- dimethylamino) ethyl,

R²¹ představuje vodík nebo alkylové skupiny, s výhodou R²¹ představuje vodík nebo alkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy, výhodněji R²¹ představuje vodík nebo methyl a nejlépe R²¹ představuje vodík, nebo skupina -NR²⁰R²¹ představuje heterocyklickou skupinu, s výhodou skupina -NR²⁰R²¹ představuje heterocyklickou skupinu s 5 až 6 členy kruhu a výhodněji skupina -NR²⁰R²¹ představuje pyrrolidiny, piperidi-

nyl, piperaziny, 4- methylpiperaziny, 4-benzylpiperaziny, morfoliny nebo thiamorfoliny, a

R^{22} představuje alkylovou nebo $R^{20}R^{21}N$ -alkylovou skupinu, s výhodou R^{22} představuje alkylovou nebo $R^{20}R^{21}N$ - alkylovou skupinu kde alkyl má 1 až 3 uhlíkové atomy a výhodněji R^{22} představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a s výhodou R^4 představuje fenyl, 2-naftyl, 4- methoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3- aminofenyl, 4-aminofenyl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 2-aminobenzothiazol-5-yl, 2-(methoxykarbonylamino) benzothiazol- 5-yl, 2-aminobenzothiazol-6-yl, 2-(methoxykarbonylamino)benzothiazol-6-yl, 5-benzoazolyl, 6-benzoazolyl, 7- benzopyranyl, 3,4-dihydrobenzopyran-7-yl, 2,3- dihydrobenzofuran- 5-yl, benzofuran-5-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2- methyl- 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol- 5-yl, 2,2-dideutero-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-difluor-1,3- benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 5-benzimidazolyl, 2-(methoxykarbonylamino)benzothiazol-5-yl, 6-chinoliny, 7- chinoliny, 6-isochinoliny nebo 7-isochinoliny, výhodněji R^4 představuje fenyl, 2-naftyl, 4-methoxyfenyl, 4- hydroxyfenyl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 2,3- dihydrobenzofuran- 5-yl, benzofuran- 5-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2- dimethyl-1,3- benzodioxol- 5-yl, 2,2-dideutero-1,3- benzodioxol- 5-yl, 2,2-difluor- 1,3-benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 2- (methoxykarbonylamino) benzothiazol-6-yl nebo 2- (methoxykarbonylamino) benzothiazol- 5-yl a nejlépe R^4 představuje fenyl, 4-methoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol- 6-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, benzofuran- 5-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2- dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-dideutero-1,3- benzodioxol- 5-yl, 2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 2-methoxykarbonylamino) benzothiazol-6-yl nebo 2-(methoxykarbonylamino) benzothiazol-5-yl,

R^{10} představuje vodík, alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, benzyl, fenylmethoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl nebo 4- methoxyfenylmethoxykarbonyl, s výhodou R^{10} představuje vodík, methyl nebo benzyl a výhodněji R^{10} představuje vodík,

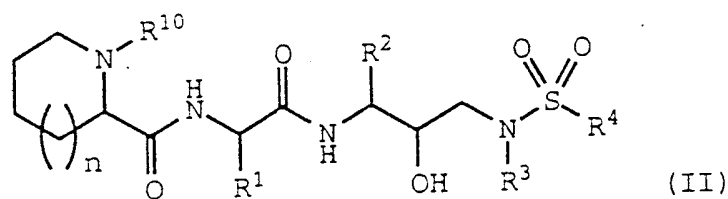
R^{11} představuje vodík, hydroxyalkylové nebo alkoxyalkylové skupiny, kde alkyl má 1 až 3 uhlíkové atomy, a s výhodou R^{11} představuje vodík,

každé R^{12} a R^{13} nezávisle představuje vodík, hydroxy, alkoxy, 2-hydroxyalkoxy, hydroxyalkylové nebo alkoxyalkylové skupiny, s výhodou každé R^{12} a R^{13} nezávisle

představuje vodík, hydroxy, alkoxy, 2-hydroxyalkoxy, hydroxyalkylové nebo alkoxyalkylové skupiny, kde alkyl má 1 až 3 uhlíkové atomy, a výhodněji každé R^{12} a R^{13} nezávisle představuje vodík, hydroxy, methoxy a ethoxy nebo R^{11} a R^{12} nebo R^{12} a R^{13} spolu s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, představují skupinu benzo, která je případně substituovaná alespoň jednou hydroxy nebo alkoxy skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy, s výhodou R^{11} a R^{12} spolu s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, představují skupinu benzo, která je případně substituovaná alespoň jednou hydroxy nebo methoxy skupinou.

Absolutní stereochemie uhlíkového atomu skupiny $-\text{CH}(\text{OH})-$ je s výhodou (R). Absolutní stereochemie uhlíkového atomu skupiny $-\text{CH}(\text{R}^1)-$ je s výhodou (S). Absolutní stereochemie uhlíkového atomu skupiny $-\text{CH}(\text{R}^2)-$ je s výhodou (S).

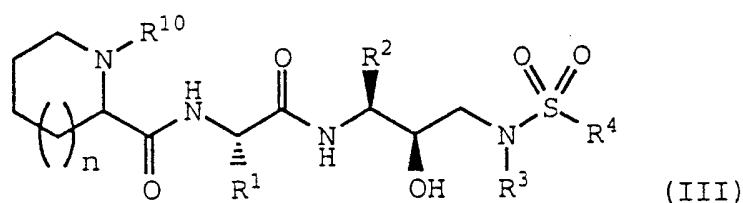
Třída sloučenin zvláštního zájmu v rámci vzorce I jsou sloučeniny zahrnuté vzorcem



nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či

ester kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , a R^{10} byly definovány shora.

Třída sloučenin dalšího zájmu v rámci vzorce II jsou sloučeniny zahrnuté vzorcem



nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či

ester, kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , a R^{10} byly definovány shora.

Výhodnější skupinu sloučenin v rámci vzorce III tvoří sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či ester kde n je 0, R^1 představuje sek. butyl, terc.butyl, isopropyl, 3-propynyl nebo $-C(CH_3)_2-S(O)_2CH_3$,

R^2 představuje benzyl,

R^3 představuje propyl, isoamyl, isobutyl, butyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklopentylmethyl nebo cyklohexylmethyl,

R^4 jak bylo definováno shora a

R^{10} představuje vodík, methyl nebo benzyl.

Zajímavé sloučeniny zahrnují následující:

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(4-methoxyfenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino)-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(4-methoxy fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino)-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(4-methoxy fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino)-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(4-methoxyfenyl sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzo furan-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydro benzofuran-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzo furan-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzo furan-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid.

Tak jak je zde používán, termín "alkyl", sám nebo v kombinaci, znamená lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu mající s výhodou od 1 do 8 uhlíkových atomů, výhodněji od 1 do 5 uhlíkových atomů, nejvýhodněji od 1 do 3 uhlíkových atomů. Příklady takových skupin zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc. butyl, pentyl, isoamyl, hexyl, oktyl a podobně. Termín "alkenyl", sám nebo v kombinaci, znamená lineární nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu mající jednu či více dvojných vazeb a obsahující s výhodou od 2 do 10 uhlíkových atomů, výhodněji od 2 do 8 uhlíkových atomů, nejvýhodněji od 2 do 5 uhlíkových atomů. Příklady vhodných alkenylových skupin zahrnují ethenyl, propenyl, 2-methylpropenyl, 1,4-butadienyl a podobně. Termín "alkynyl", sám nebo v kombinaci, znamená lineární nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu mající jednu či více trojných vazeb a obsahující s výhodou od 2 do 10 uhlíkových atomů, výhodněji od 2 do 5 uhlíkových atomů. Příklady vhodných alkynylových skupin zahrnují ethynyl, propynyl (propargyl), butynyl a podobně. Termín "alkoxy", sám nebo v kombinaci, znamená alkylovou etherickou skupinu, kde termín alkyl byl definován shora. Příklady vhodných alkylových etherických skupin zahrnují methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sek.butoxy, terc.butoxy a podobně. Termín "cykloalkyl", sám nebo v kombinaci, znamená nasycený nebo částečně nasycenou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou alkylovou skupinu, kde každá cyklická skupina má s výhodou od 3 do 8 uhlíkových atomů jako členy kruhu, výhodněji od 3 do 7 uhlíkových atomů jako členy kruhu, nejvýhodněji od 5 do 6 uhlíkových atomů jako členy kruhu a kterou může případně být spojená benzo soustava, která je případně substituovaná, jak je zde definováno s ohledem na definici arylu. Příklady takových cykloalkylových skupin zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, oktahydronaftyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, adamantyl a podobně. "Bicyklický" a "tricyklický", jak jsou zde používány, mají zahrnovat jak spojené cyklo soustavy, například naftyl a beta-karbolinyl, a substituované cyklo soustavy, například bifenyl, fenylpyridyl, naftyl a difenylpiperazinyl. Termín "cykloalkylalkyl" znamená alkylovou skupinu, jak byla definován shora, která je substituována cykloalkylovým radikálem, jak byl definován shora. Příklady takových cykloalkylalkylových skupin zahrnují

cyklopropylmethyl, cyklobutylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 1- cyklopentylethyl, 1-cyklohexylethyl, 2-cyklopentylethyl, 2- cyklohexylethyl, cyklobutylpropyl, cyklopentylpropyl, cyklohexylbutyl a podobně. Termín "benzo", sám nebo v kombinaci, znamená dvojmocnou skupinu $C_6H_4=$ odvozenou od benzenu. Termín "aryl", sám nebo v kombinaci, znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo více substituenty vybraných z alkylů, alkoxyků, halogenů, hydroxyku, amino, nitro, kyano, haloalkylů, karboxy, alkoxykarbonylů, cykloalkylů, heterocyklů, alkanoylamino, amido, amidino, alkoxykarbonylamino, N-alkylamidino, alkylamino, dialky-lamino, N-alkylamido, N,N-dialky-lamidino, aralkoxykarbonylamino, alkylthio, alkylsulfi-nyl, alkylsulfonyl a podobně. Příklady arylových skupin jsou fenyl, p-tolyl, 4- methoxyfenyl, 4-(terc.butoxy)fenyl, 3-methyl-4- methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 3-nitrofenyl, 3- aminofenyl, 3- acetamidofenyl, 4-acetamidofenyl, 2-methyl-3- acetamido-fenyl, 4- CH_3 -fenyl, 2-methyl-3-aminofenyl, 3-methyl-4- aminofenyl, 2-amino-3-methylfenyl, 2,4-dimethyl-3-aminofenyl, 4- hydroxyfenyl, 3-methyl-4-hydroxyfenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 3-amino-1-naftyl, 2-methyl-3-amino-1-naftyl, 6-amino-2- naftyl, 4,6-dimethoxy-2-naftyl, piperazinyfenyl a podobně. Termíny "aralkyl" a "aralkoxy", samotné nebo v kombinaci, znamenají alkylové nebo alkoxylové skupiny, jak byly definovány shora, ve kterých je alespoň jeden vodíkový atom nahrazen arylovou skupinou, jak byla definována shora, takovou například benzyl, benzyloxy, 2-fenylethyl, dibenzylmethyl, hydroxyfenylmethyl, methylfenylmethyl, difenylmethyl difenylmethoxy, 4-methoxyfenylmethoxy a podobně. Termín "aralkoxykarbonyl", sám nebo v kombinaci, znamená skupinu vzorce aralkyl-C(O)-O-, ve kterém výraz "aralkyl" má shora uvedený význam. Příklady aralkoxykarbonylových skupin jsou benzyloxykarbonyl a 4-methoxyfenylmethoxykarbonyl. Termín "aryloxy" znamená skupinu vzorce aryl-O-, ve kterém výraz "aryl" má shora uvedený význam. Termín "alkanoyl", sám nebo v kombinaci, znamená acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny, jejichž příklady zahrnují acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, 4-methylvaleryl a podobně. Výraz "cykloalkylkarbonyl" znamená acylovou skupinu vzorce cykloalkyl- C(O)-, ve kterém výraz "cykloalkyl" má shora uvedený význam, například cyklopropylkarbonyl, cyklohexylkarbonyl, adamantylkarbonyl, 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoyl, 2-acetamido- 1,2,- 3,4-tetrahydro-2-naftoyl, 1-hydroxy-1,2,3,4- tetrahydro-6- naftoyl a podobně. Termín "aralkanoyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od alkankarboxylové kyseliny substituované arylem, například fenylacetyl, 3-fenylpropionyl (hydrocinnamoyl), 4-

fenylbutyryl, (2-naftyl)acetyl, 4-chlorhydrocinnamoyl, 4-aminohydrocinnamoyl, 4-methoxyhydrocinnamoyl a podobně. Termín "aroyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od arylkarboxylové kyseliny, kde aryl" má shora daný význam. Příklady takových aroylových skupin zahrnují substituované a nesubstituované benzoyly nebo naftoyly, například benzoyl, 4-chlorbenzoyl, 4-karboxybenzoyl, 4-(benzyloxykarbonyl) benzoyl, 1-naftoyl, 2-naftoyl, 6-karboxy-2-naftoyl, 6-(benzyloxykarbonyl)-2-naftoyl, 3-benzyloxy-2-naftoyl, 3-hydroxy-2-naftoyl, 3-(benzyloxyformamid)-2-naftoyl a podobně. Výraz "heterocyklo", samotný nebo v kombinaci, znamená nasycenou či částečně nenasyce- nou monocyklickou, bicyklickou nebo tricyklickou heterocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden, výhodně 1 až 4 a výhodněji 1 až 2 atomy dusíku, kyslíku či síry jako části kruhu a mající výhodně 3 až 8 členů kruhu v každém kruhu, výhodněji 3 až 7 členů kruhu v každém kruhu a nejvýhodněji 5 až 6 členů kruhu v každém kruhu. "Heterocyklo" má zahrnovat sulfony, sulfoxidy, N-oxidy terciárních dusíkových členů kruhu a karboxylové spojené a benzo spojené cyklo soustavy. Takové heterocyklické skupiny mohou být případně substituovány na alespoň jednom, výhodně na 1 až 4 a výhodněji na 1 až 2 atomech uhlíku halogenem, alkylem, alkoxyem, oxo skupinou, arylem, aralkylem, heteroarylem, heteroaralkylem, amidinem, N-alkylamidinem, alkoxykarbonylaminem, alkylsulfonylaminem a podobně, a nebo na sekundárním dusíkovém atomu (to je -NH-) hydroxyem, alkylem, aralkoxykarbonylem, alkanoyem, heteroaralkylem, fenylem či fenylalkylem, a nebo na terciárním dusíkovém atomu (to je =N-) oxido skupinou. "Heterocykloaralkyl" znamená alkylovou skupinu, jak byla definována shora, ve které alespoň jeden vodíkový atom je nahrazen heterocyklo skupinou, jak byla definována shora, například pyrrolidinylmethyl, tetrahydrothienylmethyl, pyridylmethyl a podobně. Výraz "heteroaryl", samotný nebo v kombinaci, znamená aromatickou heterocyklickou skupinu, jak byla definována shora při definici arylů heterocyklů. Příklady takových heterocyklických a heteroarylových skupin jsou pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, thiamorfolinyl, pyrrollyl, imidazolyl (například imidazol-4-yl, 1-benzyloxykarbonylimidazol-4-yl, atd.), pyrazolyl, pyridyl (například 2-(4-benzyl)piperazin-1-yl-1-pyridinyl, atd.), pyrazinyl, pyrimidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, tetrahydrothienyl a jeho sulfoxidové a sulfonové deriváty, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolyl (například 2-indolyl, atd.), chinoliny (například 2-chinoliny, 3-chinoliny, 1-oxido-2-chinoliny, atd.), isochinoliny (například 1-isochinoliny, 3-isochinoliny, atd.), tetrahydrochinoliny (např. 1,2,3,4-tetrahydro-2-chinoliny, atd.), 1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny (například 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-isochinoliny, atd.), chinoxaliny, beta-

karbolinyl, 2-benzofurankarbonyl, 1-, 2-, 4- či 5-benzimidazolyl, methylenedioxyfen- 4-yl, methylenedioxyfen-5-yl, ethylenedioxyfenyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, benzofuryl, 2,3- dihydrobenzofuryl, benzoxazolyl, thiofenyl a podobně. Výraz "cykloalkylalkoxykarbonyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od cykloalkylalkoxykarbonylové kyseliny vzorce cykloalkylalkyl- O-COOH, kde cykloalkylalkyl má shora uvedený význam. Termín "aryloxyalkanoyl" znamená acylovou skupinu vzorce aryl- O-alkanoyl, kde aryl i alkanoyl mají shora daný význam. Výraz "heterocyklyloxykarbonyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od heterocykloalkyl- O-COOH, kde heterocykloalkyl byl definován shora. Výraz "heterocyklylalkanoyl" je acylová skupina odvozená od heterocykloalkylkarbonylové kyseliny, kde heterocyklo má shora daný význam. Výraz "heteroaryloxykarbonyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od karbonylové kyseliny představované heteroaryl-O-COOH, kde heteroaryl má shora uvedený význam. Termín "aminokarbonyl", samotný nebo v kombinaci, znamená karbonylovou (karbamoylovou) skupinu substituovanou aminem, kde aminová skupina může být primární, sekundární nebo terciární aminová skupina obsahující substituenty vybrané z alkylových, arylových, aralkylových, cykloalkylových a cykloalkylalkylových skupin a podobně. Termín "aminoalkanoyl" znamená acylovou skupinu odvozenou od alkylkarboxylové kyseliny, kde aminová skupina může být primární, sekundární nebo terciární aminová skupina obsahující substituenty vybrané z alkylových, arylových, aralkylových, cykloalkylových a cykloalkylalkylových skupin a podobně. Výraz "halogen" znamená fluor, chlor, brom či jod. Výraz "haloalkyl" znamená alkylovou skupinu mající význam definovaný shora, kde jeden či více vodíkových atomů je nahrazeno halogenem. Příklady takových "haloalkylových" skupin zahrnují chlormethyl, 1-bromethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1,1,1-trifluorethyl a podobně. Výraz "opouštějící skupina" (L nebo W) se zpravidla týká skupin, které se snadno nahradí nukleofilem, například aminový, thiolový či alkoholický nukleofil. Takové opouštějící skupiny jsou dobře známy. Příklady takových opouštějících skupin zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, N-hydroxysukcinimid, N- hydroxybenzotriazol, halogenidy, trifláty, tosyláty, a podobně. Výhodné opouštějící skupiny jsou ukázány tam, kde je to vhodné.

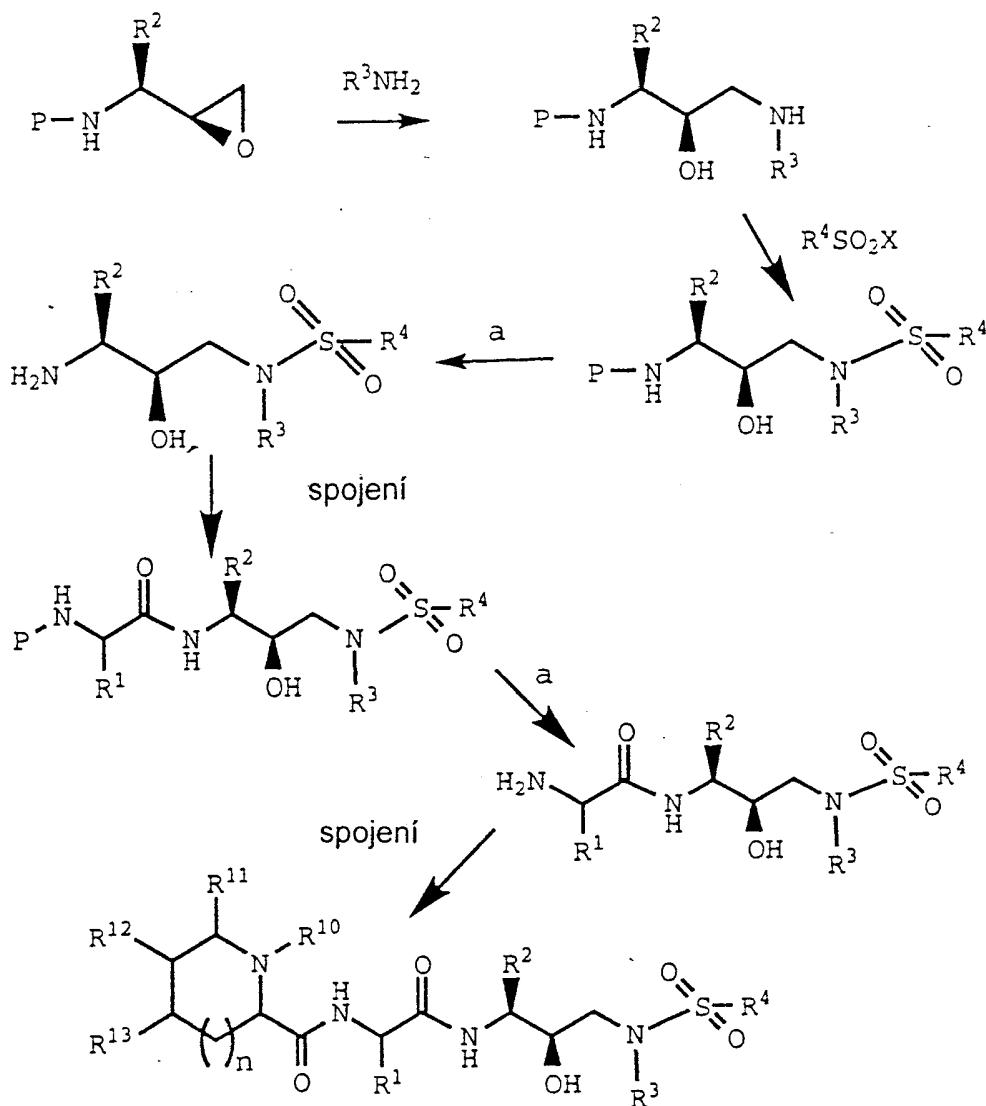
Postupy přípravy sloučenin vzorce I jsou uvedeny níže. Mělo by se podotknout, že je ukázán obecný postup, jak se vztahuje na přípravu sloučenin majících specifikovanou stereochemii, například když absolutní stereochemie okolo hydroxylové skupiny je označena jako (R). Avšak takové postupy jsou obecně použitelné na sloučeniny s

opačnou konfigurací, například když stereochemie okolo hydroxylové skupiny je (S). Mimo to se sloučeniny se stereochemií (R) mohou použít k přípravě sloučenin majících stereochemii (S). Například se sloučenina mající stereochemii (R) může přeměnit na stereochemii (S) s použitím dobře známých postupů.

Příprava sloučenin vzorce I

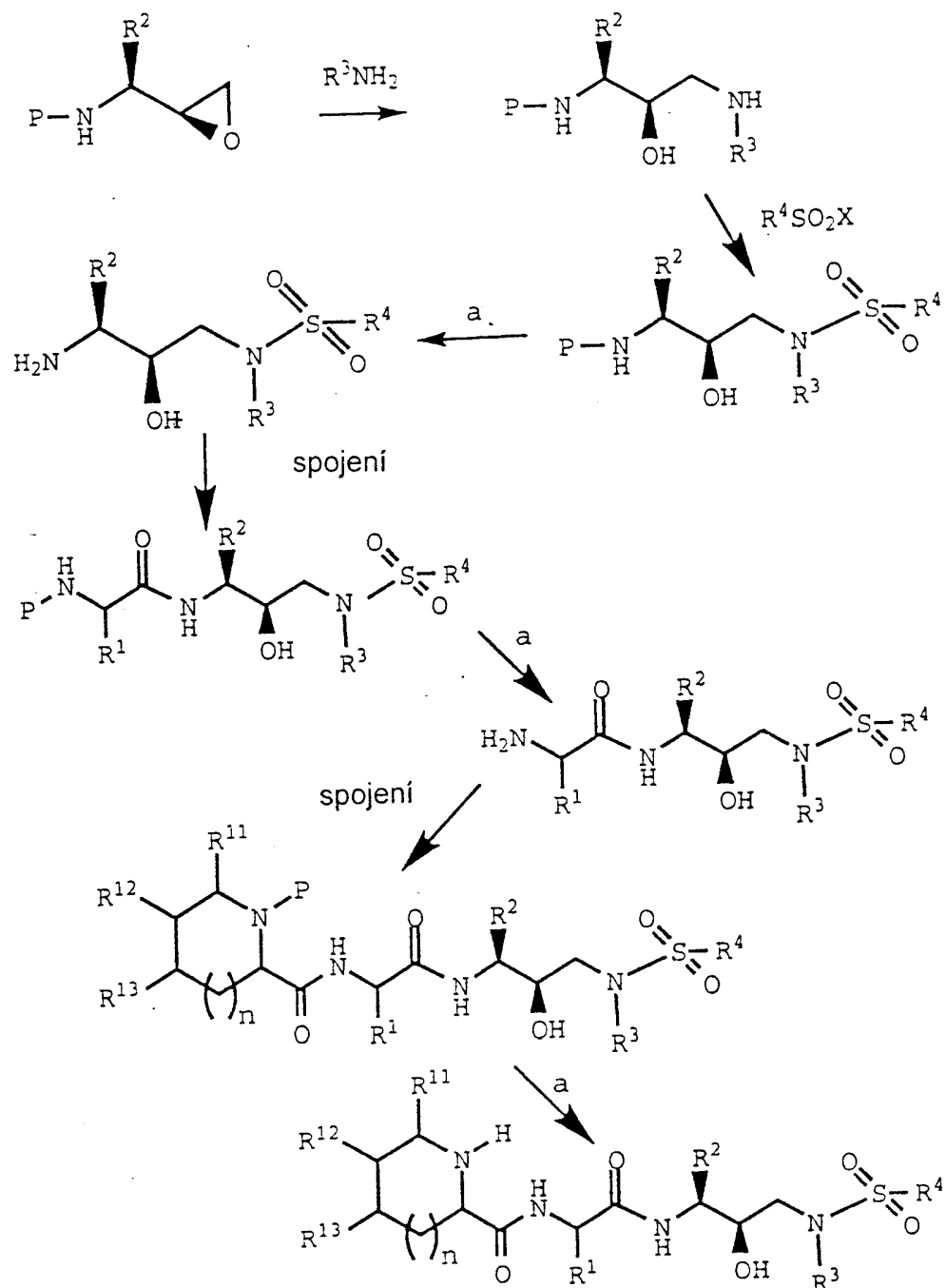
Sloučeniny podle tohoto vynálezu, představované vzorcem I shora, lze připravit pomocí obecných procedur schematicky ukázaných na schématech I a II.

Schema I



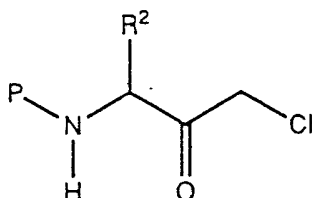
a) odstranění chránící skupiny, X = Cl nebo Br

Schema II



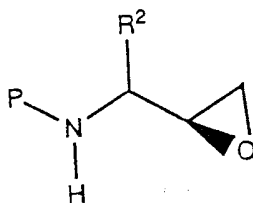
a) odstranění chránící skupiny, $X = Cl$ nebo Br

N-chráněný chlorketonový derivát aminokyseliny mající vzorec:



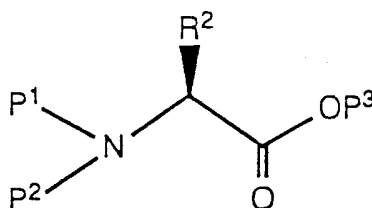
kde P znamená skupinu chránící amin a R^2 byl definován shora, se redukuje na odpovídající alkohol vhodným redukčním činidlem. Vhodné skupiny chránící amin jsou v literatuře velmi dobře známé a zahrnují karbobenzoxy, terc. butoxykarbonyl a podobně. Výhodnou skupinou chránící amin je karbobenzoxy. Výhodným N-chráněným chlorketonem je N- benzyloxykarbonyl- L-fenylalanin chlormethylketon. Výhodným redukčním činidlem je borohydrid sodný. Redukční reakce se provádí při teplotě od -10°C do asi 25°C , s výhodou při asi 0°C , ve vhodné soustavě rozpouštědel, například například tetrahydrofuran a podobně. N-chráněné chlorketony jsou komerčně dostupné, tak například od Bachem, Inc., Torrance, Kalifornie. Případně lze chlorketony připravit postupem uvedeným v S. J. Fittkau: J. Pract. Chem., 315, 1037 (1973) a následovně N-chránit dobře známými postupy.

Haloalkohol se může použít přímo, jak je popsáno níže, nebo výhodně reaguje, s výhodou za pokojové teploty, s vhodnou bází ve vhodné soustavě rozpouštědel na N-chráněný aminoepoxid vzorce:



kde P a R^2 byly definovány shora. Vhodná soustava rozpouštědel pro přípravu aminoepoxidu zahrnuje ethanol, methanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan a podobně, včetně jejich směsí. Vhodné baze pro přípravu epoxidu z redukováného chlorketonu zahrnují hydroxid draselný, hydroxid sodný, t-butoxid draselný, DBU a podobně. Výhodnou bází je hydroxid draselný.

Alternativně lze připravit chráněný aminoepoxid podle společně vlastněné a spolu podané PCT patentové přihlášky pořadové číslo PCT/US/93/04804 (WO 93/23388) a PCT/US/94/ 12201 a seznamu US patentového zástupce číslo C-2860, které jsou sem všechny ve své úplnosti zahrnuty odkazem. Popisují postupy přípravy chirálního epoxidu, chirálního kyanohydrinu, chirálního aminu a jiných chirálních mezi-produktů užitečných při přípravě inhibitorů retrovirové proteázy vycházejí z DL-, D- či L-aminokyseliny, která reaguje s vhodnou skupinou chránící amin ve vhodném rozpouštědle na ester aminochráněné aminokyseliny. Pro ilustraci chráněná L- aminokyselina s následujícím vzorcem se použije k přípravě inhibitorů tohoto vynálezu:



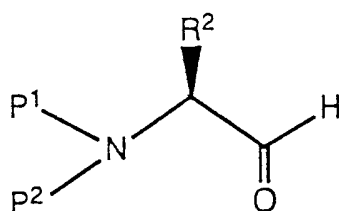
kde P³ představuje skupinu chránící karboxyl, například methyl, ethyl, benzyl, terc.butyl, 4-methoxyfenylmethyl a podobně, R² byl definován shora a P¹ a P² a nebo P jsou nezávisle vybrány ze skupin chránících amin včetně, ale ne omezeně, aralkyl, substituovaný aralkyl, cykloalkenylalkyl, a substituovaný cykloalkenylalkyl, allyl, substituovaný allyl, acyl, alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl a silyl. Příklady aralkyl zahrnují, ale nejsou omezeny na benzyl, orto- methylbenzyl, trityl a benzhydryl, které mohou být případně substituované halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxy, hydroxy, nitro, alkylen, amino, alkylamino, acylamino, a acyl, nebo jejich soli, například fosfoniové a amoniové soli. Příklady arylových skupin zahrnují fenyl, naftalenyl, indanyl, antracenyl, durenyl, 9-(9- fenylfluorenyl) a fenanthrenyl, cykloalkylenylalkyl nebo substituovaný cykloalkylenylalkyl obsahující cykloalkyly s 6 až 10 uhlíkovými atomy. Vhodné acylové skupiny zahrnují karbobenzoxy, terc.butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, benzoyl, substituovaný benzoyl, butyryl, acetyl, trifluoracetyl, trichloracetyl, ftaloyl a podobně. S výhodou P¹ a P² jsou nezávisle vybrány z aralkyl a substituovaný aralkyl. Výhodněji každé P¹ a P² je benzyl.

Mimoto P¹ a nebo P² a nebo P chránící skupiny mohou tvořit heterocyklický kruh s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, například 1,2-bis(methylen)benzen, ftalimidyl, sukcinimidyl, maleimidyl a podobně, kde tyto heterocyklické skupiny mohou dále zahrnovat připojené arylové a cykloalkylové kruhy. Mimo to heterocyklické skupiny mo-

hou být mono-, di- nebo tri-substituované, například nitroftalimidyl. Výraz silyl se týká atomu křemíku případně substituovaný jedním nebo více alkyly, aryly nebo aralkyly.

Vhodné silylové chránící skupiny zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, trimethylsilyl, triethylsilyl, tri- isopropylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, dimethylfenylsilyl, 1,2-bis(dimethyl)silylbenzen, 1,2-bis(dimethyl)silylethan a difenylmethylsilyl. Silylace aminových funkcí, která dá mono- nebo bis-disilylamin, může dát deriváty aminoalkohol, aminokyselinu, estery aminokyselin a amid aminokyselin. V případě aminokyselin, esterů aminokyselin a amidů aminokyselin dá redukce karbonylové funkce žádaný mono- nebo bis- silylaminoalkohol. Silylace aminoalkoholu může vést k N,N,O- tri-silylového derivátu. Odstranění silylové funkce z silylové etherové funkce se snadno dosáhne například reakcí s hydroxidem kovu, nebo reagentem fluoridem amonným, buď jako samostatný reakční krok, nebo in situ během přípravy reagentu aminoaldehydu. Vhodná silylační činidla jsou například trimethylsilylchlorid, terc.butyldimethylsilylchlorid, dimethylfenylsilylchlorid a difenylmethylsilylchlorid nebo jejich kombinační produkty s imidazolem nebo DMF. Postupy silylace aminů a odstranění silylových chránících skupin jsou odborníkům velmi dobře známé. Postupy přípravy těchto aminových derivátů z odpovídajících aminokyselin, esterů aminokyselin a amidů aminokyselin jsou rovněž velmi dobře známé odborníkům v oboru organické chemie včetně chemie aminokyselin, esterů aminokyselin a amidů aminokyselin.

Amino chráněný ester L-aminokyselin se pak redukuje na odpovídající aminoalkohol. Například se amino chráněný ester L-aminokyselin může redukovat diisobutylaluminium hydridem při -78°C ve vhodném rozpouštědle, například toluen. Výhodná redukční činidla zahrnují lithiualuminium hydrid, lithiumborohydrid, borohydrid sodný, boran, lithium tri-terc. butoxyaluminium hydrid, boran/THF komplex. Nejlepším redukčním činidlem je diisobutylaluminium hydrid (DIBAL-H) v toluenu. Výsledný alkohol se pak převede například Swernovou oxidací na odpovídající aldehyd vzorce:



kde P¹, P² a R² byly definovány shora. Tak se dichlormethanový roztok alkoholu přidá k ochlazenému (-75 až -68 °C) oxalylchloridu v dichlormethanu a DMSO v dichlormethanu a míchá se po 35 minut.

Přijatelná oxidační činidla zahrnují například komplex oxid sírový-pyridin a DMSO, oxalylchlorid a DMSO, acetylchlorid nebo anhydrid a DMSO, trifluoracetylchlorid a DMSO nebo thiofen-S-oxid, toluensulfonylbromid a DMSO, trifluormethansulfonyl anhydrid (anhydrid triflátu) a DMSO, chlorid fosforečný a DMSO, dimethylfosforylchlorid a DMSO, a isobutylchlormravenčan a DMSO. Oxidační podmínky, které uvedli Reetz aj. (Angew. Chem., 99, s. 1186 (1987), Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, s. 1141 (1987)), používaly oxalylchlorid a DMSO při -78°C.

Výhodným oxidačním postupem tohoto vynálezu je komplex oxid sírový-pyridin, triethylamin a DMSO při pokojové teplotě. Tato soustava dává výtečné výtěžky chirálně chráněného aminoaldehydu, který je použitelný bez potřeby dalšího čištění, například je odstraněna potřeba čistit kilogramy meziproduktů chromatograficky a operace ve velkém měřítku jsou méně riskantní. Reakce při pokojové teplotě také odstranila potřebu použití nízkoteplotního reaktoru, což činí proces vhodnější pro komerční produkci.

Reakci lze provádět v inertoní atmosféře, například dusík nebo argon, nebo v normálním či suchém vzduchu, za atmosférického tlaku nebo v uzavřené reakční nádobě při pozitivním tlaku. Dává se přednost atmosféře dusíku. Alternativní aminové báze zahrnují například tributylamin, N-methylpiperidin, N-methylmorfolin, azabicyklo-nonan, diisopropylethylamin 2,2,6,6-tetramethylpiperidin, N,N-dimethylpyridin nebo směsi těchto bazí. Výhodnou bazí je triethylamin. Alternativami k čistému DMSO jako rozpouštědlu jsou směsi DMSO s neprotickými nebo halogenovanými rozpouštědly, například tetrahydrofuran, ethylacetát, toluen, xylen, dichlormethan, ethylendichlorid a podobně. Dipolární aprotická rozpouštědla zahrnují acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, tetramethylmočovinu a její cyklické analogy, N-methylpyrrolidon, sulfolan a podobně. Spíše než N,N-dibenzylfenylalaninolu jako prekursoru aldehydu lze použít fenylalaninové deriváty diskutované shora, aby se dostal odpovídající N- monosubstituovaný (buď P¹ nebo P² = H) nebo N,N-disubstituovaný aldehyd.

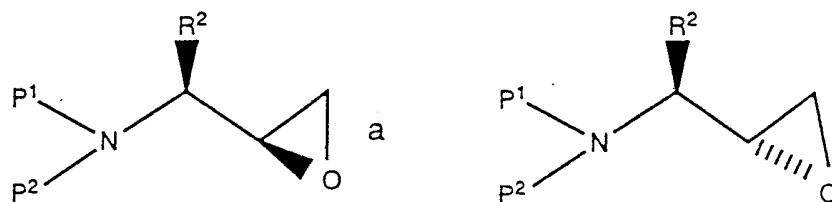
Mimoto lze provádět, aby se získaly aldehydy, hydridovou redukci amidového nebo esterového derivátu odpovídajícího benzylem (nebo jiné vhodné chránící skupiny) na dusíku chráněného fenylalaninu, substituovaného fenylalaninu, nebo cykloalkylové-

ho derivátu fenylalaninu. Přenos hydridu je dalším postupem syntézy aldehydů za podmínek, kdy se zabrání aldehydovým kondenzacím, srovnej Oppenauerova oxidace.

Aldehydy při tomto postupu lze rovněž připravit postupy redukce chráněného fenylalaninu a analogů fenylalaninu nebo jejich amidových nebo esterových derivátů například amalgamem sodíku s HCl v ethanolu nebo lithiem či sodíkem či draslíkem či vápníkem v amoniaku. Reakční teplota může být od asi -20°C do asi 45°C a s výhodou od asi 5°C do asi 25°C . Další dva postupy pro získání aldehydu chráněného na dusíku zahrnují oxidaci odpovídajícího alkoholu chlornanem v přítomnosti katalytického množství volného radikálu 2,2,6,6-tetramethyl-1-pyridoxy. Při druhém postupu se oxidace alkoholu na aldehyd dosáhne katalytickým množstvím tetrapropylamonium perruthenátu v přítomnosti N-methylmorpholin-N-oxidu.

Alternativně lze redukovat kyselý chloridový derivát chráněného fenylalaninu, jak se diskutovalo shora, vodíkem a katalyzátorem, například Pd na uhličitanu barnatém nebo síranu barnatém s dalším činidlem moderujícím katalyzátor, například síra či thiol (Rosemundova redukce) nebo bez něj.

Aldehyd získaný Swernovou oxidací pak reaguje s halomethylithiovým činidlem, kteréžto činidlo se generuje in situ reakcí alkylithiové nebo aryllithiové sloučeniny s dihalomethanem představovaným vzorcem $\text{X}^1\text{CH}_2\text{X}^2$, kde X^1 a X^2 nezávisle představují I, Br nebo Cl. Například roztok aldehydu a chlorjodmethanu v THF se ochladí na -78°C a přidá se roztok n-butyllithia v hexanu. Vzniklý produkt je směs diastereomerů amino chráněných aminoepoxidů vzorců



Diastereomery lze rozdělit například chromatografií nebo alternativně, jak zreagují v následujících krocích, lze rozdělit diastereomerní produkty. Místo L-aminokyseliny se může použít R-aminokyselina, aby se připravily sloučeniny mající stereochemii (S) okolo uhlíku vázaného k R^2 .

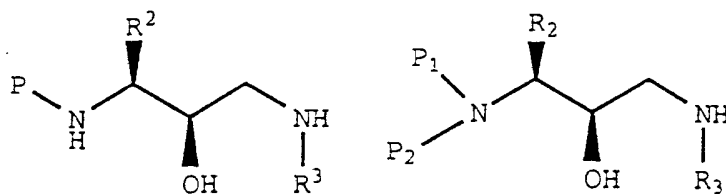
Adice chlormethylithia nebo brommethylithia na chirální aminoaldehyd je vysoce diastereoselektivní. Chlormethylithium nebo brommethylithium se s výhodou generuje in situ reakcí dihalomethanu a n-butyllithia. Přijatelné methylenující dihalomethany zahrnují chlorjodmethan, bromjodmethan, dibrommethan, dijodmethan, bromfluormethan a podobně. Sulfonátový ester adičního produktu například bromovodíku na formaldehyd je také methylenující činidlo. Výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran, avšak lze použít alternativní rozpouštědla, například toluen, dimethoxyethan, ethylendichlorid, methylendichlorid jako čistá rozpouštědla nebo jako směsi. Dipolární aprotická rozpouštědla, například acetonitril, DMF, N-methylpyrrolidon, jsou užitečná jako část směsi rozpouštědel. Reakci lze provádět v inertní atmosféře, například dusík nebo argon. N-butyllithium lze nahradit jinými organokovovými reagenty, například terc.butyllithium, sek. butyllithium, fenyllithium, fenylsodium a podobně. Reakci lze provádět při teplotách mezi asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, ale s výhodou mezi asi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nejlepší reakční teploty jsou mezi $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reagenty lze přidávat jednotlivě, avšak za jistých podmínek se preferují mnohonásobné přidávání. Výhodným reakčním tlakem je atmosférický, avšak za jistých podmínek je cenný pozitivní tlak, jako ve velmi vlhkém okolí.

Alternativní postupy konverze na epoxidy tohoto vynálezu zahrnují substituci jiného methylenujícího prekursorových druhů následovanou jejich reakcí s bazí, aby vznikl analogický anion. Příklady těchto látek zahrnují trimethylsulfoxonium tosylát nebo triflát, tetramethylamoniumhalogenidu, methyldifenylsulfoxoniumhalogenidu, kde halogenid je chlor, brom nebo jod.

Konverze aldehydů tohoto vynálezu na jejich epoxidové deriváty se rovněž může provádět v řadě kroků. Například adice aniontu thioanisolu, připraveného například z butyl nebo aryllithiového reagentu, na chráněný aminoaldehyd, oxidace vzniklého chráněného amidosulfidového alkoholu dobře známými oxidačními činidly, například peroxid vodíku, chlornan terc.butylu, chlornan vápenatý nebo jodičnan sodný, dá sulfoxid. Alkylace sulfoxidu například methyljodidem nebo bromidem, methyltosylátem, methyltriflátem, ethylbromidem, isopropylbromidem, benzylchloridem a podobně, v přítomnosti organické nebo anorganické báze. Alternativně lze chráněný amidosulfidový alkohol alkylovat například alkylačními činidly shora, aby vznikly sulfoniové soli, které se potom převedou na dané epoxidy terciárními aminy nebo minerálními bázemi.

Žádané epoxidy vznikají při výhodných podmínkách v poměru diastereoselektivně alespoň 85:15 (S:R). Produkt lze čistit chromatograficky, což dá diastereomerně a enantiomerně čistý produkt, ale je pohodlněji použít jej přímo bez dalšího čištění k přípravě inhibitorů retrovirové proteázy. Předcházející postup je použitelný jak na směsi optických isomerů, tak na rozdělené sloučeniny. Pokud je žádaný zvláštní optický isomer, může být vybrán výběrem výchozího materiálu, například L-fenylalaninu, D-fenylalaninu, L-fenylalaninolu, D-fenylalaninolu, D-hexahydrofenylalaninolu a podobně, nebo k rozdělení může dojít při mezikrocích či v závěrečném kroku. Chirální pomocné látky, například jeden nebo dva ekvivalenty kamforsulfonové kyseliny, citronové kyseliny, kamforové kyseliny, 2-methoxyfenyloctové kyseliny a podobně, se mohou použít k tvorbě solí, esterů a amidů sloučenin tohoto vynálezu. Tyto sloučeniny nebo deriváty se mohou krystalovat nebo dělit chromatograficky s použitím buď chirální nebo achirální kolony, jak je dobře známé odborníkům.

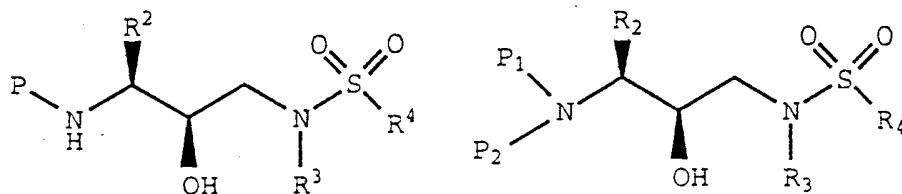
Aminoepoxid pak reaguje ve vhodné soustavě rozpouštědel se stejným množstvím nebo výhodně s přebytkem žádaného aminu R^3NH_2 , kde R^3 je vodík nebo jak byl definován shora. Reakci lze provádět v širokém rozmezí teplot, například od asi 10 °C do asi 100 °C, ale s výhodou, nikoliv však nutně, při teplotě, za níž rozpouštědlo začíná refluxovat. Vhodné soustavy rozpouštědel zahrnují protická, neprotická a dipolární aprotická organická rozpouštědla, například takové, kde je rozpouštědlo alkohol, například methanol, ethanol, isopropanol a podobně, ethery jako tetrahydrofuran, dioxan a podobně, a toluen, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi. Výhodné rozpouštědlo je isopropanol. Výsledný produkt je derivát 3-(N-chráněný-amino)-3-(R^2)-1-(NHR³)-propan-2-olu (dále uváděný jako aminoalkohol, který může být představen vzorci:



kde P, P¹, P², R² a R³ jsou jak byly popsány shora. Alternativně se může použít aminoalkohol místo aminoepoxidu.

Aminoalkohol definovaný shora pak reaguje ve vhodné soustavě rozpouštědel se sulfonfylchloridem R⁴SO₂Cl, sulfonfylbromidem R⁴SO₂Br nebo s odpovídajícím sulfonfylanhydridem v přítomnosti zhašedla kyseliny. Vhodná rozpouštědla, ve kterých lze re-

akci provádět zahrnují dichlormethan, tetrahydrofuran a podobně. Vhodná zhášedla kyseliny zahrnují triethylamin, pyridin a podobně. Výsledný sulfonamidový derivát může být představen v závislosti na použitém epoxidu vzorci:

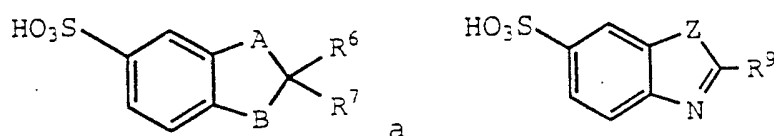


kde P, P₁, P₂, R₂, R₃ a R₄ jsou jak byly popsány shora. Tyto meziprodukty jsou užitečné pro přípravu inhibičním sloučeninám tohoto vynálezu.

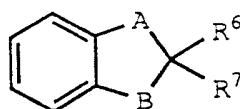
Sulfonylhalogenidy vzorce R⁴SO₂X lze připravit reakcí vhodných aryl, heteroaryl a benzo spojený s heterocyklo Grignardovými nebo lithiovými reagenty se sulfurylchloridem nebo oxidem siřičitým s následující oxidací halogenem, s výhodou chlorem. Aryl, heteroaryl a benzo spojený s heterocyklo Grignardové nebo lithiové reagenty lze připravit z jejich odpovídajících halogenidových (jako chlor a brom) sloučenin, které jsou komerčně dostupné nebo snadno připravitelné z komerčně dostupných výchozích materiálů pomocí postupů, které jsou v literatuře známé. Rovněž se mohou oxidovat thioly na sulfurylchloridy pomocí chloru v přítomnosti vody za pečlivě kontrolovaných podmínek. Mimo to se mohou sulfonové kyseliny, například arylsulfonové kyseliny, převést na sulfonylhalogenidy pomocí reagentů, například PCl₅, SOCl₂, ClC(O)C(O)Cl a podobně, a také na anhydridy pomocí vhodných dehydračních činidel. Sulfonové kyseliny lze zase připravit pomocí postupů, které jsou v literatuře dobře známé. Některé sulfonové kyseliny jsou komerčně dostupné. Místo sulfonylhalogenidů se mohou použít sulfinylhalogenidů (R⁴SOX) nebo sulfenylhalogenidů (R⁴SX) pro přípravu sloučenin, kde skupina -SO₂- je nahrazena skupinou -SO- nebo -S-. Arylsulfonové kyseliny, a benzo spojený s heterocyklo sulfonové kyseliny nebo heteroarylsulfonové kyseliny lze připravit sulfonací aromatického kruhu kyselinou sírovou, SO₃, SO₃ komplexy, například DMF(SO₃), pyridin(SO₃), N,N-dimethylacetamid(SO₃) a podobně. Arylsulfonylhalogenidy se výhodně připraví z aromatických sloučenin reakcí s DMF(SO₃) a SOCl₂ nebo ClC(O)C(O)Cl. Reakce lze provádět postupně nebo v jedné nádobě.

Arylsulfonové kyseliny, benzo spojený s heterocyklo sulfonové kyseliny, heteroarylsulfonové kyseliny, arylmerkaptany, benzo spojený s heterocyklo merkaptany, hete-

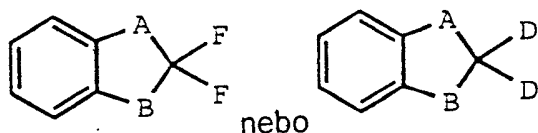
roarylmerkaptany, arylhalogenidy, benzo spojený s heterocyklo halogenidy, heteroarylhalogenidy a podobně jsou komerčně dostupné nebo snadno připravitelné z komerčně dostupných výchozích materiálů pomocí standardních postupů, které jsou v literatuře dobře známé. Například řada sulfonových kyselin (R^4SO_3H) představovaných vzorci:



kde A, B, Z, R^6 , R^7 a R^9 jsou, jak byly definovány shora, byly připraveny z 1,2-benzendithiolu, 2-merkaptanfenolu, 1,2-benzendiolu, 2-aminobenzothiazolu, 2-aminobenzimidazolu, benzimidazolu a podobně, které jsou komerčně dostupné, podle Carter, US patent 4,595,407, Ehrenfreund aj., US patent 4,634,465, Yoder aj., J. Heterocycl. Chem., 4: 166-167 (1967), Coile aj., Aust. J. Chem., 33: 675-680 (1980), Cabiddu aj., Synthesis, 797-798 (1976), Ncube aj., Tet. Letters 2345-2348 (1978), Ncube aj., Tet. Letters 255-256 (1977), Ansink a Cerfontain, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 108:395-403 (1989) a Kajihara a Tsuchiya EP 638564 A1, které jsou sem všechny ve své úplnosti zahrnuty odkazem. Například 1,2-benzendithiol, 2-merkaptanfenol nebo 1,2-benzendiol mohou reagovat s $R^6R^7C(L)$, kde L je definován níže, Br nebo J, v přítomnosti báze, například hydroxid, nebo $R^6R^7C=O$ v přítomnosti kyseliny, například kyselina toluensulfonová, nebo P_2O_5 , aby se připravil substituovaný benzo spojený heterocykl vzorce



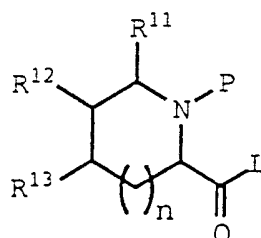
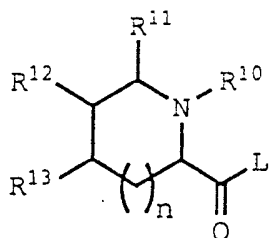
který se pak může sulfonovat na sulfonovou kyselinu shora. Například CF_2Br_2 nebo CD_2Br_2 mohou reagovat s 1,2-benzendithiolem, 2-merkaptanfenolem nebo 1,2-benzendiolem v přítomnosti báze na sloučeniny



kde A a B jsou O nebo S a D je atom deuteria. Když A a nebo B představují S, síra se může oxidovat postupy popsanými níže na sulfonové nebo sulfoxidové deriváty.

Po přípravě sulfonamidového derivátu se amin chránící skupina P nebo amin chránící skupiny P¹ a P² odstraní za podmínek, které neovlivní zbývající část molekuly. Takové postupy jsou v literatuře velmi dobře známy a zahrnují kyselou hydrolýzu, hydrogenolýzu, a podobně. Výhodný postup zahrnuje odstranění chránící skupiny, například odstranění karbobenzoxy skupiny, hydrogenolýzou pomocí paládia na uhlíku ve vhodné soustavě rozpouštědel, například alkohol, kyselin octová a podobně či jejich směsi. Pokud chránící skupinou je terc.butoxykarbonylová skupina, lze ji odstranit pomocí anorganické či organické kyseliny, například HCl nebo kyselinou trifluoroctovou, ve vhodné soustavě rozpouštědel, například například dioxan nebo dichlormethan. Výsledný produkt je derivát aminosoli.

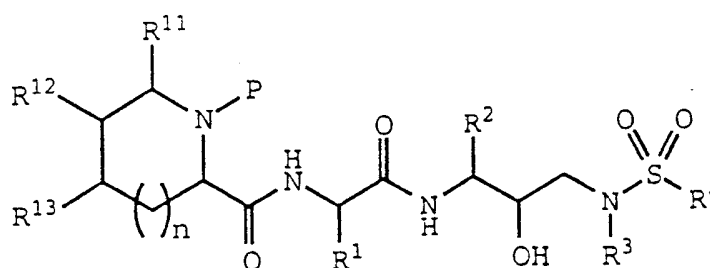
Po neutralizaci soli amin reaguje s DL-, D- nebo L- aminokyselinou odpovídající vzorci: PNHCH(R¹)COOH, kde P a R¹ byly definovány shora. Následuje odstranění chránící skupiny aminu popsané shora a připojení k cyklickým aminokyselinám vzorců



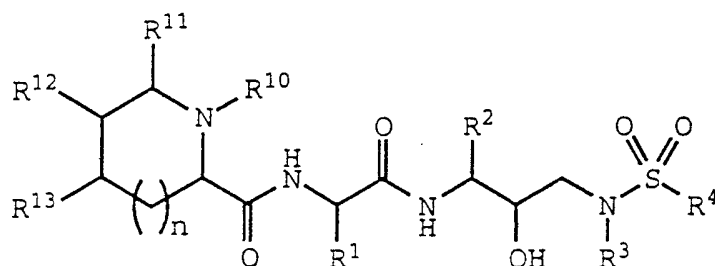
(kdy R¹⁰ není vodík) nebo

kde n, P, R¹⁰, R¹¹, R¹² a R¹³ byly definovány shora a L je opouštějící skupina jako halogenid, anhydrid, aktivní ester a podobně. Například když R¹¹, R¹² a R¹³ jsou každé vodík, lze použít N-chráněný nebo N-substituovaný aktivní ester prolinu HOBT, N-chráněný nebo N-substituovaný N- hydroxysukcinamidový aktivní ester pipekolinové kyseliny.

Alternativně meziprodukt

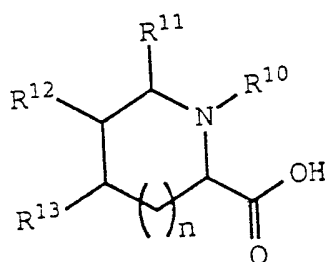


může být zbaven ochrany pomocí $R^{10}L$ kde R^{10} je alkyl nebo benzyl, nebo odpovídající aldehyd či keton, s následující redukcí, jako s kyanoborohydridem sodným a podobně. To dá



kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} byly definovány shora.

Cyklické aminokyseliny vzorců



jsou komerčně dostupné, například prolin, 4- hydroxyprolin, N-methylprolin, indolin-2-karboxylová kyselina a podobně, nebo snadno připravitelné z komerčně dostupných výchozích materiálů pomocí standardních postupů, které jsou v literatuře dobře známe, například prolin, 4- hydroxyprolin, N- methylprolin, 4-hydroxychinolin-2-karboxylová kyselina, 3- hydroxypikolinová kyselina, indolin-2-karboxylová kyselina, 5-methoxyindol-2-karboxylová kyselina, kainová kyselina, 4-methoxy-2-chinolin-2-karboxylová kyselina a podobně. Alternativně lze cyklické aminokyseliny snadno připravit cyklizací alfa-ke-tonkarboxylových kyselin nebo esterů obsahujících amin na cyklický imin s následující redukcí, jako s kyanoborohydridem sodným a podobně, na cyklický amin, jak je ukázáno v schématu III, nebo alternativně cyklizací aminokyselin majících vhodnou opouštějící skupinu, například chlor, brom, tosylát, mesylát a podobně, jak je ukázáno v schématu IV kde n , P^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} byly definovány shora. Alfa- ke-tonkarboxylové kyseliny nebo estery a aminokyseliny jako výchozí materiály

jsou komerčně dostupné, nebo snadno připravitelné z komerčně dostupných výchozích materiálů pomocí postupů a postupů, které jsou v oboru dobře známé.

Schéma III

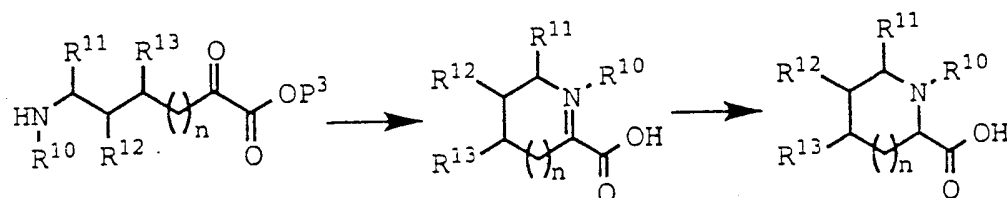
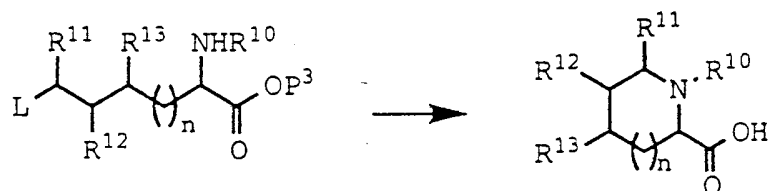
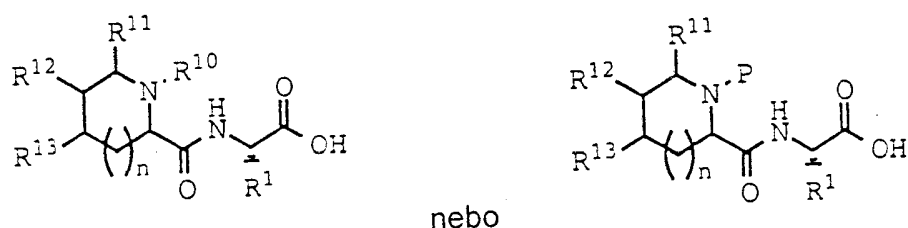


Schéma IV



Alternativně po neutralizaci soli amin reaguje s DL-, D- nebo L-aminokyselinou odpovídající vzorcům



nebo

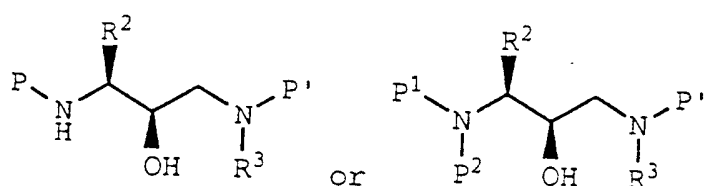
(kdy R^{10} není vodík)

kde n , P , R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} byly definovány shora, které lze připravit postupem podobným spojovacím metodám popsáným shora z DL-, D- nebo L-aminokyselinami odpovídajícím vzorci $NH_2CH(R^1)COOP^3$, kde P^3 a R^1 byly definovány shora.

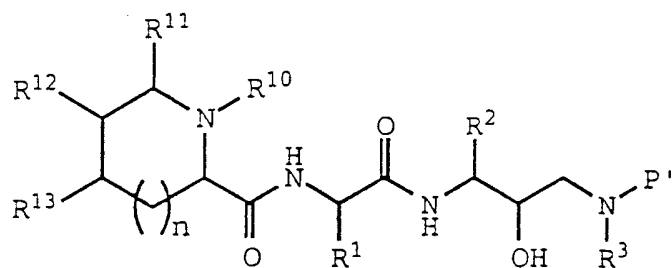
DL-, D- nebo L-aminokyseliny odpovídající vzorcům $PNHCH(R^1)COOH$ nebo $NH_2CH(R^1)COOP^3$, kde P , P^3 a R^1 byly definovány shora jsou komerčně dostupné (Sigma Chemical Co.), nebo snadno připravitelné z komerčně dostupných výchozích materiálů pomocí standardních postupů, které jsou v literatuře dobře známé, ze snadno

dostupných výchozích materiálů. S výhodou je P benzyloxykarbonyl nebo terc. butoxykarbonyl a P^3 je benzyl nebo terc.butyl. Standardní spojovací postupy lze použít k spojení aminokyselin a aminů. Skupina karboxylové kyseliny reaguje za vzniku anhydridu, smíšeného anhydridu, halogenidu kyseliny, například chlorid či bromid, nebo aktivní ester, například estery N-hydroxysukcinamidu, HOBT a podobně, pomocí dobře známých postupů a podmínek. Vhodné soustavy rozpouštědel zahrnují tetrahydrofuran ethylether, methyl-terc.butylether, dichlormethan, N,N- dimethylformamid a podobně, včetně jejich směsí.

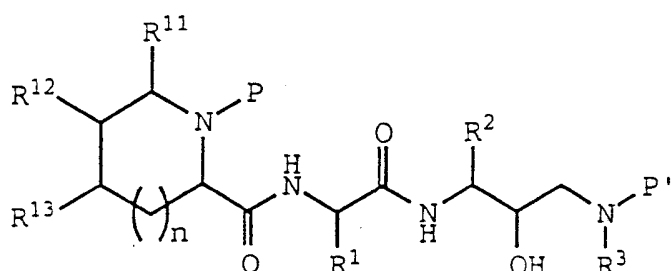
Alternativně chráněný aminoalkohol z otevření epoxidu může se dále chránit na nově zavedené aminoskupině chránící skupinou P' , která se neodstraní při odstranění chránících aminoskupin P nebo P^1 a P^2 , například P' je selektivně odstranitelná. Odborník může vybrat vhodné kombinace P' , P, P^1 a P^2 . Například vhodné kombinace jsou $P = \text{Cbz}$ a $P' = \text{Boc}$, $P' = \text{Cbz}$ a $P = \text{Boc}$, $P^1 = \text{Cbz}$, $P^2 = \text{benzyl}$ a $P' = \text{Boc}$, a $P^1 = P^2 = \text{benzyl}$ a $P' = \text{Boc}$. Vzniklou sloučeninu představovanou vzorcem



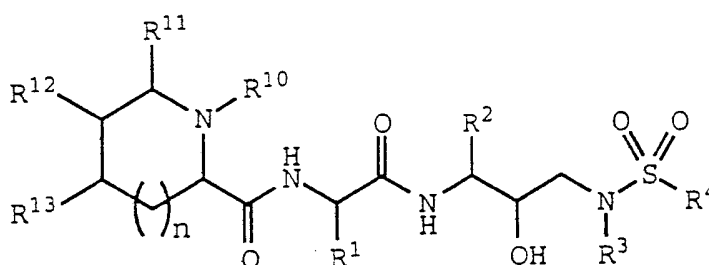
lze provést zbytkem syntézy, což dá sloučeninu vzorce



nebo



kde n , P , P' , R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} byly definovány shora. Zbytek syntézy shora lze provádět jak je žádoucí, buď adicí žádaných zbytků nebo skupin po jedné, nebo v předem formované molekule udělané z jednoho zbytku nebo skupiny v jediném kroku. Prvý postup je sekvenční syntézní postup a druhý postup je konvergentní syntézní postup. Syntézní transformace jsou v tomto kroku také možné. Chránící skupina P' se pak selektivně odstraní a vzniklý amin reaguje se sulfonylchloridem R^4SO_2Cl , sulfonylbromidem R^4SO_2Br nebo s odpovídajícím sulfonylanhydridem v přítomnosti zhašedla kyseliny za vzniku sloučenin tohoto vynálezu



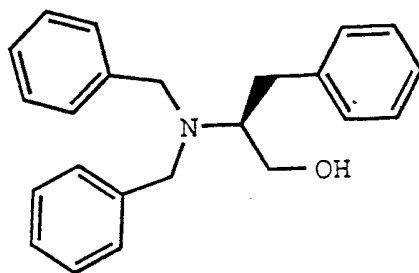
kde n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a R^{13} byly definovány shora. Toto selektivní odstranění ochrany a konverzi na sulfonamid lze dosáhnout buď na konci syntézy nebo v jakémkoliv mezilehlém kroku, jak je žádoucí.

Shora popsané chemické reakce jsou obecně popsány ve smyslu jejich nejširšího uplatnění pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu. Někdy tyto reakce nemusí být použitelné pro každou sloučeninu zahrnutou do rozsahu nároků. Sloučeniny, u nichž k tomu dojde, odborníci snadno poznají. Ve všech takových případech lze buď provést reakce úspěšně pomocí konvenčních modifikací, které jsou v literatuře velmi dobře známy, například vhodnou ochranou rušících skupin, záměnou alternativních konvenčních činidel, rutinní modifikací reakčních podmínek a podobně, nebo jinými zde popsanými reakcemi či jinými konvenčními reakcemi, které budou použitelné pro přípravu odpovídajících sloučenin podle tohoto vynálezu. Ve všech preparativních metodách jsou všechny výchozí materiály známy nebo snadno připravené ze známých výchozích materiálů.

Věříme, že odborníci mohou s využitím předcházejícího popisu bez dalších podrobností využít tento vynález v nejpširším rozsahu. Následující výhodná specifická provedení jsou tedy konstruována pouze jako osvětlující, nikoliv však limitující zbytek přihlášky jakýmkoliv postupem.

Příklady

Všechny reagenty se používaly ve stavu, ve kterém byly získány, bez čistění. Všechna protonová a uhlíková NMR spektra se získala buď na spektrometru nukleární magnetické resonance Varian VXR-300 nebo VXR-400.

Příklad 1

Příprava 2S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanolu

Postup 1: 2S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanol redukcí fenylmethylesteru 2S-[bis(fenylmethyl)-L-fenylalaninu]

Krok 1:

Roztok L-fenylalaninu (50,0 g, 0,302 mmol), hydroxidu sodného (24,2 g, 0,605 mmol), uhličitanu draselného (83,6 g, 0,605 mmol) v 500 ml vody se zahřívá na 97 °C. Pak se pomalu přidá benzylbromid (108,5 ml, 0,605 mmol) (doba přidávání - 25 minut). Směs se míchá při 97 °C 30 minut pod dusíkem. Roztok se ochladí na pokojovou teplotu a extrahuje se toluenem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a solankou, suší se nad síranem hořečnatým, zfiltrují a koncentrují se na olej. Identita produktu se potvrdila následovně. Analytická TCL (10% ethylacetát/hexan, silikagel) ukázala, že hlavní složka u R_f hodnoty = 0,32 je žádaná tribenzylovaná sloučenina fenylmethylester N,N-bis (fenylmethyl)- L-fenylalaninu. Tuto sloučeninu lze čistit kolonovou chromatografií (silikagel, 15% ethylacetát/hexan). Obvykle je produkt dosti čistý, aby se použil přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. ^1H NMR spektrum bylo v souladu s publikovanou literaturou. ^1H NMR (CDCl_3) delta 3,00 a 3,14 (ABX- systém, 2H, $J_{AB} = 14,1$ Hz, $J_{AX} = 7,3$ Hz a $J_{BX} = 5,9$ Hz), 3,54 a 3,92 (AB- systém, 4H, $J_{AB} = 13,9$ Hz), 3,71 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,11 a 5,23 (AB- systém, 2H, $J_{AB} = 12,3$ Hz) a 7,18 (m, 20 H). EIMS: m/z 434 (M-1).

Krok 2:

Benzylovaný fenylmethylester (0,302 mmol) z předchozí reakce se rozpustil v 750 ml toluenu a ochladil se na $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidával se 1,5 M roztok DIBALu v toluenu (443,9 ml, 0,666 mmol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala mezi -55 až $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (doba přidávání - 1 hodina). Směs se míchala 20 minut v dusíkové atmosféře a pak se reakce ukončila pomalým přidáváním při $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 37 ml methanolu. Studený roztok se pak vлил do 1,8 l studeného ($5\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1,5 N roztoku HCl. Sraženina (asi 138 g) se promyla toluenem. Pevný materiál se suspendoval ve směsi 400 ml toluenu a 100 ml vody). Směs se ochladila na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reagovala 186 ml s 2,5 N NaOH a pak se míchala při pokojové teplotě dokud se pevná látka nerozpustila. Toluenná vrstva se oddělila od vodné fáze a promyla se vodou a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým, zfiltrovala se a koncentrovala se na objem 75 ml (89 g). Ke zbytku se přidalo 25 ml ethylacetátu a 25 ml hexanu, kdy žádaný alkohol počal krystalovat. Po 30 minutách se přidalo dalších 50 ml hexanu, aby se vyvolala další krystalizace. Pevná látka se zfiltrovala a promyla se 50 ml hexanu, což dalo 34,9 g produktu první várky. Produkt druhé várky (5,6 g) se isoloval novou filtrací matečného louhu. Obě várky se spojily a rekrystalovaly z 20 ml ethylacetátu a 30 ml hexanu, což dalo 40 g 2S-[bis(fenylmethyl)amino] benzenpropanolu, 40% výtěžek z L-fenylalaninu. Dalších 7 g (7 %) produktu lze získat rekrystalizací koncentrovaného matečného louhu. TCL produktu $R_f = 0,23$ (10% ethylacetát/hexan, silikagel). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 2,44 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,48 a 3,92 (AB-systém, 4H, $J_{AB} = 13,3\text{ Hz}$), 3,52 (m, 1H) a 7,23 (m, 15H), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +42,4^{\circ}$ (c 1,45, CH_2Cl_2), DSC $77,67\text{ }^{\circ}\text{C}$. Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}$: C 83,34, H 7,60, N 4,23. Nalezeno: C 83,43, H 7,59, N 4,22. HPLC na chirální stabilní fázi: Cyclobond I SP kolona (250 x 4,6 mm I.D.), pohyblivá fáze: methanol/triethylamoniumacetátový ústoj pH 4,2 (58:42, objemově), průtok 0,5 ml/min., detekce detektorem 230 nm a teplota $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba retence 11,25 min., doba retence enantiomeru žádaného produktu 12,5 min..

Postup 2: Příprava 2S-[bis(fenylmethyl)amino] benzenpropanolu dibenzylací L-fenylalaninolu

L-fenylalaninol (176,6 g, 1,168 mol) se přidal k míchanému roztoku uhličitanu draselného (484,6 g, 3,506 mol) v 710 ml vody. Směs se zahřívala na $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ v dusíkové atmosféře. Přidal se roztok benzylbromidu (100 g, 2,339 mmol) v 305 ml 3A ethanolu takovou rychlostí, aby se teplota udržovala mezi 60 až $68\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dvojfázový roztok se mí-

čistý, aby se použil přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. Analytické údaje sloučeniny byly v souladu s publikovanou literaturou. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -92,9^{\circ}$ (c 1,87, CH_2Cl_2), ^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) delta 2,94 a 3,15 (ABX-systém, 2H, $J_{\text{AB}} = 13,9$ Hz, $J_{\text{AX}} = 7,3$ Hz a $J_{\text{BX}} = 6,2$ Hz), 3,56 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,69 a 3,82 (AB-systém, 4H, $J_{\text{AB}} = 13,7$ Hz), 7,25 (m, 15 H) a 9,72 (m, 1 H). HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ON}$: 330,450. Nalezeno: 330, 1836. Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}$: C 83,86, H 7,04, N 4,25. Nalezeno: C 83,64, H 7,42, N 4,19. HPLC na chirální stabilní fázi: (S,S) Pirkle-Whelk-O- 1 kolona (250 x 4,6 mm I.D.), pohyblivá fáze: hexan/isopropanol (99,5:0,5, objemově), průtok 1,5 ml/min., detekce detektorem 210 nm. Doba retence žádaného S-isomeru 8,75 min., doba retence R- enantiomeru 10,62 min..

Postup 2:

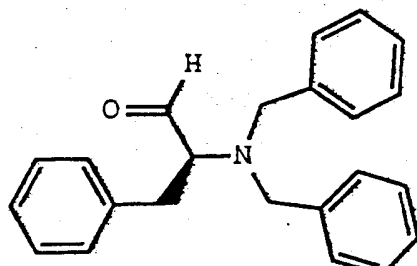
Roztok oxalylchloridu (8,4 ml, 96 mmol) v 240 ml dichlormethanu se ochladil na -74°C . Roztok DMSO (12,0 ml, 155 mmol) v 50 ml dichlormethanu se pomalu přidal takovou rychlostí, aby se teplota udržovala při -74°C (doba přidávání - 1,25 hodiny). Směs se míchala 5 minut a pak se přidal roztok betaS-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanolu (74 mmol) v 100 ml dichlormethanu (doba přidávání - 20 minut, teplota -75 až -68°C). Roztok se míchal 35 minut při -78°C v dusíkové atmosféře. Pak se během 10 minut (teplota -78 až -68°C) přidával triethylamin (41,2 ml, 295 mmol), kdy se srážela amonná sůl. Chladná směs se míchala 30 minut a pak se přidalo 225 ml vody. Dichlormethanová vrstva se oddělila od vodné fáze a promyla se vodou a solankou, sušila se nad síranem hořečnatým, zfiltrovala se a koncentrovala se. Zbytek se zředil ethylacetátem a hexanem a pak se zfiltroval, aby se dále odstranila amonná sůl. Filtrát se koncentroval, což dalo S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanaldehyd. Aldehyd se přenesl do následujícího kroku bez dalšího čištění.

Postup 3:

K směsi 2S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanolu (1,0 g, 3,0 mmol), N-methylmorfolinu (0,531 g, 4,53 mmol) 2,27 g molekulárních sít (4A) a 9,1 ml acetonitrilu se přidal tetrapropylamonium perruthenát (TPAP) (53 mg, 0,15 mmol). Směs se míchala za pokojové teploty po 40 minut a koncentrovala se za sníženého tlaku. Zbytek se suspendoval v 15 ml ethylacetátu, zfiltroval se vrstvou silikagelu. Filtrát se koncentroval

chal při 65 °C 55 minut a pak se nechal ochladit na 10 °C za energického míchání. Olejovitý produkt ztuhl na malé granule. Produkt se rozpustil v 2,0 l vodovodní vody a míchal se 5 minut, aby se rozpustily anorganické vedlejší produkty. Produkt se izoloval filtrací za sníženého tlaku a promýval se vodou, až pH bylo 7. Získaný surový produkt se sušil na vzduchu přes noc, což dalo 407 g polosuché pevné látky, která se překrystalovala z 1,1 l ethylacetát/heptanu (1:10 objemově). Produkt se izoloval filtrací (při -8 °C) promyl se studeným (-10 °C) ethylacetát/heptanem (1:10 objemově), sušil se na vzduchu, což dalo 339 g (88% výtěžek) 2S-[bis(fenylmethyl)amino] benzenpropanolu, teplota tání 71,5-73,0 °C. Více produktu podle potřeby lze získat z matečného louhu. Jiné analytické charakteristiky byly shodné se sloučeninou připravenou, jak je popsáno u postupu 1.

Příklad 2



Příprava 2S-[bis(fenylmethyl)amino] benzenpropanaldehydu

Postup 1:

2S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanol (200 g, 0,604 mmol) se rozpustil v triethylaminu (300 ml, 2,15 mol). Směs se ochladila na 12 °C a přidával se roztok komplexu oxid sírový- pyridin (380 g, 2,39 mol) v 1,6 l DMSO takovou rychlostí, aby se teplota udržovala mezi 8 až 17 °C (doba přidávání - 1 hodina). Roztok se míchal za pokojové teploty 1,5 hodiny, kdy reakce podle TCL analýzy (33% ethylacetát/ hexan, silika-gel) skončila. Reakční směs se ochladila ledovou vodou a pak se reakce ukončila 1,6 l studené vody (10-15 °C) během 45 minut. Vzniklý roztok se extrahoval 2,0 l ethylacetátu, promyl se 2,0 l 5% kyseliny citronové a 2,2 l solanky, sušil se nad 2880 g Mg-SO₄ a zfiltraval. Rozpouštědlo se odstranilo na rotační odparce při 35-40 °C a pak se sušilo ve vakuu, aby se získalo 198,8 g 2S-[bis(fenylmethyl) amino]benzenpropanaldehydu jako světle žlutý olej (99,9). Získaný surový produkt byl dosti

za sníženého tlaku, což dalo produkt obsahující asi 50 % S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanaldehydu jako světle žlutý olej.

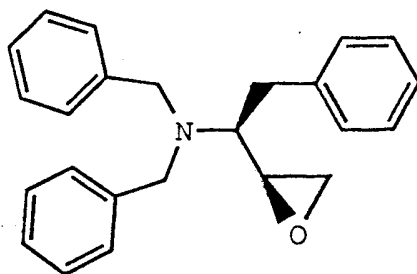
Postup 4:

K roztoku S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanolu (1,0 g, 3,02 mmol) v 9,0 ml toluenu se přidal volný radikál 2,2,6,6-tetramethyl-1-pyridoxy (TEMPO) (4,69 mg, 0,03 mmol), bromid sodný (0,32 g, 3,11 mmol), 9,0 ml ethylacetátu a 1,5 ml vody. Směs se ochladila na 0 °C a pomalu se přidal vodný roztok 2,87 ml 5% bělidla pro domácnosti obsahujícího hydrogenuhličitan sodný (0,735 g, 8,75 mmol) a 8,53 ml vody během 25 minut. Směs se míchala při 0 °C po 60 minut. Přidaly se dvě další dávky (po 1,44 ml) bělidla a následovalo míchání po 10 minut. Dvojfázová směs se nechala oddělit. Vodná vrstva se extrahovala dvakrát 20 ml ethylacetátu. Spojená organická vrstva se promyla 4,0 ml roztoku obsahujícího 25 mg jodidu draselného a 4 ml vody, 20 ml 10% vodného roztoku thiosíranu sodného a pak roztokem solanky. Organický roztok se sušil nad síranem hořečnatým, filtroval se a koncentroval se za sníženého tlaku, což dalo 1,34 g surového oleje obsahujícího malé množství S-[bis (fenylmethyl)amino] benzenpropanaldehydu.

Postup 5:

Podle stejných postupů, jak jsou popsány ve postupu 1 tohoto příkladu, se použily 3,0 ekvivalenty komplexu oxid sírový- pyridin a 2S-[bis(fenylmethyl)amino] benzenpropanaldehyd se dostal ve srovnatelných výtěžcích.

Příklad 3



Příprava N,N-dibenzyl-3(S)-amino-1,2-(S)-epoxy-4-phenylbutanu

Postup 1:

Roztok 2S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanaldehydu (191,7 g, 0,58 mol) a chlorjodmethanu (56,4 ml, 0,77 mol) v 1,8 l tetrahydrofuranu se ochladil na -30 až -35 °C (chladnější teploty jako -70 °C také působily dobře, ale teplejší teploty se snadněji dosáhnou při operacích ve velkém měřítku) v reaktoru z nerezové oceli v dusíkové atmosféře. Pak se přidával roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M, 365 ml, 0,58 mmol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. Další přídavky reagentů se provedly následujícím postupem: 1) Přidal se další chlorjodmethan (17 ml), pak n-butyllithium (110 ml) pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. 2) Přidal se další chlorjodmethan (8,5 ml, 0,11 mmol), pak n-butyllithium (55 ml, 88 mmol) pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. To se opakovalo pětkrát. 3) Přidal se další chlorjodmethan (8,5 ml, 0,11 mmol), pak n-butyllithium (37 ml, 59 mmol) pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. To se opakovalo jednou. Vnější chlazení se zastavilo a směs se ohřála během 4 až 16 hodin na pokojovou teplotu, kdy TCL (20% ethylacetát /hexan, silikagel) ukázala, že reakce skončila. Reakční směs se ochladila na 10 °C a pak se reakce ukončila 1452 g 16% roztoku chloridu amonného (připraveného rozpuštěním 232 g chloridu amonného v 1220 ml vody), aby se teplota udržovala pod 23 °C. Směs míchala 10 minut a organická vrstva a vodná vrstva se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala dvakrát 500 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se spojila s tetrahydrofuranovou vrstvou. Spojený roztok se sušil nad síranem hořečnatým (220 g), zfiltraval se a koncentroval se na rotační odparce při 65 °C po 1 hodinu. Hnědý olejovitý zbytek se sušil při 70 °C ve vakuu (0,08 MPa), aby se získalo 222,8 g surového materiálu. (Hmotnost surového produktu byla přes 100 %). Pro relativní nestabilitu produktu na silikagelu se obvykle použil přímo v následujícím kroku bez čištění). Diastereomerní poměr surové směsi se stanovil protonovou NMR: (2S)/(2R): 86:14. Menší a větší diastereomery epoxidu byly charakterizovány v této směsi TCL analýzou (10% ethylacetát/hexan, silikagel) $R_f = 0,29$ a $0,32$. Analytický vzorek obou diastereomerů se získal čištěním silikagelovou chromatografií (3% ethylacetát/hexan) a jsou charakterizovány takto:

N,N S-tris(fenylmethyl)-2S-oxiranmethanamin

^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) delta 2,49 a 2,51 (AB-systém, 1H, $J_{AB} = 2,82$ Hz), 2,76 a 2,77 (AB-systém, 1H, $J_{AB} = 4,03$ Hz), 2,83 (m, 2 H), 2,99 a 3,3 (AB-systém, 1H, $J_{AB} = 10,1$ Hz), 3,15 (m, 1 H), 3,73 a 3,84 (AB-systém, 4H, $J_{AB} = 14,00$ Hz), 7,21 (m, 15 H), ^{13}C NMR (400 Mhz, CDCl_3) delta 139,55, 129,45, 128,42, 128,14, 128,09, 126,84, 125,97, 60,32, 54,23, 52,13, 45,99, 33,76. HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ON}$ (M+1): 344,477. Nalezeno: 344,2003.

N,N S-tris(fenylmethyl)-2R-oxiranmethanamin

^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) delta 2,20 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,85 (ABsystém, 4H), 7,25 (m, 15 H). HPLC na chirální stabilní fázi: Pirkle-Whelk-O- 1 kolona (250 x 4,6 mm I.D.), pohyblivá fáze: hexan/isopropanol (99,5:0,5, objemově), průtok 1,5 ml/min., detekce UV detektorem při 210 nm. Doba retence (8) 9,38 min., doba retence enantiomeru (4) 13,75 min..

Postup 2:

Roztok surového aldehydu (74 mmol) a chlorjodmethanu (7,0 ml, 96 mmol) v 285 ml tetrahydrofuranu se ochladil na -78°C v dusíkové atmosféře. Pak se přidával roztok n- butyllithia v hexanu (1,6 M, 25 ml, 40 mmol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala pod -75°C (doba přidávání - 25 minut). Po prvním přidání se přidal další chlorjodmethan (1,6 ml, 22 mmol), pak n-butyllithium (23 ml, 37 mmol), aby se teplota udržovala pod -75°C . Směs se míchala 15 minut. Každý reagent, chlorjodmethan (0,70 ml, 10 mmol) a n- butyllithium (5 ml, 8 mmol) se přidaly ještě čtyřikrát. Chladicí lázeň se odstavila a roztok se ohřál během 1,5 hodiny na 22°C . Směs se vlila do 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Tetrahydrofuranová vrstva se oddělila. Vodná fáze se extrahovala 1 x 300 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyly solankou, sušily se nad síranem hořečnatým, filtrovaly a koncentrovaly se na hnědý olej (27,4 g). Produkt by se mohl použít v následujícím kroku bez čištění. Žádaný diastereomer lze čistit rekrystalizací v následujícím kroku. Produkt by se mohl také čistit chromatografií.

Postup 3:

Roztok S-[bis(fenylmethyl)amino]benzenpropanaldehydu (178,84 g, 0,54 mol) a bromchlormethanu (46 ml, 0,71 mol) v 1,8 l tetrahydrofuranu se ochladil na -30 až -35

°C (chladnější teploty jako -70 °C také působily dobře, ale teplejší teploty se snadněji dosáhnou při operacích ve velkém měřítku) v reaktoru z nerezové oceli v dusíkové atmosféře. Pak se přidával roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M, 340 ml, 0,54 mmol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. Další přídavky reagentů se provedly následujícím postupem: 1) Přidal se další bromchlormethan (14 ml), pak n-butyllithium (102 ml) pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. To se opakovalo jednou. 2) Přidal se další bromchlormethan (7 ml, 0,11 mmol), pak n-butyllithium (51 ml, 82 mmol) pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. To se opakovalo pětkrát. 3) Přidal se další bromchlormethan (7 ml, 0,11 mmol), pak n-butyllithium (71 ml, 82 mmol) pod -25 °C. Po přidání se směs míchala 10 minut při -30 až -35 °C. To se opakovalo jednou. Vnější chlazení se zastavilo a směs se ohřála během 4 až 16 hodin na pokojovou teplotu, kdy TCL (20% ethylacetát/hexan, silikagel) ukázala, že reakce skončila. Reakční směs se ochladila na 10 °C a pak se reakce ukončila 1452 g 16% roztoku chloridu amonného (připraveného rozpuštěním 232 g chloridu amonného v 1220 ml vody), aby se teplota udržovala pod 23 °C. Směs míchala 10 minut a organická vrstva a vodná vrstva se oddělily. Vodná fáze se extrahovala dvakrát 500 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se spojila s tetrahydrofuranovou vrstvou. Spojený roztok se sušil nad síranem hořečnatým (220 g), zfiltraval se a koncentroval se na rotační odparce při 65 °C. Hnědý olejovitý zbytek se sušil při 70 °C ve vakuu (0,08 MPa) po 1 hodinu, aby se získalo 222,8 g surového materiálu.

Postup 4:

Podle stejných postupů, jak jsou popsány ve postupu 3 tohoto příkladu, pouze reakční teploty byly při -20 °C. Vzniklý N,N S-tris(fenylmethyl)-2R-oxiranmethanamin byl diastereomerní směs menší čistoty než u postupu 3.

Postup 5:

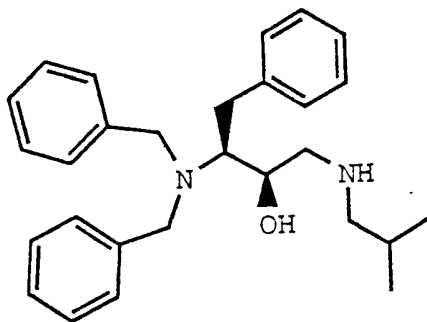
Podle stejných postupů, jak jsou popsány ve postupu 3 tohoto příkladu, pouze reakční teploty byly při -70 až -78 °C. Vzniklý N,N S-tris(fenylmethyl)-2R-oxiranmethanamin byl diastereomerní směs, která se použila v následujících krocích bez čištění.

Postup 6:

Podle stejných postupů, jak jsou popsány ve postupu 3 tohoto příkladu, pouze se použilo kontinuální přidávání bromchlormethanu a n-butyllithia při -30 až -35 °C. Po reakci a zpracování, jak jsou popsány ve postupu 3 tohoto příkladu, se isoloval žádaný N,N S-tris(fenylmethyl)-2R- oxiranmethanamin ve srovnatelných výtěžcích a čistotách.

Postup 7:

Podle stejných postupů, jak jsou popsány ve postupu 2 tohoto příkladu, pouze se použil dibrommethanu místo chlorjodmethanu. Po reakci a zpracování, jak jsou popsány ve postupu tohoto příkladu, se isoloval žádaný N,N S-tris (fenylmethyl)- 2R- oxiranmethanamin.

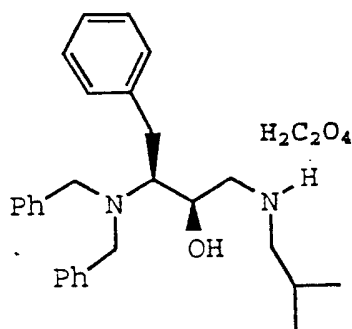
Příklad 4

Příprava N-3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino]-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

K roztoku surového N,N-dibenzyl-3(S)-amino-1,2(S)- epoxy- 4-fenylbutanu (388,5 g, 1,13 mol) v 2,7 l isopropanolu se přidal isobutylamin (1,7 kg, 23,1 mol). Teplota se zvýšila z 25 °C na 30 °C. Roztok se zahříval na 82 °C a míchal se při této teplotě po 1,5 hodiny. Teplý roztok se koncentroval za sníženého tlaku při 65 °C. Hnědý olejovitý zbytek se přenesl do 3l baňky a sušil se ve vakuu ve vakuu (0,08 MPa) 16 hodin, aby se dostalo 450 g 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl) amino]- 4-fenylbutan-2-(R)-olu jako surový olej. Analytický vzorek žádaného hlavního diastereomerního produktu se získal čistěním malého vzorku silikagelovou chromatografií (40% ethylacetát /hexan). Analýza TCL $R_f = 0,28$ (40% ethylacetát /hexan, silikagel). Analýza HPLC: ODS ultrasférová kolona, 25% triethylamino/fosfátový ústoj pH 3 - acetonitril, průtok 1 ml/min., UV detektor. Doba retence 7,49 min. HRMS: Vypočteno pro $C_{28}H_{27}N_2O$ (M+1): 417,616. Nalezeno: 417,2887. Analytický vzorek vedlejšího diastereomerního produktu 3(S)- [N,N-

bis(fenylmethyl) amino]- 4-fenylbutan-2-(S)-olu se také získal čistěním malého vzorku silikagelovou chromatografií (40% ethylacetát /hexan).

Příklad 5



Příprava šťavelové soli N-3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl) amino]-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

K roztoku kyseliny šťavelové (8,08 g, 89,72 mmol) v 76 ml methanolu se přidal roztok surového 3(S)-[N,N-bis (fenylmethyl) amino]-4-fenylbutan-2-(R)-olu (39,68 g, obsahujícího asi 25,44 g, 61,06 mmol) 3(S),2(R) isomeru a asi 4,49 g (10,78, mmol) 3(S),2(S) isomeru v 90 ml ethylacetátu během 15 minut. Směs se míchala za pokojové teploty asi 2 hodiny. Pevná látka se isofovala filtrací, promyla se ethylacetátem (2 x 20 ml), sušil se ve vakuu asi 1 hodinu, aby se získalo 21,86 g (70,7% výtěžek isomeru) 97% diastereomerně čistě soli (podle ploch píků HPLC). Analýza HPLC: Vydec- peptid /protein kolona, UV detektor 254 nm, průtok 2 ml/min., gradient (A = 0,05% trifluoroctová kyselina ve vodě, B = 0,05% trifluoroctová kyselina v acetonitrilu, 0 min. 75% A/25% B, 30 min. 10% A/90% B, 35 min. 10% A/90% B, 37 min. 75% A/25% B. Doba retence 10,68 min. 3(S),2(R) isomer a 9,73 min. 3(S),2(S) isomer. Teplota tání 174,99 °C. Mikronalýza: Vypočteno: C 71,05 %, H 7,50 %, N 5,53 %. Nalezeno: C 71,71 %, H 7,75 %, N 5,39 %.

Alternativně se do 5000 l baňky s kulatým dnem, vybavené mechanickým míchadlem a kapací nálevkou dal dihydrát kyseliny šťavelové (119 g, 0,94mol). Přidalo se 1000 ml methanolu a směs se míchala dokud rozpouštění nebylo úplné. Přidal se roztok surového 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino]-4- fenylbutan- 2-(R)-olu v ethylacetátu (1800 ml, 0,212 g isomerů aminoalkoholu/ml, 916,0 mmol) během 20 minutového období. Směs se míchala 18 hodin a pevný produkt se isofoval centrifugací při 400 G v šesti dávkách. Každá dávka se promyla 125 ml ethylacetátu. Sůl se pak shromáždila a sušila se přes noc při 133 Pa, což dalo 336,3 g produktu (71 % na celkový aminoalko-

hol). HPLC/MS (elektorrozprašování) bylo konsistentní s žádaným produktem (m/z 417 ($M+H^+$)).

Alternativně se surový 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino]-4-fenylbutan-2-(R)-ol (5 g) rozpustil v 10 ml methyl-terc. butyletheru (MTBE) a přidala se kyselina šťavelová (1 g) v 4 ml methanolu. Směs se míchala asi 2 hodiny. Vzniklá pevná látka se zfiltrovala, promyla se studeným MTBE a sušila se, aby se získalo 2,1 g bílé pevné látky, asi 98,9% diastereomerně čisté (podle ploch píků HPLC).

Příklad 6

Příprava octové soli N-3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl) amino- 2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

K roztoku surového 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino]-4-fenylbutan-2-(R)-olu v methyl-terc.butyletheru (MTBE) (45 ml, 1,1 g isomerů aminoalkoholu/ml) se přidala po kapkách octová kyselina (6,9 ml). Směs se míchala za pokojové teploty asi 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu, aby se získal hnědý olej, asi 85% diastereomerně čistý produkt (podle ploch píků HPLC). Hnědý olej se krystaloval následovně: 0,2 g oleje se rozpustilo v prvním rozpouštědle za zahřívání, aby se získal čirý roztok, přidávalo se druhé rozpouštědlo, až se roztok zkalil, směs se znovu zahřívala do jasnosti, očkovala se asi 99% diastereomerně čistým produktem, ochladila se na pokojovou teplotu a pak se uskladnila přes noc v lednici. Krystaly se zfiltrovaly, promyly se druhým rozpouštědlem a sušily. Diastereomerní čistota krystalů se vypočetla podle ploch píků HPLC. Výsledky jsou ukázané v Tabulce 1.

Tabulka 1

Prvé rozpouštědlo	Druhé rozpouštědlo	Poměr rozpouštědel	Výtěžek (g)	Diastereomerní čistota
MTBE	heptan	1:10	0,13	98,3
MTBE	hexan	1:10	0,03	99,6
methanol	voda	1:1,5	0,05	99,5
toluen	heptan	1:10	0,14	98,7

toluen	hexan	1:10	0,10	99,7
--------	-------	------	------	------

Alternativně se surový 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino -4-fenylbutan-2-(R)-ol (50 g, obsahující asi 30,06 g (76,95 mmol) 3(S),2(R) isomeru a asi 5,66 g (13,58 mmol) 3(S), 2(S) isomeru se rozpustil v methyl-terc.butyletheru (45,0 ml). K tomuto roztoku se přidala octová kyselina (6,90 ml, 120,6 mmol) během asi 10 minut. Směs se míchala za pokojové teploty asi 1 hodinu a koncentrovala se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se čistil krystalizací z 32 ml methyl- terc.butyletheru a 320 ml heptanu. Pevná látka se isochovala filtrací, promyla se studeným heptanem a sušila se ve vakuu asi 1 hodinu, aby se získalo 21,34 g (58,2% výtěžek isomeru) 96% diastereomerně čisté monooctové soli (podle ploch píků HPLC). Teplota tání 105-106 °C. Mikronalýza: Vypočteno: C 75,53 %, H 8,39 %, N 5,87 %. Nalezeno: C 75,05 %, H 8,75 %, N 5,71 %.

Příklad 7

Příprava L-vinné soli N-3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl) amino- 2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

Surový 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino-4-fenylbutan-2- (R)-ol (10,48 g, obsahující asi 6,72 g, (16,13 mmol) 3(S),2(R) isomeru a asi 1,19 g (2,85 mmol) 3(S),2(S) isomeru se rozpustil v tetrahydrofuranu (10,0 ml). K tomuto roztoku se přidala L-vinná kyselina (6,90 ml, 19 mmol) v 5,0 ml methanolu během asi 5 minut. Směs se míchala za pokojové teploty asi 10 minut koncentrovala se za sníženého tlaku. K olejovitému zbytku se přidalo 20 ml methyl-terc. butyletheru a směs se míchala za pokojové teploty asi 1 hodinu. Pevná látka se isochovala filtrací, což dalo 7,50 g surové soli. Surová sůl se čistila rekrystalizací z ethylacetátu a heptanu za pokojové teploty, což dalo 4,13 g (45,2% výtěžek isomeru) 95% diastereomerně čisté soli L-vinné kyseliny (podle ploch píků HPLC). Mikronalýza: Vypočteno: C 67,76 %, H 7,41 %, N 4,94 %. Nalezeno: C 70,06 %, H 7,47 %, N 5,07 %.

Příklad 8

Příprava dihydrochloridové soli N-3(S)-[N,N-bis (fenylmethyl) amino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

Surový 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino-4-fenylbutan-2- (R)-ol (10,0 g, obsahující asi 6,41 g, (15,39 mmol) 3(S),2(R) isomeru a asi 1,13 g (2,72 mmol) 3(S),2(S) isomeru

se rozpustil v tetrahydrofuranu (20,0 ml). K tomuto roztoku se přidalo kapkách 20 ml 6N kyseliny solné během asi 5 minut. Směs se míchala za pokojové teploty asi 1 hodinu a koncentrovala se za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizoval z ethanolu při 0 °C, což dalo 3,20 g (42,7% výtěžek isomeru) 98% diastereomerně čisté dihydrochloridové soli (podle ploch píků HPLC). Mikronalýza: Vypočteno: C 68,64 %, H 7,76 %, N 5,72 %. Nalezeno: C 68,79 %, H 8,07 %, N 5,55 %.

Příklad 9

Příprava toluensulfonové soli N-3(S)-[N,N-bis (fenylmethyl) amino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

Surový 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino-4-fenylbutan-2- (R)-ol (5,0 g, obsahující asi 3,18 g, (7,63 mmol) 3(S),2(R) isomeru a asi 0,56 g (1,35 mmol) 3(S),2(S) isomeru se rozpustil v 10,0 ml methyl-terc.butyletheru. K tomuto roztoku se přidal roztok toluensulfonové kyseliny (2,28 g, 12 mmol) v 2,0 ml methyl-terc.butyletheru a 2,0 ml methanolu během asi 5 minut. Směs se míchala za pokojové teploty asi 2 hodiny a koncentrovala se za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizoval z methyl-terc.butyletheru a heptanu při 0 °C, zfiltraval se, promyl se studeným heptanem a sušil se ve vakuu, což dalo 1,85 g (40,0% výtěžek isomeru) 97% diastereomerně čisté monotoluensulfonové soli (podle ploch píků HPLC).

Příklad 10

Příprava methansulfonové soli N-3(S)-[N,N-bis (fenylmethyl) amino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

Surový 3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino-4-fenylbutan-2- (R)-ol (10,68 g, obsahující asi 6,85 g, (16,44 mmol) 3(S),2(R) isomeru a asi 1,21 g (2,90 mmol) 3(S),2(S) isomeru se rozpustil v 10,0 ml tetrahydrofuranu. K tomuto roztoku se přidala methansulfonové kyseliny (1,25 ml, 19,26 mmol). Směs se míchala za pokojové teploty asi 2 hodiny a koncentrovala se za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rekrystalizoval z methanolu a vody při 0 °C, zfiltraval se, promyl se studeným methanol/voda (1:4) a sušil se ve vakuu, což dalo 2,40 g (28,5% výtěžek isomeru) 98% diastereomerně čisté monomethansulfonové soli (podle ploch píků HPLC).

Příklad 11

Příprava N-benzyl-L-fenylalaninolu

Postup 1:

L-fenylalaninol (89,51 g, 592 mmol) se rozpustil v 375 ml methanolu v inertní atmosféře a přidala se ledová octová kyselina (35,52 g, 592 mmol) a 50 ml methanolu a pak roztok benzaldehydu (62,83 g, 592 mmol) v 100 ml methanolu. Směs se ochladila asi na 15 °C a přidal se roztok kyanoborohydridu (134,6 g, 2,14 mol) v 700 ml methanolu během asi 40 minut, aby se teplota udržovala mezi 15 a 25 °C. Směs se míchala za pokojové teploty 18 hodin. Směs se koncentrovala za sníženého tlaku a dělila se mezi 1 l 2M roztoku hydroxidu amonného a 2 l etheru. Etherová vrstva se promyla 1 l roztoku hydroxidu amonného, dvakrát 500 ml vody, 500 ml solanky, sušila se nad síranem hořečnatým, filtrovala se a koncentrovala se za sníženého tlaku. Surový pevný produkt se rekrystalizoval z 110 ml ethylacetátu a 1,3 l hexanu, což dalo 115 g (81% výtěžek) N-benzyl-L-fenylalaninolu jako bílá pevná látka.

Postup 2:

L-fenylalaninol (5 g, 33 mmol) a benzaldehyd (3,59 g, 33,83 mmol) se rozpustily v 55 ml 3A ethanolu v inertní atmosféře v Parrově třepačce a směs se zahřívala na 60 °C po 2,7 hodiny. Směs se ochladila asi na 25 °C, přidalo se 0,99 g 5% paladia na uhlíku a směs se hydrogenovala při 413 kPa vodíku a 40 °C 18 hodin. Katalyzátor se odfiltroval, produkt se koncentroval za sníženého tlaku. Surový pevný produkt se rekrystalizoval z 150 ml heptanu, což dalo 3,83 g (48% výtěžek) N-benzyl-L-fenylalaninolu jako bílá pevná látka.

Příklad 12

Příprava N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninolu

N-benzyl-L-fenylalaninol (2,9 g, 12 mmol) se rozpustil v 3 ml triethylaminu a 27 ml methanolu a přidal se di-terc. butyldikarbonát (5,25 g, 24,1 mmol). Směs se zahřívala na 60 °C po 35 minut a koncentrovala se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustil v 150 ml ethylacetátu, promyl se dvakrát 10 ml studené zředěné kyseliny chlorovodíkové (pH 2,5 až 3), 15 ml vody, 10 ml solanky, sušil se nad síranem hořečnatým, filtroval se a koncentroval se za sníženého tlaku. Surový olejovitý produkt se čistil chromatografií na silikagelu (ethylacetát:hexan 12:3 jako eluující rozpouštědlo), což dalo 3,98 g (97% výtěžek) bezbarvého oleje.

Příklad 13

Příprava N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninalu

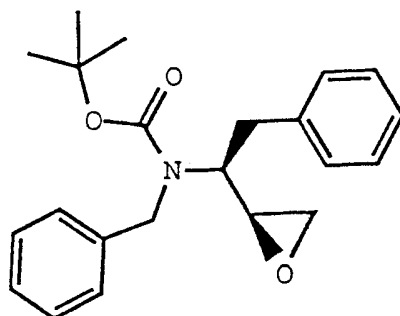
Postup 1:

K roztoku N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninolu (0,32 g, 0,94 mmol) v 2,8 ml toluenu se přidal volný radikál 2,2,6,6-tetramethyl-1-pyridoxy (TEMPO) (2,4 mg, 0,015 mmol), bromid sodný (0,1 g, 0,97 mmol) 2,8 ml ethylacetátu a 0,34 ml vody. Směs se ochladila na 0 °C a pomalu se přidal vodný roztok 4,2 ml 5% bělidla pro domácnosti obsahujícího hydrogenuhličitan sodný (0,23 g, 3,0 ml, 2,738 mmol) během 30 minut. Směs se míchala při 0 °C po 10 minut. Přidaly se tři další dávky (po 0,4 ml) bělidla a po každém přidání následovalo míchání po 10 minut, aby se spotřeboval všechny výchozí materiál. Dvojfázová směs se nechala oddělit. Vodná vrstva se extrahovala dvakrát 8 ml toluenu. Spojená organická vrstva se promyla 1,25 ml roztoku obsahujícího 75 mg jodidu draselného, 20 ml hydrogensíranu sodného a 1,1 ml vody, 1,25 ml 10% vodného roztoku thiosíranu sodného, 1,25 ml fosfátového ústoje pH 7 a 1,5 ml roztoku solanky. Organický roztok se sušil nad síranem hořečnatým, filtroval se a koncentroval se za sníženého tlaku, což dalo 0,32 g (100% výtěžek) N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninalu.

Postup 2:

K roztoku N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninolu (2,38 g, 6,98 mmol) v 3,8 ml triethylaminu se přidal při 10 °C roztok komplexu oxid sírový-pyridin (4,33 g, 27,2 mol) v 17 ml dimethylsulfoxidu. Směs se zahřála na pokojovou teplotu a míchala se 1 hodinu. Přidalo se 16 ml vody a směs se extrahovalo 20 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyla 20 ml 5% kyseliny citronové, 20 ml vody a 20 ml solanky, sušila se nad síranem hořečnatým a zfiltrovala se. Filtrát se koncentroval za sníženého tlaku, což dalo 2,37 g (100% výtěžek) N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninalu.

Příklad 14



Příprava 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzylamino]-1,2-(S)-epoxy-4-phenylbutanu

Postup 1:

Roztok N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninalu (2,5 g, 7,37 mmol) a 0,72 ml chlorjodmethanu v 35 ml tetrahydrofuranu se ochladil na -78°C . Pak se pomalu přidával roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M, 4,64 ml, 7,42 mmol), aby se teplota udržovala pod -70°C . Směs se míchala 10 minut mezi -70 až -75°C . Dvě další přídavky 0,22 ml chlorjodmethanu a 1,4 ml n-butyllithia se postupně přidaly a směs se míchala 10 minut mezi -70 až -75°C po každém přidání. Čtyři další přídavky 0,11 ml chlorjodmethanu a 0,7 ml n-butyllithia se postupně přidaly a směs se míchala 10 minut mezi -70 až -75°C po každém přidání. Směs se ohřála na pokojovou teplotu po 3,5 hodin. Produkt se uhasil pod 5°C 24 ml ledové vody. Dvojfázové vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala dvakrát 30 ml ethylacetátu. Spojená organická vrstva se promyla třikrát 10 ml vody, pak 10 ml solanky, sušila se nad síranem sodným, zfiltrovala se a koncentrovaly se za sníženého tlaku, což dalo 2,8 g surového žlutého oleje. Tento surový olej (přes 100 % výtěžek) je směs diastereomerních epoxidů N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2S-oxiranmethanaminu a N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2R-oxiranmethanaminu. Surová směs se použila přímo v následujícím kroku bez čištění.

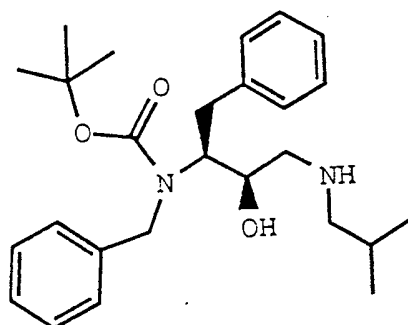
Postup 2:

K suspenzi trimethylsulfoxoniumjodidu (2,92 g, 13,28 mmol) v 45 ml acetonitrilu se přidal butoxid draselný (1,49 g, 13,28 mmol). Přidal se roztok N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninalu (3,0 g, 8,85 mmol) v 18 ml acetonitrilu a směs se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu. Směs se zředila 150 ml vody a extrahovala se dvakrát 200 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojily a promyly se 100 ml vody, 50 ml solanky, sušily se nad síranem sodným, zfiltrovala se a koncentrovaly se za sníženého tlaku, což dalo 3,0 g surového žlutého oleje. Surový produkt se čistil chromatografií na silikagelu (ethylacetát:hexan 1:8 jako eluující rozpouštědlo), což dalo 1,02 g (32,7% výtěžek) směsi dvou diastereomerů N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2S-oxiranmethanaminu a N,S bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2R-oxiranmethanaminu.

Postup 3:

K suspenzi trimethylsulfoxoniumjodidu (0,90 g, 4,42 mmol) v 18 ml acetonitrilu se přidal butoxid draselný (495 mg, 4,42 mmol). Přidal se roztok N-(t-butoxykarbonyl)-N-benzyl-L-fenylalaninalu (1,0 g, 2,95 mmol) v 7 ml acetonitrilu a směs se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu. Směs se zředila 80 ml vody a extrahovala se 80 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojily a promyly se 100 ml vody, 30 ml solanky, sušily se nad síranem sodným, zfiltrovala se a koncentrovaly se za sníženého tlaku, což dalo 1,04 g surového žlutého oleje. Surový produkt byl směs dvou diastereomerů N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2S-oxiranmethanaminu a N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2R-oxiranmethanaminu.

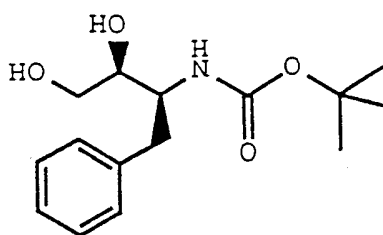
Příklad 15



Příprava 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)-N-(fenylmethyl)amino]-(2-methylpropyl)amino-4-fenylbutan-2R-olu

K roztoku surového epoxidu (500 mg, 1,42 mmol) (směs dvou diastereomerů N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2S-oxiranmethanaminu a N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2R-oxiranmethanaminu) v 0,98 ml isopropanolu se přidal isobutylamin (0,71 ml, 7,14 mmol). Směs se zahřívala na reflux při 85 až 90 °C 1,5 hodiny. Směs se koncentrovala za sníženého tlaku a olejovitý produkt se čistil chromatografií na silikagelu (chloroform:methanol 100:6 jako eluující rozpouštědla), což dalo 330 mg 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)-N-(fenylmethyl)amino]-(2-methylpropyl)amino-4-fenylbutan-2R-olu jako bezbarvý olej (54,5% výtěžek). Rovněž se isoloval 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)-N-(fenylmethyl)amino]-(2-methylpropyl)amino-4-fenylbutan-2S-ol. Když se použil čistěný N, S-bis(fenylmethyl)-N-(t-butoxykarbonyl)-2S-oxiranmethanamin výchozí materiál, isoloval se 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)-N-(fenylmethyl)amino]-(2-methylpropyl)amino-4-fenylbutan-2S-ol po čistění chromatografií v 86% výtěžku.

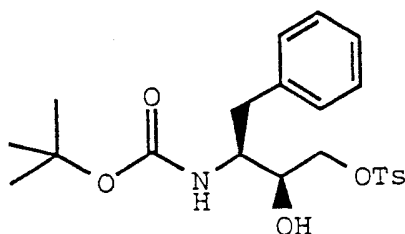
Příklad 16



Příprava 3S-N-(t-butoxykarbonyl)amino-4-fenylbutan-1,2R-diolu

K roztoku 2S-N-(t-butoxykarbonyl)1S-hydroxy-amino-4- fenylbutanové kyseliny (komerčně dostupné od Nippon Kayaku, Japonsko) (1 g, 3,39 mmol) v 50 ml THF se při 0 °C přidalo 50 ml boran/THF komplexu (kapalný, 1,0M v THF), aby se teplota udržovala pod 5 °C. Reakční směs se ohřála na pokojovou teplotu a míchala se 16 hodin. Směs se ochladila na 0 °C a pomalu se přidalo 20 ml vody, aby se rozložil přebytek BH₃ a uhasila se směs produktů. Teplota se udržovala pod 12 °C. Neutralizovaná směs se míchala 20 minut a koncentrovala se za sníženého tlaku. Směs produktů se extrahovala třikrát 60 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojily a promyly se 20 ml vody, 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a koncentrovaly se za sníženého tlaku, což dalo 1,1 g surového oleje. Surový produkt se čistil chromatografií na silikagelu (chloroform:methanol 10:6 jako eluující rozpouštědla), což dalo 900 mg (94,4% výtěžek) 3(S)-[N-(t- butoxykarbonyl) amino]-4-fenylbutan-2R-olu jako pevná bílá látka.

Příklad 17

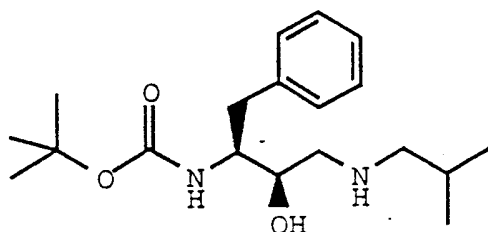


Příprava 3S-N-(t-butoxykarbonyl)amino-2R-hydroxy-4- fenylbut- 1-yl toluensulfonátu

K roztoku 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)amino]-4- fenylbutan- 2R-olu (744,8 mg, 2,65 mmol) v 13 ml pyridinu se přidalo při 0 °C 914 mg toluensulfonylchloridu v jedné dávce. Směs se míchala při 0 až 5 °C 5 hodin. K reakční směsi se přidala směs 6,5 ml ethylacetátu a 15 ml vodného roztoku hydrogenuhličitan sodného a reakční směsi se míchala 5 minut. Směs produktů se extrahovala třikrát 50 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojily a promyly se 15 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a kon-

la 5 minut. Směs produktů se extrahovala třikrát 50 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojily a promyly se 15 ml vody, 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a koncentrovaly se za sníženého tlaku, což dalo 1,1 g žluté sklovité pevné látky. Surový produkt se čistil chromatografií na silikagelu (ethylacetát /hexan 1:3 jako eluující rozpouštědla), což dalo 850 mg (74% výtěžek) 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)amino]- 2R-hydroxy-4-fenylbut-1-yl toluensulfonátu jako pevná bílá látka.

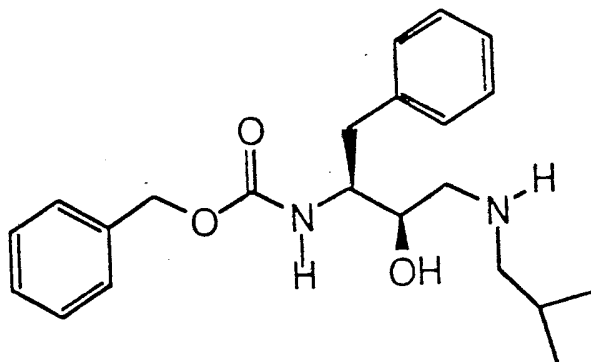
Příklad 18



Příprava 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)amino]-1-(2-methylpropyl) amino-4-fenylbutan-2R-olu

K roztoku 3S-N-(t-butoxykarbonyl)amino-2R-hydroxy-4-fenylbut-1-yl toluensulfonátu (90 mg, 0,207 mmol) v 0,143 ml isopropanolu a 0,5 ml toluenu se přidal isobutylamin (0,103 ml, 1,034 mmol). Směs se zahřívala na 80 až 85 °C 1,5 hodiny. Směs produktů se koncentrovala za sníženého tlaku a čistila se chromatografií na silikagelu (chloroform:methanol 10:1 jako eluující rozpouštědla), což dalo 54,9 mg (76,8% výtěžek) 3(S)-[N-(t-butoxykarbonyl)amino]-1-(2-methylpropyl) amino-4-fenylbutan-2R-olu jako pevná bílá látka.

Příklad 19



Příprava N-[3(S)-benzyloxykarbonylamino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu

Část A:

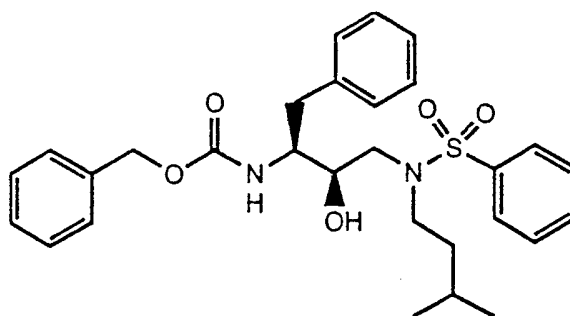
K roztoku N-benzyloxykarbonyl-L- fenylalaninchlormethylketonu (75,0 g, 226 mmol) ve směsi 807 ml methanolu a 807 ml tetrahydrofuranu se při -2°C přidával pevný borohydrid sodný (13,17 g, 348 mmol, 1,54 ekvivalentu) během 100 minut. Rozpouštědla se odstranila za sníženého tlaku při 40°C a zbytek se rozpustil asi v 1 l ethylacetátu. Roztok se promyl postupně 1M roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se roztok odstranil za sníženého tlaku. K vzniklému oleji se přidal asi 1 l hexanu a směs se zahřívala za víření na 60 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se pevné látky sebraly a promyly se 2 l hexanu. Vzniklá pevná látka se rekrystalovala z horkého ethylacetátu - hexanu, což dalo 23,3 g (43% výtěžek) N-benzyloxykarbonyl-3(S)- amino-1-chlor-4-fenyl-2(S)-butanolu, teplota tání 150-151°C a $M+Li^+ = 340$.

Část B:

K roztoku hydroxidu draselného (6,52 g, 116 mmol, 1,2 ekvivalentu) v 968 ml absolutního ethanolu se při pokojové teplotě přidal N-CBZ-3(S)-amino-1-chlor-4-fenyl-2(S)- butanol (32,3 g, 97 mmol). Po 15 minutách míchání se rozpouštědlo odstranilo za sníženého tlaku a pevné látky se rozpustily v dichlormethanu. Po promytí vodou a stripování se získá 27,9 g pevné bílé látky. Rekrystalizace z horkého ethylacetátu a hexanu dala 22,3 g (77% výtěžek) N- benzyloxykarbonyl- 3(S)-amino-1,2(S)-epoxy-4-fenylbutanu, teplota tání 102-103°C a $MH^+ 298$.

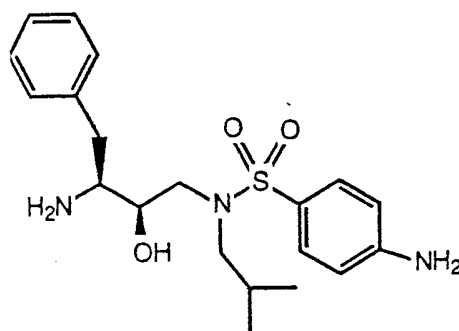
Část C:

Roztok N-benzyloxykarbonyl-3(S)-amino-1,2(S)-epoxy-4- fenylbutanu (1,00 g, 3,36 mmol) a isobutylaminu (4,90 g, 67,2 mmol, 20 ekvivalentů) v 10 ml isopropanolu se zahříval na reflux 1,5 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu, koncentroval se ve vakuu a pak se vлил do 100 ml míchaného hexanu, přičemž produkt krystaloval z roztoku. Produkt se isoľoval filtrací a sušil se na vzduchu, což dalo 1,18 g, 95% N-[(3(S)-fenylmethylkarbamyl)amino-2-(R)-hydroxy-4- fenylbutyl]- N-(2-methylpropyl) aminu, $C_{22}H_{30}N_2O_3$, teplota tání 108,0-109,5°C a $MH^+ m/z = 371$.

Příklad 20

Příprava fenylmethyl [2R-hydroxy-3-[(3-methylbutyl) (fenylsulfonyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]karbamát

Z reakce N-[(3(S)-benzyloxykarbonyl)amino-2-(R)- hydroxy- 4-fenylbutyl]-N-isoamyl)aminu (1,47 g, 3,8 mmol), triethylaminu (0,528 ml, 3,8 mmol) a benzensulfonylchloridu (0,483 ml, 3,8 mmol) se dostane fenylmethyl [2R-hydroxy-3- [(3-methylbutyl)(fenylsulfonyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl) karbamát. Kolonová chromatografie na silikagelu s elucí chloroformem obsahujícím 1 % ethanolu dala čistý produkt. Analýza: Vypočteno pro $C_{29}H_{36}N_2O_5S$: C 66,39, H 6,92, N 5,34. Nalezeno: C 66,37, H 6,93, N 5,26.

Příklad 21

Příprava 2R-hydroxy-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl]-(2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propylaminu

Část : Příprava fenylmethyl esteru [2R-hydroxy-3-[(4- nitrofenylsulfonyl)(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)- propyl]karbamové kyseliny

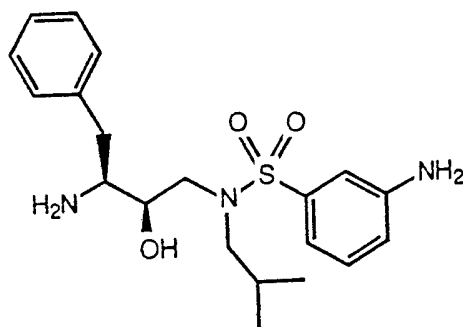
K roztoku N-[(3(S)-benzyloxykarbonyl)amino-2-(R)- hydroxy- 4-fenylbutyl]-N-isoamyl)aminu (4,0 g, 10,8 mmol) v 50 ml bezvodého dichlormethanu se přidal triethylamin (3,27 g, 32,4 mmol). Roztok se ochladil na 0°C a přidal se 4- nitrobenzensulfonylchlorid (2,63 g, 11,9 mmol), míchal se při 0°C 30 minut, pak 1 hodinu při pokojové teplotě. Přidal se ethylacetát, promylo se 5% kyselinou citronovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou, sušilo se a koncentrovalo se, což

dalo 5,9 g surového materiálu. Ten se rekrystaloval z ethylacetát/hexanu, což dalo 4,7 g čistého fenylmethyl esteru [2R-hydroxy-3-[(4-nitrofenylsulfonyl) (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)-propyl) karbamové kyseliny, $m/e = 556$ (M+H).

Část B: Příprava 2R-hydroxy-3-[(4-aminofenyl) sulfonyl]- (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propylaminu

Roztok fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[(4-nitrofenylsulfonyl)(2-methyl propyl)amino]-1S-(fenylmethyl)-propyl) karbamové kyseliny (3,0 g, 5,4 mmol) v 20 ml ethylacetátu se hydrogenoval při 241 kPa vodíku 3,5 hodiny nad katalyzátorem 1,5 g 10% paladia na uhlíku. Katalyzátor se odstranil filtrací a roztok se koncentroval, což dalo 2,05 g žádaného 2R-hydroxy-3-[(4-aminofenyl)sulfonyl]-(2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propylaminu, $m/e = 392$ (M+H).

Příklad 22



Příprava 2R-hydroxy-3-[(3-aminofenyl)sulfonyl]-(2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propylaminu

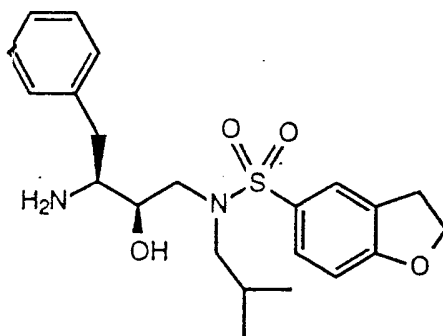
Část A: Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[(3-nitrofenylsulfonyl)(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)-propyl)karbamové kyseliny

K roztoku N-[(3(S)-benzyloxykarbonyl)amino-2-(R)-hydroxy-4-fenyl)-N-isobutyl] aminu (1,1 g, 3,0 mmol) v 15 ml bezvodého dichlormethanu se přidal triethylamin (0,94 g, 9,3 mmol). Roztok se ochladil na 0°C a přidal se 3-nitrobenzensulfonylchlorid (0,67 g, 3,0 mmol), míchalo se při 0°C 30 minut, pak 1 hodinu při pokojové teplotě. Přidal se ethylacetát, promýlo se 5% kyselinou citronovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou, sušilo se a koncentrovalo se, což dalo 1,74 g surového materiálu. Ten se rekrystaloval z ethylacetát/hexanu, což dalo 1,40 g čistého fenylmethyl esteru [2R-hydroxy-3-[(4-nitrofenylsulfonyl) (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl) karbamové kyseliny, $m/e = 562$ (M+Li).

Část B: Příprava 2R-hydroxy-3-[(3-aminofenyl) sulfonyl]- (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propylaminu

Roztok fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[(3-nitrofenylsulfonyl)](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)-propyl) karbamové kyseliny (1,33 g, 2,5 mmol) v 40 ml methanolu/ tetrahydrofuranu se hydrogenoval při 276 kPa vodíku 1,5 hodiny nad katalyzátorem 0,70 g 10% paladia na uhlíku. Katalyzátor se odstranil filtrací a roztok se koncentroval, což dalo 0,87 g žádaného 2R-hydroxy-3-[[[(3-aminofenyl)sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]aminu.

Příklad 23



Příprava 2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl]]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]aminu

Část A: Příprava 5-(2,3-dihydrobenzofuranyl) sulfonylchloridu

K roztoku 3,35 g bezvodého N,N-dimethylformamidu se při 0°C pod dusíkem přidalo 6,18 g sulfurylchloridu, přičemž se tvořila pevná látka. Po 15 minutách míchání se přidalo 4,69 g 2,3-dihydrobenzofuranu a směs se zahřívala na 100°C 2 hodiny. Reakční směs se ochladila, vlila se do ledové vody a extrahovala se dichlormethanem, sušila se nad síranem hořečnatým, zfiltrovala se a koncentrovala se na surový materiál. Ten se rekrystaloval z ethylacetátu, což dalo 2,45 g 5-(2,3-dihydrobenzofuranyl) sulfonylchloridu.

Část B: Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3- [[[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl]]-(2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny

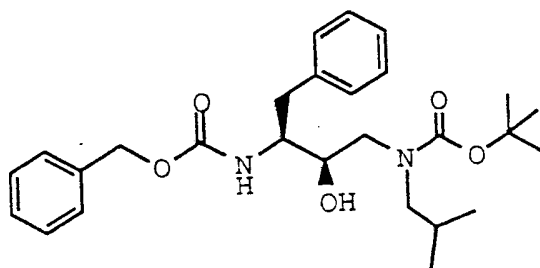
K roztoku N-(3(S)-benzyloxykarbonyl)amino-2-(R)- hydroxy- 4-fenylbutyl]-N-isoamyl)aminu (1,11 g, 3,0 mmol) v 20 ml bezvodého dichlormethanu se přidalo 1,3 ml triethylaminu (0,94 g, 9,3 mmol). Roztok se ochladil na 0°C a přidalo se 0,66 g 5-(2,3-dihydrobenzofuranyl)sulfonylchloridu, míchalo se při 0°C 15 minut, pak 2 hodiny při pokojové teplotě. Přidal se ethylacetát, promylo se 5% kyselinou citronovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou, sušilo se a koncentrovalo se, což dalo 1,62 g surového materiálu. Ten se rekrystaloval z diethyletheru, což dalo

čistý fenylmethyl ester [2R-hydroxy-3-[(2,3- dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl]]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl) karbamové kyseliny.

Část C: Příprava 2R-hydroxy-3- [[(2,3- dihydrobenzofuran- 5-yl)sulfonyl]]-(2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propylaminu

Roztok fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[[(2,3- dihydro benzofuran- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)- propyl) karbamové kyseliny (2,86 g) v 30 ml tetrahydrofuranu se hydrogenoval při 345 kPa vodíku 16 hodin na 0,99 g 10% paladia na uhlíku. Katalyzátor se odstranil filtrací a roztok se koncentroval, což dalo 1,99 g žádaného 2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl]]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl aminu.

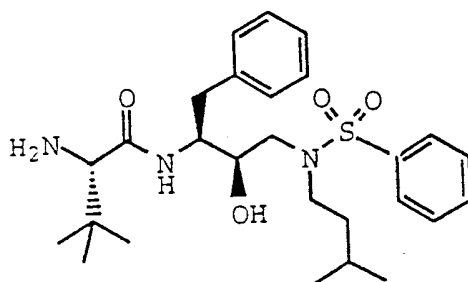
Příklad 24



Příprava N-[1,1-dimethylethoxyl)karbonyl]-N-[2- methylpropyl]- 3S-[N¹-fenylmethoxykarbonyl)amino]-2-(R)- hydroxy- 4-fenylbutylaminu

K roztoku N-[(3S)-fenylmethoxykarbonyl)amino-2-(R)- hydroxy-4-fenylbutyl]-2-methylpropylaminu (7,51 g, 20,3 mmol) v 67 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidal triethylamin (2,25 g, 22,3 mmol). Po ochlazení na 0°C se přidal di-terc. butyldikarbonát (4,4 g, 20,3 mmol) a míchání pokračovalo 21 hodin při pokojové teplotě. Těkavé látky se odstranily ve vakuu. Přidal se ethylacetát, promýlo se 5% kyselinou citronovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou, sušilo se nad síra-nem hořečnatým, zfiltrovalo se a koncentrovalo se, což dalo 9,6 g surového produktu. Chromatografie na silikagelu pomocí 30% ethylacetát /hexanu dala 8,2 g čistého N-[1,1-dimethylethoxyl)karbonyl]-N-[2-methylpropyl]-3S-[N¹-fenylmethoxy karbo-nyl) amino]- 2-(R)-hydroxy-4-fenylbutylaminu, hmotnostní spektrum m/e = 477 (M+Li).

Příklad 25



Příprava N¹-[2R-hydroxy-3-[N²-methylbutyl]-N²-phenylsulfonylamino]-1S-(phenylmethyl)propyl]-2S-amino-3,3-dimethylbutylamidu

Část A:

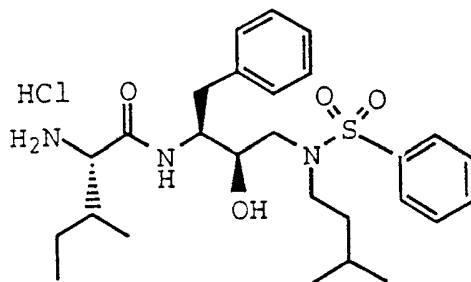
K roztoku N-Cbz-L-terc. leucinu (450 mg, 1,7 mmol) a N-hydroxybenztriazolu (260 mg, 1,7 mmol) v 10 ml dimethylformamidu se přidal EDC (307 mg, 1,6 mmol). Roztok se míchal 60 minut při pokojové teplotě a pak se přidal 2R-hydroxy-3-[N-(3-methylbutyl)-N-phenylsulfonylamino]-1S-(phenylmethyl)-

propyl]-2S-amin (585 mg, 1,5 mmol) v 2 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchala 16 hodin při pokojové teplotě a pak vylila do 200 ml 50 % nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Vodná směs se extrahovala třikrát 50 ml ethylacetátu. spojené organické vrstvy se promyly 50 ml vody, 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a pak se sušily se nad síranem hořečnatým. Filtrace a koncentrace dala olej, který se chromatografoval na 50 g silikagelu s elucí 20% ethylacetátem v hexanu. Fenylmethyl ester [1S-[[[2R-hydroxy-3-[(3-methylbutyl)]fenylsulfonylamino]-1S-(phenylmethyl)propyl]-3,3-dimethylpropyl] karbamové kyseliny se získal jako pevná látka. Analýza: Vypočteno pro C₃₅H₄₇N₃O₆S: C 65,91, H 7,43, N 6,59. Nalezeno: C 65,42, H 7,24, N 6,55.

Část B:

Roztok fenylmethyl esteru [1S-[[[2R-hydroxy-3-[(3-methylbutyl)] fenylsulfonylamino]-1S-(phenylmethyl) propyl]- 3,3-dimethyl propyl) karbamové kyseliny (200 mg, 0,31 mmol) v 15 ml methanolu se hydrogenoval nad 10% paladiem na uhlíku po 2 hodiny. Reakční směs se filtrovala přes křemelinu a koncentrovala se na olej.

Příklad 26



Příprava hydrochloridové soli N¹-[2R-hydroxy-3-[N²- methylbutyl)- N²-fenylsulfonylamino]-1S-(fenylmethyl)propyl]- 2S-amino-3,3-dimethylbutylamidu

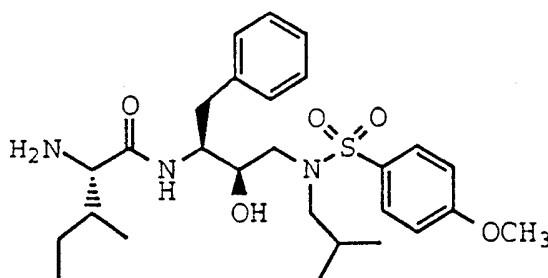
Část A:

K roztoku 2R-hydroxy-3-[N-(3-methylbutyl)-N- (fenylsulfonyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]aminu (2,79 g, 7,1 mmol) v 27 ml dioxanu se přidal ester N-terc. butylkarbonyl- isoleucin-N-hydroxysukcinamidu (585 mg, 1,5 mmol) v 2 ml DMF a reakční směs se míchala v dusíkové atmosféře 16 hodin. Obsah reakce se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu, promyl se 5% vodným roztokem hydrogensíranu sodného, nasyceným roztokem hydruhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se sušila nad síranem hořečnatým, zfiltrovala se a koncentrovala se, což dalo 4,3 g surového materiálu, který se chromatografoval pomocí 3:1 ethylacetátu: hexanu, což dalo 3,05 g, 72% výtěžek pentanamidu, 2S-[[1,1-dimethylethoxykarbonyl)amino]-N- [2R-hydroxy-3-[N-(3-methylbutyl)-N-(fenylsulfonyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-

Část B:

Produkt z části A (3,05 g, 5,0 mmol) se rozpustil v 20 ml 4N HCl v dioxanu a míchal se v dusíkové atmosféře 1,5 hodin. Obsah reakce se koncentroval ve vakuu a proháněl se diethyletherem. Surový hydrochlorid se odčerpával při 133 Pa do sucha, což dalo 2,54 g produktu jako hydrochloridová sůl.

Příklad 27



Příprava N¹-[2R-hydroxy-3-[N²-methylpropyl]-N²-(4-methoxyfenylsulfonylamino)-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3S-methylpentanamidu

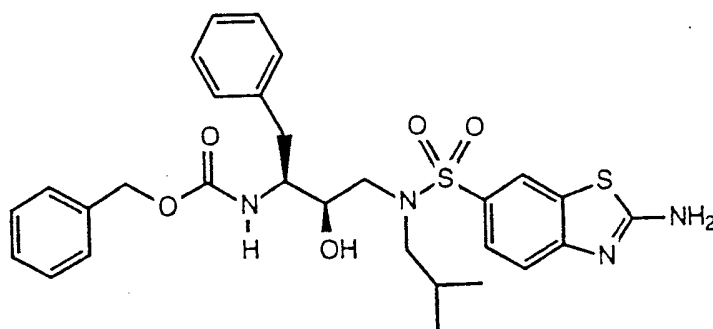
Část A:

K roztoku 2R-hydroxy-3-[(2-methylpropyl) (4-methoxyfenylsulfonyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]aminu (1,70 g, 4,18 mmol) v 40 ml dichlormethanu se přidal ester N-karbobenzyloxy-L-isoleucin-N-hydroxysukcinamidu (1,51 g, 4,18 mmol) a roztok se míchal v dusíkové atmosféře 16 hodin. Obsah reakce se koncentroval ve vakuu. Zbytek se znovu rozpustil v ethylacetátu, promyl se 5% vodným roztokem hydrogensíraňu sodného, nasyceným roztokem hydruhličitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Sušilo se nad síranem hořečnatým, filtrovalo se a koncentrovalo se, což dalo 2,47 g surového produktu. Produkt se čistil chromatografií na silikagelu s elucí 2:1 hexan:ethylacetátu, což dalo 2,3 g, (84% výtěžek) 2S-[karbobenzyloxy-amino]-N-[2R-hydroxy-3-[(3-methylpropyl)-N-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methylpentanamidu.

Část B:

Produkt z části A (1,18 g, 1,8 mmol) se rozpustil v methanolu (50 ml) a k tomu se přidalo 250 mg 10% paladia na uhlíku v proudu dusíku. Suspenze se hydrogenovala při 344 kPa po 20 hodin. Obsah reakční nádoby se promyl dusíkem, zfiltraval se celitem a koncentroval se ve vakuu, aby se získalo 935 mg 2S-amino-N-[2R-hydroxy-3-[N-methylpropyl] (4-methoxyfenylsulfonylamino)-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methylpentanamidu, který byl použit bez dalšího čistění.

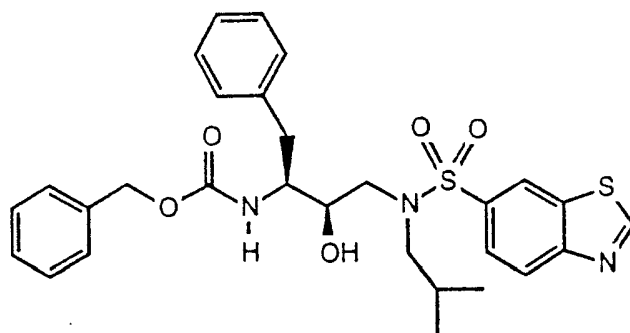
Příklad 28



Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[[2-aminobenzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]karbamové kyseliny

Fenylmethyl ester 2R-hydroxy-3-[[[4-aminobenzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]karbamové kyseliny (0,30 g, 0,571 mmol) se přidal k dobře promíchanému prášku 1,20 g bezvodého síranu měďnatého a 1,50 g thiokyanátu draselného a pak 6 ml suchého methanolu. Vzniklá černohnědá suspenze se zahřívala na reflux 2 hodiny. Reakční směs se zfiltrovala a filtrát se zředil vodou a zahříval se na reflux. K reakční směs se přidal ethanol, ochladilo se a filtrovalo. Filtrát po koncentraci dal zbytek, který se chromatografoval (ethylacetát:hexan 80:20), což dalo 0,26 g (78%) žádané sloučeniny jako pevná látka.

Příklad 29



Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[[benzothiazol-6-yl)](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl] karbamové kyseliny

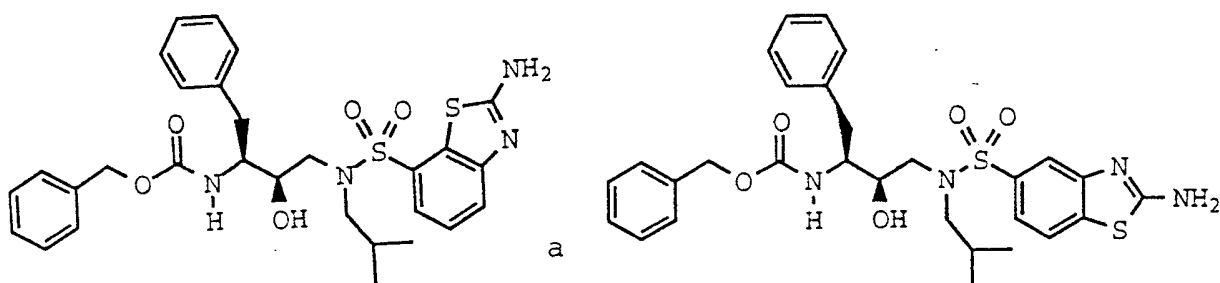
Postup 1:

Fenylmethyl ester 2R-hydroxy-3-[[[2-aminobenzothiazol-6-yl)](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl] karbamové kyseliny (0,25 g, 0,429 mmol) se přidal k roztoku isoamylnitritu (0,116 ml, 0,858 mmol) v 5 ml dioxanu a směs se zahřívala na 85 °C. Po skončení uvolňování dusíku se reakční směs koncentrovala a zbytek se čistil chromatografií (hexan: ethylacetát 5:3), což dalo 130 mg (53%) žádaného produktu jako pevná látka.

Postup 2:

Surový benzothiazol-6-ylsulfonylchlorid v 100 ml ethylacetátu se přidal k N-(3(S)-benzyloxykarbonyl)amino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu (1,03 g, 2,78 mmol) a pak 4 ml N-methylmorfolinu. Po 12 hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakční směs zředila ethylacetátem, promyla se 100 ml 5% kyseliny citronové, 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml solanky, sušila se (MgSO_4) a koncentrovala se ve vakuu. Zbytek se chromatografoval (silikagel, ethylacetát:hexan 1:1), což dalo 340 mg (23%) žádaného produktu.

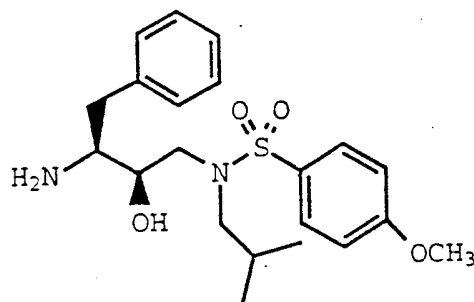
Příklad 30



Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[[2-aminobenzothiazol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny a fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[[2-aminobenzothiazol-7-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny

Fenylmethyl ester 2R-hydroxy-3-[[[3-aminofenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny (0,36 g, 0,685 mmol) se přidal k dobře promíchanému prášku 1,44 g bezvodého síranu měďnatého a 1,80 g thiokyanátu draselného a pak 10 ml suchého methanolu. Vzniklá černohnědá suspenze se zahřívala na reflux 2 hodiny. Reakční směs se zfiltrovala a filtrát se zředil vodou (5 ml) a zahříval se na reflux. K reakční směs se přidal ethanol, ochladilo se a filtrovalo. Filtrát po koncentraci dal zbytek, který se chromatografoval (ethylacetát:hexan 1:1), což dalo 0,18 g (45%) 7-isomeru jako pevná látka. Další eluce kolony (ethylacetát:hexan 3:2) dala 0,80 g (20%) 5-isomeru jako pevná látka.

Příklad 31



Příprava 2S-amino-1-N-(2-methylpropyl)-N-(4-methoxyfenylsulfonyl) amino]-4-fenyl-2R-butanolu

Část A: N-benzyloxykarbonyl-3(S)-amino-1-chlor-4-fenyl- 2(S)-butanolu

K roztoku N-benzyloxykarbonyl-L- fenylalaninichlormethylketonu (75 g, 0,2 mol) ve směsi 800 ml methanolu a 800 ml tetrahydrofuranu se přidával borohydrid sodný (13,17 g, 348 mmol, 1,54 ekvivalentu) během 100 minut. Roztok se míchal při pokojové teplotě 2 hodiny a pak se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v 1000 ml ethylacetátu a promyl se 1N roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, sušil se nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltraval se a se koncentroval ve vakuu, což dalo olej. Surový produkt se rozpustil při 60°C v 1000 ml hexanech a nechal se ochladit na pokojovou teplotu, kdy se vzniklé krystaly isolovaly filtrací a promyly se hojným množstvím hexanů. Tato pevná látka se pak rekrystalovala z horkého ethylacetátu a hexanů, což dalo 32,3 g (43%) N-benzyloxykarbonyl- 3(S)- amino-1-chlor-4-fenyl-2(S)-butanolu, teplota tání 150-151 °C, FAB MS: MLi⁺ = 340.

Část B: 3(S)-[N-benzyloxykarbonyl-1,2(S)-epoxy-4- fenylbutan

Roztok hydroxidu draselného (6,52 g, 116 mmol, 1,2 ekvivalentu) v 970 ml absolutního ethanolu při pokojové teplotě reagoval s N-benzyloxykarbonyl-3(S)-amino-1-chlor-4- fenyl- 2(S)-butanolem (32,3 g, 97 mmol). Tento roztok se míchal při pokojové teplotě 15 minut a pak se koncentroval ve vakuu, což dalo pevnou bílou látku. Pevná látka se rozpustila v dichlormethanu, promyla se vodou, sušila se nad bezvodým MgSO₄ a koncentrovala se ve vakuu, což dalo pevnou bílou látku. Pevná látka se krystalovala z hexanů a ethylacetátu, což dalo 23,3 g (77%) 3(S)-N-benzyloxykarbonyl- amino-1,2(S)-epoxy-4-fenylbutanu, teplota tání 102-103°C a MH⁺ 298.

Část C: 3(S)-N-benzyloxykarbonylamino-2-(R)-hydroxy-4- fenyl)-N-isobutylamin

Roztok N-benzyloxykarbonyl-3(S)-amino-1,2(S)-epoxy-4- fenylbutanu (50,0 g, 168 mmol) a isobutylaminu (246 g, 3,24 mol, 20 ekvivalentů) v 650 ml isopropanolu se zahřival na reflux 1,25 hodiny. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu, koncentroval se ve vakuu a pak se vлил do 1 l míchaného hexanu, přičemž produkt krystaloval z roztoku. Produkt se isoloval filtrací a sušil se na vzduchu, což dalo 57,56 g, 92% N-[(3(S)-benzyloxykarbonylamino-2-(R)-hydroxy-4-fenyl)-N- isobutylaminu, teplota tání 108,0-109,5°C a $MH^+ m/z = 371$.

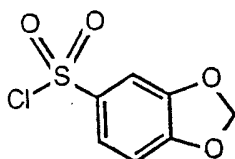
Část D: fenylmethyl ester [2R-hydroxy-3-[N-(2- methylpropyl)- N-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]-1S-(fenylmethyl)- propyl)karbamové kyseliny

Amin z části A (936,5 mg, 2,53 mmol) a triethylamin (288,5 mg, 2,85 mmol) se rozpustily v dichlormethanu a reagovaly s 4-methoxybenzensulfonylchloridem (461 mg, 2,61 mmol). Roztok se míchal při pokojové teplotě 16 hodin a pak se koncentroval ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a tento roztok se promyl 1N roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušil se nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltraval se a koncentroval se ve vakuu, což dalo jasný olej. Olej se krystaloval ze směsi etheru a hexanů, 729,3 mg (56,5%), teplota tání 95-99 °C, FAB MS: $MLi^+ = 511$.

Část E: 2S-amino-1-N-(2-methylpropyl)-N-(4- methoxyfenylsulfonyl) amino]-4-fenyl-2R-butanol

Roztok fenylmethyl esteru [2R-hydroxy-3-[N-(2- methylpropyl)- N-(4-methoxyfenylsulfonyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl) karbamové kyseliny z části D (671,1 g, 1,31 mmol) v 10 ml methanolu se hydrogenoval nad 50 mg 10% paladia na uhlíku při 276 kPa vodíku 15 hodin. Katalyzátor se odstranil filtrací křemelinou a filtrát se koncentroval, což dalo bílou pěnu, 474,5 mg, 96 %, FAB MS: $MH^+ = 377$.

Příklad 32



Příprava 1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonylchloridu

Postup 1:

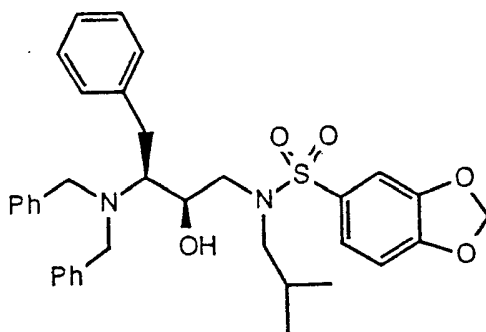
K roztoku 4,25 g bezvodého N,N-dimethylformamidu se při 0°C pod dusíkem přidalo 7,84 g sulfurylchloridu, přičemž se tvořila pevná látka. Po 15 minutách míchání se přidalo 6,45 g 1,3-benzodioxolu a směs se zahřívala na 100°C 2 hodiny. Reakční směs se ochladila, vlila se do ledové vody a extrahovala se dichlormethanem, sušila se nad síranem hořečnatým, zfiltrovala se a koncentrovala se, což dalo 7,32 g surového materiálu. Ten se chromatografoval na silikagelu pomocí 20% dichlormethan/hexanu, což dalo 1,9 g 1,3- benzodioxol- 5-yl)sulfonylchloridu.

Postup 2:

22 litrová baňka s kulatým dnem, vybavená mechanickým míchadlem, zpětným chladičem, zahřívacím pláštěm a nálevkou pro přidávání za stálého tlaku se naplnila komplexem oxid sírový- DMF (2778 g, 18,1 mol). Přidaly se 4 l dichlorethanu a začalo se s mícháním. Kapací nálevkou se přidal 1,3- benzodioxol (1905 g, 15,6 mol) během 5 minut. Teplota se pak zvýšila na 75°C a udržovala se 22 hodin (NMR ukázala, že reakce ukončila po 9 hodinách). Reakční směs se ochladila na 26°C a přidal se chlorid kyseliny šťavelové (2290 g, 18,1 mol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala pod 40°C (1,5 hodiny). Směs se zahřívala na 67°C 5 hodin a pak se ochladila na 16°C ledovou lázní. Reakce se ukončila 5 l vody takovou rychlostí, aby se teplota udržovala pod 20 °C. Po skončení přidávání vody se směs míchala 10 minut. Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla dvakrát 5 l vody. Organická vrstva se sušila nad síranem hořečnatým (500 g) a zfiltrovala, aby se odstranilo sušící činidlo. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu při 50 °C. Vzniklá teplá kapalina se nechala ochladit, kdy se počala tvořit pevná látka. Po 1 hodině se pevná látka promyla hexanem (400 ml) zfiltrovala se a sušila, což dalo 2823 g žádaného sulfonylchloridu. Hexanová promývka se koncentrovala a vzniklá pevná látka se promyla hexanem (400 ml), což dalo 464 g dalšího sulfonylchloridu. Celkový výtěžek byl 3287 g (95,5 % na 1,3- benzodioxol).

Postup 3:

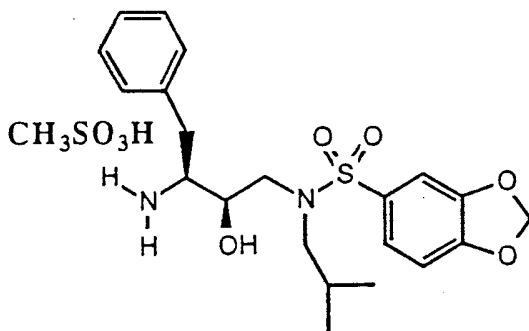
1,4-benzodioxan-6-sulfonylchlorid se připravil podle postupu popsaného v EP 583960, který je sem zahrnut odkazem.

Příklad 33

Příprava 1-[N-[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-methylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmethyl)amino]-4-fenyl-2(R)-butanolu

Postup 1:

22 litrová trojhrdlá baňka s kulatým dnem vybavená mechanickým míchadlem se naplnila šťavelovou solí N-3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu (354,7 g, 0,7 mol) a 2000 ml 1,4-dioxanu. Pak se přidal roztok uhličitanu draselného (241,9 g, 1,75 mol) v 250 ml vody. Vzniklá heterogenní směs se míchala při pokojové teplotě 2 hodiny a následovalo během 15 minut přidání 1,3-benzodioxol-5-sulfonylchloridu (162,2 g, 735 mmol) rozpuštěného v 250 ml 1,4-dioxanu. Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 16 hodin. Do reaktoru se dalo 1000 ml ethylacetátu a 500 ml vody a míchání pokračovalo další hodinu. Vodná vrstva se oddělila dále se extrahovala 200 ml ethylacetátu. spojené ethylacetátové vrstvy se promyly 25% roztokem solanky, sušily se nad bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci a promytí síranu hořečnatého ethylacetátem (200 ml) se rozpouštědlo ve filtrátu odstranilo za sníženého tlaku, což dalo žádaný sulfonamid jako viskozní žlutý pěnový olej (440,2 g, 105% výtěžek). HPLC/MS (elektrozprašování) (m/z 601 ($M+H^+$)).

Příklad 34

Příprava methansulfonové soli 1-[N-[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-methylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmethyl)amino]-4-fenyl-2(R)-butanolu

Postup 1:

Surový 1-[N-[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-methylpropyl) amino]-3(S)-[bis(fenylmethyl)amino]-4-fenyl-2(R) butanol (6,2 g, 10 mmol) se rozpustil v 40 ml methanolu. K roztoku se přidaly methansulfonová kyselina (969 mg, 10 mmol) a voda (5 ml). Směs se dala do Parrovy hydrogenační láhve obsahující 20% Pd(OH)₂ na uhlíku (255 mg, obsah vody 50 %). Láhev se dala do hydrogenátoru a propláchl se pětkrát dusíkem a pětkrát vodíkem. Reakce se nechala probíhat při 35°C při tlaku 434 kPa vodíku a 35°C 18 hodin. Přidal se další katalyzátor (125 mg) a po propláchnutí hydrogenace pokračovala dalších hodin. Směs se zfiltrovala celitem, který se promyl methanolem (2 x 10 ml). Asi jedna třetina methanolu se odstranila azeotropní destilací s toluenem při 10,66 kPa. Toluén se přidal po dávkách 15, 10, 10 a 10 ml. Produkt se krystaloval ze směsi a zfiltroval se a promyl se dvakrát 10 ml dávkami toluenu. Pevná látka se sušila při pokojové teplotě a 133 Pa 6 hodin, což dalo sůl aminu (4,5 g, 84 %). HPLC/MS (elektrozprašování) bylo konsistentní s žádaným produktem (m/z 421 (M+H⁺)).

Postup 2:

Část A:

Šťavelová sůl N-3(S)-[N,N-bis(fenylmethyl)amino-2-(R)-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu (2800 g, 5,53 mol) a 4 l THF se daly do 22 litrové baňky s kulatým dnem vybavená mechanickým míchadlem. Uhlíčitán draselný (1921 g, 13,9 mol) se rozpustil v 2,8 l vody a přidal se k THF suspenzi. Směs se pak míchala 1 hodinu. 1,3-benzodioxol-5-sulfonylchlorid (1281 g, 5,8 mol) se rozpustil v 1,4 l THF a přidal se k reakční směsi během 25 minut. Dalších 200 ml THF se použilo k opláchnutí kapací nálevky. Reakční směs se nechala míchat 14 hodin a pak se přidaly 4 l vody. Tato směs se míchala 30 minut a vrstvy se nechaly oddělit. Vrstvy se odstranily a vodná vrstva se promyla dvakrát 500 ml THF. spojené THF vrstvy se sušily nad síranem hořečnatým (500 g) 1 hodinu. Tento roztok se pak zfiltroval, aby se odstranilo sušící činidlo a použil se v následujících reakcích.

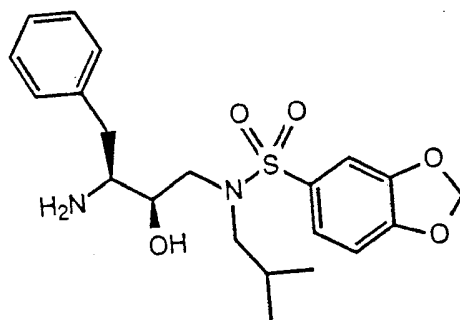
Část B:

K THF roztoku surového 1-[N-[1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonyl]- N-(2-methylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmethyl) amino]- 4-fenyl-2(R)- butanolu se přidalo 500 ml vody a pak methansulfonová kyselina (531 g, 5,5 mol). Roztok se míchal, aby se zajistilo úplné rozpuštění a dal se do dvacetilitrového autoklávu. Do autoklávu se

přidal Pearlmanův katalyzátor (200 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ na C/50 % vody) pomocí 500 ml THF. Reaktor se propláchl čtyřikrát dusíkem a čtyřikrát vodíkem. Reaktor se natlakoval 413 kPa vodíku a začalo se míchat při 450 otáčkách za minutu. Po 16 hodinách HPLC analýza ukázala, že je ještě přítomné malé množství nonobenzylového meziprojektu. Přidal se další katalyzátor (50 g) a reakce se nechala běžet přes noc. Roztok se pak zfiltraval celitem (500 g), aby se odstranil katalyzátor a koncentroval se ve vakuu v pěti dávkách. Ke každé dávce se přidal toluen a odstranil se ve vakuu, aby se azeotropně odstranila zbytková voda. Vzniklá pevná látka se se rozdělila na tři dávky a každá se promyla 2 l methyl t-butyletheru a zfiltravala se. Zbytkové rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu menším než 133 Pa, což dalo očekávanou sůl.

Pokud je to žádoucí, lze produkt dále čistit následujícím postupem: Celkem 500 ml methanolu a 170 g materiálu shora se zahřívavlo na reflux, dokud se vše nerozpustilo. Roztok se ochladil, přidavlo se 200 ml isopropanolu a pak 1000-1300 ml hexanu, přičemž se srážela bílá pevná látka. Po ochlazení na 0°C se tato sraženina sebravla a promyla se hexanem, což dalo 123 g žádaného materiálu. Tímto postupem se z původního materiálu, který byl diastereomerní směsí alkoholů 95:5 dostav s 99:1 žádaný diastereomer.

Příklad 35



Příprava 2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]- N-(2-methylpropyl)amino]-3(S)-[bis(fenylmethyl)propylaminu

Část A: Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[1,3- benzodioxol-5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)- propylkarbamové kyseliny

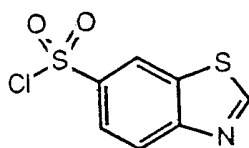
K roztoku N-(3(S)-benzyloxykarbonyl)amino-2-(R)- hydroxy- 4-fenylbutyl]-N-isobutylaminu v 40 ml bezvodého dichlormethanu se přidavlo 0,87 g triethylaminu. Roztok se ochladil na 0°C a přidavlo se 1,90 g 1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonylchloridu, míchalavlo se při 0°C 15 minut, pak při pokojové teplotě 17 hodin. Přidavlo se ethylacetát, promyla

se 5% kyselinou citronovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou, sušilo se a koncentrovalo se, což dalo surový materiál. Ten se rekrystaloval z diethylether/ hexanu, což dalo 4,77 g čistého fenylmethyl esteru 2R- hydroxy- 3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)-propylkarbamové kyseliny.

Část B: Příprava 2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)- propylaminu

Roztok 4,11 g fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3- [[1,3- benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)- propylkarbamové kyseliny v 45 ml tetrahydrofuranu a 25 ml methanolu se hydrogenoval při 345 kPa vodíku 16 hodin nad 1,1 g 10% paladia na uhlíku. Katalyzátor se odstranil filtrací a roztok se koncentroval, což dalo 1,82 g žádaného 2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2- methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)-propylaminu.

Příklad 36



Příprava benzothiazol-6-yl)sulfonylchloridu

Část A: Příprava N-(4-sulfonamidofenylthiomočoviny

Směs sulfanilamidu (86 g, 0,5 mol) thiokyanátu amonného (76,0 g, 0,5 mol) a zředěné chlorovodíkové kyseliny (1,5N, 1 l) se mechanický míchala a zahřívala se na reflux 2 hodiny. Oddestilovalo se asi 200 ml vody a koncentrace reakční směsi dala pevnou látku. Pevná látka se zfiltrovala a promyla se studenou vodou a sušila se na vzduchu, což dalo 67,5 g (59 %) žádaného produktu jako bílý prášek.

Část B: Příprava 2-amino-6-sulfonamidobenzothiazolu

Brom (43,20 g, 0,27 mol) v 200 ml chloroformu se přidal k suspenzi N-(4-sulfonamidofenylthiomočoviny (27,72 g, 120 mmol) v 800 ml chloroformu. Po přidání směs zahřívala na reflux 4,5 hodiny. Chloroform se odstranil ve vakuu a zbytek se opa-

kovaně destiloval s dalšími množstvími chloroformu. Získaná pevná látka se zpracovala 600 ml vody a pak hydroxidem amonným (aby se stala bazickou), pak se zahřívala na reflux 1 hodinu. Ochlazená reakční směs se zfiltrovala a promyla se vodou a sušila se na vzduchu, což dalo 22,0 g (80 %) žádaného produktu jako bílý prášek.

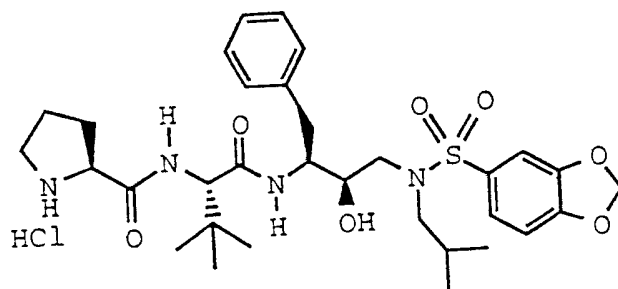
Část C: Příprava benzothiazol-6-sulfonové kyseliny

Suspenze 2-amino-6-sulfonamidobenzothiazolu (10,0 g, 43,67 mmol) v 300 ml dioxanu a směs se zahřívala na reflux. K reakční směsi se ve dvou dávkách přidal isoamylnitrit (24 ml) v 5 ml dioxanu a směs se zahřívala na 85 °C. Pozorovalo silné uvolňování plynu (reakce se prováděla z opatrnosti za štítem) a po 2 hodinách se v reakční nádobě uložila červená sraženina. Reakční směs se zfiltrovala za horka a pevná látka se promyla dioxanem a sušila se. Pevná látka se rekrystalovala z methanolu-vody. Malé množství sraženiny vzniklo po dvou dnech. Sraženina se odiltrovala a matečný louh se koncentroval za vakua, což dalo světle červeně oranžovou pevnou látku 8,0 g (85%) čistého produktu.

Část D: Příprava benzothiazol-6-yl)sulfonylchloridu

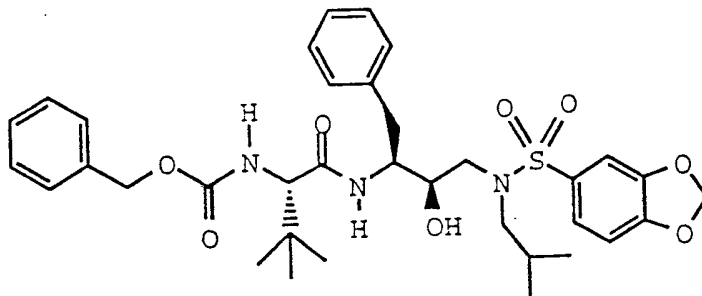
Thionylchlorid (4 ml) se přidal k suspenzi benzothiazol- 6-sulfonové kyseliny (0,60 g, 2,79 mmol) v 15 ml dichlorethanu a reakční směs se zahřívala na reflux a k reakční směsi se přidal dimethylformamid, aby se dostal čirý roztok. Po 1,5 hodině refluxování se rozpouštědlo odstranilo ve vakuu a přebytek HCl a thionylchloridu se odehnal odpařováním s dichlorethanem.

Příklad 37



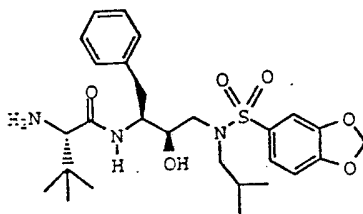
Příprava hydrochloridové soli N-[2R-hydroxy-3-[[[1,3- benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(2S-pyrrolidiny) karbonyl) amino]-3,3-dimethylbutanamidu

Část A: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl) propyl]- 2S[(fenylmethoxykarbonyl)amino]-3,3-dimethylbutanamidu



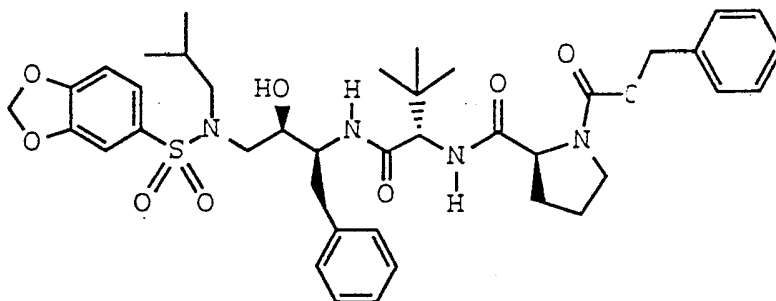
K roztoku N-hydroxybenztriazolu (118,8 g, 776 mmol) a N-karbobenzyloxykarbonyl-L-terc. leucinu (137,1 g, 0,52 mol v 750 ml bezvodého dimethylformamidu se při 0°C v dusíkové atmosféře přidal EDC (109,1 g, 0,57 mol). Po 2 hodinách míchání při 0°C se přidal roztok 2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl) propylamin methansulfonátu, předem neutralizovaného 4-methylmorfolinu v 250 ml bezvodého dimethylformamidu. Po 30 minutách míchání při 0°C se směs míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Rozpouštědla se odstranila za sníženého tlaku při 45 °C. Přidalo se 1,5 l ethylacetátu, promylo se 5% kyselinou citronovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solankou, sušilo se nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrovalo se a koncentrovalo se, což dalo surový materiál (400 g). Ten se chromatografoval ve ve třech dávkách na Prep 2000 Chromatogram na silikagelu pomocí 20-50% ethylacetát /hexanu, což dalo 320 g čistěného materiálu, m/e = 674 (M+Li), 98 % podle HPCL.

Část B: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3,3-dimethylbutanamidu



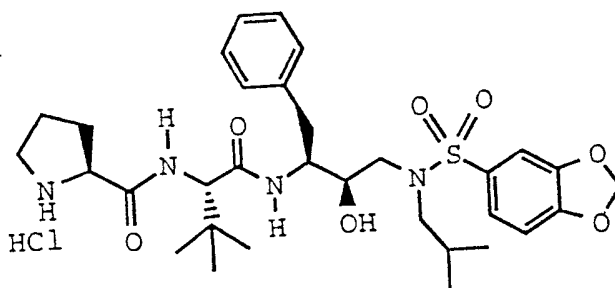
Roztok 312 g Cbz sloučeniny shora v 1 l tetrahydrofuranu se hydrogenoval při 413 kPa vodíku při pokojové teplotě 6 hodin v přítomnosti 100 g katalyzátoru 4% paladia na uhlíku. Katalyzátor se odstranil filtrací a rozpouštědla se odstranila za sníženého tlaku, což dalo 240 g žádané sloučeniny.

Část C: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(1-(fenylmethoxy karbonyl) pyrrolidinyl karbonyl) amino]- 3,3-dimethylbutanamidu



250 ml baňka s kulatým dnem vybavená magnetickým míchací tyčinkou a přívodem dusíku se naplnila 1,6 g Cbz-L-prolinu (1,15 ekvivalentu) v 40 ml DMF. Reakční směs se ochladila na 0°C a přidalo se 0,88 g HoBt (1,5 ekvivalentu) a 1,25 g EDC (1,15 ekvivalentu). Reakční směs se míchala 10 minut při pokojové teplotě, pak se přidal roztok 2R-hydroxy-3-[[[(1,3- benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)- (fenylmethyl) propylaminu v 40 ml DMF. Reakční směs se míchala přes noc. Reakční směs se koncentrovala za vakua a zbytek se dělil mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organické vrstvy se promyly 5% vodným roztokem hydrogensíranu draselného a solankou, sušily se nad síranem sodným, koncentrovaly se za vakua, což dalo 4,25 g (95 %) bílé pěny, RP HPLC přes 97% čistota.

Část D: Příprava hydrochloridové soli N-[2R-hydroxy- 3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]- 1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(2S-pyrrolidinylnkarbonyl) amino]- 3,3-dimethylbutanamidu

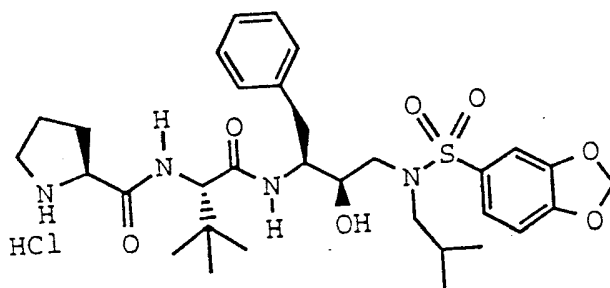


300 ml Fisher-Porterova láhev vybavená magnetickým míchací tyčinkou se naplnila 1,15 g N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methyl propyl amino)-1(S)- (fenylmethyl) propyl]-2S-[(1-(fenylmethoxykarbonyl) pyrrolidinylnkarbonyl) amino]- 3,3-dimethylbutanamidu a 10% Pd-C (vlhký) v 150 ml methanolu. Reakční směs se hydrogenovala při 344 kPa vodíku 6 hodin a pak se zfiltrovala celitem.

Filtrát se koncentroval za vakua, což dalo 3,36 g bílé pěny. Zbytek se převedl do 50 ml CH₃CN a reagoval s 0,96 ml (2 ekvivalenty) koncentrované HCl. Reakční směs se koncentrovala za vakua na pevnou látku, třela se s etherem, zfiltrovala se, což dalo 3,1 g žádaného čistého produktu.

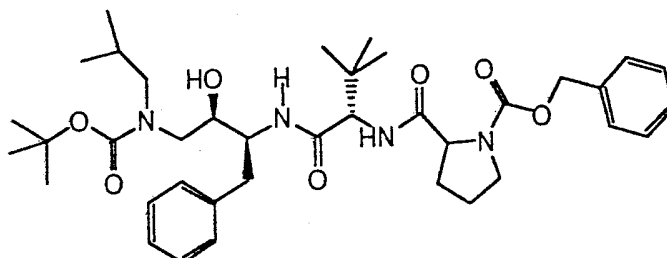
Příklad 37 A

Příprava hydrochloridové soli N-[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(2S-pyrrolidinylkarbonyl)amino]-3,3-dimethylbutanamidu

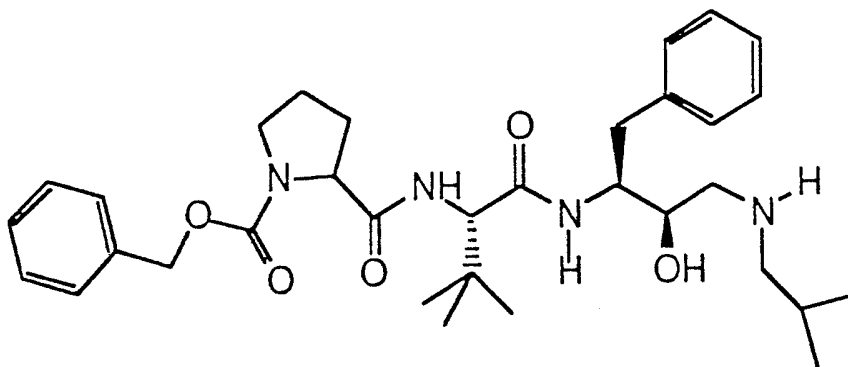


Část A: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[(2-methylpropyl) amino]- 1(S)-(fenylmethyl)propyl]- 2S-(1-(fenylmethoxykarbonyl)pyrrolidin-2S-ylkarbonyl)amino]-3,3-dimethylbutanamidu

Bis chráněná sloučenina

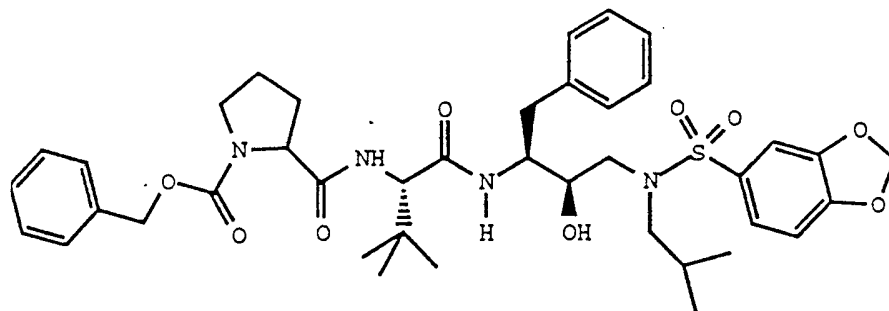


z příkladu 43 se rozpustila v dioxanu/HCl a míchala se při pokojové teplotě asi 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se sušil ve vakuu, což dalo amin



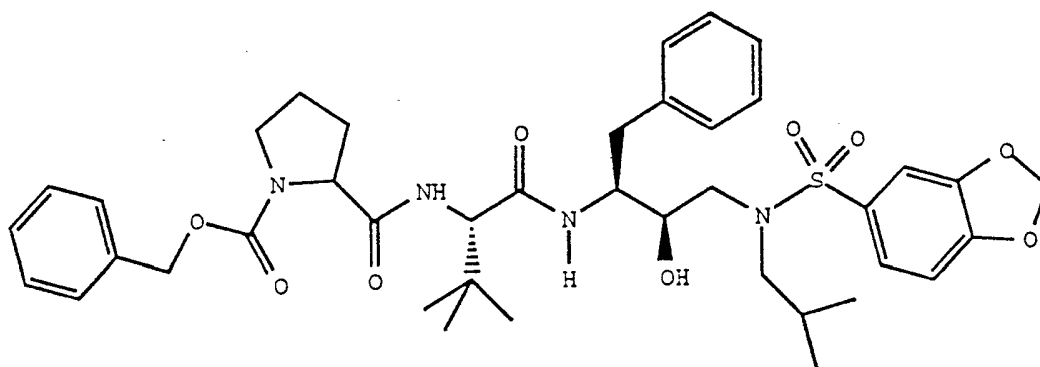
Část B:

Aminový zbytek z části A se míchal v ethylacetátu, přidal se 1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonylchlorid z příkladu 32 a pak triethylamin. Směs se míchala asi při pokojové teplotě. Reakční směs se zředila ethylacetátem, promyla se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušila se síranem hořečnatým a koncentrovala se na produkt. Zbytek se chromatografuje, jestliže je žádáno další čištění.



Část C:

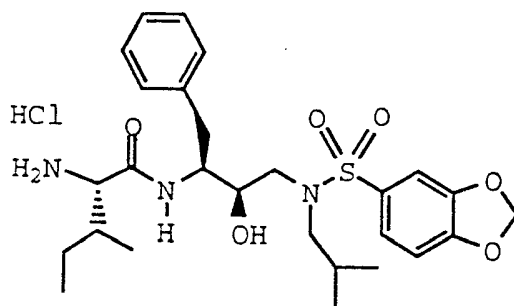
300 ml Fisher-Porterova láhev vybavená magnetickým míchací tyčinkou se naplnila 1,15 g N-[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-N-(2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(1-(fenylmethoxykarbonyl)pyrrolidin-2S-ylkarbonyl)amino]-3,3-dimethylbutanamidu



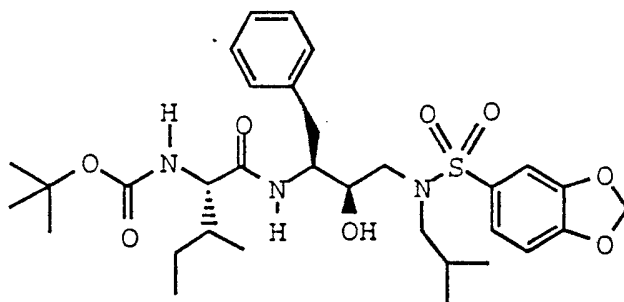
a 10% Pd-C (vlhký) v 150 ml methanolu. Reakční směs se hydrogenovala při 344 kPa vodíku 6 hodin a pak se zfiltrovala celitem. Filtrát se koncentroval za vakua, což dalo 3,36 g bílé pěny. Zbytek se převedl do 50 ml CH₃CN a reagoval s 0,96 ml (2 ekvivalenty) koncentrované HCl. Reakční směs se koncentrovala za vakua na pevnou látku, třela se s etherem, zfiltrovala se, což dalo 3,1 g žádaného čistého produktu.

Příklad 38

Příprava hydrochloridové soli N-[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3S-methylpentanamidu

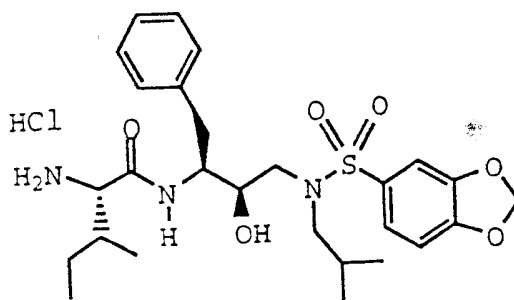


Část A: Příprava N-[2R-hydroxy-3-(((1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl)(2-methylpropyl)-1(S)-(phenylmethyl)propyl)-2S-(((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)amino)-3S-methylpentanamidu



K ochlazenému roztoku N-t-Boc-L-leucinu (2,02 g, 8,74 mmol) a N-hydroxybenzotriazolu (2,00 g, 13,11 mmol) v 17 ml N,N-dimethylformamidu se přidal EDC (1,84 g, 9,61 mmol) a míchalo se při 0°C 1 hodinu. K tomu se přidal roztok 2R-hydroxy-3-(((1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl)(2-methylpropyl) amino)-1(S)-(phenylmethyl)propylaminu v 6 ml N,N-dimethylformamidu a roztok se míchal 16 hodin. Rozpouštědlo se odstranilo za vakua, nahradilo se ethylacetátem, promylo se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5% kyselinou citronovou a solankou. Organické vrstvy se sušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly se a koncentrovaly se, což dalo surový produkt (6,1 g). Ten se chromatografoval na silikagelu pomocí eluentu 1:1 ethylacetát:hexan, což dalo 4,3 g (78% výtěžek) N-[2R-hydroxy-3-(((1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl)(2-methylpropyl)-1(S)-(phenylmethyl)propyl)-2S-(((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)amino)-3S-methylpentanamidu.

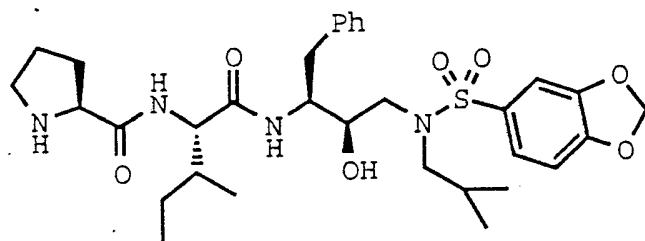
Část B: Příprava hydrochloridové soli N-[2R-hydroxy-3-(((1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl)(2-methylpropyl)-1(S)-(phenylmethyl)propyl)-2S-(((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)amino)-3S-methylpentanamidu



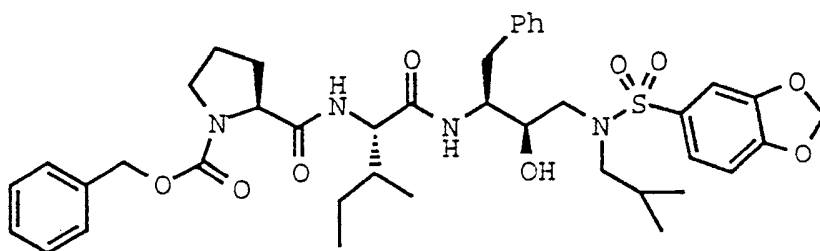
N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl] (2-methylpropyl)-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[1,1-dimethylethoxykarbonyl]amino]-3S-methyl pentan amid (4,29 g, 6,77 mmol) se rozpustil v 20 ml 4N HCl v dioxanu a míchal se 20 minut. Vysrážený produkt se dvakrát stripoval z diethyletheru a surová hydrochloridá sůl se použila v následujících reakcích.

Příklad 39

Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl) sulfo nyl)(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(2S-pyrrolidinylnkarbonyl)amino] -3S-methylpentanamidu



Část A: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]2S-[[1-(fenylmethoxykarbonyl) pyrrolidin-2S-ylkarbonyl]amino]3S-methylpentanamidu



Roztok N-Cbz-L-prolinu (0,5 g, 2,2 mmol) v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se ochladil na 0°C a přidaly se HOBT (0,4 g, 2,8 mmol) a EDC (0,4 g, 2,2 mmol). Ledová lázeň se po 20 minutách odstranila a míchání pokračovalo dalších 40 minut. Přidal se roztok hydrochloridové soli N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3S-methylpentanamidu (1,0 g, 1,9 mmol) a 4-methylmorfolinu (0,6 g, 5,6 mmol) v 15 ml bezvodého dimethylformamidu a směs se míchala 15 hodin. Rozpouštědla se odstranila ve vakuu a zbytek se dělil

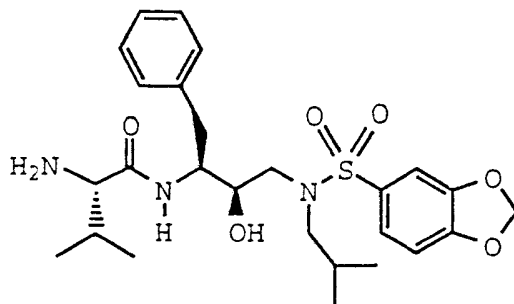
mezi 150 ml ethylacetátu a 50 ml 5% roztoku hydrogensíranu sodného. Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla po 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodou a solankou, sušilo se nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrovalo se a koncentrovalo se ve vakuu, což dalo surový materiál (1,5 g). Čistění se provedlo mžikovou chromatografií na silikagelu pomocí 70-80% ethylacetát/hexanu, což dalo 1.3 g žádaného produktu jako pevná bílá látka, $m/e = 771$ ($M+Li$).

Část B: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(2S-pyrrolidinylnakarbonyl)amino]-3S-methylpentanamidu

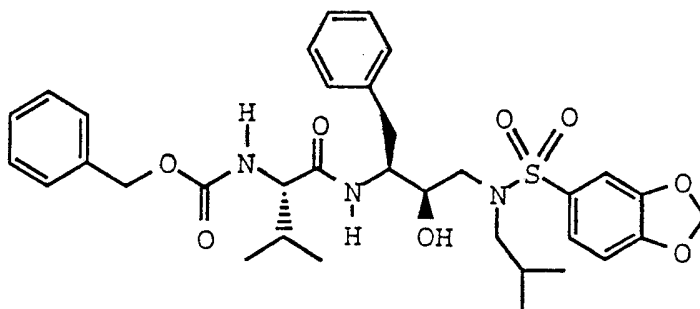
Fisher-Porterova láhev vybavená magnetickým míchací tyčinkou se naplnila produktem z části A a 25 ml THF. Roztok se hydrogenoval v přítomnosti 1 g 10% paladia na uhlíku (vlkost 50 % hmotnostně) při 345 kPa vodíku 16 hodin při pokojové teplotě. Katalyzátor se odstranil filtrací a rozpouštědla se odstranila za sníženého tlaku, což dalo surový materiál (0,9 g). Čistění se provedlo mžikovou chromatografií na silikagelu pomocí 1-4% methanol/dichlormethanu, což dalo 0,8 g (80 %) žádaného produktu jako pevná bílá látka, $m/e = 637$ ($M+H$).

Příklad 40

Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S- amino- 3S-methylbutanamidu

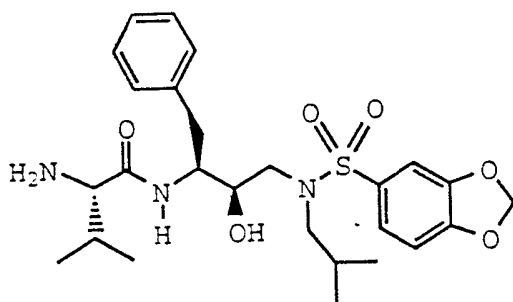


Část A: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl]-2S-[(fenylmethoxykarbonyl)amino]-3S-methylbutanamidu



250 ml baňka s kulatým dnem vybavená magnetickým míchací tyčinkou se naplnila N-Cbz-L-valinem (4,22 g, 16,8 mmol) v 20 ml DMF. Roztok se ochladil na 0°C a přidal se HoBt (2,96 g, 21,9 mmol) a EDC (3,22 g, 16,8 mmol) a míchalo se 1 hodinu. K reakční směsi se pak přidal N-methylmorfolin (1,7 g, 16,8 mmol) a 2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1(S)- (fenyl methyl) propylamin v 30 ml DMF. Reakční směs se míchala přes noc při pokojové teplotě, pak se koncentrovala za vakua a dělila se mezi ethylacetát a 5% kyselinu citronovou. spojené organické vrstvy se promyly nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušily se nad síranem sodným. Koncentrace za vakua dala 10 g surového produktu. Čistění preparativní HPLC (20-40% ethylacetát /hexan) dalo 5,8 g (61 %) žádané sloučeniny.

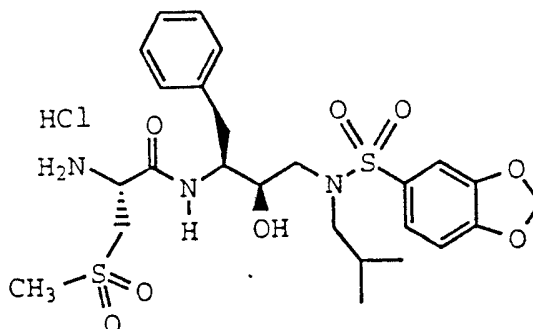
Část B: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]2S-amino-3S-methylbutanamidu



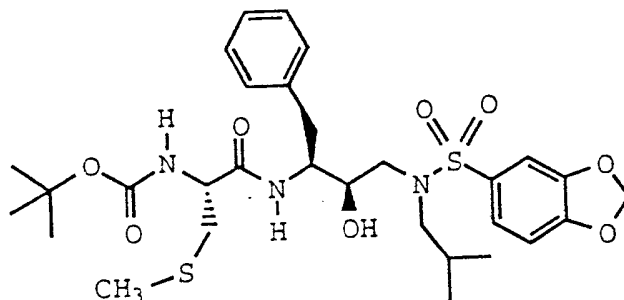
300 ml Fisher-Porterova láhev vybavená magnetickým míchací tyčinkou se naplnila 5,8 g N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[(fenylmethoxykarbonyl)amino]-3S-methylbutanamidu, 2,3 g 10% paladia na uhlíku v 75 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se natlakovala 345 kPa vodíku a hydrogenovala se přes noc. Reakční směs se zfiltrvala celitem a koncentrovala se za vakua, což dalo 4,4 g bílé pěny, která se použila v následujících reakcích bez dalšího čištění.

Příklad 41

Příprava hydrochloridové soli N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3S-methylsulfonylpropanamidu

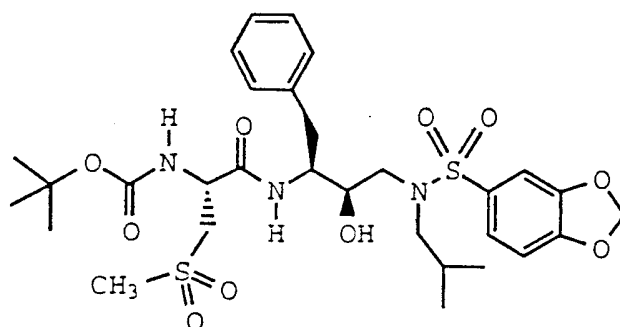


Část A: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[[1,1-dimethylethoxykarbonyl]amino]-3S-methylthio]propanamidu



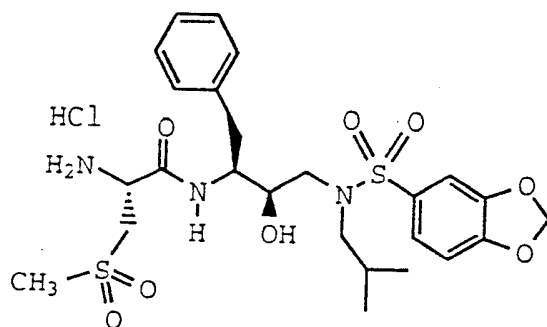
N-t-Boc-S-methyl-(L)-cystein (2,80 g, 11,9 mmol) hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (1,92 g, 12,5 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (2,27 g, 11,9 mmol) se míchaly v 30,0 ml N,N- dimethylformamidu při 0°C 10 minut. Přidal se N-methylmorfolin (3,03 g, 33,0 mmol) a roztok se míchal při 0°C dalších 10 minut. Přidal se N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl) propylamin (5,00 g, 11,9 mmol) a roztok se ohřál na pokojovou teplotu a míchal se 2 hodiny. Reakční směs se vlila do 500 ml ethylacetátu, promyla se třikrát 100 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, třikrát 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 100 ml solanky. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a prolila se ložem 50 g silikagelu. Žádaný produkt (7,13 g, 11,19 mmol, 93% výtěžek) se dostal jako pevná bílá látka po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku, m/z vypočteno 627, nalezeno 644.

Část B: Příprava hydrochloridové soli N-[[2R-hydroxy-3- [(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)propyl]-2S-[[[1,1-dimethylethoxykarbonyl]amino]-3S-methylsulfonyl]propanamidu



N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(phenylmethyl)propyl]-2S-[[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-3-(methylthio)propanamid (7,10 g, 11,1 mmol) se rozpustil v 150 ml methanolu. K roztoku se přidal po kapkách roztok oxonu(R) (20,8 g, 33,9 mmol) v 150 ml vody za pokojové teploty během 1,5 hodiny. Roztok se zakalil a během přidávání tvořila sraženina. Reakční směs se míchala další hodinu a přidalo se 200 ml tetrahydrofuranu. Po další hodině míchání se roztok vylil do 1000 ml ethylacetátu, promyla se třikrát 200 ml vody, pak dvakrát 300 ml solanky. Organická vrstva se sušila nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Žádaný produkt (5,75 g, 8,86 mmol, 79% výtěžek) se dostal jako pevná bělavá látka, m/z vypočteno 669, nalezeno (M+H) 670.

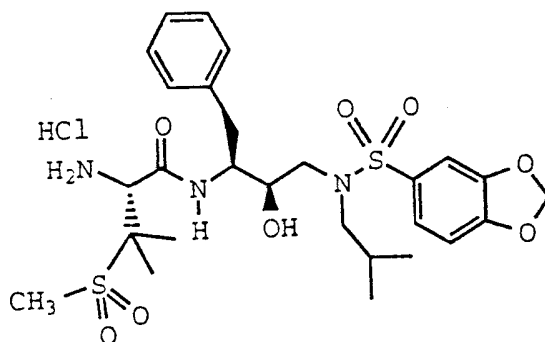
Část C: Příprava hydrochloridové soli N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-[[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-3-(methylsulfonyl)propanamidu



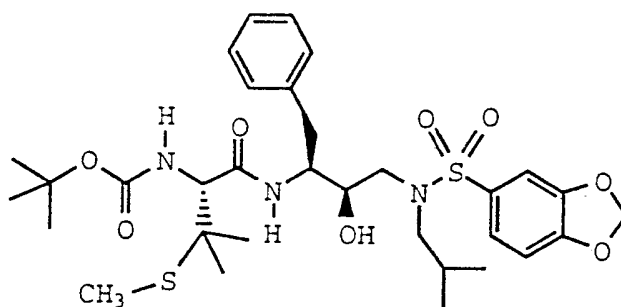
N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(phenylmethyl)propyl]-2S-[[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-3-(methylsulfonyl)propanamid (5,5 g, 8,20 mmol) se rozpustil v 100 ml dichlormethanu za pokojové teploty. Roztok se probublávala bezvodá kyselina chlorovodíková 15 minut. Roztok se míchal při pokojové teplotě 2 hodiny. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku. Žádaný produkt (4,91 g, 8,10 mmol, 99% výtěžek) se dostal jako pevná bílá látka, m/z vypočteno 569, nalezeno (M+Li) 576.

Příklad 42

Příprava hydrochloridové soli N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3-methyl-3S-methylsulfonyl)butanamidu



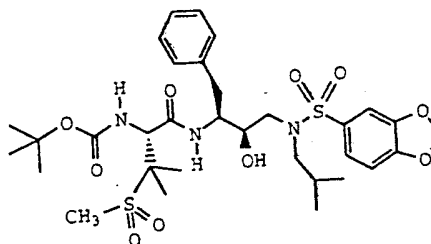
Část A: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[[1,1-dimethylethoxy karbonyl]amino]-3-methyl-3-(methylthio)butanamidu



Dicyklohexylaminová sůl N-t-Boc-S-methyl-(L)-penicilinaminu (4,00 g, 9,00 mmol), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (1,69 g, 11,00 mmol) a hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (1,71 g, 9,00 mmol) se míchaly v 60,0 ml dimethylformamidu při pokojové teplotě. Heterogenní směs se míchala 1 hodinu a přidal se 2R-hydroxy-3-[[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propylamin (3,78 g, 9,00 mmol) a heterogenní směs se míchala 16 hodin. Roztok se vлил do 600 ml ethylacetátu, promyl se dvakrát 300 ml 10% vodné kyseliny octové, dvakrát 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 300 ml solanky. Roztok se sušil nad síranem sodným a rozpouštědla se odstranilo za vakua. Žadáný produkt se čistil mžikovou chromatografií (0-80% ethylacetát/ hexany na silikagelu).

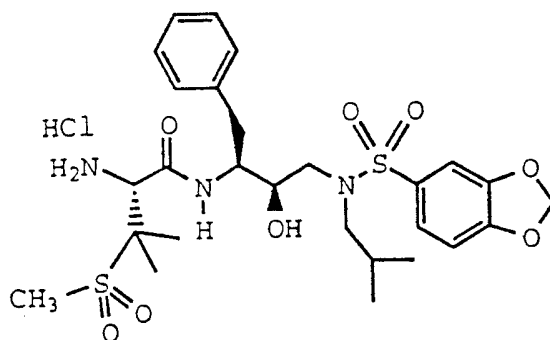
Produkt (5,21 g, 7,83 mmol, 87% výtěžek) se dostal jako bílá pěna, m/z vypočteno 665, nalezeno (M+Li) 672.

Část B: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[[(1,1-dimethylethoxykarbonyl)amino-3-methyl-3-(methylsulfonyl) butanamidu



N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[[(1,1-dimethylethoxykarbonyl)amino-3-(methylthio) butanamid (5,01 g, 7,53 mmol) se rozpustil v 250 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se přidal po kapkách roztok oxonu(R) (13,8 g, 22,6 mmol) v 250 ml vody za pokojové teploty během 2 hodin. Roztok se zakalil a během přidávání tvořila sraženina. Roztok se vлил do 500 ml ethylacetátu, promyl se třikrát 200 ml vody, pak dvakrát 300 ml solanky. Organická vrstva se sušila nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstranilo za vakua. Produkt (4,72 g, 6,77 mmol, 89% výtěžek) se dostal jako bílá pěna, m/z vypočteno 697, nalezeno (M+Li) 704.

Část C: Příprava hydrochloridové soli N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3-methyl-3-(methylsulfonyl) butanamidu

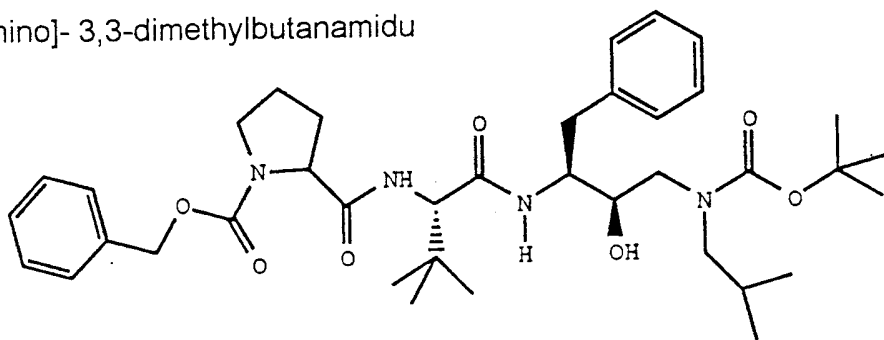


N-[[2R-hydroxy-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3-methyl-3-(methylsulfonyl) butanamid (4,51 g, 6,46 mmol) se rozpustil při pokojové teplotě v 200 ml dichlormethanu. Bezvodý chlorovodík se probublával roztokem 30 minut. Roztok se míchal při pokojové teplotě 1 hodinu a

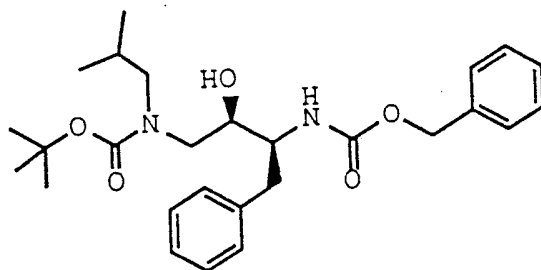
rozpuštědlo se odstranilo za vakua. Produkt (4,02 g, 6,35 mmol, 99% výtěžek) se dostal jako bílá pevná látka, m/z vypočteno 697, nalezeno (M+Li) 704.

Příklad 43

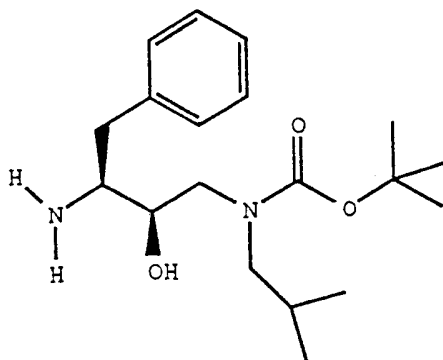
Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[[1,1-dimethylethoxyl) karbonyl]- (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[1 fenylmethoxykarbonyl)amino]-pyrrolidin-2S-karbonyl)amino]- 3,3-dimethylbutanamidu



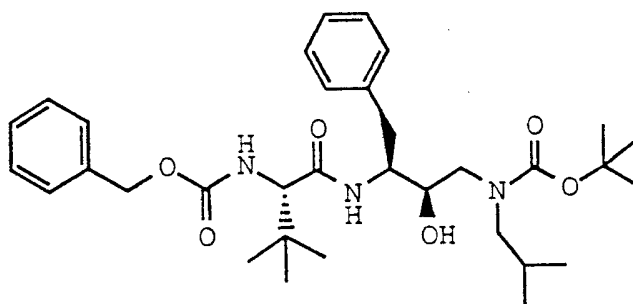
Část A: Příprava N-[(1,1-dimethylethoxyl)karbonyl]- (2- methylpropyl)-3S-[N¹-(fenylmethoxykarbonyl)amino]-2R- hydroxy- 4-fenylbutylaminu



Roztok N-[3S-[N¹-(fenylmethoxykarbonyl)amino]-2R- hydroxy- 4-fenylbutyl-N-(2-methylpropyl)aminu (12,35 g, 50 mmol), BOC-ON (18,5 g, 50 mmol) a 7 ml triethylaminu v 400 ml tetrahydrofuranu se míchal při pokojové teplotě 18 hodin a pak se koncentroval za vakua. Zbytek se rozpustil při pokojové teplotě v 1 l dichlormethanu a promyl se hydroxidem sodným (5%, 2 x 200 ml) a solankou, sušil se síranem hořečnatým, a koncentroval se ve vakuu, což dalo 23,5 g (kvantitativní výtěžek) čistého žádaného produktu.

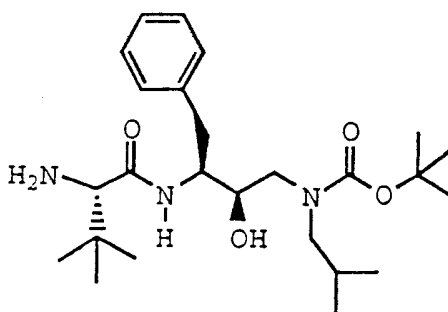


Část B: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,1-dimethylethoxy) karbonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl]- 2S-[[fenylmethoxykarbonyl)amino]-2S-karbonyl)amino]- 3,3-dimethylbutanamidu



N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-(2-methylpropyl)-3S- [N¹-(fenyl methoxy arbo-nyl)amino]-2R-hydroxy-4- fenylbutylamin se hydrogenoval při 310 kPa vodíku v přítomnosti katalyzátoru 5% Pd/C, což dalo N-[(1,1-dimethylethoxy) karbonyl]- (2-methylpropyl)3S-[N¹-(fenylmethoxykarbonyl)amino]-2R- hydroxy- fenylbutyl amin. Po standardním zpracování se surový amin (12,24 g, 36,42 mmol) přidal ke směsi N- karbobenzyloxoykarbonyl- L-terc. leucinu (9,67 g, 36,42 mmol), HOBT (4,92 g, 36,42 mmol) a EDC (6,98 g, 36,42 mmol) v 300 ml dimethylformamidu a směs se míchala 1 hodinu při pokojové teplotě. Směs se míchala dalších 18 hodin. DMF se odstranilo za vakua, zbytek se rozpustil v 500 ml dichlormethanu, promyl se hydroxidem sodným (5%, 2 x 200 ml) a solankou (200 ml), sušil se a koncentroval, což dalo 21 g žádaného produktu.

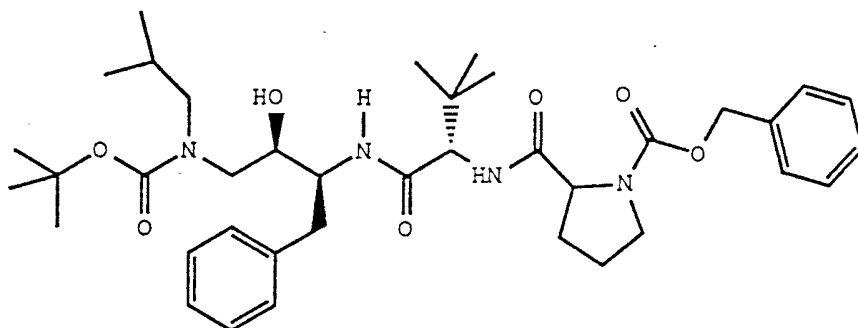
Část C: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[(1,1-dimethylethoxy) karbonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl]- 2S-amino-3,3-dimethylbutanamidu



N-[[2R-hydroxy-3-[[[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[fenylmethoxykarbonyl] amino]-3,3-dimethyl butanamid (20 g, 34,29 mmol) v 250 ml methanolu se hydrogenoval při pokojové teplotě v přítomnosti Pd/C (10%, 5 g). Katalyzátor se odfiltraval a filtrát se koncentroval, což dalo 13,8 g (90 %) čistého žádaného produktu.

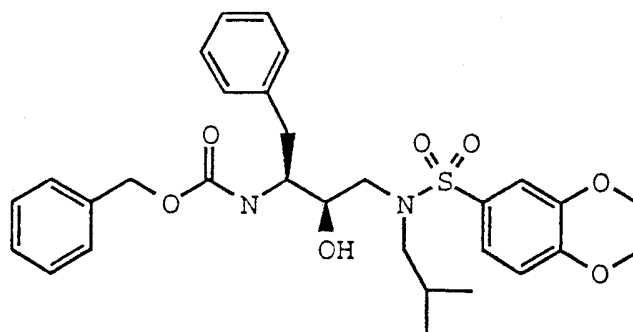
Část D: Příprava N-[[2R-hydroxy-3-[[[(1,1-dimethylethoxyl) karbonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl]- 2S-[[1-(fenylmethoxy karbonyl) amino]-pyrrolidin-2S-ylkarbonyl] amino]-3,3-dimethylbutanamidu

Cbz-L-prolin se rozpustil v DMF pod dusíkem za míchání asi při 0 °C. Přidal se hydroxybenztriazol (HBT), pak se přidal EDC (307 mg, 1,6 mmol). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě a pak se přidal amin z části C a N-methylmorfolin. Reakční směs se míchala asi 1 den. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu. Zbytek se dělil mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyla 5% vodným roztokem hydrogensíranu sodného a solankou, sušila se nad síranem sodným a koncentrovala se za vakua, což dalo



Příklad 44

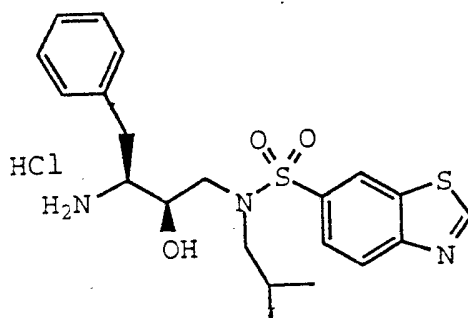
Příprava fenylmethyl esteru 2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzothiazol-6-yl)sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl]karbamové kyseliny



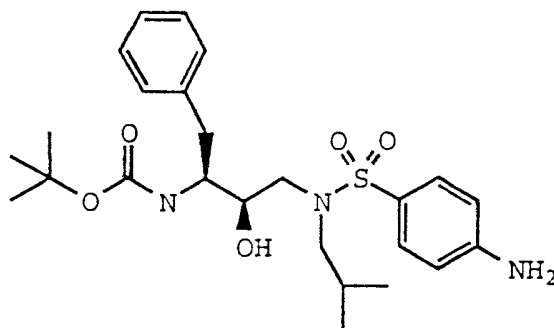
K roztoku N-[3S-[(fenylmethoxykarbonyl)amino]-2R- hydroxy- 4-fenylbutyl]-N-(2-methylpropyl)aminu (0,5 g, 1,35 mmol) v 5 ml dichlormethanu obsahujícím triethylamin (0,35 ml, 2,5 mmol) se přidal 1,4-benzodioxan-6-sulfonylchlorid (0,34 g, 1,45 mmol) a míchalo se při 0°C 30 minut. Po 1 hodinovém míchání při pokojové teplotě se reakční směs zředila 20 ml dichlormethanu, promyla se studenou 1N HCl (3 x 20 ml), vodou (2 x 20 ml), nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (2 x 20 ml) a vodou (3 x 20 ml), sušila se (Na₂SO₄) a koncentrovala se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistil mžíkovou chromatografií pomocí 35% ethylacetátu v hexanu, což dalo žádaný produkt jako bílá amorfnní látka, která se krystalovala z MeOH jako bílý prášek (0,65 g, 84% výtěžek), teplota tání 82-84 °C, HRMS-FAB: Vypočteno pro C₃₀H₃₇N₂O₇S: 569,2321 (MH⁺). Nalezeno: 569,2323.

Příklad 45 -

Příprava hydrochloridu 2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]aminu



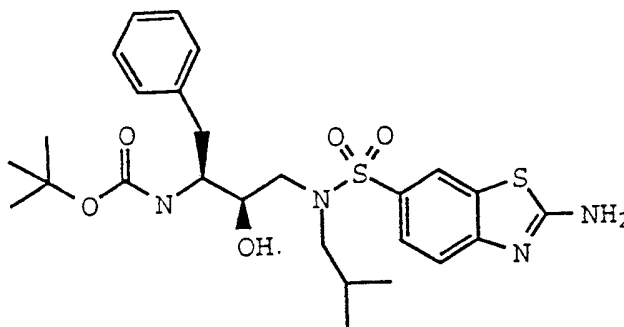
Část A: Příprava t-butyl esteru [2R-hydroxy-3-[(4-aminofenylsulfonyl)(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)-propyl]karbamové kyseliny



Směs [2R-hydroxy-3-[(4-aminofenylsulfonyl)(2-methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)-propyl]aminu (3,7 g, 9,45 mmol), BOC-ON (2,33 g, 9,45 mmol) a triethylaminu (954 mg, 9,45 mmol) v 60 ml tetrahydrofuranu se míchal 16 hodin a koncentro-

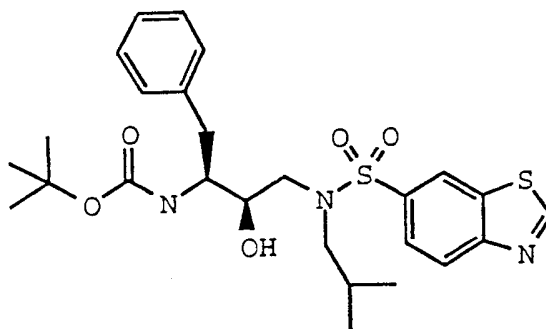
val se ve vakuu. Zbytek se rozpustil v 200 ml dichlormethanu a promyl se hydroxidem sodným (1N, 100 ml) a 5% kyselinou citronovou (100 ml), sušil se (MgSO_4) a koncentroval se, což dalo žádaný produkt (1,18 g, 94 %) jako bílá pevná látka.

Část B: Příprava t-butyl esteru [2R-hydroxy-3-[(2-aminobenzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny



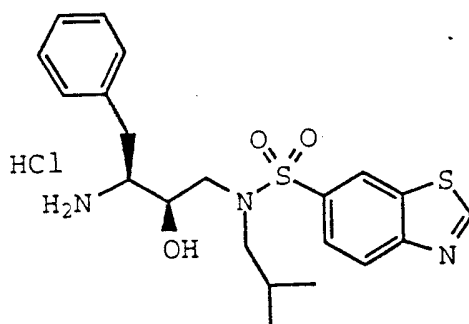
t-butyl ester [2R-hydroxy-3-[(4-aminofenylsulfonyl)(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny (1,12 g, 2,279 mmol) se přidal k dobře promíchanému prášku 4,48 g bezvodého síranu měďnatého a 5,60 g thiokyanátu draselného a pak 35 ml suchého methanolu. Vzniklá černohnědá suspenze se zahřívala na reflux 2 hodiny. Reakční směs zšedla. Reakční směs se zfiltravala a filtrát se zředil vodou (50 ml) a zahříval se na reflux. K reakční směs se přidal ethanol, ochladilo se a filtrovalo. Filtrát po koncentraci dal zbytek, který se chromatografoval (ethylacetát:hexan 90:10), což dalo 0,80 g, (78%) sloučeniny zbavené ochrany jako pevná látka. Ta se přímo znovu chránila následujícím postupem: (2,25 g, 5,005 mmol), BOC-ON (1,24 g) a triethylamin (505 mg, 5,005 mmol) v 20 ml tetrahydrofuranu se míchaly 18 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se koncentrovala a zbytek se rozpustil v 200 ml dichlormethanu a promyl se hydroxidem sodným (1N, 100 ml) a 5% kyselinou citronovou (100 ml), sušil se (MgSO_4) a koncentroval se, což dalo zbytek, který se chromatografoval (ethylacetát:hexan 3:1), což dalo žádaný produkt (1,8 g, 65 %) jako pevná látka.

Část C: Příprava t-butyl esteru [2R-hydroxy-3-[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenyl-methyl)propyl)karbamové kyseliny



t-butyl ester [2R-hydroxy-3-[[[(2-aminobenzothiazol-6-yl)](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl] karbamové kyseliny (1,80 g, 3,2755 mmol) se přidal k roztoku isoamylinitritu (0,88 ml) v 20 ml dioxanu a směs se zahřívala na 85 °C. Po skončení uvolňování dusíku se reakční směs koncentrovala a zbytek se čistil chromatografií (hexan:ethylacetát 1:1), což dalo 1,25 g (78 %) žádaného produktu jako pevná látka.

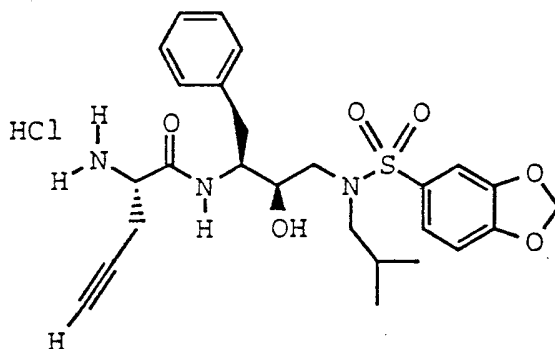
Část D: Příprava hydrochloridu 2R-hydroxy-3- [[(benzothiazol- 6-yl)sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propylaminu



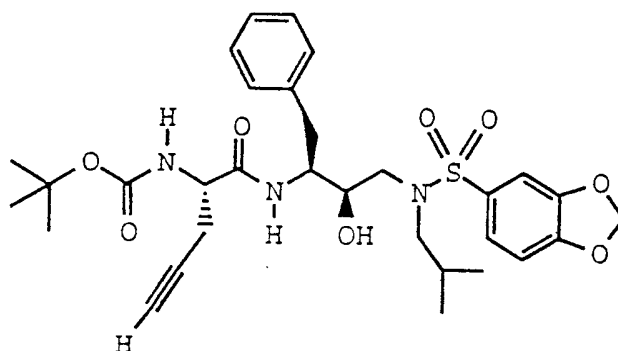
t-butyl ester [2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl) sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl] karbamové kyseliny (1,25 g, 2,3385 mmol) se přidal k dioxan/HCl (4N, 10 ml) a míchalo se při pokojové teplotě 2 hodiny a koncentrovalo se. Přebytek HCl se vyhnal s toluenem, což dalo 1,0 g (kvantitativní výtěžek) žádaného produktu.

Příklad 46

Příprava 2S-amino-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-pent-4-yn-amidu

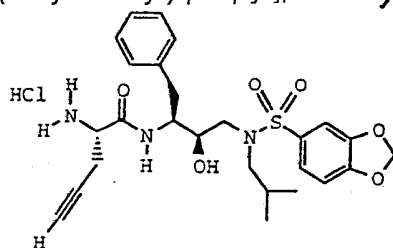


Část A: Příprava 2S-[[[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-amino-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]pent-4-yn-amidu



K ochlazenému roztoku N-t-Boc-L-propargylglycinu (5,0 g, 23,4 mmol) a N-hydroxybenzotriazolu (4,7 g, 1,5 ekvivalentu) v 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidal EDC (4,6 g, 23,4 mmol) a míchalo se při 0°C 1 hodinu. K tomu se přidal roztok 2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propylaminu (12,10 g, 23,4 mmol) v 6 ml N,N-dimethylformamidu a roztok se míchal 16 hodin. Rozpouštědlo se odstranilo na rotační odparce, nahradilo se ethylacetátem, promylo se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 5% kyselinou citronovou a solankou. Organické vrstvy se sušily se nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly se a koncentrovaly se, což dalo 13,3 g surového produktu, který se rekrystaloval z diethyletheru, což dalo 6,9 g 2S-[[[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-amino-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]pent-4-ynamidu.

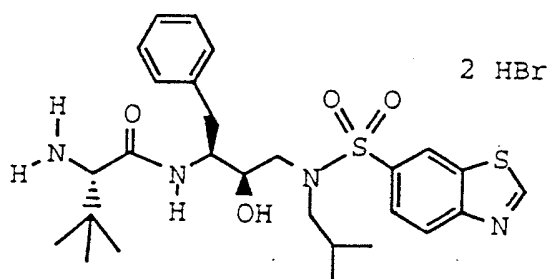
Část B: Příprava 2S-amino-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]pent-4-yn-amidu



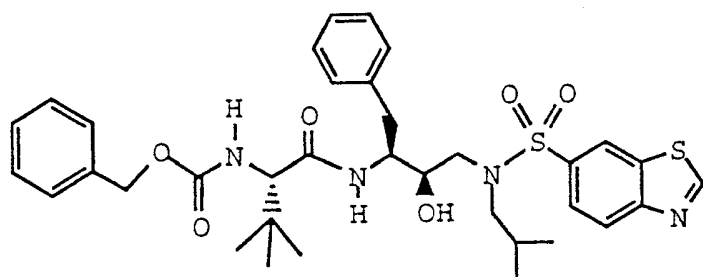
Produkt z části A (5,0 g, 8,12 mmol) se rozpustil v 20 ml 4N HCl v dioxanu a míchal se 30 minut: sražený produkt se dvakrát stripoval z diethyletheru a tento surový hydrochlorid se použil v následných reakcích.

Příklad 47

Příprava dihydrobromidu N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino-3,3-dimethylbutanamidu



Část A: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[[N-benzyloxy)karbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanamidu



Směs N-benzyloxykarbonyl-t-butylglycinu (2,0 g, 7,538 mmol), HOBT (1,02 g, 7,55 mmol) a EDC (1,45 g, 7,55 mmol) v 20 ml dimethylformamidu se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu. Pak se přidaly hydrochlorid [2R-hydroxy-3- [[(benzodioxol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propylaminu (3,825 g, 7,54 mmol) a 3,80 g N- methylmorfolinu a míchání pokračovalo 18 hodin. DMF se odstranil za vakua. Zbytek se rozpustil v 500 ml dichlormethanu a promyl se kyselinou citronovou (1N, 100 ml), hydrogenuhlíčanem sodným (100 ml) a solankou (200 ml), sušil se, zfiltraval se a koncentroval se, což dalo 4,69 g (91 %) čistého N- [2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl]-(2- methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-[[[N-fenylmethoxy) karbonyl] amino]-3,3-dimethylbutanamidu.

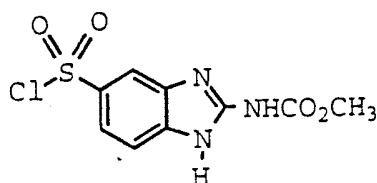
Část B: Příprava dihydrobromidu N-[2R-hydroxy-3 -[[[(benzothiazol- 6-yl)sulfonyl]-(2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propyl]- 2S-amino-3,3-dimethylbutanamidu

Roztok N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl]- (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-2S-amino- 3,3-dimethylbutanamidu (4,69 g, 6,89 mmol) v 200 ml dichlormethanu reagoval s HBr (48% v kyselině octové, 7,1 ml) a reakční směs se míchala 2 hodiny při pokojové teplotě. Reakční směs se koncentrovala a zbytek se víckrát promyl diethyletherem, což dalo žádaný produkt (1,8 g, 65 %) jako prášek: FAB-

MS s vysokým rozlišením: Vypočteno pro $C_{27}H_{38}N_4O_4S_2$: 547,2413. Nalezeno: 547,2429 (M+H).

Příklad 48

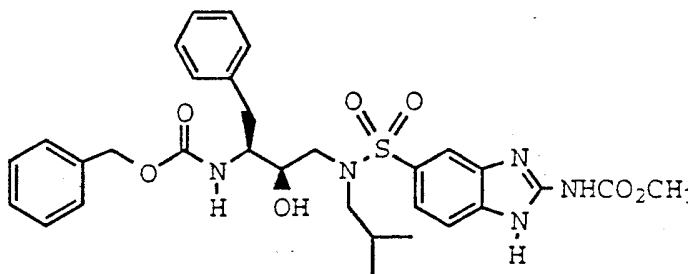
Příprava 5-chlorsulfonyl-2- karbomethoxyaminobenzimidazolu



Roztok 2-karbomethoxyaminobenzimidazolu (5,0 g, 26 mmol) v 35,00 ml chlorsulfonylové kyseliny se míchal při 0°C 30 minut, pak 3 hodiny při pokojové teplotě. Vzniklá tmavě zbarvená reakční směs se vlila do 200 ml směsi ledu a vody a míchala se 30 minut při pokojové teplotě. Vzniklá sraženina se zfiltrovala a promyla se 500 ml studené vody. Pevná látka se sušila přes noc ve vysokém vakuu v desikátoru nad peletami NaOH, což dalo 5,9 g (78 %) 5-chlorsulfonyl-2- karbomethoxyaminobenzimidazolu jako šedý prášek. 1H NMR (DMSO- D_6) delta 3,89 (s, 3 H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H). (Německý patent DE 3826036).

Příklad 49

Příprava fenylmethyl esteru N-[2R-hydroxy-3-[N¹-[(2- karbomethoxy aminobenzimidazol-5-yl)sulfonyl]-N¹-(2- methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]karbamové kyseliny

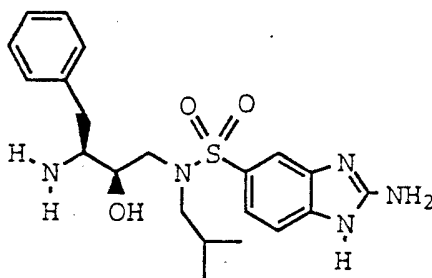


K chladnému roztoku N-[3S-[(fenylmethoxykarbonyl) amino]- 2R-hydroxy-4-fenylbutyl]-N-(2-methylpropyl)aminu (5,0 g, 13,5 mmol) v 70 ml dichlormethanu se přidal triethylamin (5,95 g, 54,0 mmol) a pak se přidal v malých dávkách 5- chlorsulfonyl-2-karbomethoxyaminobenzimidazol (4,29 g, 14,85 mmol) jako pevná látka. Reakční směs se míchala při 0°C 30 minut a 2,5 hodiny při pokojové teplotě, kdy reakce ami-

noalkoholu byla úplná. Směs se ochladila a zfiltrovala a filtrát se koncentroval. Vzniklý zbytek se rozpustil v 200 ml ethylacetátu, promyl se postupně studenou 5% kyselinou citronovou (3 x 50 ml), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (3 x 50 ml) a vodou (3 x 100 ml), pak se sušil (Na_2SO_4), koncentroval se a sušil ve vakuu. Zbytek se třel s methanolem, ochladil se, zfiltroval a promyl se methanolem -ethylacetátem (1:1, objemově) a sušil se v desikátoru, což dalo 6,02 g (72 %) fenylmethyl esteru N-[2R-hydroxy- 3-[[[(2-karbomethoxyaminobenzimidazol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny jako hnědý prášek. FABMS: $m/z = 630$, HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: (M+H) 624,2492. Nalezeno: 624,2488.

Příklad 50

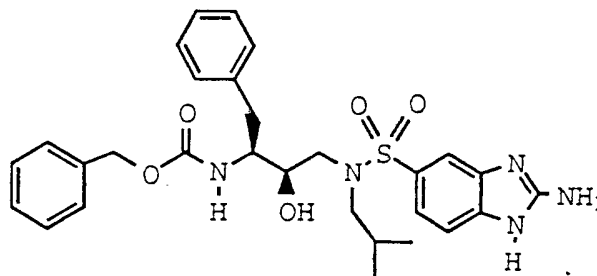
Příprava 2R-hydroxy-3-[[[(2-amino-benzimidazol-5-yl) sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)propyl)aminu



Roztok fenylmethyl esteru N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-karbomethoxyamino benzimidazol- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl) amino]- 1S-(fenylmethyl)propyl) karbamové kyseliny (0,36 g, 0,58 mmol) v 2,5N methanolicím KOH (2,00 ml) se zahřival na 70°C 3 hodiny. Reakční směs se zředila vodou a extrahovala se ethylacetátem (3 x 15 ml). spojené organické extrakty se promyly solankou, sušily se (Na_2SO_4) a koncentrovaly se. Vzniklý zbytek se čistil HPLC s reversní fází pomocí 10-90% gradientu $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (30 minut) a průtokem 70 ml/minutu. Vhodné frakce se spojily a sušily vymrazováním, což dalo 0,22 g (58 %) čistého 2R-hydroxy-3-[[[(2-amino-benzimidazol- 5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl) propyl) aminu jako bílý prášek. FAB-MS: $m/z = 432$ (M+H), HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: (M+H) 432,2069. Nalezeno: 432,2071.

Příklad 51

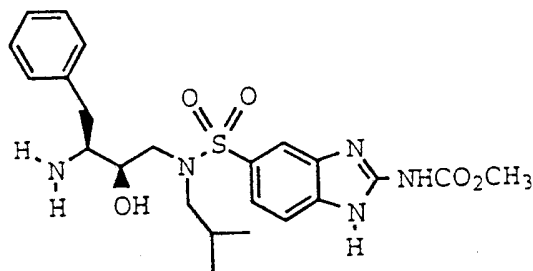
Příprava fenylmethyl esteru N-[2R-hydroxy-3-[[2-amino-benzimidazol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenyl methyl)propyl)karbamové kyseliny



K roztoku 2R-hydroxy-3-[[2-amino-benzimidazol-5-yl) sulfonyl](2-methyl propyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl) aminu (0,22 g, 0,33 mmol) v 3,00 ml THF se přidal triethylamin (0,11 g, 1,1 mmol) a benzyloxykarbonylsukcinimid (0,09 g, 0,36 mmol). Reakční směs se míchala 16 hodin při pokojové teplotě. Roztok se koncentroval a zbytek se dělil mezi 15 ml ethylacetátu a nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný. Organická fáze se promyla solankou, sušily se (Na_2SO_4) a koncentrovala se. Vzniklý zbytek se čistil HPLC s reversní fází pomocí 10-90% gradientu $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (30 minut) a průtokem 70 ml/minutu. Vhodné frakce se spojily a sušily vymrazováním, což dalo 0,12 g (61 %) čistého fenylmethyl esteru N- [2R-hydroxy-3-[[2-amino-benzimidazol-5-yl)sulfonyl](2- methylpropyl) amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)karbamové kyseliny jako bílý prášek. FAB-MS: $m/z = 566$ ($M+H$), HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: ($M+H$) 566,2437. Nalezeno: 566,2434.

Příklad 52

Příprava 2R-hydroxy-3-[[2- karbomethoxyaminobenzimidazol- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propyl)aminu

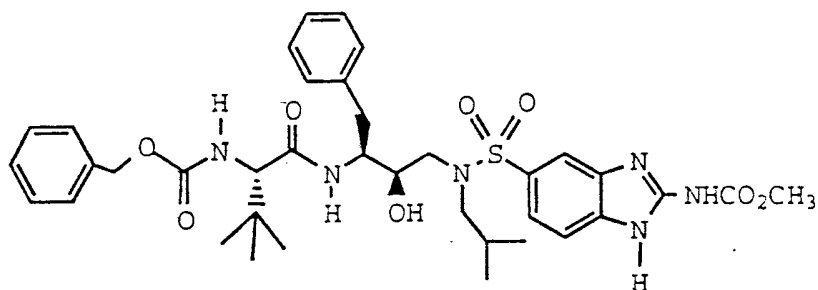


Roztok fenylmethyl esteru N-[2R-hydroxy-3-[[2- karbomethoxyamino- benzimidazol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]- 1S-(fenylmethyl)propyl) karbamové kyseliny (2,5 g, 0,4 mol) v 10 ml MeOH a 50 ml THF se hydrogenoval v přítomnosti Pd/C

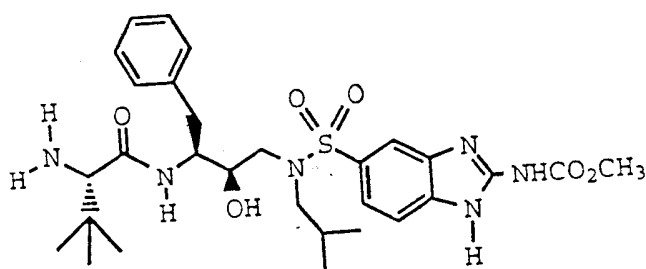
(10%, 1,2 g) při 413 kPa po 16 hodin. Katalyzátor se odstranil filtrací a filtrát se koncentroval za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se třel s etherem a zfiltraval se. Získaná pevná látka se promyla etherem a sušila se ve vakuu, což dalo 1,5 g (77 %) čistého 2R-hydroxy-3-[[[2- karbomethoxyaminobenzimidazol- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)propyl)aminu jako bělavý prášek. FAB-MS: $m/z = 490$, HRMS: Vypočteno pro $C_{23}H_{32}N_5O_5S$: (M+H) 490,2124. Nalezeno: 490,2142.

Příklad 53

Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[2- karbomethoxyaminobenzimidazol- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propyl)-2S-amino-3,3-dimethylbutanamidu



Část A: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[N¹(2- karbomethoxyamino- benzimidazol-5-yl)sulfonyl]-N¹-(2-methylpropyl)amino]- 1S-(fenylmethyl)propyl)-2S-(fenylmethoxy karbonyl) amino-3,3- dimethylbutanamidu



K roztoku N-karbobenzylloxoykarbonyl-L-terc. leucinu (0,65 g, 2,45 mmol) v 10 ml dimethylformamidu se přidal p HOBT (0,5 g, 3,22 mmol) a EDC (0,49 g, 2,55 mmol) a vzniklá směs se míchala 2 hodiny při 0°C. Pak se přidal roztok 2R-hydroxy-3-[[[2- karbomethoxyaminobenzimidazol-5-yl) sulfonyl] (2-methylpropyl) amino]-1S- (fenylmethyl) propyl)aminu (1,2 g, 2,45 mmol) v 4 ml dimethylformamidu a N- methyl- morfolinu (0,74 g, 7,3 mmol) a směs se míchala 16 hodin při pokojové teplotě. DMF se pak oddestiloval za vakua. Vzniklý zbytek se se dělil mezi 200 ml ethylacetátu a 100 ml

1N vodnou HCl. Organická fáze se promyla postupně studenou 1N HCl (3 x 50 ml), solankou (3 x 50 ml), 0,25N NaOH (3 x 50 ml), solankou, sušila se (Na_2SO_4) a koncentrovala se za vakua. Vzniklý zbytek se čistil na silikagelu mžikovou kolonovou chromatografií pomocí ethylacetátu jako eluentu, což dalo 1,5 g (83 %) čistého N-[2R-hydroxy-3-[[[(2- karbomethoxyamino- benzimidazol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)-2S-(fenylmethoxykarbonyl)amino-3,3- dimethylbutanamidu. $R_t = 21,2$ min., FAB-MS: $m/z = 737$ (M+H), HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$: (M+H) 737,3333. Nalezeno: 737,3334.

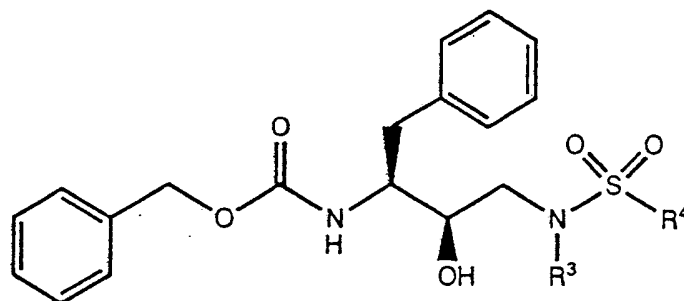
Část B: Příprava N-[2R-hydroxy-3-[[[(2- karbomethoxyaminobenzimidazol- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl)propyl)-2S-amino-3,3-dimethyl butanamidu

Roztok N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-karbomethoxyamino- benzimidazol- 5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S- (fenylmethyl) propyl)-2S-(fenylmethoxy karbonyl)amino-3,3-dimethylbutanamidu (4,0 g, 5,4 mmol) v 15 ml MeOH a 65 ml THF se hydrogenoval při pokojové teplotě v přítomnosti Pd/C (10%, 2,0 g) při 345 kPa po 16 hodin. Katalyzátor se odstranil filtrací a filtrát se koncentroval za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se třel s etherem a zfiltraval se. Pevný zbytek se promyl etherem a sušil se ve vakuu, což dalo 2,9 g (88 %) N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-karbomethoxyamino benzimidazol-5-yl) sulfonyl](2-methyl propyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)-2S- amino-3,3-dimethylbutanamidu jako světle žlutý prášek. Část materiálu se čistila HPLC s reversní fází pomocí 10-90% gradientu $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (30 minut) a průtokem 70 ml/minutu. Vhodné frakce se spojily a sušily vymrazováním, což dalo čistý N- [2R-hydroxy-3-[[[(2-karbomethoxy aminobenzi- midazol-5-yl) sulfonyl] (2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl)-2S- amino-3,3-dimethylbutanamid jako bílý prášek. $R_t = 13,9$ min., FAB-MS: $m/z = 609$ (M+Li), HRMS: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: (M+H) 603,2965. Nalezeno: 603,2972.

Příklad 54

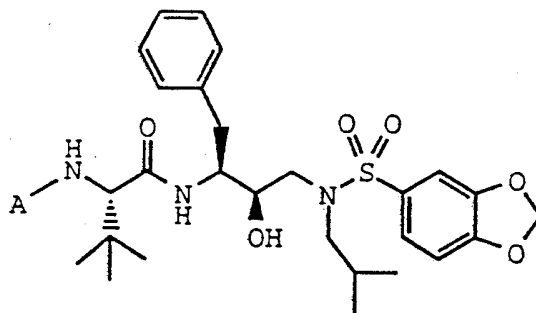
Podle postupů, popsanych v předcházejících příkladech lze připravit sloučeniny uvedené v Tabulkách 2 až 9.

Tabulka 2



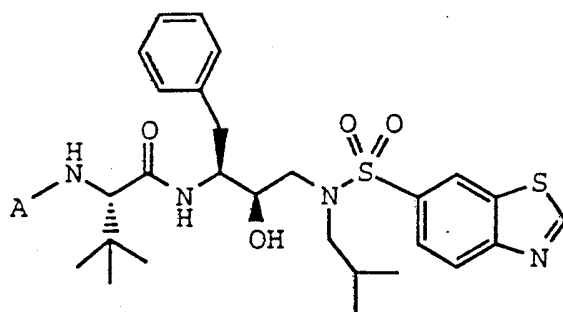
Vstup	R ³	R ⁴
1	isobutyl	4-aminophenyl
2	isobutyl	3-aminophenyl
3	cyclopentylmethyl	phenyl
4	cyclohexylmethyl	phenyl
5	cyclopentylmethyl	1,3-benzodioxol-5-yl
6	cyclohexylmethyl	1,3-benzodioxol-5-yl
7	cyclopentylmethyl	benzofuran-5-yl
8	cyclohexylmethyl	benzofuran-5-yl
9	cyclopentylmethyl	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl
10	cyclohexylmethyl	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl
11	isobutyl	1,3-benzodioxol-5-yl
12	isobutyl	benzofuran-5-yl
13	isobutyl	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl
14	isobutyl	1,4-benzodioxan-6-yl
15	isoamyl	1,3-benzodioxol-5-yl
16	isoamyl	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl
17	isoamyl	1,4-benzodioxan-6-yl
18	isobutyl	benzothiazol-6-yl
19	isobutyl	2-amino-benzothiazol-6-yl
20	isobutyl	benzoxazol-5-yl
21	cyclopentylmethyl	4-methoxyphenyl
22	cyclohexylmethyl	4-methoxyphenyl

Tabulka 3A



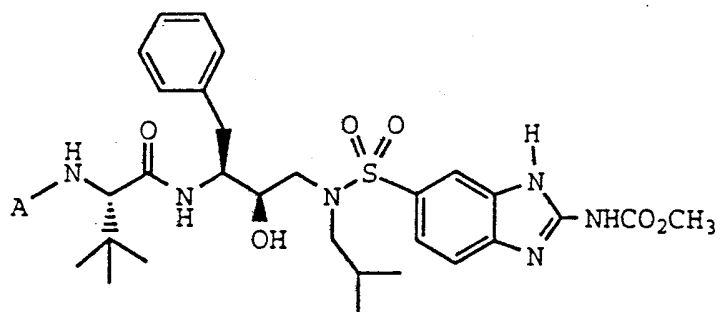
Vstup	A

Tabulka 3B



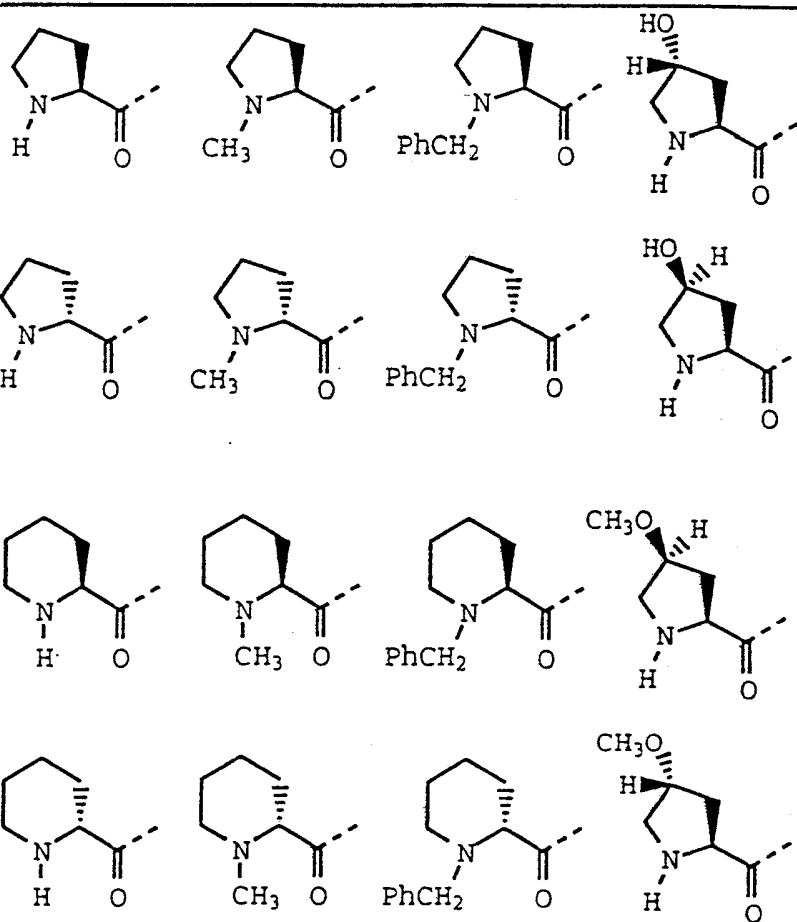
Vstup				A

Tabulka 3C

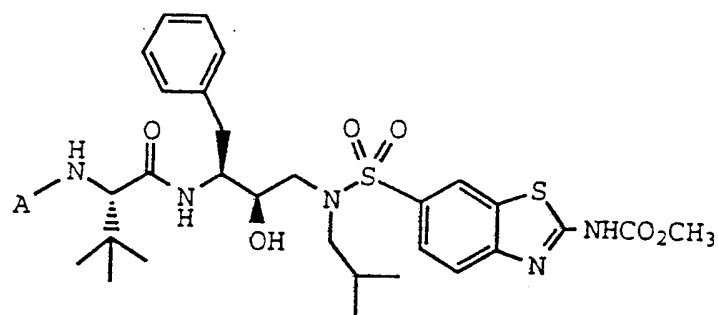


Vstup

A

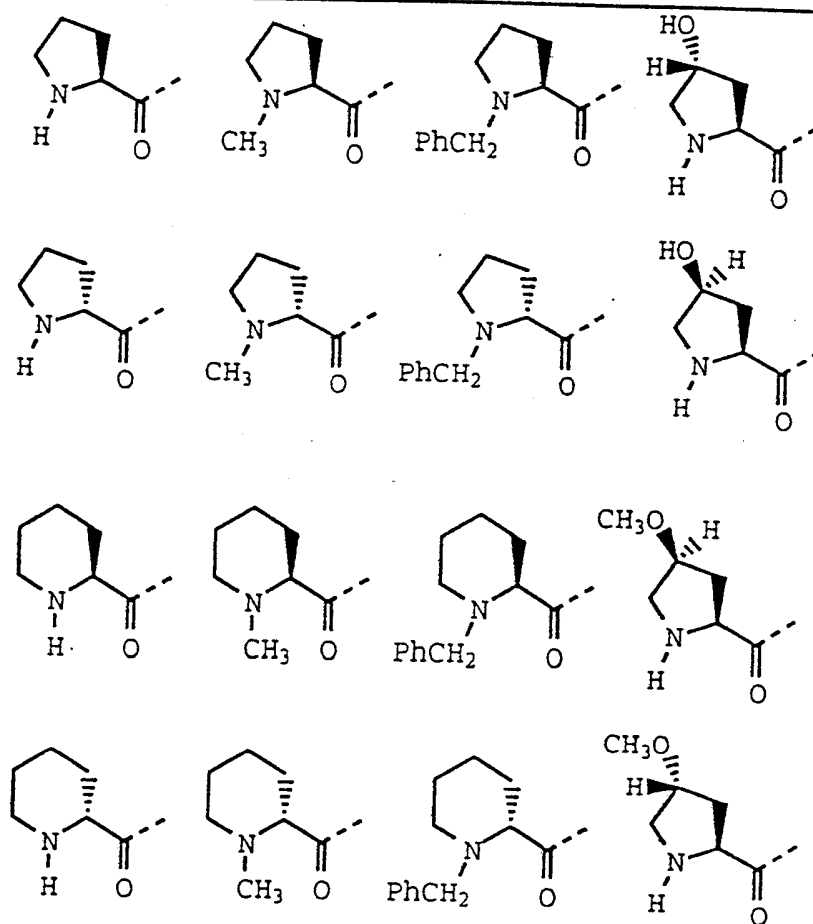


Tabulka 3D

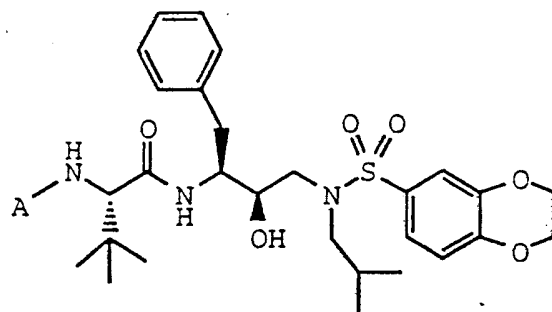


Vstup

A

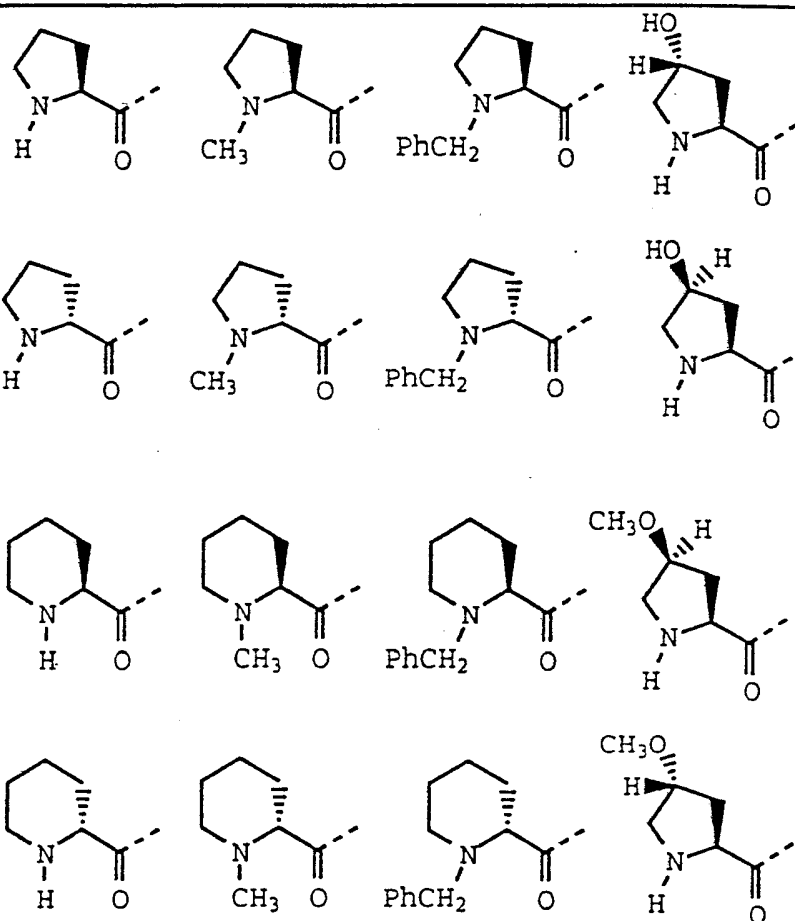


Tabulka 3E

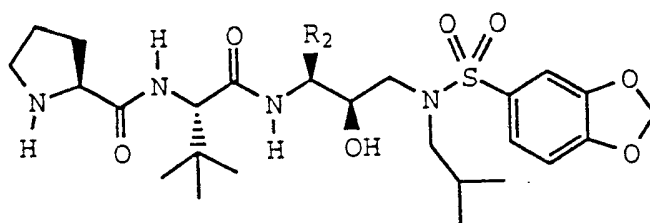


Vstup

A

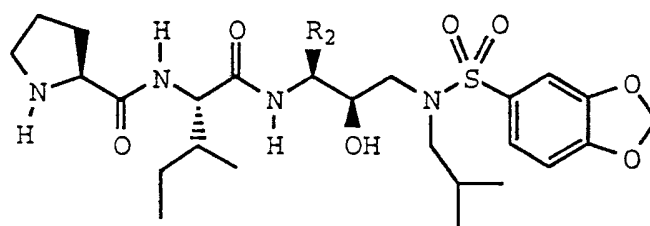


Tabulka 4A



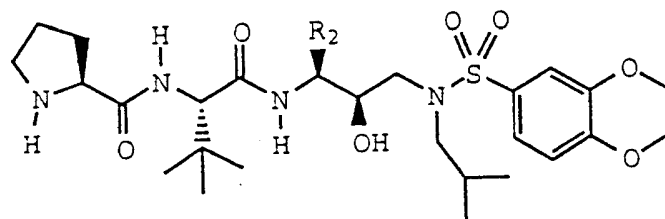
Vstup	R ²
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(4-FC ₆ H ₅)CH ₂ -
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(naphth-2-yl)CH ₂ -
CH ₃ SCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ CH ₂ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ SCH ₂ -
(4-CH ₃ OC ₆ H ₅)CH ₂ -	(naphth-2-yl)SCH ₂ -

Tabulka 4B



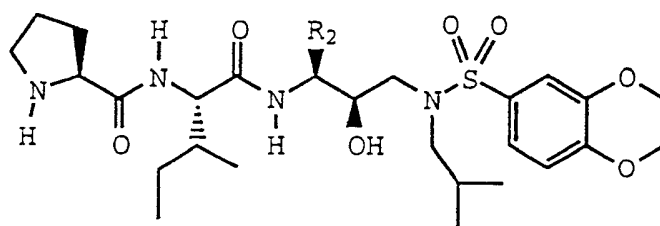
Vstup	R ²
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(4-FC ₆ H ₅)CH ₂ -
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(naphth-2-yl)CH ₂ -
CH ₃ SCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ CH ₂ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ SCH ₂ -
(4-CH ₃ OC ₆ H ₅)CH ₂ -	(naphth-2-yl)SCH ₂ -

Tabulka 4C



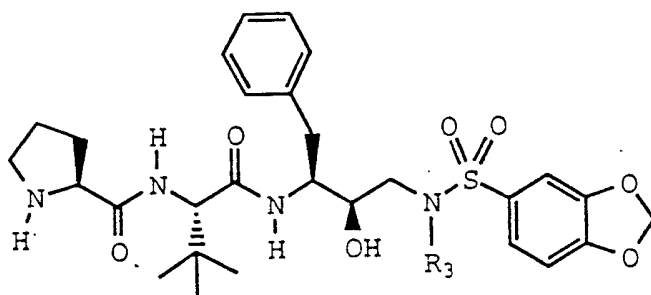
Vstup	R ²
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(4-FC ₆ H ₅)CH ₂ -
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(naphth-2-yl)CH ₂ -
CH ₃ SCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ CH ₂ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ SCH ₂ -
(4-CH ₃ OC ₆ H ₅)CH ₂ -	(naphth-2-yl)SCH ₂ -

Tabulka 4D



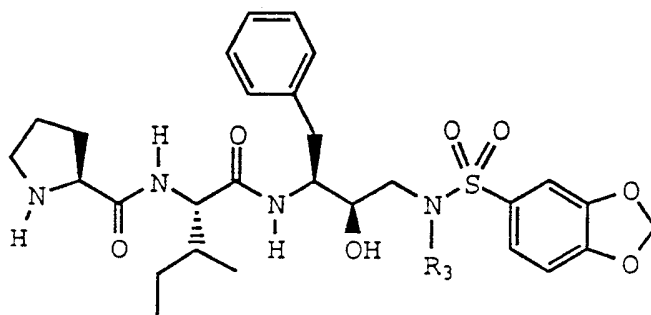
Vstup	R ²
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(4-FC ₆ H ₅)CH ₂ -
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(naphth-2-yl)CH ₂ -
CH ₃ SCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₁₁ CH ₂ -
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ SCH ₂ -
(4-CH ₃ OC ₆ H ₅)CH ₂ -	(naphth-2-yl)SCH ₂ -

Tabulka 5A



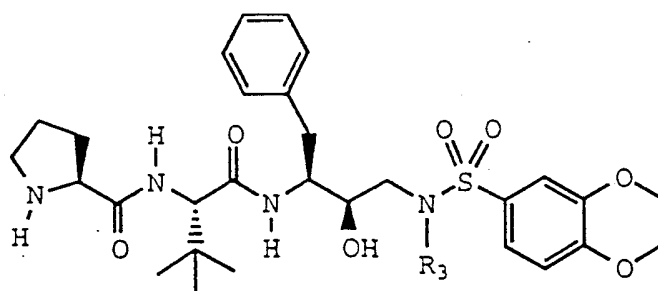
Vstup	R ³		
-CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂			
-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂			

Tabulka 5B



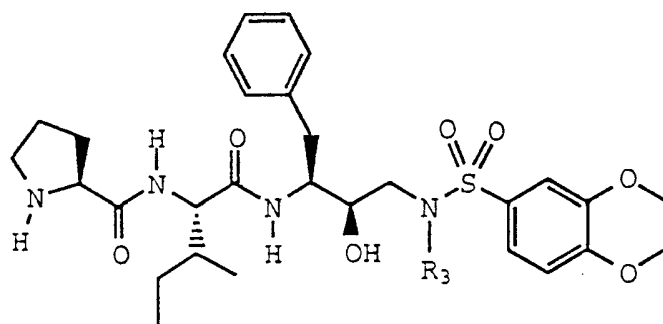
Vstup	R ³		
-CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂			
-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂			

Tabulka 5C



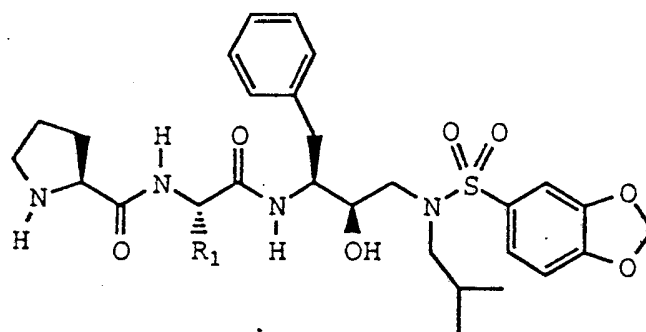
Vstup	R ³		
-CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂			
-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂			

Tabulka 5D



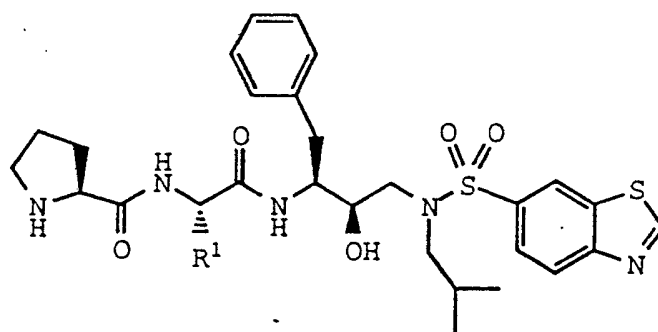
Vstup	R ³		
-CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃			
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂			
-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂			

Tabulka 6A

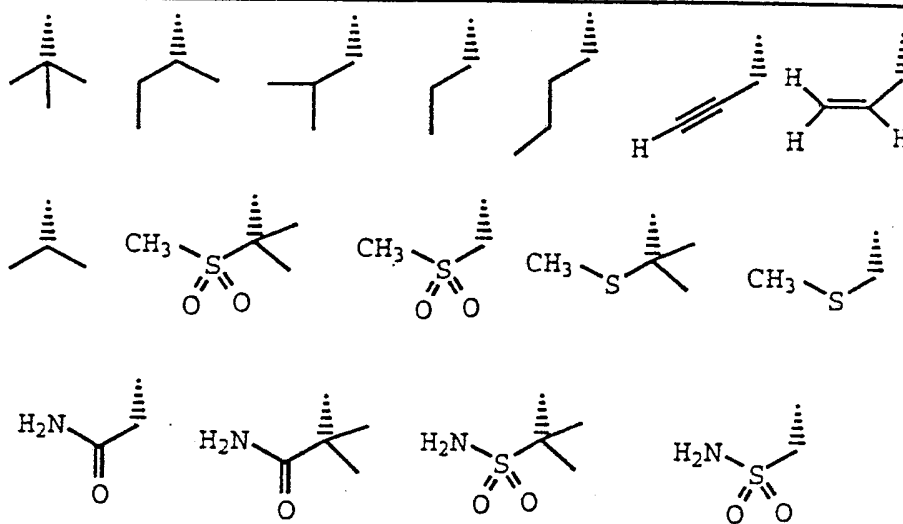


Vstup	R ¹				

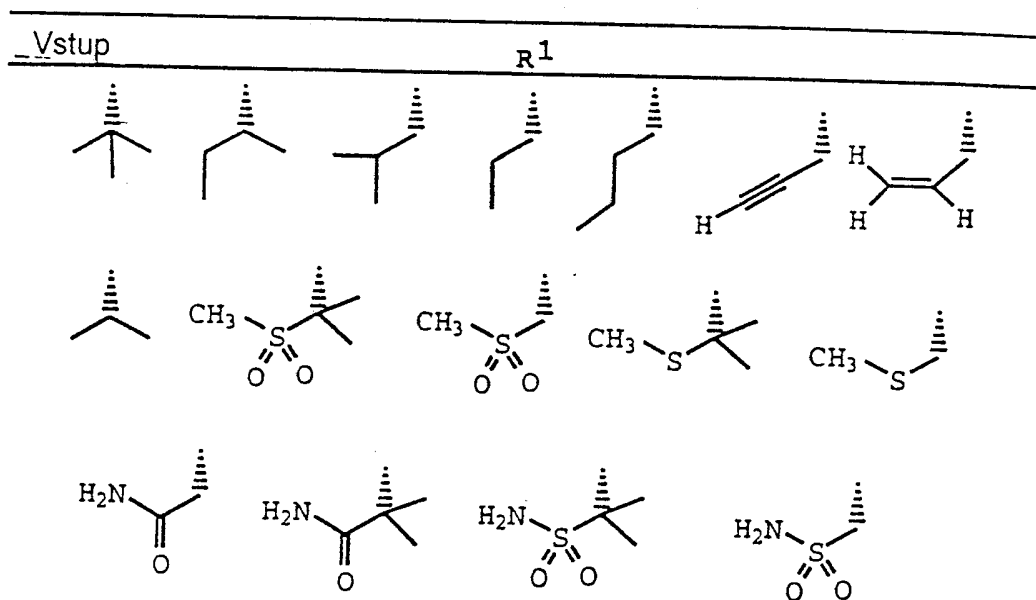
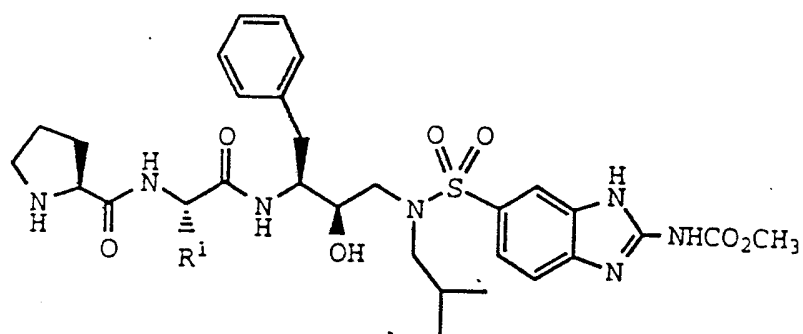
Tabulka 6B



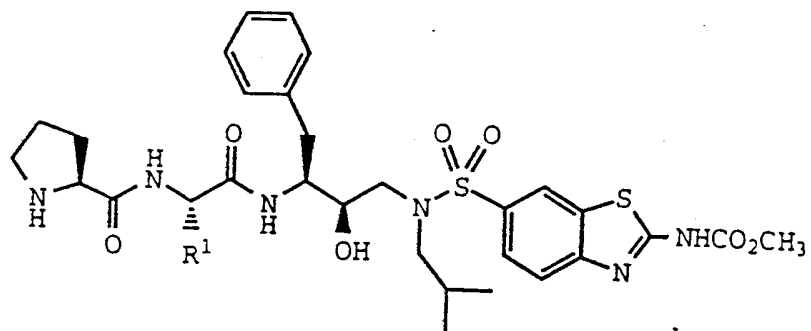
Vstup

R¹

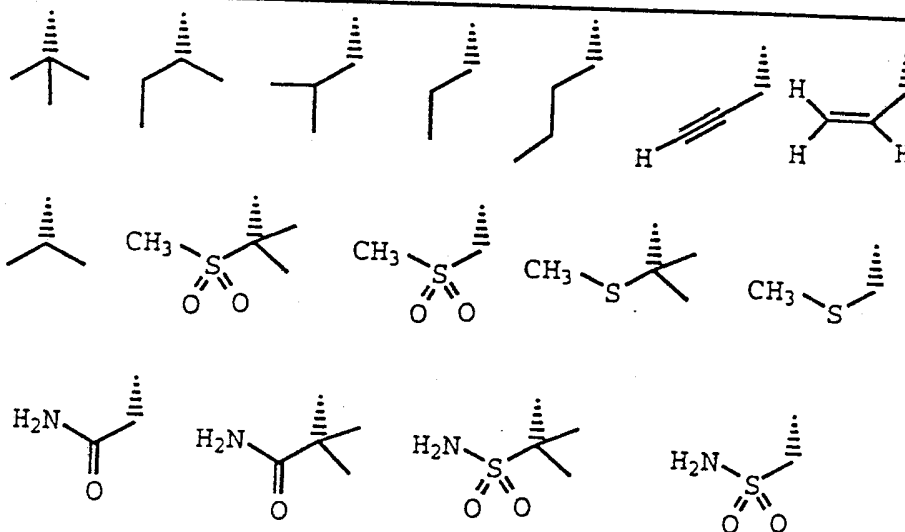
Tabulka 6C



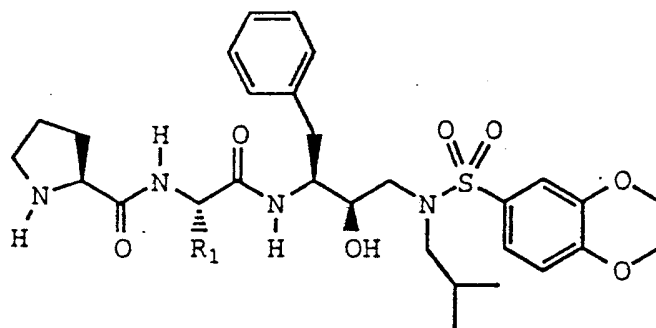
Tabulka 6D



Vstup

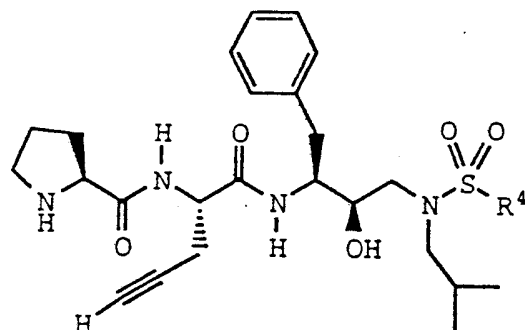
R¹

Tabulka 6E

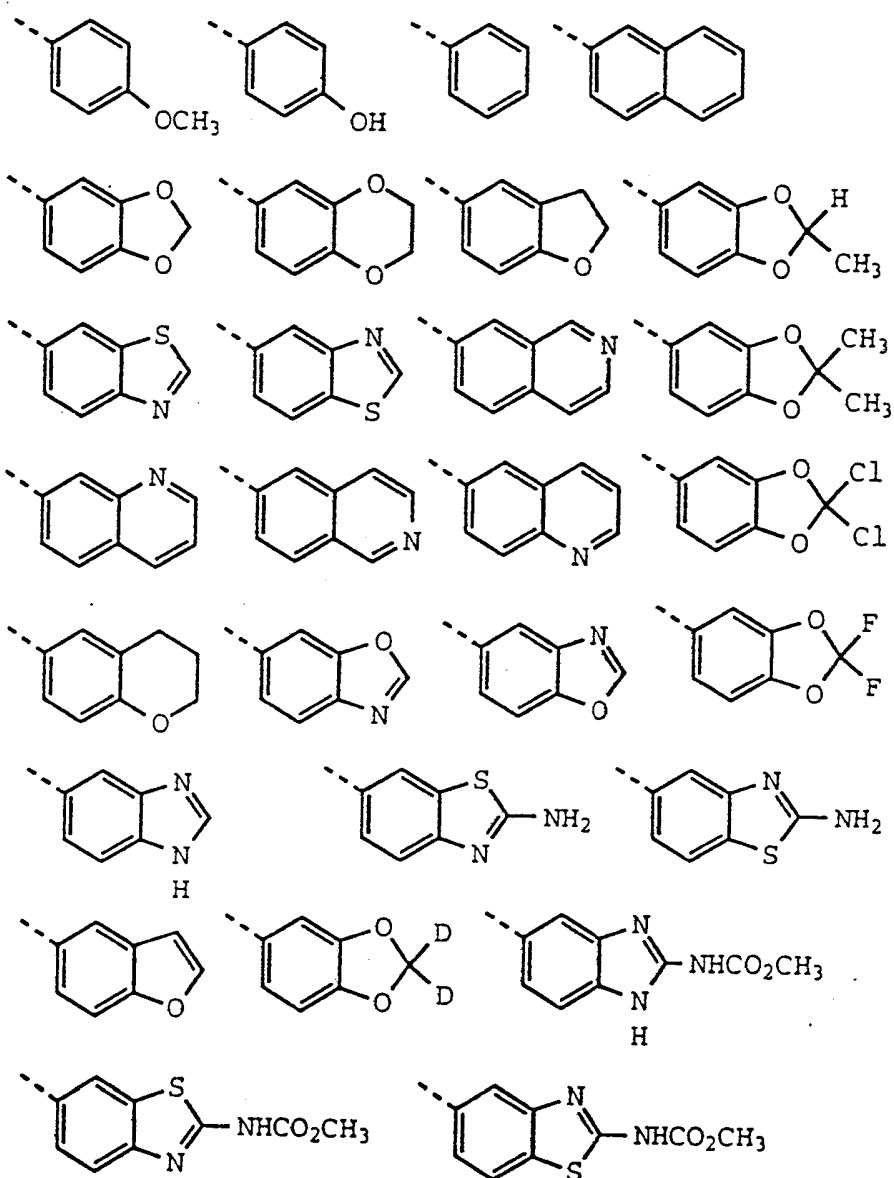


Vstup	R ¹						

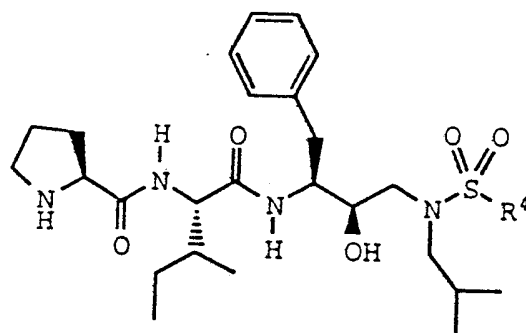
Tabulka 7A



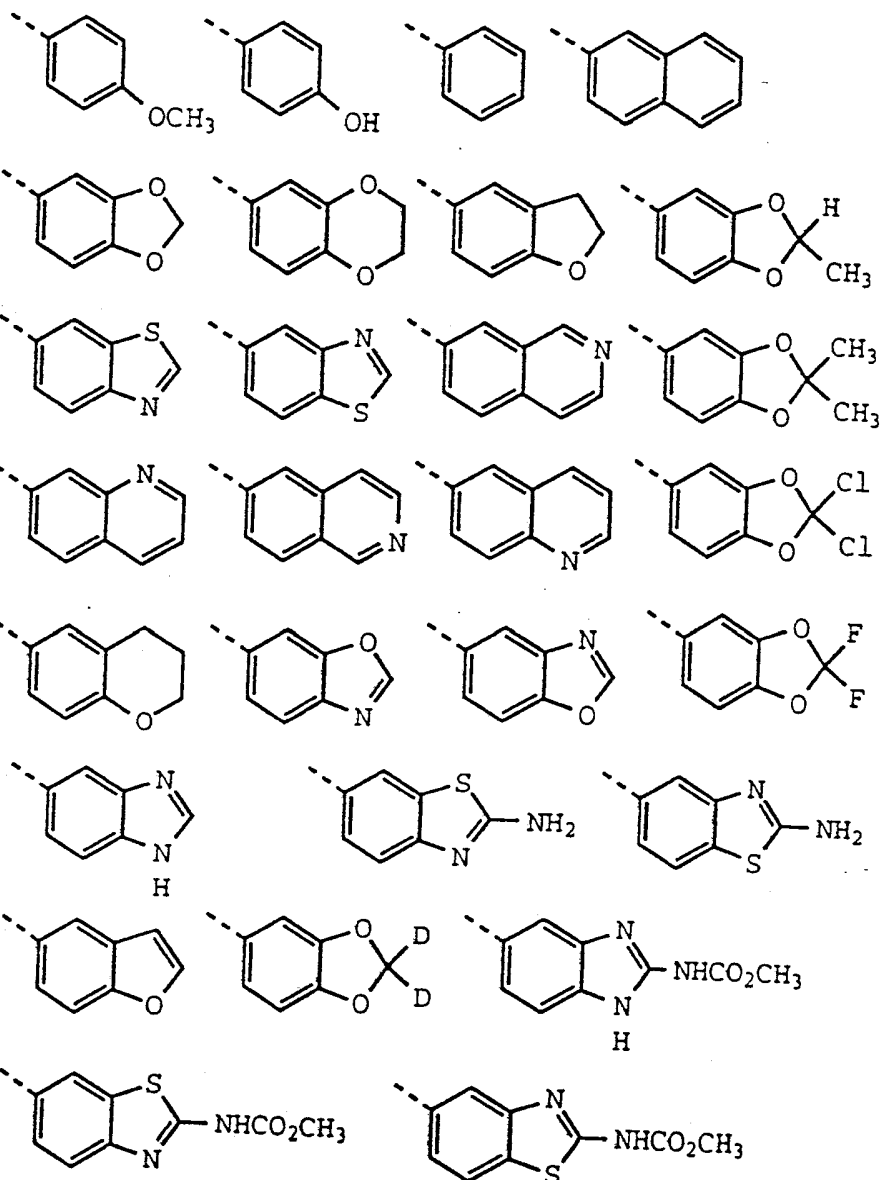
Vstup

R⁴

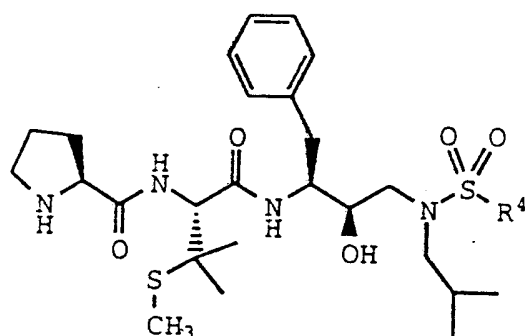
Tabulka 7B



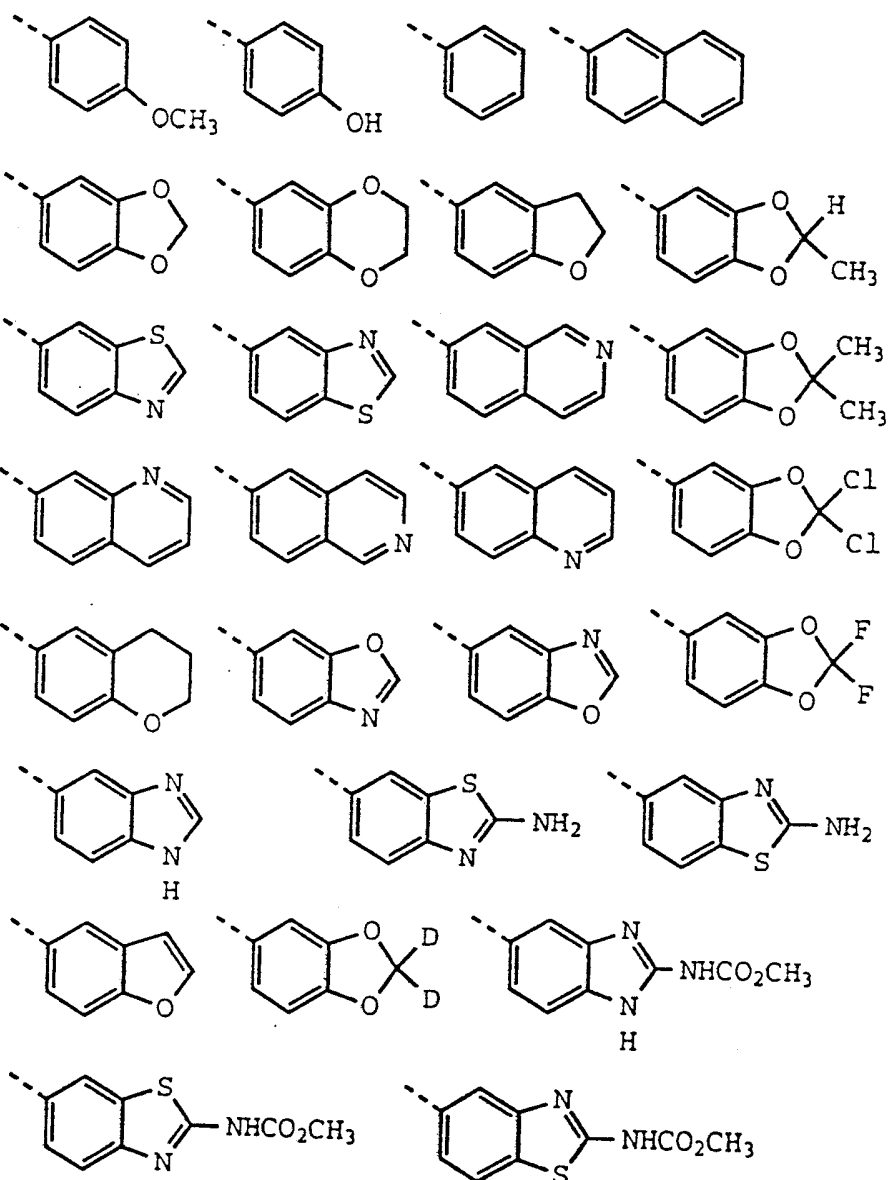
Vstup,

R⁴

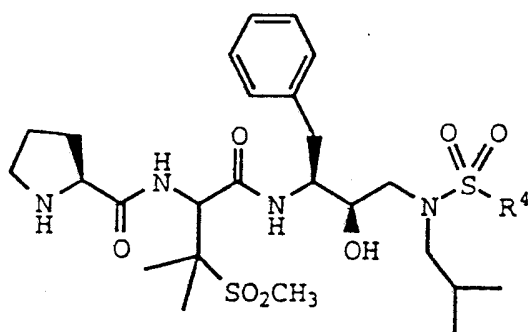
Tabulka 7C



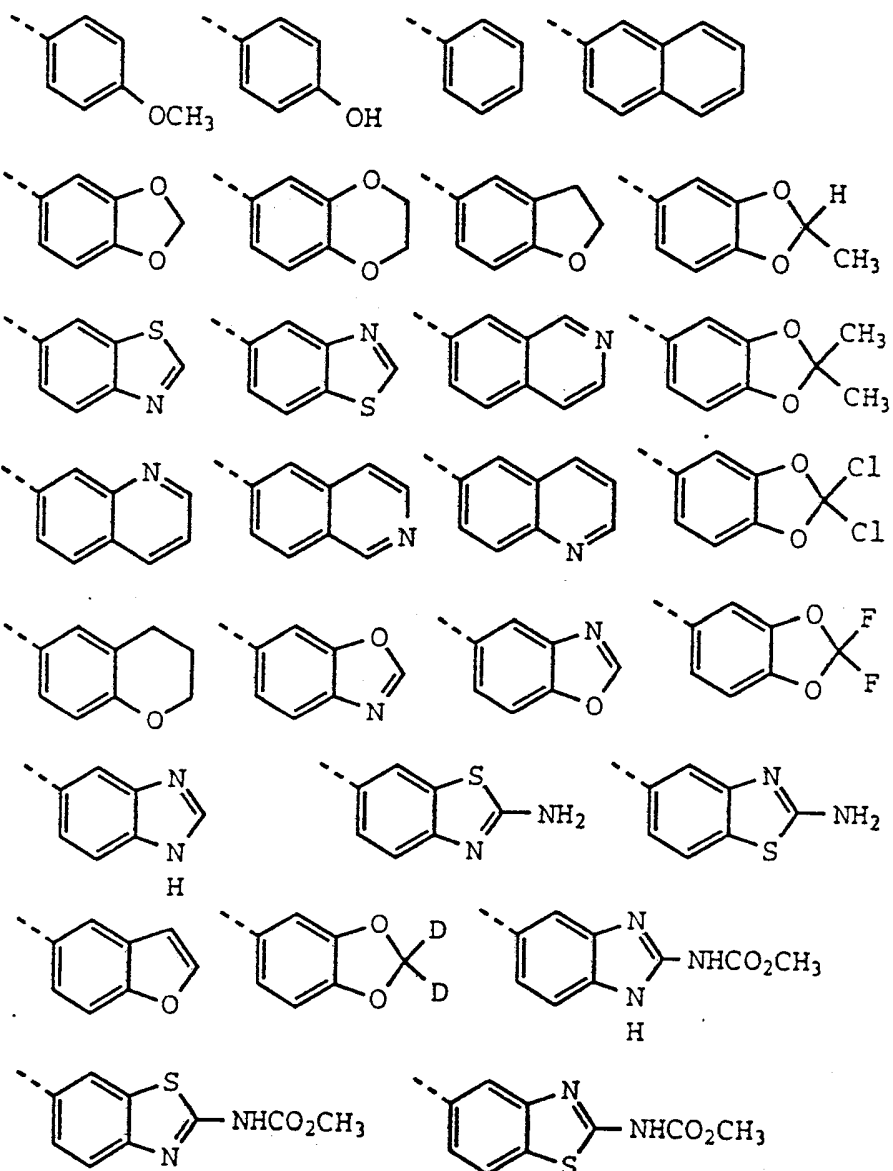
Vstup,

 R^4 

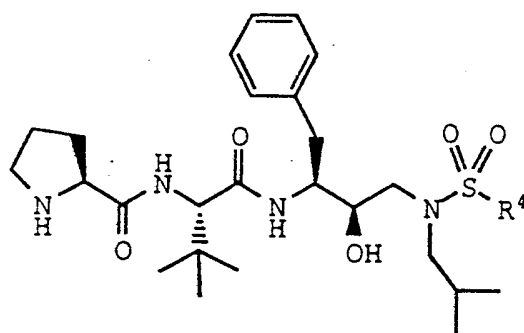
Tabulka 7D



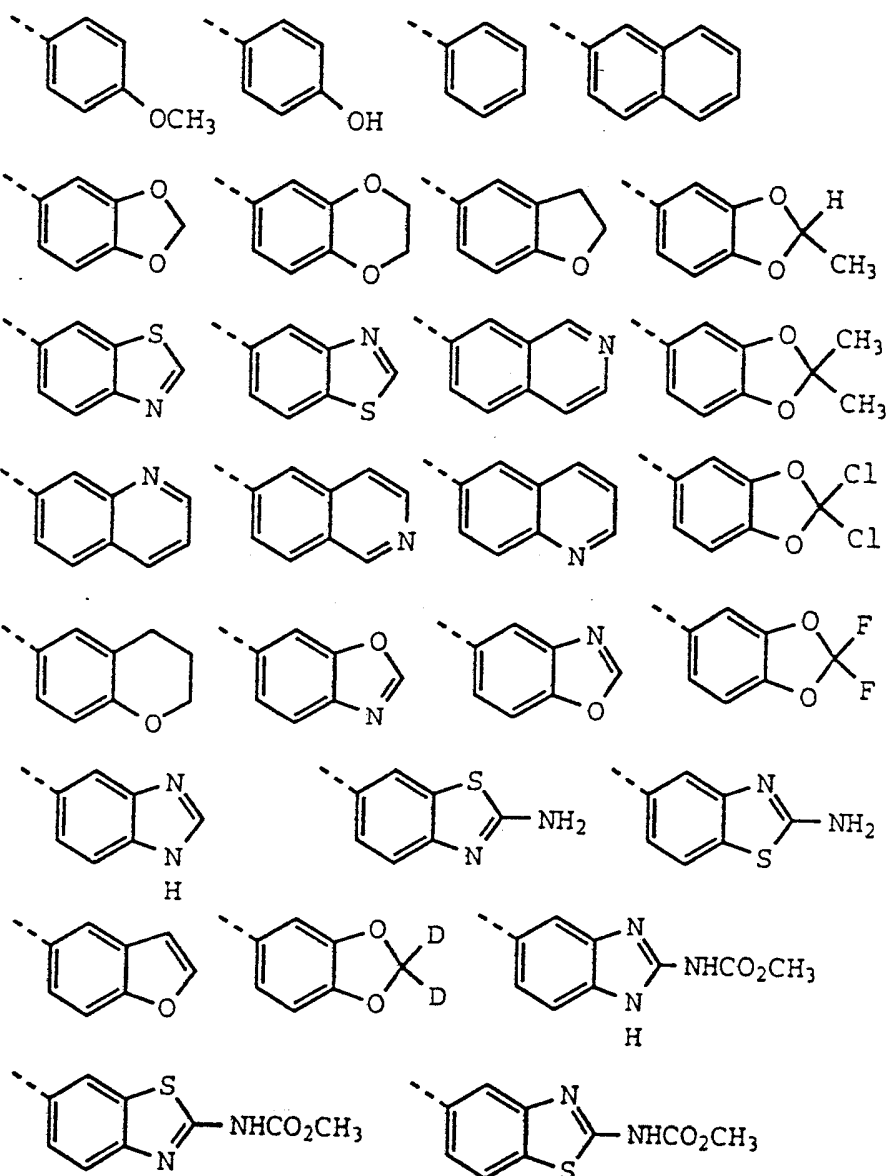
Vstup

 R^4 

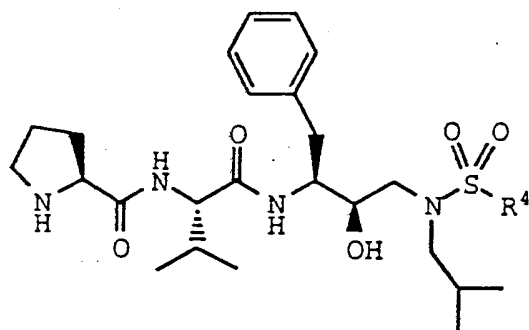
Tabulka 7E



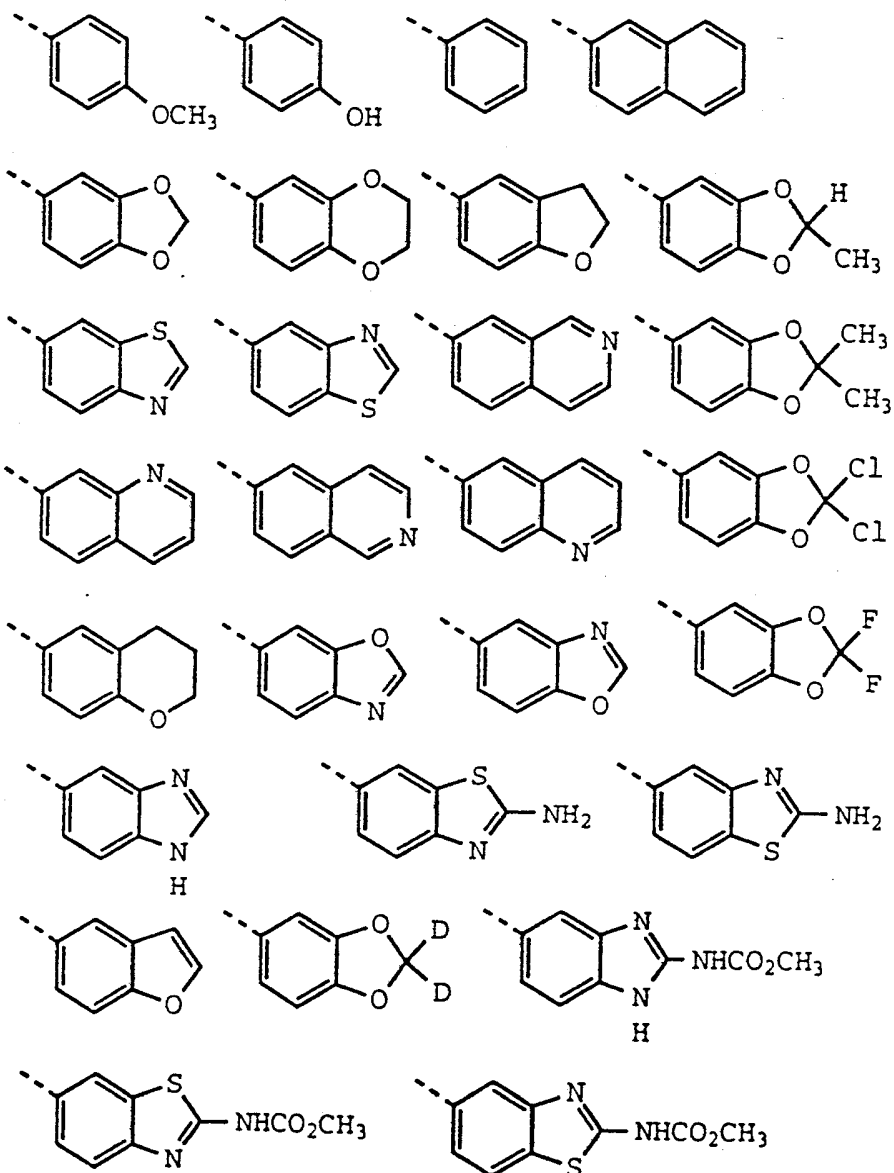
Vstup

R⁴

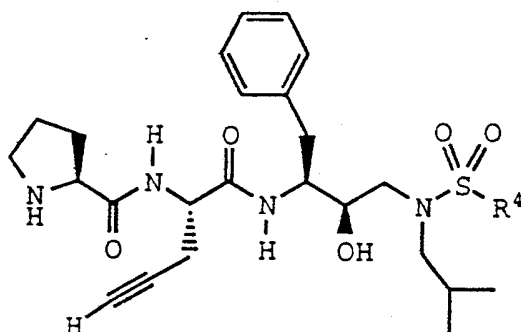
Tabulka 7F



Vstup

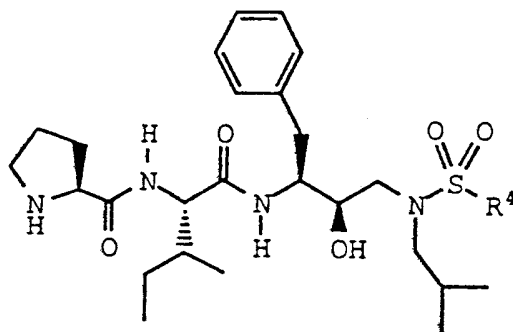
R⁴

Tabulka 8A



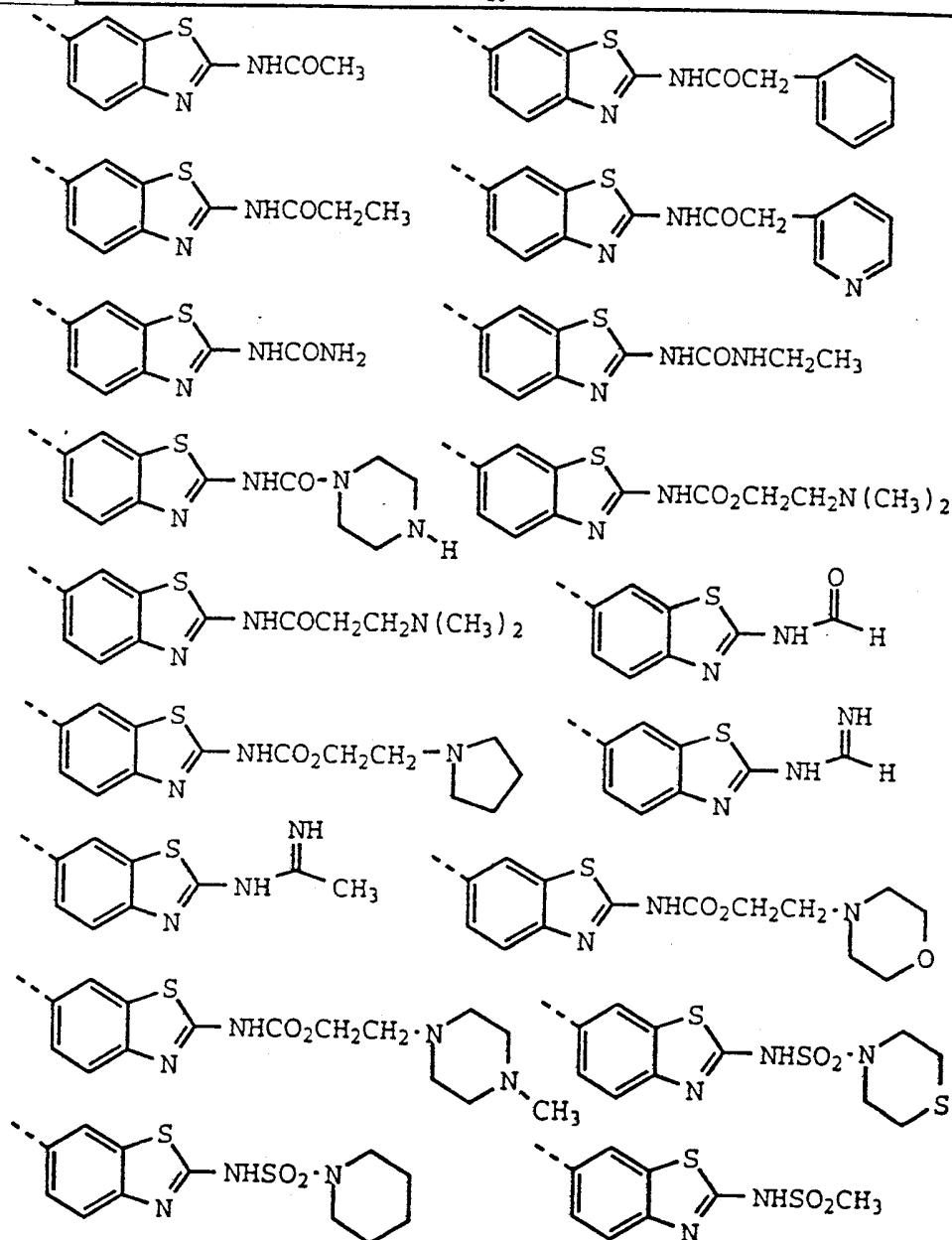
5	Vstup,	R ⁴

Tabulka 8B

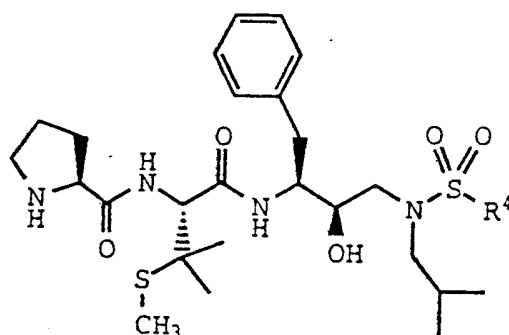


5

Vstup

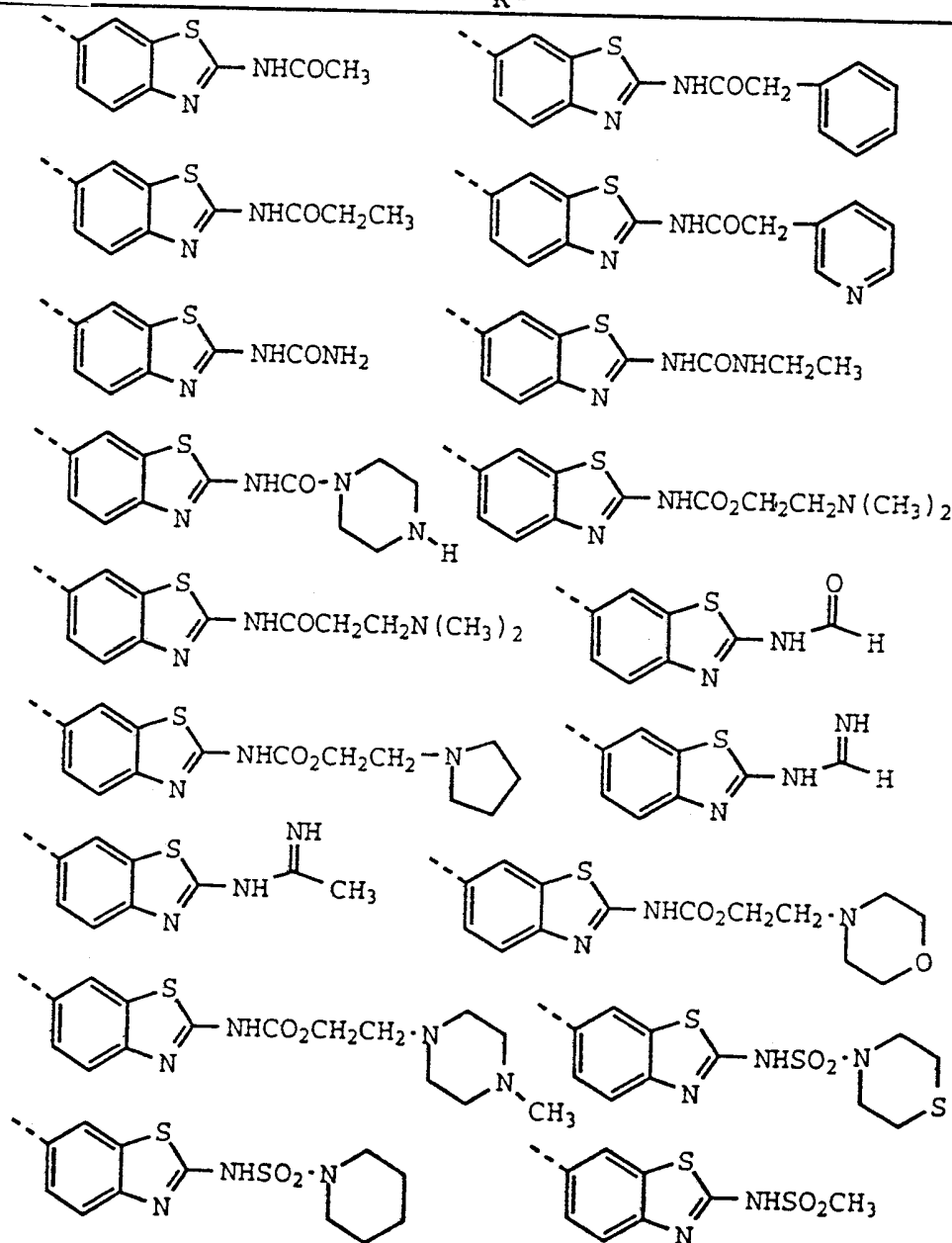
 R^4 

Tabulka 8C

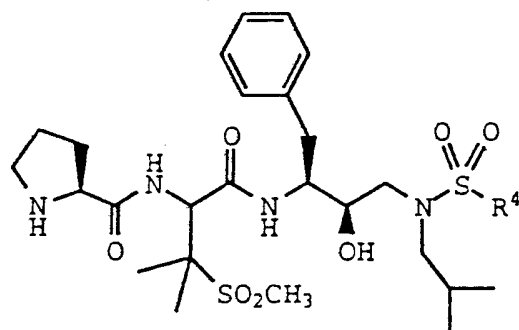


5

Vstup.

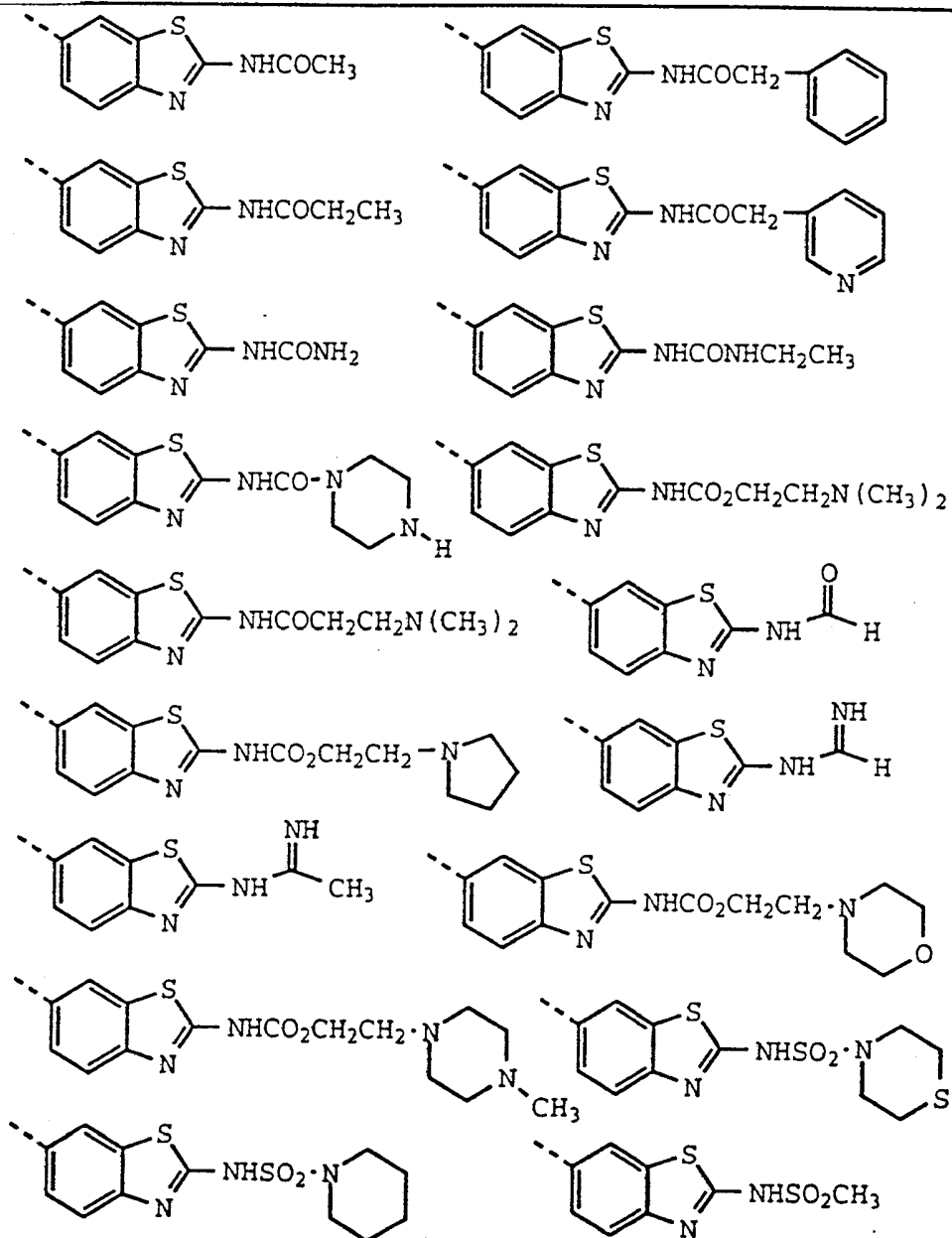
R⁴

Tabulka 8D

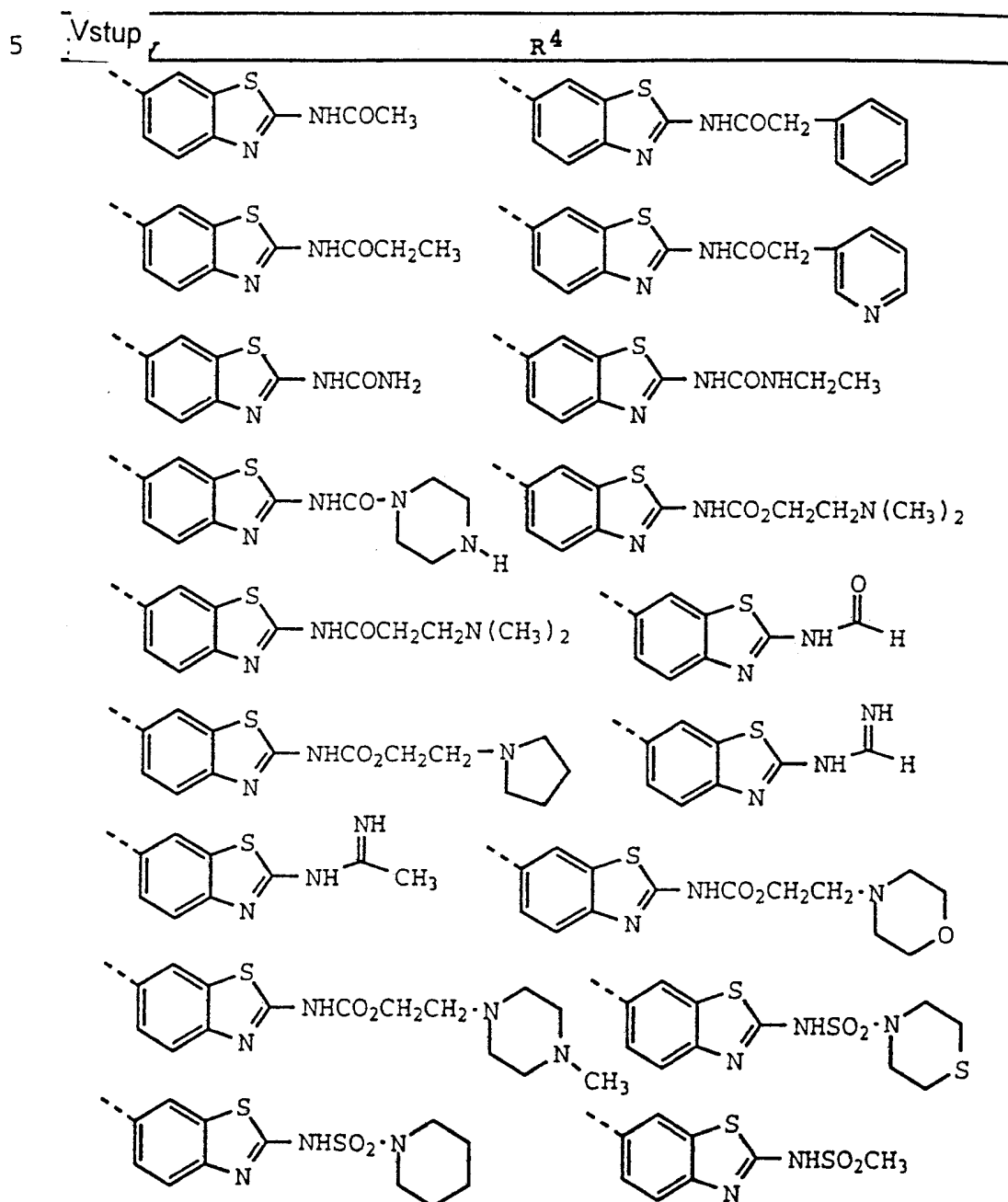
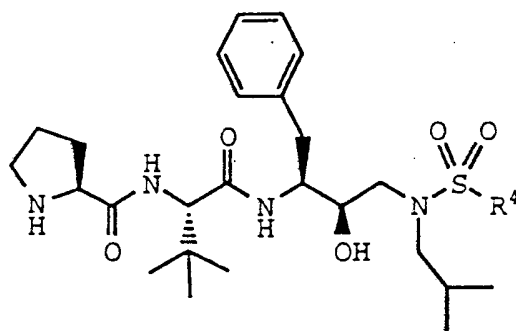


5

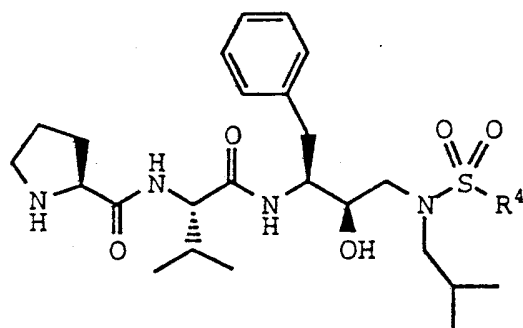
Vstup

R⁴

Tabulka 8E

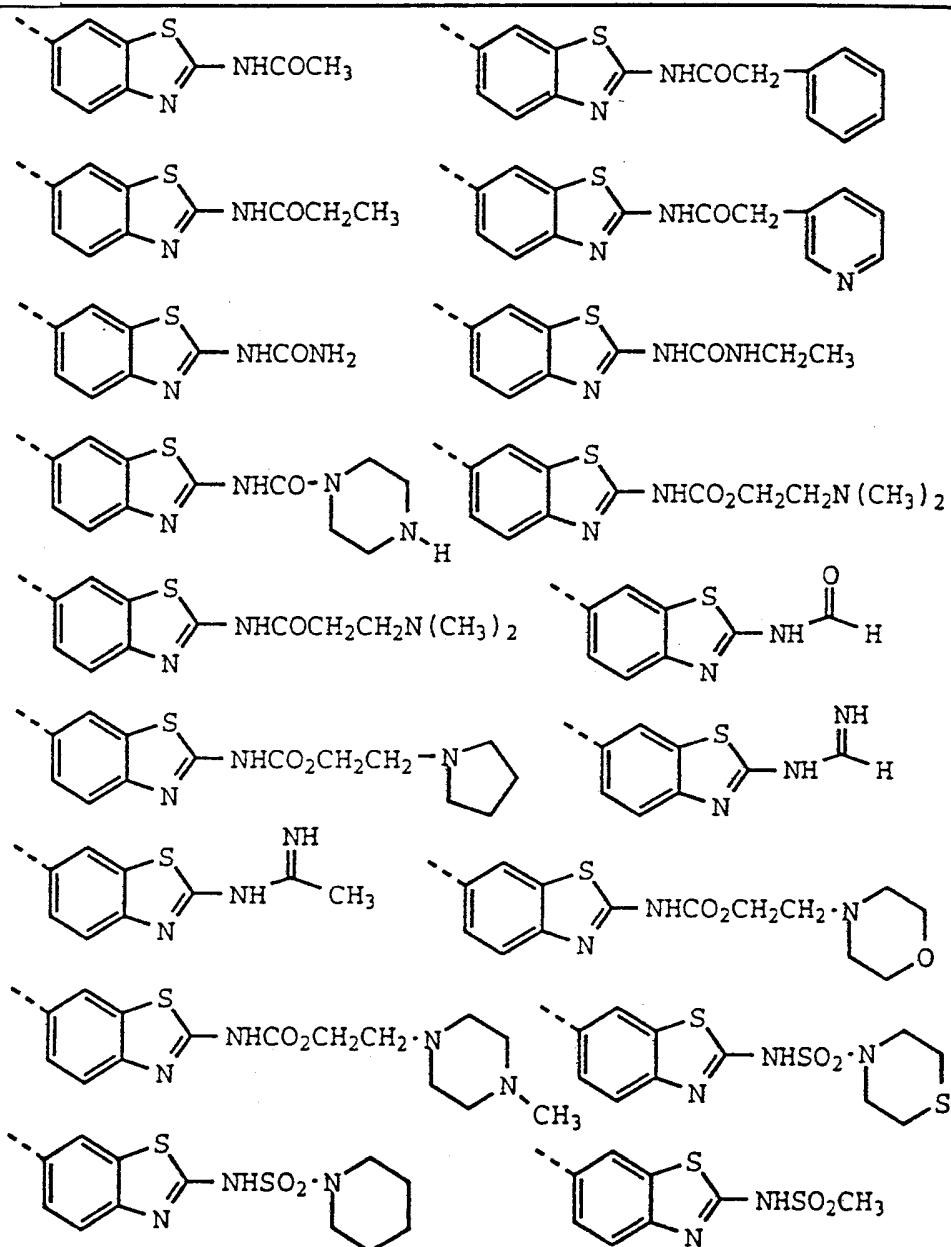


Tabulka 8F

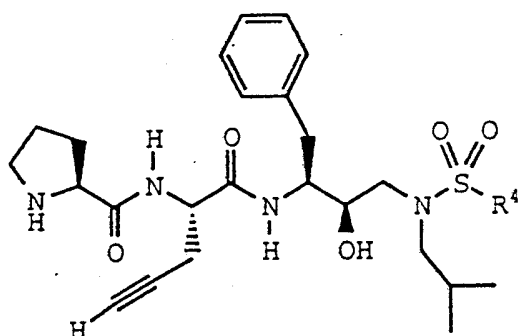


5

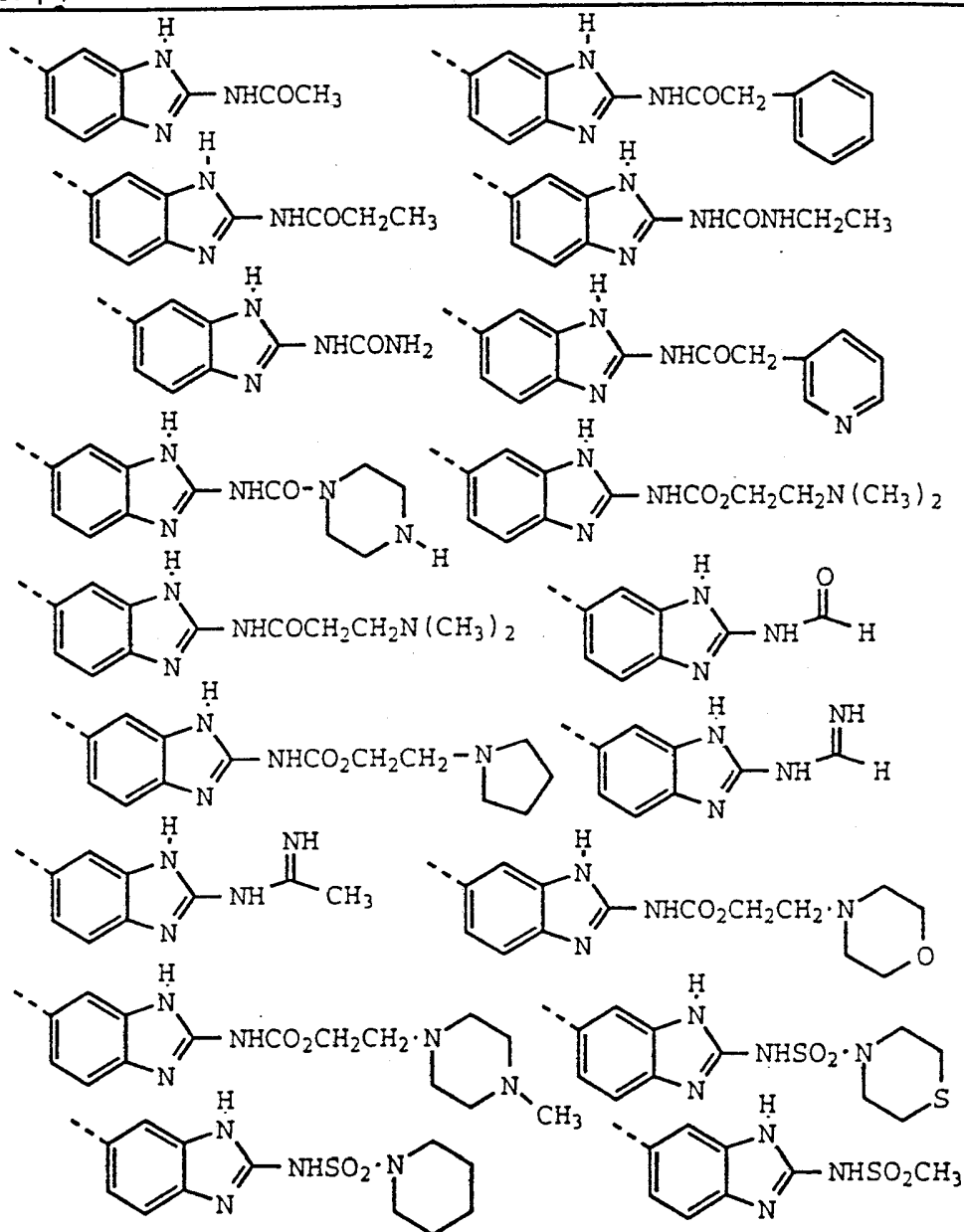
Vstup,

R⁴

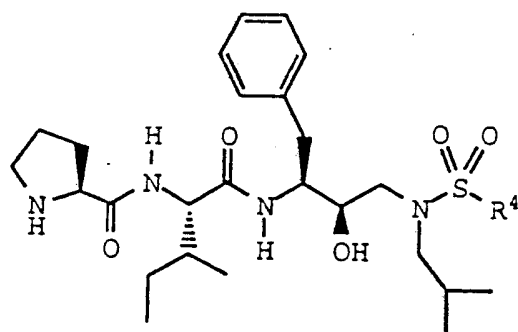
Tabulka 9A



Vstup ,

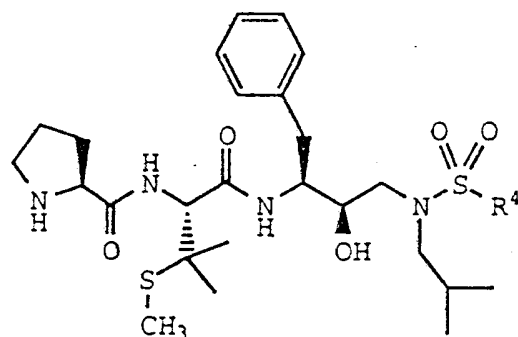
R⁴

Tabulka 9B

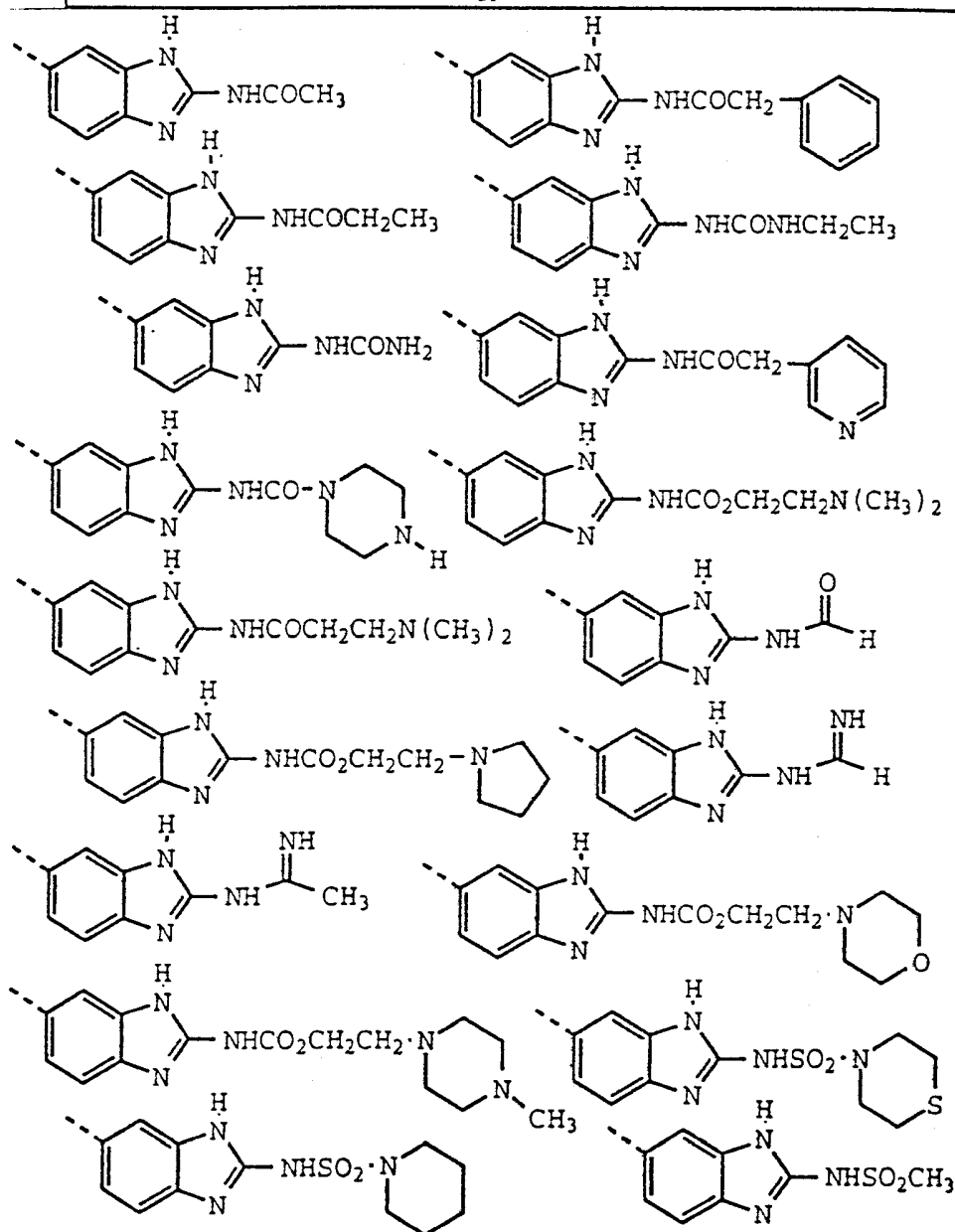


Vstup ₁	R ⁴

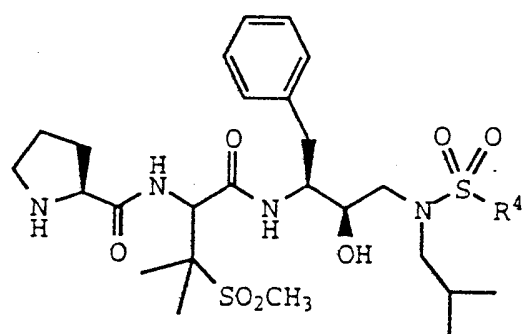
Tabulka 9C



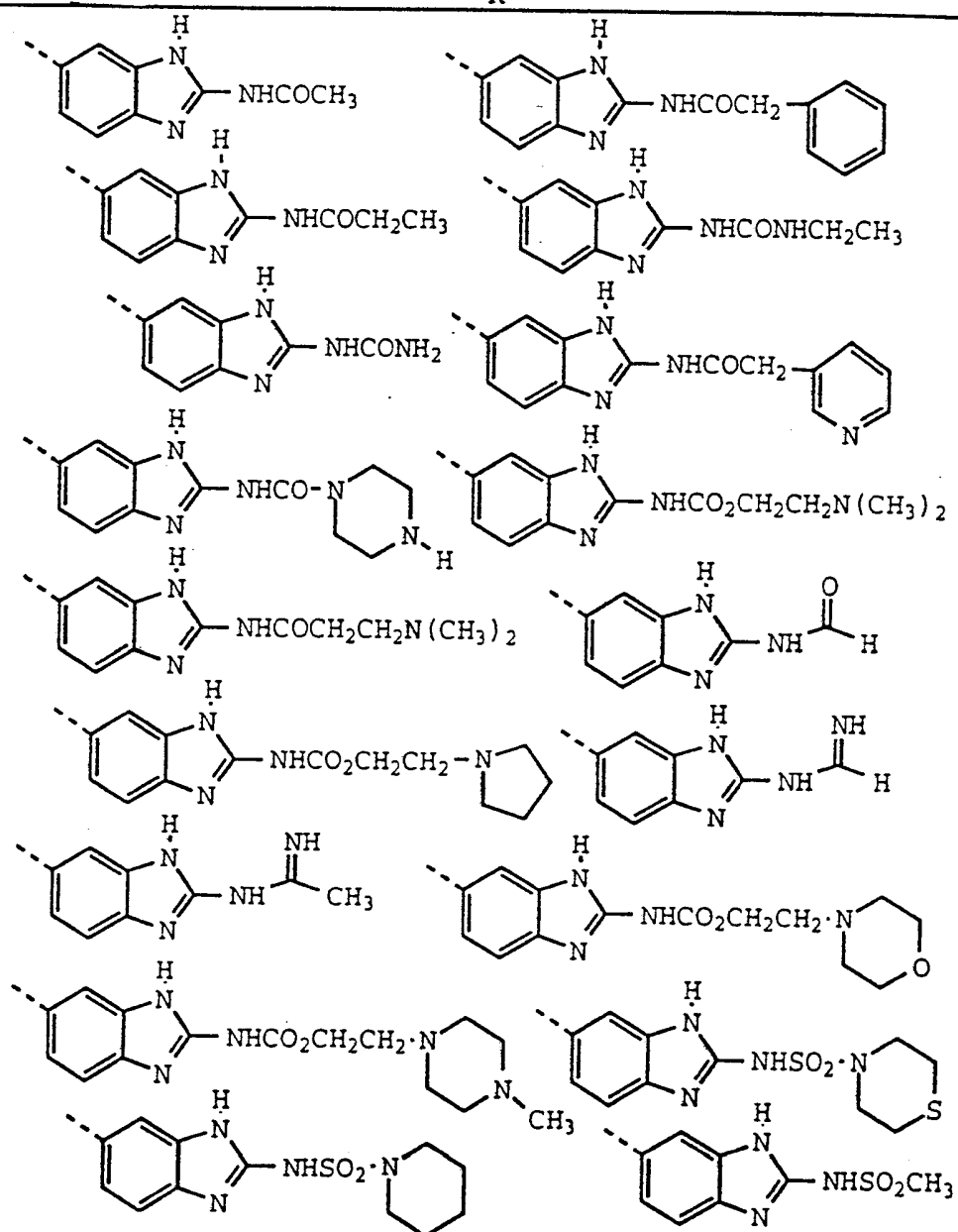
Vstup

R⁴

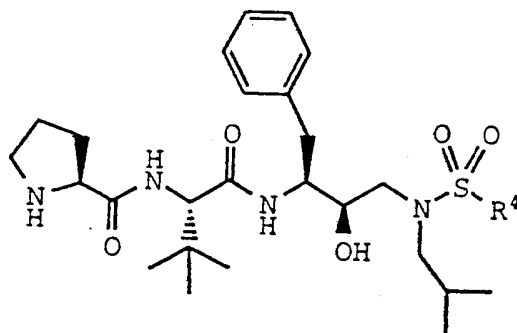
Tabulka 9D



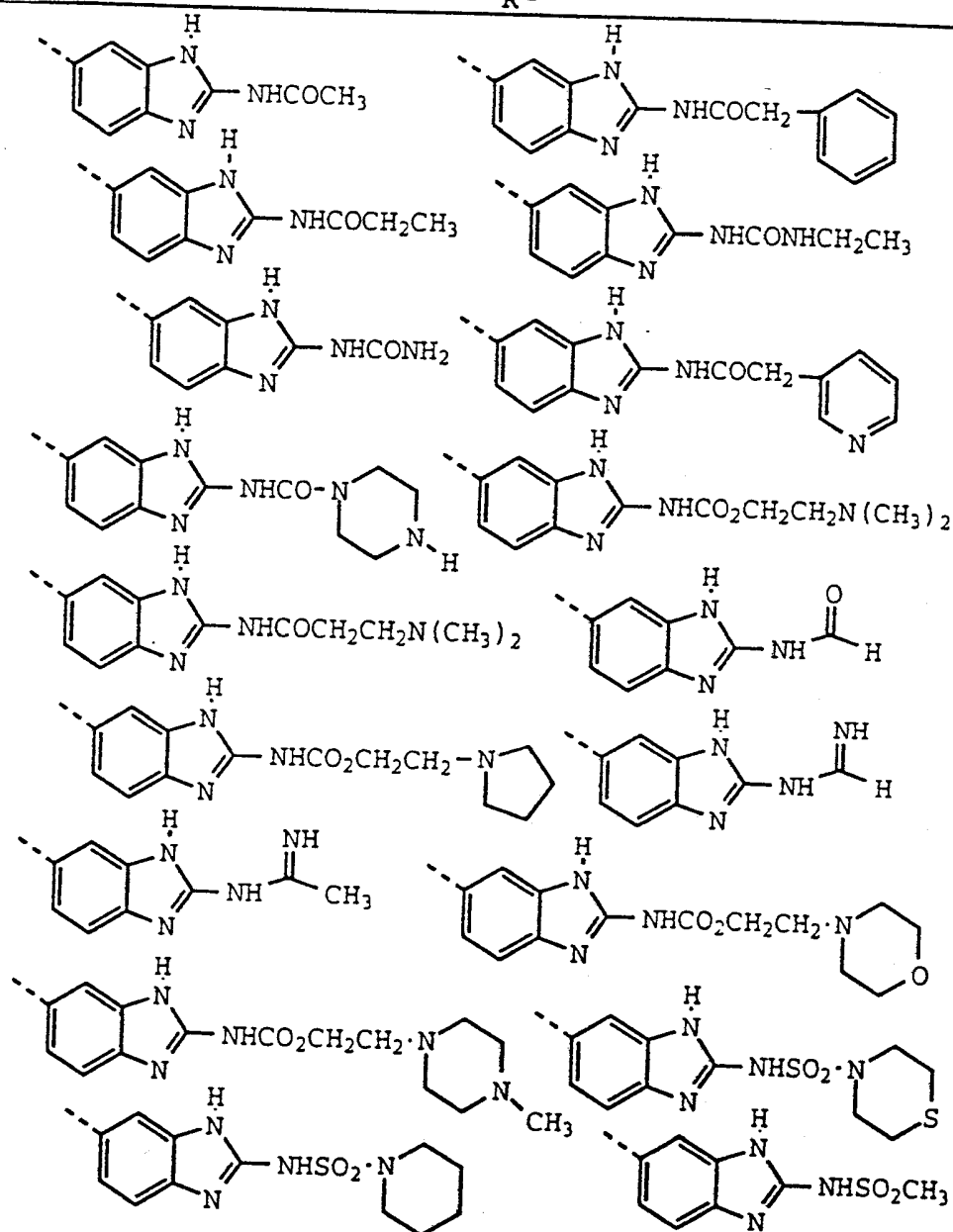
Vstup.

 R^4 

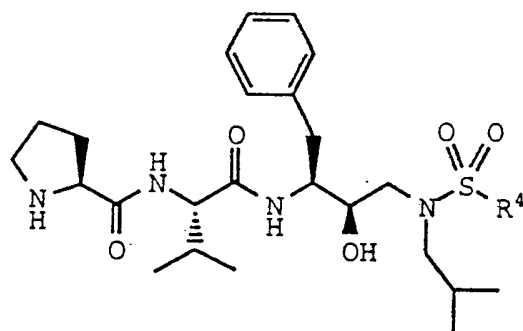
Tabulka 9E



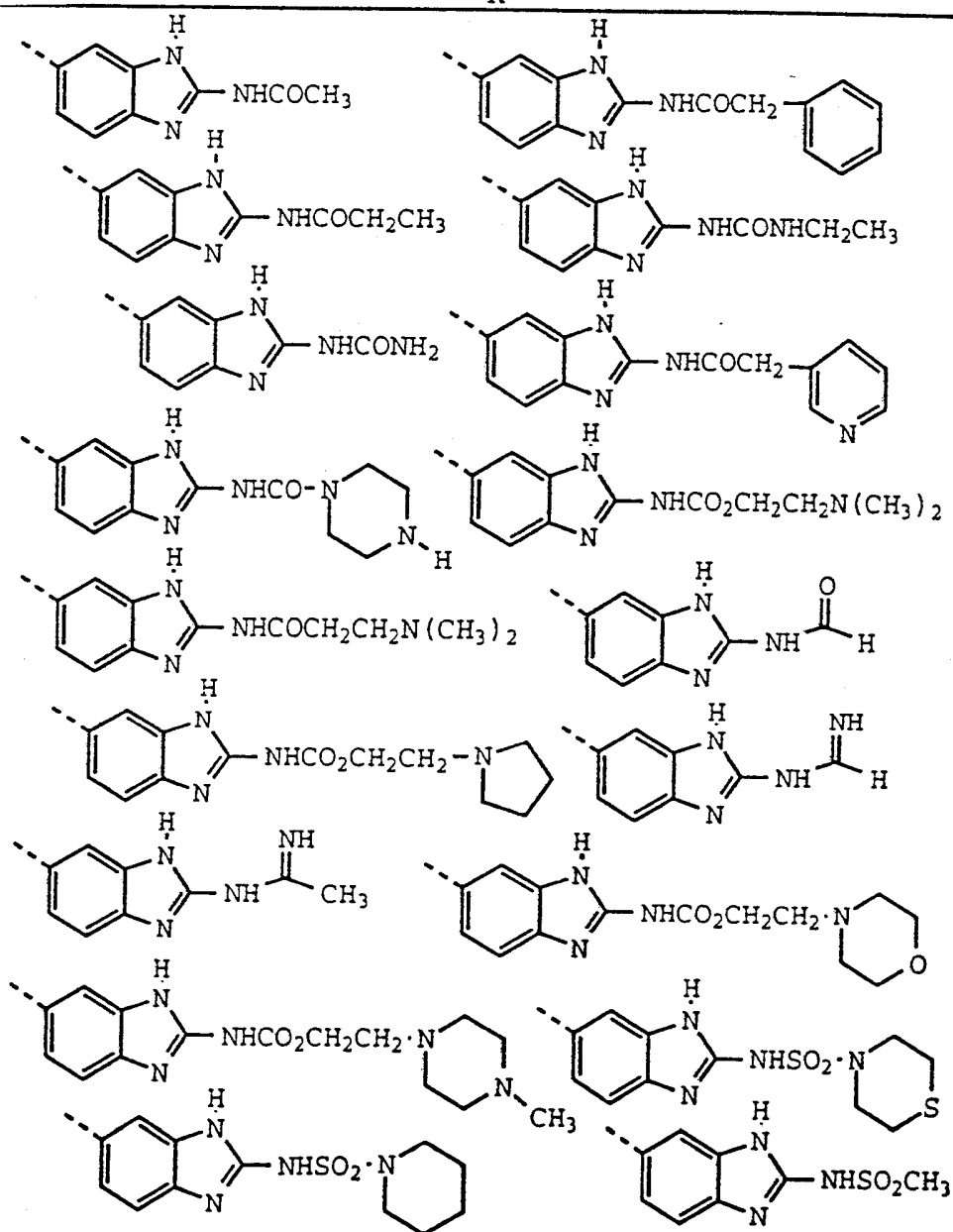
Vstup.

 R^4 

Tabulka 9F



Vstup

R⁴

Příklad 55

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými inhibitory HIV proteinázy. Při použití níže popsaných enzymatických zkoušek, sloučeniny charakterizované v příkladech zde popsaných inhibovaly HIV enzym. Výhodné sloučeniny tohoto vynálezu a hodnoty jejich vypočtené IC_{50} (50% inhibiční koncentrace, to je koncentrace, při které inhibiční sloučenina zredukuje aktivitu enzymu o 50 %) jsou uvedeny v Tabulce 10. Enzymatická zkouška je popsána níže. Substrátem je 2-Ile-Nle- Phe(p-NO₂)-Gln-ArgNH₂. Pozitivní kontrolou je MVT-101 (Miller, M. aj., Science, 246, 1149 (1989)). Podmínky zkoušky jsou následující:

Zkušební ústojný roztok: 20 mmol fosforečnanu sodného, pH 6,4

20% glycerolu

1 mmol kys. ethylendiamintetraoctové

1 mmol DTT

0,1% CHAPS

Výše popsaný substrát se rozpustí v dimethylsulfoxidu, pak se zředí 10krát zkušebním ústojným roztokem. Konečná koncentrace substrátu při zkoušce je 80 μ M. HIV proteáza se zředí ve zkušebním ústojném roztoku na výslednou nanomolární koncentraci enzymu 12,3, založenou na molekulární hmotnosti 10,780.

Výsledná koncentrace dimethylsulfoxidu je 14 % a výsledná koncentrace glycerolu je 18 %. Testovaná sloučenina se rozpustí v DMSO a zředí v DMSO na desetinásobek zkušební koncentrace; přidá se 10 μ l enzymového preparátu, materiály se promíchají a pak se směs při teplotě okolního prostředí inkubuje po dobu 15 minut. Enzymatická reakce se vyvolá přidáním 40 μ l substrátu. Zvýšení fluorescence se sleduje ve čtyřech časových momentech (0, 4, 16 a 24 minut) při teplotě okolního prostředí. Každá zkouška se provádí duplicitně.

Předcházející příklady lze opakovat s podobným úspěchem náhradou genericky nebo specificky popsaných reaktantů a nebo reakčních podmínek tohoto vynálezu za ty, které se použily v předcházejících příkladech.

Příklad 56

Účinnost různých sloučenin byla stanovena výše popsanou enzymatickou zkouškou a buněčnou zkouškou CEM.

Zkouška inhibice HIV na akutně infikovaných buňkách představuje automatickou kolorimetrickou zkouškou založenou na tetrazoliu, podstatě prováděnou tak, jak o ní referovali Pauwles aj. *J. Virol. Methods* 20, 309-321 (1988). Zkoušky byly provedeny na deskách s 96 prohlubněmi pro tkáňové kultury. Buňky CEM buněčné linie CD4⁺ byly kultivovány v médiu RPMI-1640 (Gibco) s 10% séra telecího plodu a následně ošetřeny polybrenem (2 µg/ml). Do každé prohlubně desky pro kultivaci tkáňových kultur bylo nalito 80 µl média obsahujícího 1×10^4 buněk. Do každé prohlubně bylo přidáno 100 µl zkušební sloučeniny rozpuštěné v tkáňovém kultivačním médiu (nebo médium bez zkušební sloučeniny, které pak sloužilo jako kontrola), aby se dosáhlo požadované výsledné koncentrace a buňky byly inkubovány při 37°C po dobu 1 hodiny. Zamrazená kultura HIV-1 byla zředěna v kultivačním médiu na koncentraci 5×10^4 TCID₅₀ na ml (TCID₅₀ = dávka viru, která nakazí 50 % buněk v tkáňové kultuře), a objem 20 µL virového vzorku (obsahujícího 1000 TCID₅₀ viru) se přidal do prohlubní obsahujících zkoušenou sloučeninu a do prohlubní obsahujících pouze médium (infikované kontrolní buňky). Několik prohlubní bylo naplněno pouze kultivačním médiem bez viru (neinfikované kontrolní buňky). Podobným postupem byla skutečná toxicita zkoušené sloučeniny stanovena přidáním média neobsahujícího virus do několika prohlubní obsahujících zkušební sloučeninu. Souhrnně lze obsah desek s tkáňovými kulturami znázornit následujícím experimentálním schématem:

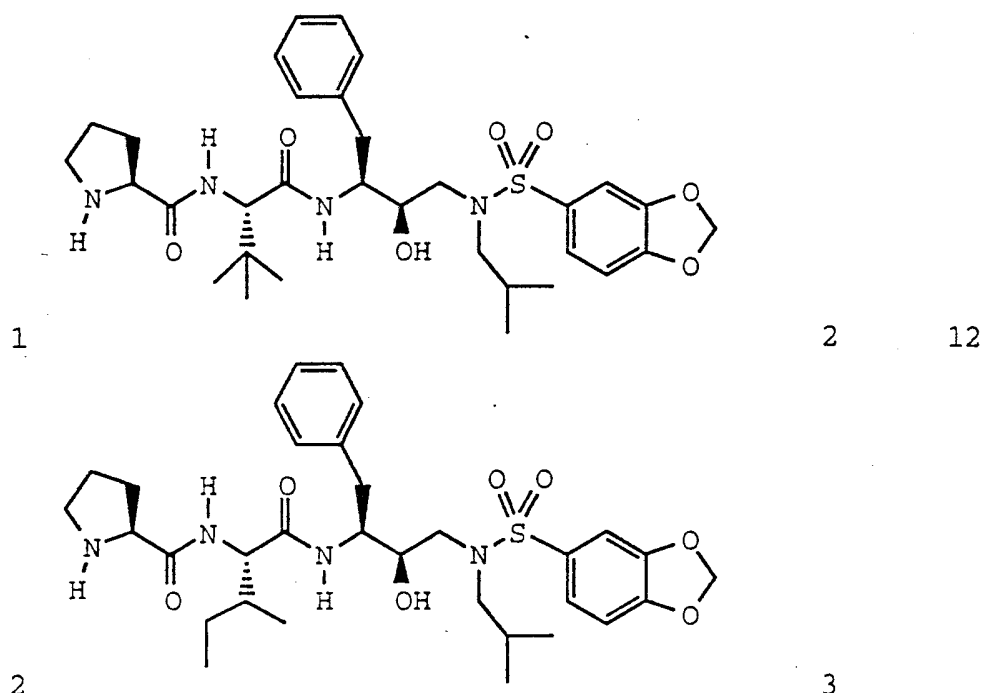
	buňky	léčivo	virus
1.	+	-	-
2.	+	+	-
3.	+	-	+
4.	+	+	+

V experimentech 2 a 4 byly výsledné koncentrace zkoušených sloučenin 1, 10, 100 a 500 $\mu\text{g/ml}$. Jako pozitivní kontrola léčiva byl přidán buď azidothymidin (AZT) nebo dideoxyinosin (ddI). Zkoušená sloučenina byla rozpuštěna v DMSO a zředěna v tkáňovém kultivačním médiu tak, aby výsledná koncentrace DMSO v žádném případě nepřevýšila 1.5 %. DMSO byl v přiměřené koncentraci přidán do všech kontrolních prohlubní.

Po přidání viru byly buňky inkubovány při teplotě 37°C zvlhčené atmosféře obsahující 5% CO_2 po dobu 7 dnů. $^{\circ}\text{C}$ Sedmého dne po infekci byly buňky v každé prohlubni resuspendovány a ke zkoušce byl odebrán 100 μl vzorek každé buněčné suspenze. Ke každému vzorku 100 μl buněčné suspenze bylo přidáno 20 μl roztoku 5mg/ml 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazolium bromidu (MTT), a pak byly buňky inkubovány 4 hodiny při teplotě 27°C v atmosféře obsahující 5 % CO_2 . Během této inkubační doby je MTT metabolicky redukován živými buňkami, čímž se v buňkách vytváří barevný produkt formazanu. Ke každému vzorku bylo přidáno 100 μl 10% dodecylsulfátu sodného v 0,01N HCl, postupujícího lýzu buněčných struktur a vzorky pak byly inkubovány přes noc. Pro každý vzorek byla stanovena absorbance 590 nm za použití odečítacího zařízení mikrodesek firmy Molecular Devices. Hodnoty této absorbance se porovnají pro každou skupinu, aby se vyhodnotila kontrolní virová infekce, reakce neinfikovaných kontrolních buněk a také buněčná toxicita testované sloučeniny a její antivirální účinnost.

TABULKA 10

Sloučenina	IC ₅₀	EC ₅₀
	(nanomolů)	(nanomolů)



Sloučeniny podle tohoto vynálezu představují účinné antivirální látky a jsou zejména účinnými inhibitory retrovirů, jak je ukázáno výše. Z uvedeného plyne, že předmětné sloučeniny jsou účinnými inhibitory HIV proteinázy. Předpokládá se, že předmětné sloučeniny budou rovněž inhibovat i jiné retroviry, například jiné lentiviry, zejména jiné kmeny HIV, například HIV-2, virus lidské leukémie T-buněk, respirační syncytiální virus, virus imunodeficiencie, hepadnavirus, cytomegalovirus a picornavirus. Tedy předmětné sloučeniny jsou účinné při léčení, profylaxi retrovirových infekcí a nebo šíření retrovirých infekcí.

Předmětné sloučeniny jsou také účinné při prevenci růstu retrovirů v roztoku. Jak lidské tak zvířecí tkáňové kultury, například kultury T-lymfocytů se užívají pro řadu

dobře známých účelů, například výzkum a diagnostické účely včetně kalibrátorů a kontrol. Před růstem a skladováním buněčných kultur sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být přidány ke kultivačnímu médiu buněčné kultury v účinné koncentraci, aby se zabránilo neočekávané nebo nežádané replikaci retroviru, který může být nepozorovatelně, nevědomě nebo vědomě přítomný v kultuře. Virus může být původně přítomný v buněčné kultuře, například je známo, že HIV je přítomný v lidských T-lymfocytech dlouho před tím, než je detekovatelný v krvi, nebo při vystavení viru. Toto použití sloučenin podle tohoto vynálezu zabraňuje nevědomému nebo nepozorovatelnému vystavení výzkumníka nebo klinického pracovníka smrtícímu retroviru.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou mít jeden či více asymetrických atomů uhlíku a mohou tedy existovat ve formě optických isomerů jakož i ve formě jejich racemických nebo neracemických směsí. Optické isomery se mohou získat rozdělením racemických směsí konvenčními postupy, například tvorbou diastereomerních solí reakcí s opticky aktivní kyselinou či bazí. Příklady vhodných kyselin jsou kyselina vinná, diacetylvinná, dibenzoylvinná, ditoluoylvinná a kafrsulfonová, a pak rozdělením směsi diastereomerů krystalizací s následujícím uvolněním opticky aktivních bazí z těchto solí. Odlišný postup separace optických isomerů vyžaduje použití chirální chromatografické kolony optimálně vybrané, aby se maximalizovalo rozdělení enantiomerů. Ještě dalším dostupným postupem je syntéza kovalentních diastereomerních molekul reakcí s opticky čistou kyselinou v aktivované formě nebo s opticky čistým isokyanátem. Syntetizované diastereomery lze rozdělit konvenčními postupy, například chromatografií, destilací, krystalizací nebo sublimací, a pak hydrolyzovat, aby se dostala enantiomerně čistá sloučenina. Opticky aktivní sloučeniny vzorce I se také získají použitím opticky aktivních výchozích materiálů. Tyto isomery mohou být ve formě volné kyseliny, volné báze, esteru nebo soli.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být použity ve formě solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Tyto soli zahrnují, avšak nejsou omezeny na následující: acetát, alginát, adipát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, diglukonát, cyklopentanpropionát, dedocylsulfát, ethansulfonát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxy-ethansulfonát, laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, palmoleát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, vinan, thiokyanát, tosylát, mesylát, a

undekanoát. Rovněž je možno kvarternizovat bazické skupiny obsahující dusík pomocí takových činidel, například nižší alkylhalogenidy, například methyl, ethyl, propyl a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty, například dimethyl, diethyl, dibutyl a diamylsulfát, halogenidy s dlouhým řetězcem například decyl, lauryl, myristyl a stearylchloridy, bromidy a jodidy, arylalkylhalogenidy, například benzyl a fenylethylbromidy a další. Získají se takto produkty rozpustné ve vodě nebo oleji nebo dispergovatelné.

Příklady kyselin, které jsou použitelné k vytvoření farmaceuticky akceptovatelných adičních solí kyselin, zahrnují takové anorganické kyseliny například kyselina chlorovodíková, sírová a fosforečná a takové organické kyseliny, například kyselina šťavelová, maleová, jantarová a citronová. Další příklady zahrnují soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin například sodík, draslík, vápník nebo hořčík nebo s organickými bázemi.

Celková denní dávka podávaná hostiteli v jednorázové dávce nebo v rozdělených dávkách může být například od 0,001 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti, běžněji od 0,01 do 1 mg. Jednotkové dávkovací přípravky mohou obsahovat taková množství subnásobků denní dávky, která v úhrnu budou rovné množství odpovídajícímu denní dávce.

Množství aktivní přísady, kterou lze kombinovat s materiálem nosiče, aby se získala jednorázová dávková forma, bude kolísat v závislosti na ošetřovaném hostiteli a konkrétním způsobu podání.

Dávkový režim pro léčení chorobného stavu pomocí sloučenin a nebo kompozic podle tohoto vynálezu se vybere v závislosti na řadě faktorů včetně věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, diety, zdravotního stavu pacienta, závažnosti nemoci, způsobu aplikace, farmakologických úvah, například aktivita, účinnost, farmakokinetický a toxikologický profil konkrétní použité sloučeniny, použitý způsob aplikace léku a zda se sloučenina podává jako součást kombinace léků. Tedy dávkový režim skutečně použitý se může široce měnit a tedy odchylovat od výhodného dávkového režimu ukázaného shora.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají být podávány orálně, parenterálně, inhalováním sprejového rozstřiku, rektálně, nebo lokálně v recepturách dávkovacích jednotek obsahujících konvenční netoxické farmaceuticky akceptovatelné nosiče, podpůrná léčiva a potřebná média. Lokální aplikace může rovněž spočívat v použití transdermální aplikace formou náplastí nebo pomocí iontoforetických zařízení. Termínem pa-

renterálně, se v kontextu, v jakém je zde použit, rozumí podkožní injekce, intravenální, intramuskulární, intrasternální injekční nebo infuzní techniky.

Injektovatelné přípravky, např. sterilní injektovatelné vodné nebo olejovité suspenze mohou být předepsány v souladu se známou praxí za použití vhodných disperzních nebo smáčivých činidel a suspenzních příměsí. Sterilním injektovatelným přípravkem může rovněž být sterilní injektovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém, parenterálně akceptovatelném ředidle nebo rozpouštědle, jakým je například roztok 1,3- butandiolu. Mezi akceptovatelnými médii a rozpouštědly lze použít vodu, Ringerův roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Mimoto se konvenčně používají sterilní, stálé oleje, ať už jako rozpouštědlo nebo suspenzní médium. Pro tento účel lze použít jakýkoliv nedráždivý stabilní olej včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Kromě toho se v injektovaných přípravcích používají mastné kyseliny, například kyselina olejová.

Čípky pro rektální aplikaci léčiva lze připravit smícháním účinné látky s vhodným nedráždivým excipientem, jakým je kakaové máslo a polyethylenglykoly, které jsou za normálních teplot tuhé, avšak při rektální teplotě kapalné, takže se čípek po zavedení rozpustí a uvolní účinnou substanci.

Pevné dávky pro orální způsob aplikace mohou zahrnovat kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. Ve formě takové pevné dávky je možno aktivní sloučeninu doplnit přimísením alespoň jednoho inertního nastavovadla, jakým je sacharosa, laktosa nebo škrob. Takové dávkovací receptury mohou jako v běžné praxi zahrnovat další přídavné látky jiného typu než inertní nastavovací substance, například lubrikační činidla, například stearát hořečnatý. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou receptury dávek obsahovat i tlumivá činidla. Tablety a pilulky je navíc možno připravovat s povlakem.

Kapalné dávkové formy pro orální podání mohou zahrnovat farmaceuticky akceptovatelné emulze, roztoky, suspenze a sirupy a tinktury obsahující inertní ředidla běžně v praxi používaná, například voda. Takové směsi mohou rovněž obsahovat adjuvantní přípravky, například smáčidla, emulgační a suspenační činidla, sladidla, příchutě a vonné látky.

Sloučeniny dle vynálezu mohou být podávány jako samostatná farmaceuticky aktivní látka, mohou však být použity i v kombinaci s jedním nebo více imunomodulátory, protivirovými přípravky nebo jinými látkami s protiinfekčním účinkem. Například lze

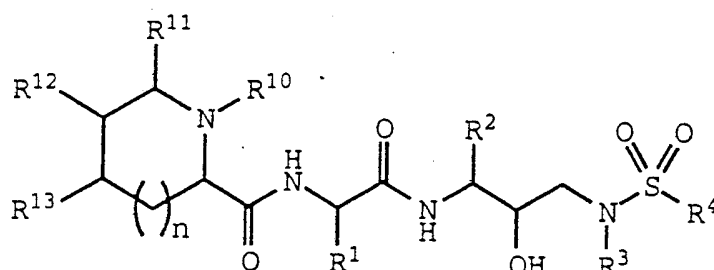
sloučeniny dle vynálezu podávat v kombinaci s AZT, DDI, DDC nebo s inhibitory glukosidázy, jakým je N-butyl-1-deoxynojirimycin nebo jeho analogy pro profylaxi nebo léčení AIDS. Když se aplikují v kombinaci, terapeutická činidla se mohou formulovat jako samostatné přípravky, které se podávají ve stejné době nebo v různých časech, nebo se terapeutická činidla mohou podávat v podobě jednoho přípravku.

Předcházející text má pouze ilustrativní charakter a není nikterak zámýšlen jako omezení vynálezu na popsané sloučeniny. Modifikace a úpravy, které jsou pro odborníka v daném oboru nasnadě, spadají svou povahou a rozsahem rovněž do předmětu tohoto vynálezu, který je definován v připojených nárocích.

Z předcházejícího popisu může odborník v oboru snadno postihnout podstatnou charakteristiku tohoto vynálezu a aniž by se odchýlil od jeho ducha a rozsahu, provést různé obměny a úpravy vynálezu, aby jej přizpůsobil pro různé aplikace a podmínky využití.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina představovaná vzorcem:



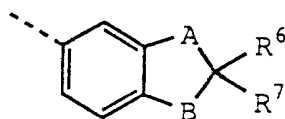
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či ester, kde n představuje 0 nebo 1,

R^1 představuje představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, alkenyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, hydroxyalkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxyalkyl s 1 až 3 alkoxylovými a 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, kyanoalkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, imidazolylmethyl, skupiny $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ nebo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$

R^2 představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, aralkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, arylthioalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, alkylthioalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy a 3 až 6 uhlíkovými atomy kruhu,

R^3 představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, cykloalkyl s 5 až 8 členy kruhu nebo cykloalkylmethyl s 3 až 6 členy kruhu,

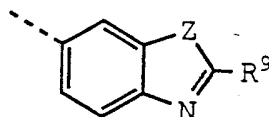
R^4 představuje aryl, benzo spojený s 5 až 6 členy kruhu heteroaryl nebo benzo spojený s 5 až 6 členy kruhu hetero, nebo R^4 představuje skupinu vzorce



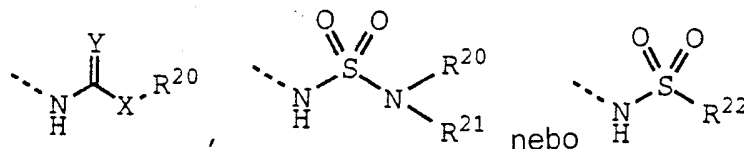
kde každé A a B nezávisle představuje O, S, SO nebo SO₂,

R⁶ představuje deuterium, alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, fluor nebo chlor,

R⁷ představuje vodík, deuterium, methyl, fluor nebo chlor, nebo skupinu vzorce



kde Z představuje O, S nebo NH; a R⁹ představuje skupinu vzorce



kde Y představuje O, S nebo NH; X představuje vazbu, O nebo NR²¹;

R²⁰ představuje vodík, alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, alkenyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, alkynyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, aralkyl s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, heteroaralkyl s 5 až 6 členy kruhu a s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, heterocykloalkyl s 5 až 6 členy kruhu s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, aminoalkyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy, N-monosubstituované či N,N-disubstituované aminoalkyly s 2 až 5 uhlíkovými atomy, jejichž substituenty jsou alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, aralkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, karboxyalkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylalkyl s 1 až 5 alkylovými uhlíkovými atomy, kyanoalkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy nebo hydroxyalkyl s 2 až 5 uhlíkovými atomy,

R^{21} představuje vodík nebo alkylové skupiny s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nebo skupina $-NR^{20}R^{21}$ představuje heterocyklickou skupinu, s výhodou skupina $-NR^{20}R^{21}$ představuje heterocyklickou skupinu s 5 až 6 členy kruhu, a

R^{22} představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $R^{20}R^{21}N$ -alkylovou skupinu, kde alkyl má 1 až 3 uhlíkové atomy,

R^{10} představuje vodík, alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, benzyl, fenylmethoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl nebo 4- methoxyfenylmethoxykarbonyl,

R^{11} představuje vodík, hydroxyalkylové nebo alkoxyalkylové skupiny, kde alkyl má 1 až 3 uhlíkové atomy, a

každé R^{12} a R^{13} nezávisle představuje vodík, hydroxy, alkoxy, 2-hydroxyethoxy, hydroxyalkylové nebo alkoxyalkylové skupiny, kde alkyl má 1 až 3 uhlíkové atomy, nebo R^{11} a R^{12} nebo R^{12} a R^{13} spolu s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, představují skupinu benzo, která je případně substituovaná alespoň jednou hydroxy nebo alkoxy skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy.

2. Sloučenina podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či ester, kde

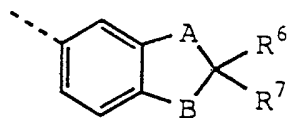
R^1 představuje alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenyl s 2 až 3 uhlíkovými atomy, alkynyl s 3 až 4 uhlíkovými atomy, kyanomethyl, imidazolymethyl, skupiny $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2S(O)_2NH_2$, $-CH_2SCH_3$, $-CH_2S(O)CH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(CH_3)_2SCH_3$, $-C(CH_3)_2S(O)CH_3$ nebo $-C(CH_3)_2S(O)_2CH_3$ a

R^2 představuje alkyl s 3 až 5 uhlíkovými atomy, arylmethyl, alkylthioalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, arylthiomethyl nebo cykloalkylmethyl s 5 až 6 uhlíkovými atomy kruhu,

R^3 představuje alkyl s 1 až 5 uhlíkovými atomy, cykloalkylmethyl s 3 až 6 členy kruhu, cyklohexyl nebo cykloheptyl,

R^4 představuje fenyl, 2-naftyl, 4-methoxyfenyl, 4- hydroxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3-aminofenyl, 4-aminofenyl, 2-aminobenzothiazol-5-yl, 2-aminobenzothiazol-6-yl, benzothiazol- 5-yl, benzothiazol-6-yl, benzoxazol-5-yl, 2,3-

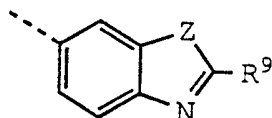
dihydrobenzofuran- 5-yl, benzofuran-5-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl nebo 1,4-benzodioxan-6-yl, nebo skupinu vzorce



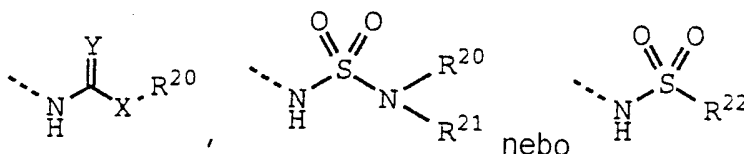
kde každé A a B představuje O,

R^6 představuje deuterium, methyl, ethyl, propyl, isopropyl nebo fluor, a

R^7 představuje vodík, deuterium, methyl nebo fluor, nebo skupinu vzorce



kde Z představuje O, S nebo NH; a R^9 představuje skupinu vzorce



kde Y představuje O, S nebo NH, X představuje vazbu, O nebo NR^{21} ,

R^{20} představuje vodík, alkyl, s 1 až 5 uhlíkovými atomy, fenylalkyl s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, heterocykloalkyl s 5 až 6 členy kruhu s 1 až 3 alkylovými uhlíkovými atomy, nebo N-monosubstituované či N,N- disubstituované aminoalkyly s 2 až 3 uhlíkovými atomy, jejichž substituenty jsou alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, a

R^{21} představuje vodík nebo methyl, nebo skupina $-NR^{20}R^{21}$ představuje pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4- methylpiperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, morfolinyl nebo thiamorfolinyl, a

R^{22} představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy.

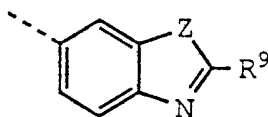
3. Sloučenina podle nároku 2 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či ester, kde n je 0,

R^1 představuje sek. butyl, terc. butyl, isopropyl, 3- propynyl, imidazolylmethyl, skupiny $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(CH}_3)_2\text{SCH}_3$, $-\text{C(CH}_3)_2\text{S(O)CH}_3$ nebo $-\text{C(CH}_3)_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$ a

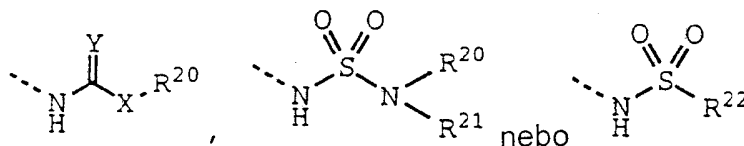
R^2 představuje isobutyl, n-butyl, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, fenylthiomethyl (2-naftylthio)methyl, benzyl, 4- methoxyfenylmethyl, 4-hydroxyfenylmethyl, 4-fluorfenyl methyl nebo cyklohexylmethyl,

R^3 představuje propyl, isoamyl, isobutyl, butyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklopentylmethyl nebo cyklohexylmethyl,

R^4 představuje fenyl, 2-naftyl, 4-methoxyfenyl, 4- hydroxyfenyl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, benzoazol- 5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, benzofuran-5-yl, 1,3-benzodioxol- 5-yl, 2-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-dimethyl- 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-dideutero-1,3-benzodioxol- 5-yl, 2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl, nebo 1,4-benzodioxan-6- yl, nebo skupinu vzorce



kde Z představuje O, S nebo NH, R^9 představuje skupinu vzorce



kde Y představuje O, S nebo NH; X představuje vazbu, O nebo NR^{21} ,

R^{20} představuje vodík, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, benzyl, 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl, 2-(1- piperidinyl) ethyl, 2-(1-piperazinyl)-ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-morfolinyl)ethyl, 2-(1-thiamorfolinyl) ethyl nebo 2-(N,N-dimethylamino)ethyl,

R^{21} představuje vodík, a

R²² představuje methyl

R¹⁰ představuje vodík, methyl nebo benzyl;

R¹¹ představuje vodík, a

každé R¹² a R¹³ nezávisle představuje vodík, hydroxy, nebo methoxy a methoxy, nebo R¹¹ a R¹² spolu s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, představují skupinu benzo, která je případně substituovaná alespoň jednou hydroxy nebo methoxy skupinou.

4. Sloučenina podle nároku 3 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, proteinový lék či ester, kde

R¹ představuje sek. butyl, terc. butyl, isopropyl, 3- propynyl nebo -
C(CH₃)₂S(O)₂CH₃,

R² představuje benzyl, 4-fluorfenylmethyl nebo cyklohexylmethyl,

R⁴ představuje fenyl, 4-methoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 2,3- dihydrobenzofuran- 5-yl, benzofuran-5-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2-methyl- 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-dideutero-1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-difluor-1,3- benzodioxol- 5-yl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 2-(methoxykarbonylamino) benzothiazol-6-yl nebo 2-(methoxykarbonylamino) benzimidazol- 5-yl,

R¹⁰ představuje vodík nebo methyl,

R¹² představuje vodík nebo hydroxy skupinu,

R¹³ představuje vodík.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde farmaceuticky přijatelná sůl je sůl kyseliny chlorovodíkové, sůl kyseliny sírové, sůl kyseliny fosforečné, sůl kyseliny šťavelové, sůl kyseliny maleinové, sůl kyseliny jantarové, sůl kyseliny citronové a sůl kyseliny methansulfonové.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde farmaceuticky přijatelná sůl je sůl kyseliny chlorovodíkové, sůl kyseliny šťavelové, sůl kyseliny citronové a sůl kyseliny methansulfonové.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-pentanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[4-methoxyfenyl sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[4-methoxyfenyl sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[4-methoxyfenyl sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[4-methoxy fenylsulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[2,3-dihydro benzofuran-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[pyrrolidin-2-yl]karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[2,3-dihydrobenzo furan-5-yl) sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(benzothiazol-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenyl methyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(2-naftyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3,3-dimethyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3-methyl-butanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-3S-methyl-pentanamid,

2S-[[[(pyrrolidin-2-yl)karbonyl]amino]-N-[2R-hydroxy-3-[[[(1,4-benzodioxan-6-yl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-1S-(fenylmethyl)propyl]-4-pentynamid.

8. Kompozice vyznačená tím, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Způsob inhibice retrovirové proteázy vyznačující se tím, že se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.
10. Způsob léčení retrovirové infekce vyznačující se tím, že se podává účinné množství směsi podle nároku 8.
11. Způsob prevence replikace retroviru in vitro vyznačující se tím, že se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.
12. Způsob podle nároku 96 vyznačující se tím, že retrovirová infekce je HIV infekce.
13. Způsob léčení AIDS vyznačující se tím, že se podává účinné množství kompozice podle nároku 8.