PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 304

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.: [7]

C 07 K 5/06 C 07 C 271/22
C 07 K 5/08 C 07 C 237/22
A 61 K 38/04 C 07 C 271/20
A 61 K 38/55
A 61 K 31/16
A 61 K 31/27
A 61 K 31/13
C 07 C 237/10

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1990-4711

(22) Přihlášeno: 27.09.1990

(30) Právo přednosti: 28.09.1989 DE 1989/3932390
25.04.1990 DE 1990/4013149

(40) Zveřejněno: 16.08.2000
(Věstník č: 08/2000)

(47) Uděleno: 29.01.04

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 17.03.2004
(Věstník č: 3/2004)

(73) Majitel patentu:
ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US

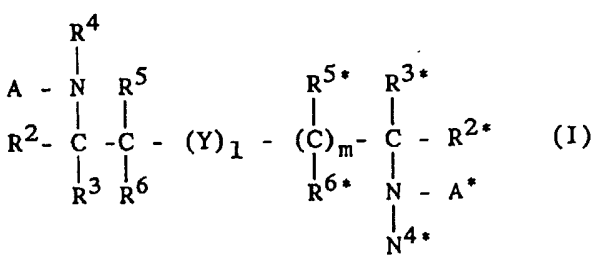
(72) Původce:
Budt Karl-Heinz dr., Kelkheim, DE
Stowasser Bernd dr., Gross-Umstadt, DE
Ruppert Dieter dr., Kronberg, DE
Meichsner Christoph dr., Hofheim am Taunus, DE
Paessens Arnold dr., Haan, DE
Hansen Jutta dr., Wuppertal, DE
Knolle Jochen dr., Kriftel, DE

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

Substituované diamino-deriváty, způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek obsahující tyto deriváty a použití těchto derivátů

(57) Anotace:
Diamino-deriváty obecného vzorce I, ve kterém mají R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{2*}, R^{3*}, R^{4*}, R^{5*}, R^{6*}, A, A^* a Y řadu významů specifikovaných v popisné části a l a m znamenají nezávisle 0 nebo 1. Tyto látky omezují účinek retrovirálních proteáz. Do rozsahu rovněž náleží farmaceutický prostředek obsahující tyto látky a použití těchto substituovaných diamino-derivátů jako léčiv, zejména k inhibování retrovirálních proteáz a k léčení AIDS.



(I)

CZ 293304 B6

Substituované diamino–deriváty, způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek obsahující tyto deriváty a použití těchto derivátů

Oblast techniky

Vynález se substituovaných diamino–derivátů, které omezují účinek retrovirálních proteáz, způsobu jejich výroby, farmaceutického prostředku obsahující tyto látky a použití těchto substituovaných diamino–derivátů jako léčiv, zejména k inhibování retrovirálních proteáz a k léčení AIDS.

Dosavadní stav techniky

Etiologickou příčinou „získaného syndromu ztráty imunity" (aquired immune deficiency syndrome (AIDS) je tak zvaný virus snižující lidskou imunitu (HIV) (viz publikace *F. Barre–Sinoussi a kol., Science 220, (1983), 868–870; R. C. Gallo a kol., Science 224, (1984), 500–502; R. C. Gallo a L. Montagnier, Scient. Am. 259 (4), (1988), 40 – 48).* HIV je retrovirus náležící do skupiny lentivirů (viz publikace *M. A. Conda, F. Wong–Staal a R.. C. Gallo, Science, 227, (1985), 173: P. Sonige a kol., Cell 42, (1985), 369).*

Epidemie AIDS se zatím více nebo méně rozšířila téměř do všech států. Ze 149 zemí bylo Světové zdravotnické organizaci (WHO) dosud hlášeno asi 160 000 případů onemocnění. WHO odhaduje skutečný počet na asi 500 000 případů, počet infikovaných osob na 5 – 10 milionů (J. M. Mann na 5. mezinárodní konferenci o AIDS, Montreal, 4. – 9. června 1989; viz např. CaEN, červen 26, (1989), 7 – 16).

Jediná, dosud pro indikaci AIDS přístupná látka Zidovudine (AZT) může život pacientů v mnoha případech prodloužit, má však vážné toxické vedlejší účinky, které v mnoha případech vyžadují přerušení terapie. Byly již odkryty první kmeny HIV, které ukazují značně menší citlivost na AZT a tím ukázaly nebezpečí rezistence (CaEN s.o.). Jsou proto nutně potřebné další výchozí body v terapii HIV.

HIV proteiny se obdobně jako proteiny ostatních retrovirů nejprve translatují jako prekurzory polyproteinů s dlouhým řetězcem gag, pol a env (viz *C. Dickson a kol., RNA Turmor Viruses (vyd.: R.. Weis, N. Teich, H. Varmus a J. Coffin) 2 vyd., rev., str. 513 – 648, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY*) a teprve pak se proteolyticky rozkládají na proteiny (p17 (MA), p24 (CA), p7 (NC) a p6), enzymy (proteázy (PR) reverzní transkriptázy (RT) a integrázy (IN) a bílkovinné membrány (gp120 (SU) a gp41 (TM) (názvosloví: *J. Leis a kol., J. Virol, 62, (1988), (1808–1809).* Předpokládá se, že štěpení gag– a pol–polyproteinů způsobuje proteáza kódovaná virem. Mutace v rámci regionu kódovaného proteázou vedou k neinfekčním částicím viru. (viz *N. E. Kohl a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, (1988), 4686 – 4690*).

Proteáza HIV sestává z 99 aminokyselin a štěpí se zřejmě sama hydrolýzou obou phe–pro–vazeb v polohách 68–69 popřípadě 167 – 1668 z pol polyproteinu (*M. C. Grawes, J. J. Lim, E. P. Heimer a R. A. Kramer Proc. Antl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2449 – 2453; J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. Sukrow a K. Hölling EMBO J. 7 (1988), 1785–17911; E. P. Lillehoj a kol., J. Virology 62 (1988) 3053–3058; J. Schneider a S. B. H. Kent, Cell 54 (1988) 363–368).*

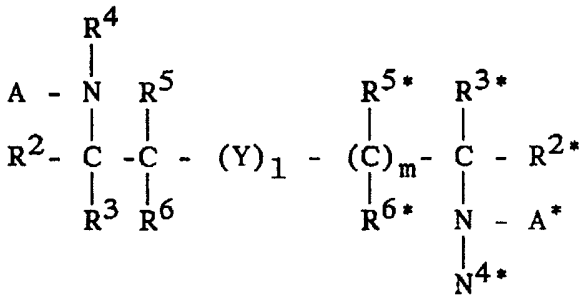
Z literatury je dosud známo teprve málo inhibitorů proteázy HIV. Prvním zástupcem byl Pepstatin A s hodnotou IC_{50} asi 0,5 mmol (*I. Katoh, T. Yasunaga, Y. Ikawa a Y. Yoshinaka, Nature, 329, (1987), 654 – 656).* Mezitím je popsáno několik středně až dobře účinných inhibitorů (*S. Billich a kol., J. Biol. Chem. 34, (1988), 17905–17098; M. Moore a kol., Biochem. Biophys. Res. Comm., 159, (1989), 420–425; A. D. Richards, R.. Roberts, B. M. Dunn, M. C. Graves a J. Kay, FEBS Lett., 247, (1989), 113–117).*

Vysoké dávky Pepstatinu byly sto v biosyntéze snižovat tvorbu jádrového proteinu p24., viz *V. D. Helm, L. Gürtler, J. Eberle a F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349–352).*

Nyní byla nalezena nová strukturní třída, která v enzymovém testu vysoce účinně omezuje proteázu HIV.

Podstata vynálezu

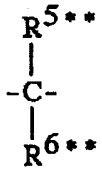
Podstatu předmětného vynálezu představují substituované diamino–deriváty obecného vzorce I:



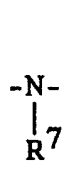
(I) ,

ve kterém

Y značí kyslík, síru, zbytek obecného vzorce II nebo zbytek obecného vzorce III



(II) ,



(III)

l a m nezávisle na sobě jsou 0 nebo 1,

A značí zbytek vzorce IV a A* zbytek vzorce IV*,

$$D-(E)_n-(F)_o-(G)_p- \quad (IV)$$

$$D^*-(E^*)_{n^*}-(F^*)_{o^*}-(G^*)_{p^*}- \quad (IV^*),$$

přičemž

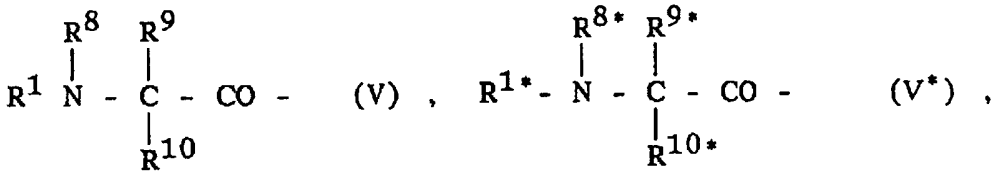
E, E*, F, F*, G a G* nezávisle na sobě představují přírodní nebo nepřírodní aminokyselinu, aza-aminokyselinu nebo iminokyselinu,

n, n*, o, o*, p a p* nezávisle na sobě značí 0 nebo 1,

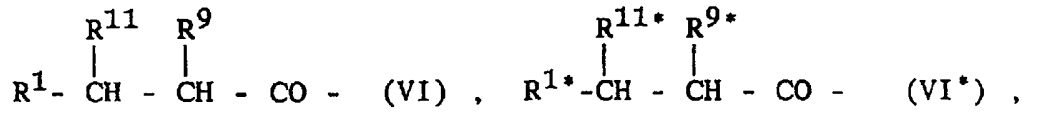
D představuje R^1 nebo zbytek obecného vzorce V, VI nebo VII:

a

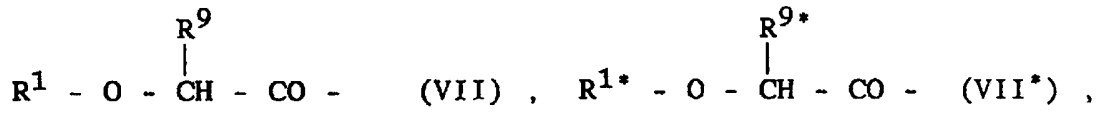
D* představuje R^{1*} nebo zbytek vzorců V*, VI* nebo VII*:



(V), (V*),



(VI), (VI*),



(VII), (VII*),

a kde R^1 a R^{1*} nezávisle na sobě představují:

(a_1)

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{18}) alkylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát nenasycená a která je popřípadě substituovaná až 3 stejnými nebo různými zbytky ze skupiny zahrnující
  - merkaptoskupinu,
  - hydroxyskupinu,
  - (C_1–C_7) alkoxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - (C_1–C_8) alkanoyloxyskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - (C_1–C_7) alkoxykarbonylovou skupinu
  - F, Cl, Br, J
  - aminoskupinu,
  - karbamimidoylovou skupinu, která popřípadě může být substituovaná jedním, dvěma nebo třemi (C_1–C_8) alkylovými zbytky,
  - guanidinovou skupinu, která popřípadě může být substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi (C_1–C_8) alkylovými zbytky,
  - (C_1–C_7) alkylaminovou skupinu
  - di-(C_1–C_7) alkylaminovou skupinu,
  - (C_1–C_6) alkoxykarbonylaminovou skupinu,

- (C_7–C_{15}) aralkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_7–C_{15}) aralkoxykarbonylaminovou skupinu
- fenyl–(C_1–C_4) alkoxyskupinu,
- 9–fluorenylmethoxykarbonylaminovou skupinu,
- (C_1–C_6) alkylsulfonylovou skupinu,
- (C_1–C_6) alkylsulfinylovou skupinu,
- (C_1–C_6) alkylthioskupinu,
- hydroxaminovou skupinu,
- hydroximinovou skupinu,
- sulfamoylovou skupinu,
- sulfoskupinu,
- karboxamidovou skupinu,
- formylovou skupinu,
- hydrazonovou skupinu,
- iminovou skupinu,
- zbytek $CONR^{12}$ R^{13} popřípadě $CONR^{12*}$ R^{13*},
- hydroxyskupinu nebo
- (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu,
- mono–, bi– nebo tricyklickou (C_3–C_{18})cykloalkylovou skupinu,
- (C_3–C_{18})cykloalkyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu, přičemž cykloalkylová část je popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího
  - F, Cl, Br, J,
  - karboxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - karboxymethoxyskupinu,
  - hydroxyskupinu,
  - (C_1–C_7) alkoxyskupinu,
  - (C_1–C_7) alkylovou skupinu,
  - (C_1–C_7) alkyloxykarbonylovou skupinu,
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_6)alkylamino–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
  - di–(C_1–C_6)alkylamino–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
  - karbamimidoylovou skupinu,
  - hydroxyaminovou skupinu,
  - hydroximinovou skupinu,
  - hydrazonovou skupinu,
  - iminovou skupinu,
  - guanidinovou skupinu,

- $(C_1–C_6)$alkoxysulfonylovou skupinu,
- $(C_1–C_6)$alkoxysulfinylovou skupinu,
- $(C_1–C_6)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_6–C_{12})$aryl–$(C_1–C_4)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$–alkylaminovou skupinu,
- di–$(C_1–C_7)$alkylaminovou skupinu a
- trifluormethylovou skupinu;

– $(C_6–C_{14})$arylovou skupinu,

– $(C_6–C_{14})$aryl–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,

– $(C_6–C_{14})$aryloxy–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu nebo

– $(C_6–C_{14})$aryl–$(C_3–C_8)$cykloalkylovou skupinu, kde arylová část je popřípadě substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

- F, Cl, Br, J,
- hydroxyskupinu,
- mono–, di– nebo trihydroxy–$(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,
- trifluormethylovou skupinu,
- formylovou skupinu,
- karboxamidovou skupinu,
- mono– nebo di–$(C_1–C_4)$alkylaminokarbonylovou skupinu,
- nitroskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkylaminovou skupinu,
- di–$(C_1–C_7)$alkylaminovou skupinu,
- karboxyskupinu,
- karboxymethoxyskupinu,
- amino–$(C_1–C_7)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkylamino–$(C_1–C_7)$alkylovou skupinu,
- di–$(C_1–C_7)$alkylamino–$(C_1–C_7)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylmethoxyskupinu,
- karbamoylovou skupinu,
- sulfamoylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxysulfonylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkylsulfonylovou skupinu,

- sulfo–(C_1–C_8)alkylovou skupinu,
- guanidino–(C_1–C_8)alkylovou skupinu a
- (C_1–C_6)alkoxykarbonylaminovou skupinu;

- het,
- het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
- het–(C_3–C_8)cykloalkylovou skupinu,
- het–(C_3–C_8)cykloalkyl–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- het–(C_3–C_8)–cykloalkoxy–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- het–thio–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
- het–thio–(C_3–C_8)cykloalkylovou skupinu,
- het–thio–(C_3–C_8)cykloalkyl–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,

přičemž het představuje zbytek 5 až 7–členného monocyklického nebo 8 až 10–členného bicyklického kruhového systému, který může být benzanelován, aromaticky, částečně nebo úplně hydrogenován, který jako heteroelementy obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři stejné nebo různé zbytky ze skupiny zahrnující N, O, S, NO, SO, SO_2, který může být substituovaný 1 až 6 hydroxyskupinami a substituenty, které byly definovány u (C_6–C_{14})arylové skupiny pod (a_1) a/nebo je mono–, di– nebo trisubstituován oxoskupinou, nebo značí zbytek $NR^{12}R^{13}$ popřípadě $NR^{12*}R^{13*}$, nebo

(a_2)

- značí zbytek vzorce VIII popřípadě VIII*

$$R^{1a} - W \qquad \text{(VIII)},$$

$$R^{1a*} - W^* \qquad \text{(VIII*)},$$

kde

R^{1a} a R^{1a*} jsou definovány jako R^1 popřípadě R^{1*} uvedenými pod (a_1) a W popřípadě W* představuje –CO–, –CS–, O–CO–, $–SO_2–$, –SO–, –S–, $–NHSO_2–$, NHCO–, –CH(OH), –N(OH)– nebo –CO–V– přičemž V značí přírodní nebo ne–přírodní aminokyseliny,

nebo R^1 a R^{1*} nezávisle na sobě spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří mono nebo bicyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 12 kruhovými členy, které mimo uhlík mohou ještě obsahovat 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon, nebo

(a_3)

- značí glykosylový zbytek, výhodně glukofuranosylový nebo glukopyranosylový zbytek, který se odvozuje od v přírodě se vyskytujících aldotetros, aldopentos, aldohexos, ketopentos, ketohexos, desoxyaldos, aminoaldos a oligosacharidů jakož i jejich stereoizomerů,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^1 popřípadě R^{1*} pod (a_1) nebo (a_2) nebo

spolu s R^4 popřípadě R^{4*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklické nebo bicyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 3 až 12 kruhovými členy, nebo spolu s R^3 nebo R^{3*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 3 až 12 kruhovými členy,

R^3 a R^{3*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo $(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,

R^4 a R^{4*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo $(C_1–C_8)$alkylovou skupinu,

R^5, R^{5*} a R^{5**}

nezávisle na sobě značí vodík, hydroxyskupinu, aminovou skupinu nebo karboxyskupinu,

nebo s R^6, R^{6*} a R^{6**} spolu s atomy uhlíku je nesoucími tvoří nezávisle na sobě ketoskupinu

R^6, R^{6*} a R^{6**}

nezávisle na sobě značí vodík nebo $(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,

nebo v případě, že l=0, R^6 a R^{6*} popřípadě mohou vytvářet společnou vazbu,

R^7

značí vodík, hydroxyskupinu nebo $(C_1–C_6)$ alkylovou skupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo $(C_1–C_8)$alkylovou skupinu,

nebo spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklické nebo bicyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 12 kruhovými členy,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^1 popřípadě R^{1*} uvedenými pod (a_1), představují hydroxyskupinu nebo $(C_1–C_4)$alkanoyloxyskupinu nebo spolu s R^{10} popřípadě R^{10*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 3 až 12 kruhovými členy,

nebo

spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklický nebo bicyklický, nasycený nebo částečně nenasycený kruhový systém s 5 až 12 kruhovými členy, který mimo uhlík může ještě obsahovat 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon, nebo může obsahovat 1 atom dusíku, přičemž kruhový systém může být substituovaný aminoskupinou,

R^{10} a R^{10*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_6)alkylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě značí vodík, hydroxyskupinu, (C_1–C_4) alkanoyloxyskupinu nebo (C_1–C_8) alkylovou skupinu,

R^{12}, R^{12*}, R^{13} a R^{13*}

nezávisle na sobě značí

- vodík,
- (C_1–C_8)alkylovou skupinu, která může být substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - merkaptoskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - hydroxyskupinu nebo
  - (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
- (C_3–C_7)cykloalkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_6–C_{14})arylovou skupinu, (C_6–C_{14}) aryl–(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu, které v arylové části mohou být substituované jak je uvedeno u R^1 popřípadě R^{1*},
- het nebo
- het–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,

přičemž het je definován jako je popsáno u R^1 popřípadě R^{1*},

nebo R^{12} a R^{13} popřípadě R^{12*} a R^{13*} spolu s atomy dusíku je nesoucími tvoří monocyklické nebo bicyklické, nasycené, částečně nenasycené nebo aromatické kruhové systémy, které jako další kruhové členy vedle uhlíku obsahují ještě 1 nebo 2 atomy dusíku, 1 atom síry nebo 1 atom kyslíku a mohou být substituované (C_1–C_4) alkylovou skupinou,

přičemž

v předchozích sloučeninách obecného vzorce I jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce mohou být nahražené $–CH_2NR^{14}$, $–CH_2S–$, $–CH_2O$, $OCH_2–$, $–CH_2CH_2$, –CH=CH– (cis a trans), $–COCH_2–$, $–CH(OH)CH_2–$, $–CH_2SO–$, $–CH_2SO_2–$, –COO–, $–P(O)(OR^{15})CH_2–$ A $–P(O)(OR^{15})NH–$ nebo také amidoskupinou s opačnou polaritou (–NHCO–),

kde R^{14} a R^{15}

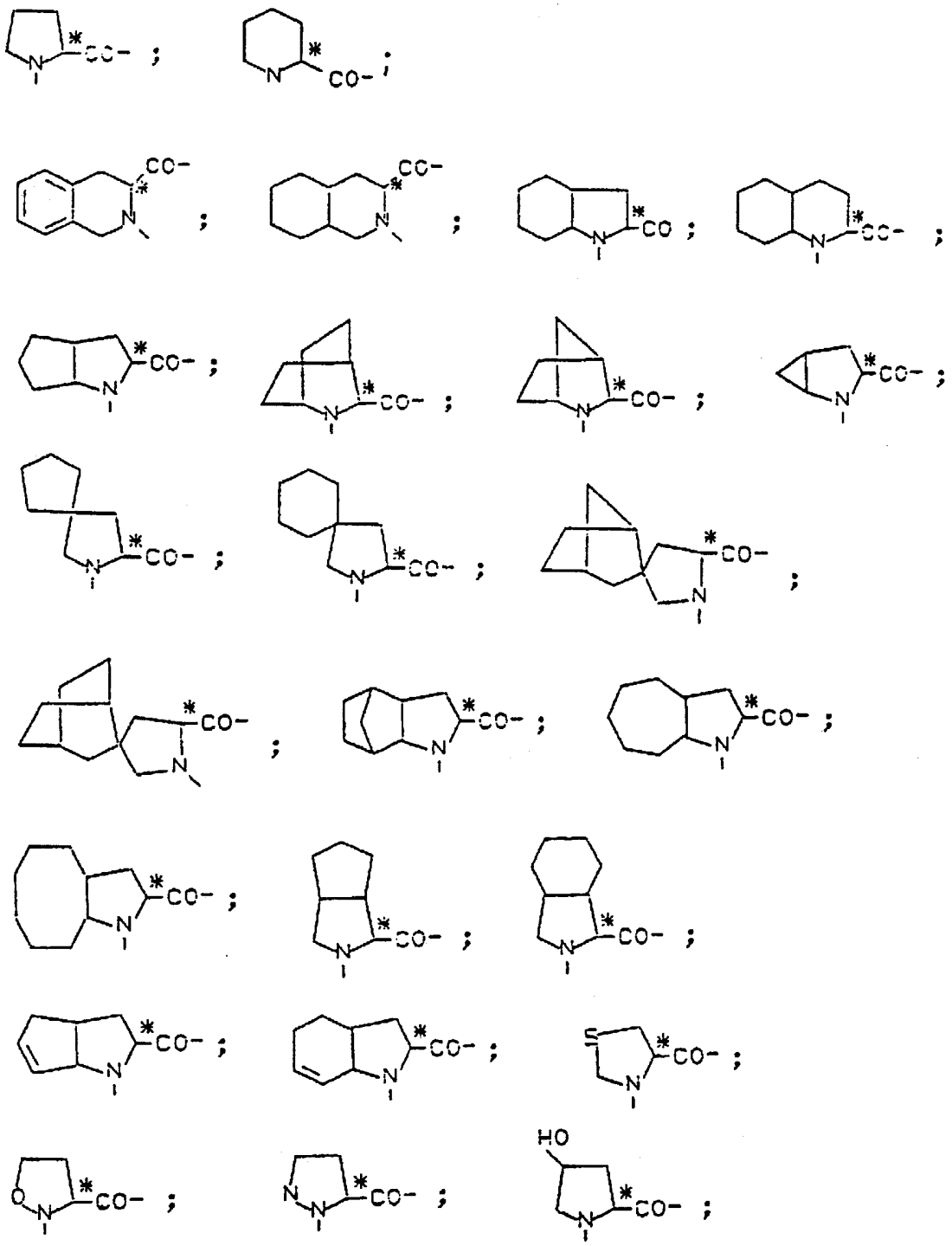
nezávisle na sobě představují vodík nebo (C_1–C_4)alkylovou skupinu,

a mezi přírodní a nepřírodní aminokyseliny, azaaminokyseliny a iminokyseliny patří α–aminokyseliny, jako jsou

Aad, Abu, γ–Abu, ABz, 2ABz, ∈Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hTrp, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, delta–Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, delta–Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia,

azaaminokyseliny odvozené od přírodních nebo nepřírodních aminokyselin, přičemž centrální stavební část –CHR– popřípadě CH_2– je nahražena –NR– popřípadě –NH–, kde R znamená boční řetězec výše uvedené aminokyseliny, a iminokyseliny typu přírodních nebo nepřírodních aminokyselin, jejichž aminoskupina je monosubstituována, a heterocyklické kyseliny mezi které patří
kyselina pyrrolidin–2–karboxylová;
kyselina piperidin–2–karboxylová;
kyselina 1,2,3,4–tetrahydroizochinolin–3–karboxylová;
kyselina dekahydroizochinolin–3–karboxylová;
kyselina oktahydroindol–2–karboxylová;
kyselina dekahydrochinolin–2–karboxylová;
kyselina oktahydrocyklopenta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina 2–aza–bicyklo[2.2.2]oktan–3–karboxylová;
kyselina 2–azabicyklo[2.2.1]oktan–3–karboxylová;
kyselina 2–azabicyklo[3.1.0]heptan–3–karboxylová;
kyselina 2–azaspiro[4.4.]nonan–3–karboxylová;
kyselina 2–azaspiro[4.5]–dekan–3–karboxylová;
kyselina spiro[(bicyklo[2.2.1]–heptan)–2,3–pyrrolidin–5–karboxylová;
kyselina spiro[(bicyklo[2.2.2]oktan)–2,3–pyrrolidin–5–karboxylová);
kyselina 2–azatricyklo[4.3.0.$1^{6,9}$]dekan–3–karboxylová;
kyselina dekahydrocyklohepta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina dekahydrocyklookta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina oktahydrocyklopenta[c]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina oktahydroizoindol–1–karboxylová;
kyselina 2,3,3a,4,6a–hexahydrocyklopenta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina 2,3,3a,4,5,7a–hexahydroindol–2–karboxylová;
kyselina tetrahydrothiazol–4–karboxylová;
kyselina izoxazolidin–3–karboxylová;
kyselina pyrazolidin–3–karboxylová; a
kyselina hydroxyprolin–2–karboxylová,

přičemž všechny tyto kyseliny mohou být substituované následujícími zbytky:



jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Výhodné jsou podle předmětného vynálezu substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých zbytky a symboly s hvězdičkou a bez hvězdičky jsou identické.

Dále jsou podle předmětného vynálezu výhodné z této skupiny substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, které jsou C_2–symetrické.

Podle předmětného vynálezu jsou rovněž výhodné z této skupiny substituované diamino–deriváty obecného vzorce I, ve kterém

Y představuje zbytek vzorce II nebo zbytek vzorce III,

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p a p* jsou definované stejným způsobem jako bylo uvedeno shora,

E, E*, F, F*, G a G* nezávisle na sobě představují přírodní nebo nepřírodní α–aminokyselinu nebo α–iminokyselinu,

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě značí

(a_1)

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{16}) alkylovou skupinu, která je popřípadě jednou nenasycená a která je popřípadě substituována až 2 stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího
  - hydroxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
  - F,
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_7)alkylaminovou skupinu,
  - (C_1–C_6)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
  - benzyloxykarbonylovou skupinu,
  - benzyloxykarbonylaminovou skupinu,
  - 9–fluorenylmethoxykarbonylaminovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylsulfonylovou skupinu,
  - zbytek $CONR^{12}R^{13}$ popřípadě $CONR^{12*}R^{13*}$,
  - hydroxyskupinu nebo
  - (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu;
- mono– nebo bicyklickou (C_3–C_{12})cykloalkylovou skupinu,
- (C_3–C_{12})cykloalkyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu

přičemž cykloalkylová část je popřípadě substituována jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

- F,
- karboxyskupinu,
- hydroxyskupinu,
- (C_1–C_7)alkoxyskupinu,
- (C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkyloxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu,
- (C_1–C_6)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- benzyloxykarbonylaminovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu a
- di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,

- (C_6–C_{10})arylovou skupinu,
- (C_6–C_{10})aryloxy–(C_1–C_6)alkylovou skupinu nebo
- (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu, kde arylová část je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky z souboru zahrnujícího

  - F, Cl, Br,
  - hydroxyskupinu,
  - hydroxy–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,
  - karboxamidovou skupinu,
  - mono– nebo di–(C_1–C_4)alkylaminokarbonylovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkylovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - karboxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu,

- het,
- het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
- het–(C_5–C_6)cykloalkylovou skupinu,
- het–thio–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,

– het–thio–(C_5–C_6)cykloalkylovou skupinu,

přičemž het představuje zbytek 5 až 6 členného monocyklického nebo 8 až 10 členného bicyklického kruhového systému, který může být aromaticky, částečně nebo úplně hydrogenován, a který jako heteroelementy obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři stejné nebo různé zbytky ze souboru zahrnujícího N, O, S, NO, SO, SO_2, který může být substituovaný 1 až 4 hydroxyskupinami a substituenty, které byly definovány u (C_6–C_{10})arylové skupiny pod (a_1) a/nebo je mono– nebo disubstituovaný oxoskupinou, nebo značí zbytek $NR^{12}R^{13}$ popřípadě $NR^{12*}R^{13*}$, nebo

(a_2)

značí zbytek vzorce VIII popřípadě VIII*

$$R^{1a} - W \qquad \text{(VIII)}$$

$$R^{1a*} - W^* \qquad \text{(VIII*)}$$

kde

R^{1a} a 1^{a*} jsou definovány jako R^1 popřípadě R^{1*} uvedenými pod (a_1)

a W popřípadě W* představuje –CO–, –O–CO–, $–SO_2–$, –SO–, –S–, –NHCO– nebo –CH(OH)–,

nebo kde R^1 a R^{1*} nezávisle na sobě spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 8 kruhovými členy, které mimo uhlík mohou ještě obsahovat 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon,

(a_3)

– glykosylový zbytek, který je definovaný stejným způsobem jako bylo uvedeno shora,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě značí

(b_1)

– vodík,

– karboxyskupinu,

– (C_1–C_{10})alkylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát nenasycená a která je popřípadě substituována až 3 stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

  – hydroxyskupinu,
  – (C_1–C_7)alkoxyskupinu,
  – (C_1–C_7)alkylthioskupinu,
  – (C_1–C_7)alkylsulfinylovou skupinu,
  – (C_1–C_7)alkylsulfonylovou skupinu,
  – (C_1–C_7)alkanoyloxyskupinu,

- karboxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- Cl, Br,
- aminovou skupinu,
- karbamimidoylovou skupinu,
- guanidinovou skupinu,
- N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–quanidinovou skupinu,
- karbamoylovou skupinu,
- $(C_7–C_{15})$aralkoxykarbonylovou skupinu,
- $(C_1–C_5)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_7–C_{15})$aralkoxykarbonylaminovou skupinu nebo
- 9–fluorenylmethoxykarbonylaminovou skupinu,

- $(C_3–C_{12})$cykloalkylovou skupinu,
- $(C_3–C_{12})$cykloalkyl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,
- $(C_6–C_{14})$arylovou skupinu,
- $(C_6–C_{14})$aryl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,

přičemž arylová část je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

- F, Cl, Br, J,
- hydroxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu a
- trifluormethylovou skupinu,

nebo

- het–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,

přičemž het představuje zbytek pěti nebo šestičlenného monocyklického nebo devíti až desetičlenného bicyklického, popřípadě částečně nebo úplně hydrogenované heteroaromatické části s alespoň 1 atomem uhlíku, 1–4 atomy dusíku a/nebo 1 až 2 atomy síry a/nebo 1 až 2 atomy kyslíku jako kruhovými členy, který popřípadě je mono nebo disubstituovaný stejným způsobem jako bylo popsáno pro arylovou část v případě základních sloučenin obecného vzorce I,

nebo

(b_2)

spolu s R^4 popřípadě R^{4*} a atomy tyto nesoucími tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu, které ještě mohou být anelované s cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo s R^3 popřípadě R^{3*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s třemi až osmi kruhovými členy,

R^3 a R^{3*}

nezávisle na sobě značí vodík, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^4 a R^{4*}

nezávisle na sobě značí vodík, $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,

R^5, R^{5*} a R^{5**}

nezávisle na sobě jsou definovány stejným způsobem jako v případě základních sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I,

R^6, R^{6*} a R^{6**}

nezávisle na sobě značí vodík, $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,

R^7

značí vodík, hydroxyskupinu nebo $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě značí vodík, $(C_1–C_8)$alkylovou skupinu nebo

spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu, které navíc mohou být anelované s cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo fenylovou skupinou,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^2 popřípadě R^{2*} uvedenými pod (b_1), nebo

značí $(C_1–C_8)$alkanoyloxyskupinu nebo

spolu s R^{10} popřípadě R^{10*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 12 kruhovými členy,

nebo

spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří mono– nebo bicyklický, nasycený nebo částečně nenasycený kruhový systém s 5 až 12 kruhovými členy, který mimo uhlík může obsahovat ještě 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon,

R^{10} a R^{10*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě značí vodík, hydroxyskupinu, (C_1–C_4) alkanoyloxyskupinu, (C_1–C_4) alkylovou skupinu,

R^{12}, R^{12*}, R^{13} a R^{13*}

nezávisle na sobě značí

- vodík,
- (C_1–C_8)alkylovou skupinu, která může být substituována skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího:
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - karboxyskupinu,
  - hydroxyskupinu nebo
  - (C_1–C_4) alkoxyskupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_6–C_{10})arylovou skupinu, který může být substituována jak je uvedeno u R^1 popřípadě R^{1*},
- (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- het nebo
- het–(C_1–C_4)alkylovou skupinu, přičemž het je definován jako u R^1 popřípadě R^{1*},

přičemž

v předchozích sloučeninách obecného vzorce I jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce může být nahraženo skupinou sestávající z $–CH_2NR^{14}–$, $–CH_2O–$, $–OCH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–COCH_2–$, $–CH(OH)CH_2–$, –COO– nebo také amidovou skupinou s opačnou polaritou (–NHCO–),

R^{14}

značí vodík nebo (C_1–C_4)alkylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Z této skupiny sloučenin jsou podle předmětného vynálezu dále výhodné substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém:

Y představuje zbytek vzorce II nebo zbytek vzorce III,

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, jsou definovány stejně jako bylo uvedeno shora,

p a p* jsou 1,

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{10})alkylovou skupinu,
- (C_3–C_8)cykloalkylovou skupinu,
- (C_3–C_8)cykloalkyl–(C_1–C_{10})alkylovou skupinu,
- fenyl–(C_1–C_8)alkylovou skupinu, která může být substituována ve fenylové části stejně jako bylo uvedeno v případě předchozích výhodných sloučenin,
- popřípadě chráněnou mono– nebo di–amino–(C_1–C_{12})alkylovou skupinu, nebo amino–(C_6–C_{10}) aryl–(C_1–C_4)alkylovou skupinu nebo amino(C_3–C_{10})cykloalkyl–(C_1–C_4) alkylovou skupinu,
- mono–, di–, tri–, tetra–, penta– nebo hexahydroxy(C_1–C_{10})alkylovou nebo –alkanoylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxy–(C_1–C_{10})alkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonyl–(C_1–C_{10}) alkylovou skupinu,
- (C_1–C_{16})alkylsulfonylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkylsulfinylovou skupinu,
- mono–, di, trihydroxy–(C_1–C_8)alkylsulfonylovou skupinu,
- mono–, di, trihydroxy–(C_1–C_8)alkylsulfinylovou skupinu,
- mono–, di, tri– nebo tetra–(C_1–C_8)alkanoyloxy(C_1–C_{10})alkylovou skupinu,
- (C_1–C_{14})alkanoylovou skupinu,
- popřípadě chráněnou amino–(C_1–C_{11})alkanoylovou skupinu,
- di–(C_1–C_7)alkylamino–(C_2–C_{11})alkanoylovou skupinu,
- (C_1–C_9)cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- aminosubstituovanou (C_3–C_9)cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- aminosubstituovanou (C_3–C_9)cykloalkylsulfonylovou skupinu,
- (C_6–C_{10})aryl–(C_2–C_{11})alkanoylovou skupinu,
- (C_6–C_{10})aryloxy–(C_2–C_{11})alkanoylovou skupinu,

– popřípadě aminoskupinou, halogenem, (C_1–C_7) alkylovou skupinou, (C_1–C_7)alkoxyskupinou nebo

(C_1–C_7)alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná benzoylová skupina, benzensulfonylová skupina nebo

(C_6–C_{10})–aryl–(C_1–C_4)alkylkarbonylová skupina popřípadě

– sulfonylová skupina,

– (C_1–C_{10})alkoxykarbonylovou skupinu,

– substituovanou (C_1–C_{10})alkoxykarbonylovou skupinu,

– (C_6–C_{14})aryl–(C_1–C_6)alkoxykarbonylovou skupinu,

– popřípadě chráněnou aminoskupinou a hydroxyskupinou substituovanou (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_8)alkylovou skupinu,

(C_3–C_{10})–cykloalkyl–(C_1–C_8)alkylovou skupinu nebo (C_1–C_{10})alkylovou skupinu,

– 9–fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu,

– ketohexosylovou skupinu,

– ketopentosylovou skupinu,

– desoxyhexoketosylovou skupinu,

– desoxypentoketosylovou skupinu,

– aldohexosylovou skupinu,

– aldopentosylovou skupinu,

– desoxyhexoaldosylovou skupinu,

– desoxypentoaldoxylovou skupinu,

– 2–amino–2–desoxyhexosylovou skupinu,

– 2–acetamido–2–desoxyhexosylovou skupinu,

– laktosylovou skupinu nebo

– maltosylovou skupinu, přičemž vázané cukry mohou být v pyranose nebo furanose,

– het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,

– het–karbonylovou skupinu nebo –sulfonylovou skupinu

– het–(C_1–C_6)alkylkarbonylovou skupinu nebo –sulfonylovou skupinu,

– het–merkapto–(C_1–C_6)alkylkarbonylovou skupinu nebo

– sulfonylovou skupinu,

přičemž het představuje furylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, benzdioxolanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, izoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, tetrahydropyrrolidinylovou skupinu, tetrahydrothienylovou skupinu, indolylovou skupinu, chinolylovou skupinu nebo izochinolylovou skupinu,

přičemž tyto skupiny mohou být rovněž substituované jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího (C_1–C_4)–alkylovou skupinu,

(C_1–C_4)alkoxyskupinu, (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu, (C_1–C_4)–alkoxykarbonylaminovou skupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, mono– nebo di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu a oxidovou skupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě znamenají

– vodík,

– karboxylovou skupinu,

– (C_1–C_8)alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována až 2 stejnými nebo různými substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího

  – hydroxyskupinu,
  – (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
  – (C_1–C_4)alkylthioskupinu,
  – (C_1–C_4)alkylsulfinylovou skupinu,
  – (C_1–C_4)alkylsulfonylovou skupinu,
  – (C_1–C_4)alkanoyloxyskupinu,
  – karboxyskupinu,
  – (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
  – aminovou skupinu,
  – karbamimidoylovou skupinu,
  – guanidinovou skupinu,
  – N,N'–di–(benzyloxykarbonyl)–guanidinovou skupinu,
  – karbamoylovou skupinu,
  – (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_3)alkoxykarbonylovou skupinu,
  – (C_1–C_5)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
  – (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_3)alkoxykarbonylaminovou skupinu

nebo

- $(C_3–C_{10})$cykloalkylovou skupinu,
- $(C_3–C_{10})$cykloalkyl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_4)$alkyl–$(C_3–C_{10})$cykloalkyl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$arylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$aryl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu, přičemž arylová část je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího
  - F, Cl, Br
  - hydroxyskupinu,
  - $(C_1–C_4)$alkoxyskupinu,
  - $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,
  - $(C_1–C_4)$alkoxykarbonylovou skupinu a
  - aminoskupinu,
- het–$(C_1–C_4)$alkylovou skupinu, přičemž het je definován jako u R^1 popřípadě R^{1*},

R^3 a R^{3*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^4 a R^{4*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^5, R^{5*} a R^{5**}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu, aminovou skupinu nebo karboxyskupinu,

R^6, R^{6*} a R^{6**}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^7

znamená vodík, hydroxyskupinu nebo methylovou skupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo

n–propylovou skupinu nebo

spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří 1,2,3,4–tetrahydroizochinolinovou skupinu nebo 2–azabicyklooktenový skelet

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^2 popřípadě R^{2*} v případě předchozích výhodných sloučenin, nebo znamenají (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu,

nebo spolu s R^{10} popřípadě R^{10*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické kruhové systémy s 5 až 7 kruhovými členy,

nebo

spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} tvoří thiochromanový systém, jehož atom síry může být oxidován na sulfon,

R^{10} a R^{10*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

jsou definovány jako v případě předchozích výhodných sloučenin,

přičemž v těchto sloučeninách obecného vzorce I jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce mohou být nahraženy stejným způsobem jako tomu bylo v případě předchozích výhodných sloučenin,

R^{14}

značí vodík nebo methylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Do další výhodné skupiny sloučenin podle předmětného vynálezu náleží substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých zbytky a symboly s hvězdičkou a bez hvězdičky jsou identické a tyto sloučeniny jsou C_2–symetrické,

a ve kterých:

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{16})alkylsulfonylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkylsulfinylovou skupinu,
- mono–, di– nebo tri–hydroxy(C_1–C_8)alkylsulfonylovou skupinu,
- hydroxy–(C_1–C_{10})alkanoylovou skupinu,
- mono–, di–, tri–, tetra–hydroxy–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,

- $(C_1–C_8)$alkanoyloxy–$(C_1–C_{10})$alkylovou skupinu,
- 1,2–diacetoxyethylovou skupinu,
- 1,2,3–triacetoxypropylovou skupinu,
- $(C_1–C_{14})$alkanoylovou skupinu,
- N–$(C_1–C_4)$alkoxykarbonylamino–$(C_1–C_8)$alkylovou skupinu,
- di–$(C_1–C_7)$alkylamino–$(C_2–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- $(C_3–C_9)$cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- amino–$(C_3–C_8)$cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- amino–$(C_3–C_8)$cykloalkylsulfonylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$aryl–$(C_2–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$aryloxy–$(C_2–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, $(C_1–C_7)$alkylovou skupinou, $(C_1–C_7)$alkoxyskupinou nebo

  $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou benzoylovou skupinu nebo benzensulfonylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, $(C_1–C_7)$alkylovou skupinou, $(C_1–C_7)$alkoxyskupinou nebo

  $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou benzylsulfonylovou skupinu, benzylsulfinylovou skupinu nebo benzylthioskupinu,
- aminovou skupinu
- $(C_1–C_4)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_1–C_{12})$alkanoylovou skupinu, která je substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou a popřípadě fenylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou,
- popřípadě chráněnou aminosubstituovanou $(C_6–C_{10})$aryl– nebo $(C_3–C_{10})$cykloalkyl–$(C_1–C_4)$-alkylovou skupinu nebo $(C_1–C_8)$–alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_{10})$ alkoxykarbonylovou skupinu,
- substituovanou $(C_1–C_{10})$alkoxykarbonylovou skupinu,
- $(C_6–C_{14})$aryl–$(C_1–C_6)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- 9–fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu,
- 1–desoxyhexoketosylovou skupinu nebo

1–desoxypentoketosylovou skupinu,

- hexosylovou skupinu nebo pentosylovou skupinu,
- 6–desoxyhexosylovou skupinu,
- amino–cukrové zbytky,
- laktosylovou skupinu,
- maltosylovou skupinu,

přičemž vázané cukry mohou být v pyranosní nebo furanosní formě,

- het,
- het–karbonylovou skupinu nebo het–sulfonylovou skupinu,
- het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
- het–(C_1–C_6)alkanoylovou skupinu,
- het–(C_1–C_6)alkylsulfonylovou skupinu nebo
- het–merkapto–(C_1–C_3)alkylkarbonylovou skupinu,

přičemž het představuje

- pyrrolylovou skupinu,
- imidazolylovou skupinu,
- pyridylovou skupinu,
- pyrimidinylovou skupinu,
- pyrrolidinylovou skupinu,
- piperidylovou skupinu,
- morfolinovou skupinu,
- chinolylovou skupinu nebo
- izochinolylovou skupinu,

přičemž tento také může být substituován jedním nebo dvěma stejnými nebo různými substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1–C_4)–alkylovou skupinu,

(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,

(C_1–C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, mono– nebo di–(C_1–C_4) alkylaminovou skupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- methylovou skupinu, ethylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n–propylovou skupinu, n–butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, *sek*–butylovou skupinu, n–pentylovou skupinu, n–hexylovou skupinu,
- cyklohexylovou skupinu,
- cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, cykloheptylmethylovou skupinu,
- 4–methylcyklohexylmethylovou skupinu,
- 1–dekanhydronaftylmethylovou skupinu,

2–dekahydronaftylmethylovou skupinu,

- fenylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu,
- 2–methylbenzylovou skupinu, 3–methylbenzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu,
- 2,4,6–trimethylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butoxybenzylovou skupinu,
- 4–hydroxybenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 3,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- (benzdioxolan–5–yl)methylovou skupinu,
- 4–chlorbenzylovou skupinu,
- hydroxymethylovou skupinu,
- 1–hydroxyethylovou skupinu,

– 4–pyridylovou skupinu, 4–(N–oxidopyridyl)ovou skupinu,

– 2–pyridylmethylovou skupinu, 3–pyridylmethylovou skupinu, 4–pyridylmethylovou skupinu,

– 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,

– 2–thienylmethylovou skupinu, 3–thienylmethylovou skupinu,

– 2–(2–thienyl)ethylovou skupinu, 2–(3–thienyl)ethylovou skupinu,

– indol–2–yl–methylovou skupinu, indol–3–yl–methylovou skupinu,

– (1–methyl–imidazol–4–yl)methylovou skupinu,

– imidazol–4–yl–methylovou skupinu,

imidazol–1–yl–methylovou skupinu,

– 2–thiazolylmethylovou skupinu,

– 3–pyrazolylmethylovou skupinu,

– 4–pyrimidylmethylovou skupinu,

– 2–benzo[b]thienylmethylovou skupinu,

3–benzo[b]thienylmethylovou skupinu,

– 2–furylmethylovou skupinu,

– 2–(methylthio)ethylovou skupinu,

– 2–(methylsulfinyl)ethylovou skupinu,

– 2–(methylsulfonyl)ethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^{10} a R^{10*}

značí vodík,

R^5 a R^{5*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu nebo aminovou skupinu,

R^7

znamená vodík, hydroxyskupinu nebo methylovou skupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě znamenají

– vodík nebo

spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří 1,2,3,4–tetrahydroizochinolinovou skupinu nebo 2–azabicyklooktanový skelet,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^2 popřípadě R^{2*},

nebo znamenají

- hydroxyskupinu,
- acetoxyskupinu,
- *terc*–butoxymethylovou skupinu,
- 3–guanidinopropylovou skupinu,
- karbamoylmethylovou skupinu, karbamoylethylovou skupinu,
- karboxymethylovou skupinu, karboxyethylovou skupinu,
- merkaptomethylovou skupinu,
- (1–merkapto–1–methyl)ethylovou skupinu,
- aminomethylovou skupinu, 2–aminoethylovou skupinu, 3–aminopropylovou skupinu, 4–aminobutylovou skupinu,
- N,N–dimethylaminovou skupinu,
- N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–guanidino–propylovou skupinu,
- 2–benzyloxykarbonylethylovou skupinu, benzyloxykarbonylmethylovou skupinu,
- *terc*–butylsulfonylmethylovou skupinu,

nebo

- 4–benzylkarbonylaminobutylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu nebo acetoxyskupinu,

přičemž v předchozích sloučeninách se jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce může nahradit skupinami $–CH_2NR^{14}–$ nebo $–CH(OH)CH_2–$,

R^{14}

znamená vodík nebo methylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Do další výhodné skupiny sloučenin podle předmětného vynálezu náleží substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých zbytky a symboly s hvězdičkou a bez hvězdičky jsou identické a tyto sloučeniny jsou C_2–symetrické,

a ve kterých:

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě představují

(a_1)

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{16})alkylsulfonylovou skupinu,
- (C_1–C_8) mono– nebo dihydroxyalkylsulfonylovou skupinu,
- mono–, di– nebo trihydroxy–(C_1–C_3)alkylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_1–C_{14})alkanoylovou skupinu,
- amino–(C_1–C_{12})alkanoylovou skupinu,
- (C_6–C_{10}) aryl–(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_6–C_{10}) aryl–(C_1–C_4)alkylkarbonylovou skupinu,
- 9–fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkanoyloxy–(C_1–C_6) alkylovou skupinu,
- 1,2–diacetoxyethylovou skupinu,
- 1,2,3–triacetoxypropylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, (C_1–C_4)alkylovou skupinou nebo methoxyskupinou substituovanou benzensulfonylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, (C_1–C_4)alkylovou skupinou nebo methoxyskupinou substituovanou benzylsulfonylovou skupinu, benzylsulfinylovou skupinu nebo benzylthioskupinu,
- het–(C_1–C_4) alkanoylovou skupinu,
- het–merkapto–(C_1–C_3)alkylkarbonylovou skupinu,

přičemž het představuje

- pyrrolylovou skupinu,
- imidazolylovou skupinu,
- pyridylovou skupinu,
- pyrimidinylovou skupinu,
- pyrrolidinylovou skupinu,
- chinolylovou skupinu,
- izochinolylovou skupinu,
- piperidylovou skupinu nebo
- morfolinylovou skupinu,

přičemž tento zbytek také může být substituovaný jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky vybranými ze souboru zahrnujícího methylovou skupinu, aminovou skupinu a (C_1–C_4)-alkoxykarbonylaminovou skupinu,

- amino–(C_3–C_6)cykloalkylkarbonylovou skupinu,

- (C_1–C_8)alkanoylovou skupinu, která je substituovaná hydroxyskupinou a aminoskupinou a popřípadě fenylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou,

- popřípadě chráněnou aminosubstituovanou

fenyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu nebo

cyklohexyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,

- aminovou skupinu,

- (C_1–C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu,

- benzyloxykarbonylaminovou skupinu,

1–desoxyhexoketosylovou skupinu nebo 1–desoxypentoketosylovou skupinu,

- hexosylovou skupinu nebo pentosylovou skupinu,

přičemž vázané cukry mohou být v pyranosní nebo furanosní formě,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,

- methylovou skupinu,

- ethylovou skupinu,

- izopropylovou skupinu,

- n–propylovou skupinu,

- n–butylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- *sek*–butylovou skupinu,
- pentylovou skupinu,
- hexylovou skupinu,
- cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu,
- 4–methylcyklohexylmethylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu,
- 2–methylbenzylovou skupinu, 3–methylbenzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu,
- 2,4,6–trimethylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,
- 3,4–dihydroxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 3,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 2–pyridylmethylovou skupinu, 3–pyridylmethylovou skupinu, 4–pyridylmethylovou skupinu,
- 3,4–methylendioxybenzylovou skupinu nebo
- 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^7, R^{10} a R^{10*}

znamenají vodík,

R^5 a R^{5*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo hydroxyskupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě jsou definovány stejně jako v případě předchozích výhodných sloučenin,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definovány stejně jako R^9 popřípadě R^{9*} v případě předchozích výhodných sloučenin,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě jsou definovány stejně jako v případě předchozích výhodných sloučenin,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Do další výhodné skupiny sloučenin podle předmětného vynálezu náleží substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých zbytky a symboly s hvězdičkou a bez hvězdičky jsou identické a tyto sloučeniny jsou C_2–symetrické,

a ve kterých:

Y představuje zbytek vzorce III,

l značí 0 nebo 1,

m značí 1,

A, A*, D a D* mají stejný význam jako v případě základních sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I,

n, n*, o, o*, p a p* nezávisle na sobě značí 0 nebo 1,

E, E*, F, F*, G a G* nezávisle na sobě značí aminokyselinu ze souboru zahrnujícího Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva nebo Npg,

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- methylsulfonylovou skupinu,
- *terc*–butylsulfonylovou skupinu,
- *terc*–butoxykarbonylovou skupinu,
- 2–hydroxyethylsulfonylovou skupinu,
- 1,2,3–trihydroxypropylovou skupinu,
- 1,2,3–triacetoxypropylovou skupinu,
- benzyloxykarbonylovou skupinu,
- 4–methylfenylsulfonylovou skupinu,

- 4–chlorbenzylthioskupinu,
- benzylsulfinylovou skupinu,
- 4–chlorbenzylsulfonylovou skupinu,
- hexadecylsulfonylovou skupinu,
- 4–amino–1–piperidyl–sulfonylovou skupinu,
- N–*terc*–butoxykarbonyl–4–amino–1–piperidyl–sulfonylovou skupinu,
- 4–amino–1–piperidyl–karbonylovou skupinu,
- N–*terc*–butoxykarbonyl–4–amino–1–piperidyl–karbonylovou skupinu,
- 2–amino–3–fenyl–propylovou skupinu,
- N–*terc*–butoxykarbonyl–2–amino–3–fenyl–propylovou skupinu,
- 2–amino–1–hydroxy–4–methyl–pentylovou skupinu,
- desoxyfruktos–1–ylovou skupinu,
- mannofuranosylovou skupinu,
- 4–aminocyklohexylkarbonylovou skupinu,
- 2–pyridylacetylovou skupinu,
- 4–pyridylthio–acetylovou skupinu,
- 2–chinolylkarbonylovou skupinu,
- 1–naftylacetylovou skupinu,
- 1–naftyloxyacetylovou skupinu,
- 1–(4–pyridyl)ethylsulfonylovou skupinu,
- 12–aminododekanoylovou skupinu,
- 4–(N–oxidopyridyl)ovou skupinu,
- 4–pyridylovou skupinu,
- tetradekanoylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- aminovou skupinu nebo
- *terc*–butoxykarbonylaminovou skupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- n–pentylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 3,4–methylendioxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu nebo
- cyklohexylmethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^7, R^{10} a R^{10*}

znamenají vodík,

R^5 a R^{5*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo hydroxyskupinu,

R^8 a R^{8*}

znamenají vodík, nebo spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří 1,2,3,4–tetrahydrochinolin–3,4–diyl–systém,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- hydroxyskupinu,
- acetoxyskupinu,
- n–propylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,

- aminomethylovou skupinu,
- 4–aminobutylovou skupinu,
- hydroxymethylovou skupinu,
- *terc*–butoxymethylovou skupinu,
- aminokarbonylmethylovou skupinu,
- 2–benzyloxykarbonylamino–butylovou skupinu,
- N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–quanidino–propylovou skupinu,
- cyklohexylovou skupinu,
- cyklohexylmethylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 4–hydroxybenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butoxybenzylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu,
- 2–thienylmethylovou skupinu,
- 1–imidazolylmethylovou skupinu,
- 3–indolylmethylovou skupinu,
- 4–(pyridylmethylovou skupinu,
- 4–(N–oxidopyridyl)methylovou skupinu,
- 2–methylthioethylovou skupinu,
- 2–methylsulfonylethylovou skupinu,
- *terc*–butylsulfonyl–methylovou skupinu nebo
- 2–karboxyethylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu nebo acetoxyskupinu,

přičemž v předchozích sloučeninách jedna nebo několik amidoskupin (–CONH–) hlavního řetězce mohou být nahraženy skupinami $–CH_2–NH–$ nebo $–CH(OH)CH_2–$,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Do další výhodné skupiny sloučenin podle předmětného vynálezu náleží substituované diamino–deriváty výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých zbytky a symboly s hvězdičkou a bez hvězdičky jsou identické a tyto sloučeniny jsou C_2–symetrické,

a ve kterých:

$l = 0$,

$m = 1$,

$n + o + p = 1$,

D a D* představují zbytek obecného vzorce VI popřípadě VI*,

R^1 a R^{1*}

znamenají

– $(C_1–C_{12})$alkylsulfonylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná až 3 stejnými nebo různými substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího

- hydroxyskupinu,
- aminovou skupinu nebo
- karboxyskupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- methylovou skupinu,
- ethylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- n–propylovou skupinu,
- n–butylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- *sek*–butylovou skupinu,
- pentylovou skupinu,
- hexylovou skupinu,
- cyklohexylovou skupinu,

– cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, cykloheptylmethylovou skupinu,

– 4–methylcyklohexylmethylovou skupinu,

– 1–dekahydronaftylmethylovou skupinu, 2–dekahydronaftylmethylovou skupinu,

– fenylovou skupinu,

– benzylovou skupinu,

– 2–fenylethylovou skupinu,

– 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu,

– 2–methylbenzylovou skupinu, 3–methylbenzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu,

– 2,4,6–trimethylbenzylovou skupinu,

– 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,

– 4–*terc*–butoxybenzylovou skupinu,

– 4–hydroxybenzylovou skupinu,

– 4–methoxybenzylovou skupinu,

– 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,

– 3,4–dimethoxybenzylovou skupinu,

– (benzdioxolan–4–yl)methylovou skupinu,

– 4–chlorbenzylovou skupinu,

– hydroxymethylovou skupinu,

– 1–hydroxyethylovou skupinu,

– 2–pyridylmethylovou skupinu, 3–pyridylmethylovou skupinu, 4–pyridylmethylovou skupinu,

– 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,

– 2–thienylmethylovou skupinu, 3–thienylmethylovou skupinu,

– 2–(2–thienyl)ethylovou skupinu, 2–(3–thienyl)ethylovou skupinu,

– indol–2–yl–methylovou skupinu, indol–3–yl–methylovou skupinu,

– (1–methyl–imidazol–4–yl)methylovou skupinu,

– imidazol–4–yl–methylovou skupinu,

imidazol–1–yl–methylovou skupinu,

- 2–thiazolylmethylovou skupinu,
- 3–pyrazolylmethylovou skupinu,
- 4–pyrimidylmethylovou skupinu,
- 2–benzo[b]thienylmethylovou skupinu,

3–benzo[b]thienylmethylovou skupinu,

- 2–furylmethylovou skupinu,
- 2–(methylthio)ethylovou skupinu,
- 2–(methylsulfinyl)ethylovou skupinu nebo
- 2–(methylsulfonyl)ethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^{11} a R^{11*}

znamenají vodík,

R^5 a R^{5*}

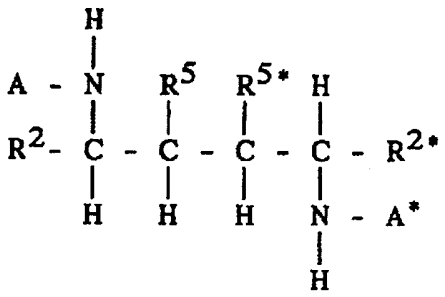
znamenají hydroxyskupinu,

R^9 a R^{9*}

mají význam stejný jako v případě předchozích výhodných sloučenin podle vynálezu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Další výhodnou skupinu sloučenin podle předmětného vynálezu tvoří substituované diamino–deriváty, které mají obecný vzorec Ia:



(Ia)

ve kterém:

A znamená zbytek obecného vzorce IV a

A* znamená zbytek obecného vzorce IV*:

$$D-(E)_n-(F)_o-(G)_p- \qquad (IV),$$

$$D^* - (E^*)_{n^*} - (F^*)_{o^*} - (G^*)_{p^*} - \qquad (IV^*),$$

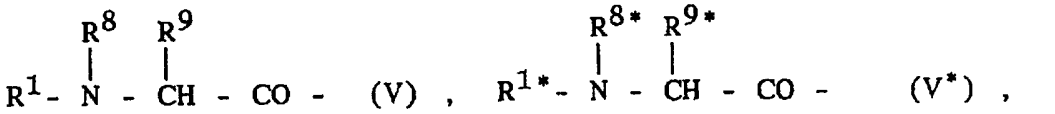
přičemž

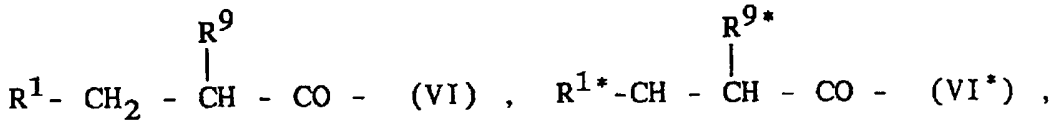
n, n*, o, o*, p a p* nezávisle na sobě značí 0 nebo 1,

E, E*, F, F*, G a G* představují aminokyselinu vybranou ze souboru zahrnujícího Ala, Arg, Asp, Cpg, Cbg, Glu, Gly, Ile, Leu, Lys, Met, Nva, Phe, Ser, Tbg, Trp, Tyr a Val, a

D je R^1 nebo zbytek obecného vzorce V nebo VI a

D* je R^{1*} nebo zbytek obecného vzorce V* nebo VI*:





ve kterých R^1 a R^{1*} na sobě nezávisle představují $(C_1–C_6)$–alkylsulfonylovou skupinu, skupinu $R^{12}R^{13}N–CO–$ nebo skupinu Het–$(C_1–C_8)$alkyl–O–CO–,

R^{12} znamená $(C_1–C_6)$alkylovou skupinu a

R^{13} znamená Het–$(C_1–C_4)$–alkylovou skupinu, ve kterých

Het znamená thiazolylovou skupinu, izothiazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, indolylovou skupinu, izoindolylovou skupinu, indazolylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, izochinolylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu nebo cinnolinylovou skupinu, přičemž Het může být substituován jedním nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^9 a R^{9*} představují $(C_1–C_{18})$alkylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2–fenylethylovou skupinu, 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu, 4–methoxybenzylovou skupinu nebo 4–chlorbenzylovou skupinu,

a

R^2 a R^{2*} představují n–propylovou skupinu, n–butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, n–pentylovou skupinu, n–hexylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu, 4–methoxybenzylovou skupinu, 3,4–methylendioxybenzylovou skupinu nebo 4–chlorbenzylovou skupinu, a

R^5 a R^{5*} navzájem na sobě nezávisle představují atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

nebo fyziologicky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy sloučenin obecného vzorce I podle předmětného vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se při tomto postupu použije fragment s koncovou karboxylovou skupinou v koncové poloze obecného vzorce

D – OH	(VIII)
D – E – OH	(IX)
D – F – OH	(X)
D – G – OH	(XI)
D – E – F – OH	(XII)
D – E – G – OH	(XIII)
D – F – G – OH	(XIV) nebo
D – E – F – G – OH	(XIVa)

nebo

D* – OH	(VIII*)
D* – E* – OH	(IX*)
D* – F* – OH	(X*)
D* – G* – OH	(XI*)
D* – E* – F* – OH	(XII*)
D* – E* – G* – OH	(XIII*)
D* – F* – G* – OH	(XIV*) nebo
D* – E* – F* – G* – OH	(XIVa*)

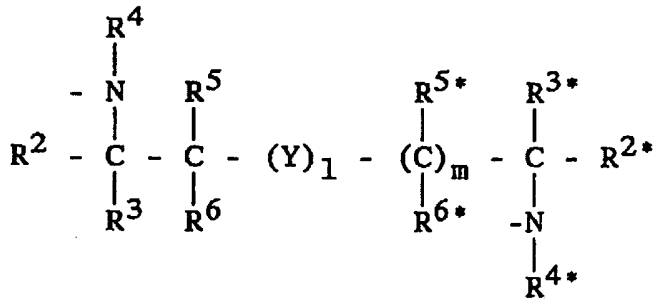
ve kterých mají D, D*, E, E*, F, F*, G a G* stejný význam jako bylo uvedeno shora,

nebo jeho reaktivní derivát, který se aduje na příslušný fragment s volnou aminoskupinou obecného vzorce XV až XVIII:

H – Z – H	(XV)
H – G – Z – G* – H	(XVI)
H – F – Z – F* – H	(XVIa)
H – E – Z – E* – H	(XVIb)
H – F – G – Z – G* – F* – H	(XVII)
H – E – G – Z – G* – E* – H	(XVIIa)
H – E – F – Z – F* – E* – H	(XVIIb) nebo
H – E – F – G – Z – G* – F * – E* – H	(XVIII)

kde E, E*, F, F*, G a G* mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

Z znamená skupinu obecného vzorce XIX:



(XIX)

ve kterém mají R^2, R^{2*}, R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^5, R^{5*}, R^6 a R^{6*}, a Y, l a m stejný význam jako bylo uvedeno shora; a popřípadě se provede odstranění případně přítomných chránicích skupin

přechodně zavedených k chránění dalších funkčních skupin, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou ve své fyziologicky přijatelné soli.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy sloučenin výše uvedeného obecného vzorce (Ia) podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se při tomto postupu použije fragment s koncovou karboxylovou skupinou v koncové poloze obecného vzorce:

D – OH	(VIII)
D – E – OH	(IX)
D – F – OH	(X)
D – G – OH	(XI)
D – E – F – OH	(XII)
D – E – G – OH	(XIII)
D – F – G – OH	(XIV) nebo
D – E – F – G – OH	(XIVa)

nebo

D* – OH	(VIII*)
D* – E* – OH	(IX*)
D* – F* – OH	(X*)
D* – G* – OH	(XI*)
D* – E* – F* – OH	(XII*)
D* – E* – G* – OH	(XIII*)
D* – F* – G* – OH	(XIV*) nebo
D* – E* – F* – G* – OH	(XIVa*)

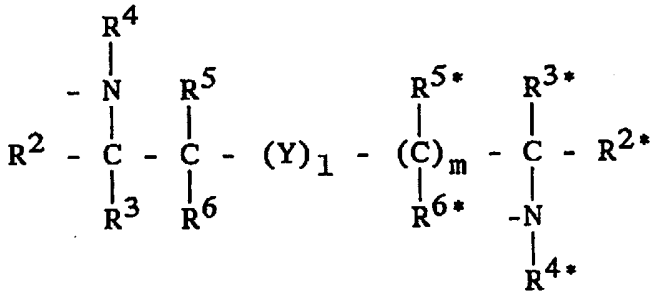
ve kterých mají D, D*, E, E*, F, F*, G a G* stejný význam jako bylo uvedeno shora,

nebo jeho reaktivní derivát, který se aduje na příslušný fragment s volnou aminoskupinou obecného vzorce XV až XVIII:

H – Z – H	(XV)
H – G – Z – G* – H	(XVI)
H – F – Z – F* – H	(XVIa)
H – E – Z – E* – H	(XVIb)
H – F – G – Z – G* – F* – H	(XVII)
H – E – G – Z – G* – E* – H	(XVIIa)
H – E – F – Z – F* – E* – H	(XVIIb) nebo
H – E – F – G – Z – G* – F* – E* – H	(XVIII)

kde E, E*, F, F*, G a G* mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

Z znamená skupinu obecného vzorce XIX:



(XIX)

ve kterém mají R^2, R^{2*}, R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^5, R^{5*}, R^6 a R^{6*}, a Y, l a m stejný význam jako bylo uvedeno shora

a popřípadě se provede odstranění případně přítomných chránicích skupin přechodně zavedených k chránění dalších funkčních skupin, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou ve své fyziologicky přijatelné soli.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje některou z výše definovaných sloučenin podle předmětného vynálezu a jednu nebo několik nosičových látek.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití některé ze sloučenin obecného vzorce I podle předmětného vynálezu pro přípravu léčiva.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití některé ze sloučenin obecného vzorce I podle předmětného vynálezu pro přípravu léčiva k inhibování retrovirálních proteáz.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití některé ze sloučenin obecného vzorce I podle předmětného vynálezu pro přípravu léčiva k léčení „získaného syndromu ztráty imunity“ AIDS.

Názvosloví použité v tomto popise sleduje všeobecnou praxi používanou u aminokyselin, to znamená, že aminoskupina stojí vlevo, karboxyskupina vpravo od každé aminokyseliny. Obdobně to platí pro azaaminokyseliny a iminokyseliny.

Přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny mohou být v případě chirálních struktur ve formě D nebo L. Přednost mají α–aminokyseliny. Jako příklad je možno uvést následující aminokyseliny:

Aad, Abu, γAbu, ABz, 2ABz, ∈Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hTrp, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, delta–Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, delta–Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia, (viz například *Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, sv. XV/1 a 2, Stuttgart, 1974).*

Azaaminokyseliny jsou odvozené od přírodních nebo nepřírodních aminokyselin, přičemž centrální stavební část –CHR–, popřípadě CH_2– je nahražena –NR–, popřípadě –NH–, přičemž zbytek R představuje boční řetězec výše uvedených aminokyselin, který je všeobecně známý.

Termínem iminokyseliny se obecně rozumí přírodní nebo nepřírodní aminokyseliny, jejichž aminoskupina je monosubstituována. Zejména je možno v této souvislosti jmenovat sloučeniny, které jsou substituované alkylovou skupinou obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která je navíc popřípadě substituována jak popsáno shora. Dále přicházejí v úvahu heterocykly z následující skupiny:

kyselina pyrrolidin–2–karboxylová;

kyselina piperidin–2–karboxylová;

kyselina 1,2,3,4–tetrahydroizochinolin–3–karboxylová;

kyselina dekahydroizochinolin–3–karboxylová;

kyselina oktahydroindol–2–karboxylová;

kyselina dekahydrochinolin–2–karboxylová;

kyselina oktahydrocyklopenta[b]pyrrol–2–karboxylová;

kyselina 2–aza–bicyklo[2.2.2]oktan–3–karboxylová;

kyselina 2–azabicyklo[2.2.1]heptan–3–karboxylová;

kyselina 2–azabicyklo[3.1.0]hexan–3–karboxylová;

kyselina 2–azaspiro[4.4]nonan–3–karboxylová;

kyselina 2–azaspiro[4.5]–dekan–3–karboxylová;

kyselina spiro[(bicyklo[2.2.1]–heptan)–2,3–pyrrolidin–5–karboxylová];

kyselina spiro[(bicyklo[2.2.2]oktan)–2,3–pyrrolidin–5–karboxylová];

kyselina 2–azatricyklo[4.3.0.$1^{6,9}$]dekan–3–karboxylová;

kyselina dekahydrocyklohepta[b]pyrrol–2–karboxylová;

kyselina dekahydrocyklookta[b]pyrrol–2–karboxylová;

kyselina oktahydrocyklopenta[c]pyrrol–2–karboxylová;

kyselina oktahydroizoindol–1–karboxylová;

kyselina 2,3,3a,4,6a–hexahydrocyklopenta[b]pyrrol–2–karboxylová;

kyselina 2,3,3a,4,5,7a–hexahydroindol–2–karboxylová;

kyselina tetrahydrothiazol–4–karboxylová;

kyselina izoxazolidin–3–karboxylová;

kyselina pyrazolidin–3–karboxylová; a.

kyselina hydroxyprolin–2–karboxylová.

Všechny tyto kyselinou mohou být popřípadě substituované výše znázorněnými zbytky (viz obecný vzorec I).

Glykosylové zbytky, uvedené shora, jsou zejména odvozeny od přírodních, v mikroorganizmech, rostlinách, zvířatech nebo v lidských jedincích přítomných D– nebo L–monosacharidů, jako je ribóza (Rib), arabinóza (Ara), xylóza (Xyl), lyxóza (Lyx), alóza (All), altróza (Alt), glukóza (Glc), manóza (Man), gulóza (Gul), idóza (Ido), galaktóza (Gal), talóza (Tal), erytróza (Ery), treóza (Thr), psikóza (Psi), fruktóza (Fru), sorbóza (Sor), tagatóza (Tag), xylulóza (Xyu), fukóza (Fuk), rhamnóza (Rha), olivóza (Oli), olióza (Olo), mykaróza (Myk), rhodosamin (RN), N–acetyl–glukosamin (GlcNAc), N–acetyl–galaktosamin (GalNAc), N–acetyl–mannosamin (ManNAc) nebo disacharidů, jako je maltóza (Mal), laktóza (Lac), cellobióza (Cel), gentibióza (Gen), N–acetyl–laktosamin (LacNAc), chitobióza (Chit), β–galaktopyranosyl–(1–3)–N–acetyl-galaktosamin a β–galaktopyranosyl–(1–3)– nebo –(1–4)–N–acetyl–glukosamin, jakož i jejich syntetické deriváty, jako je 2–desózy, 2–amino–, 2–acetamido– nebo 2–halogeno–, výhodně bromcukr a jodcukr.

Centra chirality ve sloučeninách obecného vzorce (I) mohou mít konfiguraci R, S nebo R,S.

Alkylová skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Totéž platí pro zbytky od nich odvozené, jako jsou například alkoxyskupiny, alkylthioskupiny, alkylaminové skupiny, dialkylaminové skupiny, alkanoylové skupiny a aralkylové skupiny.

Termínem cykloalkylová skupina se rozumí i zbytky substituované alkylovou skupinou, jako je například 4–methylcyklohexylová skupina nebo 2,3–dimethyl–cyklopentylová skupina.

Termínem bicykloalkylová skupina popřípadě tricykloalkylová skupina se rozumí izocyklický alifatický, nearomatický zbytek, který popřípadě může obsahovat nesymetricky rozdělené dvojné vazby, popřípadě také může být substituován otevřenými alifatickými postranními řetězci. Dva nebo tři kruhy jako komponenty takového zbytku jsou kondenzované nebo spirově vázané a vázané přes kruhový C–atom nebo C–atom postranního řetězce. Příklady takových zbytků jsou bornylová skupina, norbornylová skupina, pinanylová skupina, norpinanylová skupina, karanylová skupina, norkaranylová skupina, thujanylová skupina, adamantylová skupina, bicyklo-(3.3.0)oktylová skupina, bicyklo(4.4.0)decylová skupina, bicyklo(1.1.0)butylová skupina a spiro-(3.3)heptylová skupina.

Obsahují-li výše uvedené cyklické struktury více než jeden substituent, mohou tyto být k sobě v poloze jak cis, tak také trans.

Arylovou skupinou obsahující 6 až 14 atomů uhlíku je například fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina nebo fluorenylová skupina, přičemž výhodná je fenylová skupina a naftylová skupina. Totéž platí pro odvozené zbytky, jako je například aryloxyskupina, aroylová skupina, aralkylová skupina a aralkoxyskupina. Termínem aralkylová skupina se rozumí nesubstituovaný nebo substituovaný arylový zbytek obsahující 6 až 14 atomů uhlíku spojený s alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například benzylová skupina, 1– a 2–naftylmethylová skupina, přičemž ovšem aralkylová skupina není omezena pouze na tyto výše jmenované zbytky.

Zbytky het ve smyslu dřívější definice jsou pyrrolylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, thiazolylová skupina, izothiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, indolylová skupina, izoindolylová skupina, indazolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinolylová skupina, izochinonylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, cinnolinylová skupina, β–karbolinylová skupina nebo benzanelovaný, cyklopentanelovaný, cyklohexanelovaný nebo cykloheptanelovaný derivát těchto zbytků.

Tyto heterocykly mohou být na jednom atomu dusíku substituované oxidy; například alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, jako například methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou; fenylovou skupinou; fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, například benzylovou skupinou a/nebo na jednom nebo několika atomech uhlíku alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinou; fenylovou skupinou; fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, například benzylovou skupinou; halogenem; hydroxyskupinou; alkoxyskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxyskupinou; fenylalkoxyskupinou obsahující v alkoxy–části 1 až 4 atomy uhlíku, například benzyloxyskupinou nebo oxoskupinou, a mohou být částečně nebo úplně nasycené.

Těmito zbytky jsou například 2– nebo 3–pyrrolylová skupina; fenylpyrrolylová skupina, například 4– nebo 5–fenyl–2–pyrrolylová skupina, 2–furylová skupina; 2–thienylová skupina; 4–imidazolylová skupina; methyl–imidazolylová skupina, například 1–methyl–2–, 4– nebo 5–imidazolylová skupina; 1,3–thiazol–2–yl–ová skupina; 2–, 3– nebo 4–pyridylová skupina; 1–oxido–2–, 3– nebo 4–pyridinová skupina; 2–pyrazinylová skupina; 2–, 4– nebo 5–pyrimidinylová skupina; 2–, 3– nebo 5–indolylová skupina; substituovaná 2–indolylová skupina, například 1–methyl–, 5–methyl–, 5–methoxy–, 5–benzyloxy–, 5–chlor– nebo 4,5–dimethyl–2–indolylová skupina; 1–benzyl–2– nebo 3–indolylová skupina; 4,5,6,7–tetrahydro–2–indolylová skupina; cyklohepta[b]–5–pyrrolová skupina; 2–, 3– nebo 4–chinolylová skupina; 1–, 3– nebo 4–izochinolylová skupina; 1–oxo–1,2–dihydro–3–izochinolylová skupina; 2–chinoxalinylová skupina; 2–benzofuranylová skupina; 2–benzoxazolylová skupina; benzothiazolylová skupina; benz[e]indol–2–yl–ová skupina nebo β–karbolin–3–yl–ová skupina.

Částečně hydrogenované nebo zcela hydrogenované heterocyklické kruhy jsou například dihydropyridinylová skupina; pyrrolidinylová skupina; např. 2–, 3– nebo 4–N–methylpyrrolidinylová skupina; piperazinylová skupina; morfolinová skupina; thiomorfolinová skupina; tetrahydrothiofenylová skupina; benzodioxolanylová skupina.

Halogen představuje fluor, chlor, brom nebo jod, zejména fluor nebo chlor.

Termínem soli sloučenin obecného vzorce I se rozumí zejména farmaceuticky použitelné nebo netoxické soli.

Takové soli se získají například reakcí sloučenin obecného vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, například karboxyskupinu, s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, jako například s Na, K, Mg a Ca, jakož i s fyziologicky přijatelnými organickými aminy, jako například s triethylaminem a tris–(2–hydroxyethyl)aminem.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují bazické skupiny, například aminoskupinu nebo quanidinovou skupinu, tvoří soli s anorganickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou a s organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, citrónovou, benzoovou, maleinovou, fumarovou, vinnou a s kyselinou p–toluensulfonovou.

Fragmenty sloučeniny obecného vzorce I s koncovou karboxylovou skupinou mají například následující obecné vzorce:

D–OH	(VII)
D–E–OH	(IX)
D–F–OH	(X)
D–G–OH	(XI)
D–E–F–OH	(XII)
D–E–G–OH	(XIII)
D–F–G–OH	(XIV)
D–E–F–G–OH	(XIVa)

a totéž platí pro analogy, to znamená hvězdičkou označené zbytky:

D* – OH	(VIII*)
D* – E* – OH	(IX*)
D* – F* – OH	(X*)
D* – G* – OH	(XI*)
D* – E* –F* – OH	(XII*)
D* – E* – G* – OH	(XIII*)
D* – F* – G* – OH	(XIV*), nebo
D* – E* – F* – G* – OH	(XIVa*)

ve kterých mají D, D*, E, E*, F, F*, G a G* stejný význam jako bylo uvedeno shora.

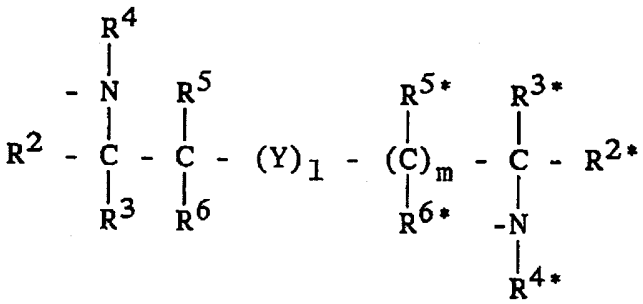
Fragmenty sloučeniny obecného vzorce I s koncovou aminoskupinou mají například následující vzorce:

H–Z–H	(XV)
H–G–Z–G*–H	(XVI)
H–F–Z–F*–H	(XVIa)
H–E–Z–E*–H	(XVIb)
H–F–G–Z–G*–F*–H	(XVII)
H–E–G–Z–G*–E*–H	(XVIIa)

H–E–F–Z–F*–E*–H (XVIIb)
H–E–F–G–Z–G*–F*–E*–H (XVIII)

ve kterých mají D, D*, E, E*, F, F*, G a G* stejný význam jako bylo uvedeno shora,

přičemž Z představuje zbytek vzorce XIX



(XIX)

ve kterém mají R^2, R^{2*}, R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^5, R^{5*}, R^6 a R^{6*}, a Y, l a m stejný význam jako bylo uvedeno shora.

V případě nesymetrické cílové molekuly se mohou použít také jiné fragmenty kromě fragmentů obecných vzorců XV až XVIII, které jsou případně chráněné na jedné koncové aminoskupině.

Metody, které jsou vhodné k výrobě amidové vazby jsou popsány například v publikacích: *Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, sv. 15/2; Bodanszky a kol., Peptide Synthesis. 2 vyd. Wiley a Sons, New York 1976,* nebo v publikaci *Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis biology (Academic Press, New York 1979).* Výhodně se používají následující metody: metoda s N–hydroxysukcinimidem, za použití 1–hydroxybenzotriazolu nebo 3–hydroxy–4–oxo–3,4–dihydro–1,2,3–benzotriazinu jako alkoholické komponenty, kopulace s karbodiimidem jako dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) nebo s anhydridem kyseliny n–propanfosfonové (PPA) a směsná anhydridová metoda s pivaloylchloridem nebo ethylesterem nebo izobutylesterem kyseliny chlormravenčí, nebo kopulace s fosfoniovými reakčními látkami, jako například s benzotriazol–1–yl–oxy–tris–(dimethylaminofosfoniumhexafluorfosfátem (BOP) nebo uroniovými reakčními látkami, jako například s 2–(1H–benzotriazol–1–yl)–1,1,3,3–tetramethyluronium–tetrafluorbaratem (TBTU).

Fragmenty obecného vzorce VIII, popřípadě VIII* pokud spadají pod:

(a) zbytky obecného vzorce V, popřípadě V*, se syntetizují za použití obecných metod výroby aminokyselin,

(b) zbytky obecného vzorce VI, popřípadě VI*, se syntetizují například tak, že se vychází z příslušných aminokyselin, přičemž jejich chirální centrum zůstává zachováno. Diazotace při teplotě v rozmezí od –20 °C do 50 °C ve zředěných minerálních kyselinách vede k získání α–bromkarboxylových kyselin nebo přes kyseliny mléčné vede tento postup k α–trifluormethansulfonyloxykarboxylovým kyselinám, které je možno uvést do reakce s nukleofilním činidlem obsahujícím substituenty R^1 a R^{11}, popřípadě R^{1*} a R^{11*}, nebo je možno postup provést tak, že se například vychází z esterů kyseliny malonové, jejichž alkylace poskytne mono– nebo disubstituované estery kyseliny malonové, které se po zmýdelnění dekarboxylací převedou v žádané deriváty.

(c) Zbytky obecného vzorce VII, popřípadě VII*, se syntetizují tak, že se vychází z příslušných α–aminokyselin, přičemž jejich chirální centrum zůstává zachováno. Diazotace při teplotě

v rozmezí od –20 °C do 50 °C ve zředěných minerálních kyselinách vede k mléčným kyselinám, které se nechají reagovat s elektrofilním činidlem obsahujícím R^1, popřípadě R^{1*}.

Fragmenty obecných vzorců IX. X, XI, XII a XIII, XIV a XIVa se syntetizují obecnými, běžně známými metodami používanými k výrobě aminokyselin a peptidů.

Fragmenty obecného vzorce XV se vyrobí tak, že se vychází z opticky aktivních α–aminokyselin nebo cukrů, popřípadě jejich derivátů. K výrobě fragmentů, ve kterých m = 1, l = 0, R^5 a R^{5*} = OH a R^6 = R^{6*} = H se například aminokyseliny známým způsobem převedou v N–chráněné aldehydy aminokyselin (*B. Castro a kol. Synthesis 1983, 676)*, načež se za použití vhodných redukčně působících kovů, solí kovů nebo také elektrochemicky, převedou na N–chráněné diaminodioly. Při tomto postupu se například N–chráněné aldehydy rozpustí například v tetrahydrofuranu a při teplotě –30 °C až 60 °C, výhodně –10 °C až 30 °C se přidáním roztoku samarium–(II)–jodidu v tetrahydrofuranu převedou v N–chráněné diaminodiolové sloučeniny.

Odštěpením chránicích skupin se získají sloučeniny obecného vzorce XV. V tomto případě se získají směsi diastereomerů vzhledem k centrům nesoucím OH, které se oddělí o sobě známým způsobem, například frakční krystalizací a/nebo chromatografií.

Při syntéze, při které se vychází z cukrů (derivátů), zůstávají chirální centra výchozího materiálu zachována nebo se invertují. Skupiny OH, které mají zůstat zachovány, se vhodným způsobem chrání, ostatní se reakcí například s chloridem kyseliny sulfonové nebo metodou podle Mitsunobu (viz publikace *Synthesis (1981), 1–28)* aktivují a mohou se vyměnit za nukleofilní zbytky. Žádané produkty zde vznikají ve stereochemicky homogenní formě.

Jestliže se vychází například z D–mannitu, chrání se hydroxyskupiny polyolu v poloze 3 a 4 působením acetonu/kyseliny sírové a pak vodnou kyselinou octovou jako acetonit. Reakcí obou koncových skupin OH s chloridem kyseliny p–toluensulfonové/pyridinem a působením uhličitanu draselného v methanolu se získá 1,2R–5R,6–diepoxy–3,4,0–izopropyliden–3R,4R–diol (*Y. Le Merrer a kol., Tetrahedron Lett. 26, (1985), 319–322)*. Reakce tohoto diepoxidu s kupratenem, například v tetrahydrofuranu, vede k otevření epoxidu a zavedení substituentů do polohy 1 a 6. Po aktivaci hydroxyskupin v poloze 2 a 5, například reakcí s chloridem kyseliny sulfonové, se oba substituenty vymění reakcí s azidem. Redukcí obou azidových skupin, například katalytickou hydrogenací a odštěpením acetonidové chránicí skupiny HCl/methanolem, se získají sloučeniny se zbytkem (XV).

Fragmenty obecného vzorce XV, ve kterých m = 1, l = 1 a Y = zbytek obecného vzorce III, se získají tak, že se N–chráněné aldehydy aminokyselin za redukčních podmínek (použití například $NaBH_3CN$) nechají reagovat se vhodným aminem. Přitom se aldehydy rozpustí například v methanolu a nechají se reagovat například s amoniumacetátem a například natriumkyanoborhydridem jako redukčním prostředkem. Následným odštěpením chránicích skupin se získá žádaná strukturní jednotka.

Fragmenty obecného vzorce XV, ve kterém m = 0, l = 0, R^5 = OH, R^6 = H, se získají tím způsobem, že se vhodné nitrosloučeniny deprotonují účinkem bazických látek, jako je například tetramethylquanidin, načež se adují na N–chráněné aldehydy aminokyselin. Redukcí nitroskupiny, například Raneyovým niklem, a odstraněním chránicích skupin se získají sloučeniny obecného vzorce XV jako diastereomery, které se rozdělí stejným způsobem jako je popsáno výše.

Fragmenty obecných vzorců XVI, XVIa, XVIb, XVII, XVIIa, XVIIb a XVIII se připraví obecně známými metodami používanými k výrobě aminokyselin a peptidů.

Ve sloučeninách obecného vzorce I může být jedna nebo několik amidoskupin nahraženo $–CH_2NR^{14}–$, $–CH_2S–$, $–CH_2O–$, $–OCH_2$, $–CH_2CH_2–$, –CH=CH– (cis a trans), $–COCH_2–$,

$-CH(OH)CH_2-$, $-(CH_2)SO-$, $-CH_2SO_2-$, $-COO-$, $P(O)(OR^{15})CH_2-$, $-P(O)(OR^{15})_2NH-$ nebo $-NH-CO-$.

Peptidové analogy tohoto druhu se mohou vyrobit běžně známými metodami z publikací podle dosavadního stavu techniky, například:

A. F. Spatola „Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein a kol. eds.) Marcel Dekker, New York, s. 267 (Reviewartikel);

J. S. Morley, Trends Pharm. Sci. (980) s. 436–468 (Reviewartikel); D. Hudson a kol., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177–185 (–CH_2NH–, –CH_2CH_2);

A. F. Spatola a kol., Life Sci. (1986), 38, 1234 – 1249 (–CH_2–S–);

M. M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982), 307–314 (–CH=CH–, cis a trans);

J. K. Whitesell a kol., Chirality 1, (1989), 89–91 (–CH=CH–, trans);

R. G. Almquist a kol., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392–1398 (–$COCH_2$–);

C. Jennings–White a kol., Tetrahedron Latt. (1982), 23, 2533 (–$COCH_2$–);

M. Szelka a kol., EP–A–45665 (1982), CA: 97: 39405 (–$CH(OH)CH_2$–);

M. W. Holladay a kol., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401 – 4404 (–$CH(OH)CH_2$–);

V. J. Hrubý, Life Sci. (1982), 31, 189–199 (–CH_2–S–);

N. E. Jacobsen, P. A. Barlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654–657 (–P(O)(OR)NH–).

Předcházející a následné postupy potřebné k výrobě sloučenin obecného vzorce I, jako je například zavedení a odštěpení chránicích skupin jsou z literatury známé a jsou popsané například v publikaci: *T. W. Greene „Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley a Sons, New York, 1981).* Soli sloučenin vzorce I se soletvornými skupinami se vyrábějí o sobě známým způsobem, například tak, že se sloučenina obecného vzorce I s bazickou skupinou nechá reagovat se stechiometrickým množstvím vhodné kyseliny nebo se sloučenina obecného vzorce I s kyselou skupinou nechá reagovat se stechiometrickým množstvím vhodné bazické látky. Směsi stereoizomerů, zejména směsi diastereomerů, které popřípadě při syntéze sloučenin obecného vzorce I vzniknou, se mohou rozdělit běžně známým způsobem, například frakční krystalizací nebo chromatograficky.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají vlastnosti omezující enzymy. Zejména brzdí účinek retrovirálních aspartylproteáz jako účinek HIV proteázy. Jejich účinek inhibující enzymy, který leží v milimolárním až subnanomolárním rozsahu, může být stanoven následujícím způsobem.

Princip testu:

Jako substrát proteázy HIV sloužil dosud mezi jinými heptapeptid: H–Ser–Phe–Asn–Phe–Pro–Gln–Ile–OH (P. L. Darke et al., Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297–303). Proteáza HIV štěpí substrát při tom mezi druhým Phe a Pro.

Překvapivě bylo nyní nalezeno, že substituce prolinu 5–oxaprolinem v této sekvenci vede k substrátu, který se proteázou HIV může podstatně rychleji štěpit a tím dovoluje rychlejší analýzu s menší potřebou enzymu.

Obecný předpis pro vytestování inhibitorů proteáz HIV:

a) Výroba roztoku substrátu:

V 1 ml pufru MGTE15 se rozpustí 2 mg H–Ser–Phe–Asn–Phe–Opr–Gln–Ile–OH (H–Opr–OH = 5–oxaprolin) (event. použití ultrazvuku) a potom se filtruje přes terilní filtr (0,45 μm)

b) Výroba roztoku inhibitoru:

Na ml roztoku se naváží 2,5 násobné množství žádané molarity inhibitoru a rozpustí se DMSO (10 % konečného objemu). Zředí se pufrem MGTE15 až na konečný objem a filtruje se přes sterilní filtr (0,45 μm).

c) Výroba roztoku proteázy:

5 μl roztoku proteázy HIV se podle potřeby zředí pufrem MGTE15.

d) Provedení testu:

Pipetuje se 10 μl roztoku substrátu do zkumavek (16x100) se šroubovacím uzávěrem. Ke slepému pokusu se pipetuje 10 μl pufru MGTE15, který obsahuje 10 % DMSO. Do ostatních zkumavek se dá po 10 μl roztoku inhibitoru. Inkubuje se 5 až 10 minut při 37 °C a potom se ke každému vzorku dá 5 μl roztoku proteázy. Po 2 hodinách reakce při 37 °C se z každého vzorku odpipetuje 10 nebo 20 μl (podle citlivosti přístroje HPLC), plní se do mikrovial a zředí 120 μl prostředku HPLC.

e) Podmínky pro analýzu HPLC:

Systém rozpouštědla 80 % 0,1 M kyseliny fosforečné pH 2,5

20 % (w/w) acetonitrilu

Sloupec: Merck ®LICHROSORB HP18 (5 μm) 250x4
Tok: 1 ml/min
Teplota sloupce: 42 °C
Detektorové parametry: 215 nm, 0,08 AUF, 18,2 °C
Doba analýzy: 11 minut
Doba retence substrátu: 8,1 minut
Doba retence N–terminálního tetrapeptidu: 3,9 minut

f) Potřebná rozpouštědla:

1) Pufr MGTE15:

20 mM kyseliny morfolinoethansulfonové (MES)
15 % (w/v) glycerinu
0,1 % (v/v) tritonu X 100
5 mM EDTA
0,5 M NaCl
1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu (FMSF)

2) Pufr MGTE25

Složení podobné jako u MGTE15–pufru s následující odchylkou:

25 % (w/v) glycerinu,
navíc 1 mM dithiothreitol (DTT)

Do Erlenmayerovy baňky se naváží MES, EDTA, NaCl, DTT a FMSF, rozpustí se v malém množství vody a pH se upraví na 6. Do měrné baňky se naváží odpovídající množství glycerinu a k tomu se pipetuje ®Triton X 100. Vodný roztok se převede do měrné baňky a doplní se vodou.

3) Rozpouštědlo HPLC

Z kyseliny orthofosforečné se připraví 0,1 M roztok (kyselina orthofosforečná FLUKA puriss. p.a.) a tento roztok se upraví na přesně pH 2,5. Určí se hmotnost roztoku a přiváží se odpovídající množství acetonitrilu (odtah!). Dobře se promíchá a asi 5 minut heliem 5,0 odplynuje.

g) Vyhodnocení

Za podmínek zde zvolených se heptapeptidy dělí od N–terminálních tetrapeptidů vznikajících při enzymatickém štěpení. Procentický obsah maxima tetrapeptidu ve vztahu k sumě tetrapeptid + heptapeptid odpovídá štěpicí skupině. Následující hodnoty IC_{50} udávají, při které koncentraci inhibitoru je štěpicí skupina půlena.

Příklad č.	IC_{50}	Příklad č.	IC_{50}
1	10 nM	18	1,2 nM
5	3,6 μM	19	0,7 nM
6	8,8 nM	21	220 nM
7	18 μM	25	18 μM
8	30 μM	28	3 μM
10	17 nM	30	30 nM
11	0,8 nM	33	20 μM
13	1,3 nM	39	1,3 nM
14	1,0 nM	40	13 nM
15	400 nM	43	1,0 nM
16	0,85 nM	45	1,5 μM
17	0,85 nM	48	80 μM
49	1,2 nM	104	24 nM
50	45 nM	105	19 nM
51	0,8 nM	106	85 nM
52	3,2 nM	107	8,5 nM
53	4,0 nM	108	280 nM
54	260 nM	109	5,0 nM
55	1,3 nM	110	1,0 nM
58	49 nM	113	40 nM
59	47 nM	115	2,2 nM
61	400 nM	116	1,7 nM
63	6,5 nM	117	19 nM
65	1,8 nM	118	1,2 nM
72	30 nM	119	10 μM
74	1,7 nM	120	2,0 nM
75	19 nM	121	22 nM
76	0,29 nM	123	32 nM

77	9,2 nM	124	11 nM
78	1,8 nM	125	0,75 nM
80	28 nM	127	46 nM
82	9 nM	131	40 μM
83	10 nM	132	20 μM
84	110 nM	142	140 nM
85	1,9 nM	143	2,2 nM
86	2,2 nM	145	95 nM
87	1,6 nM	146	100 nM
88	1 μM	148	36 nM
89	1,8 nM	149	360 nM
90	2,2 nM	150	95 nM
91	1,3 nM	151	4 nM
93	22 nM	152	1 nM
94	6,5 nM	154	1 nM
95	380 nM	155	10 nM
97	36 nM	156	30 nM
98	1 μM		
99	15 nM		
100	400 nM		
101	1,4 nM		
102	38 nM		

Cílový peptid se vybuduje s peptidickým syntézním modelem 430 A fy. Applied Biosystems za použití metody Fmoc na p–benzyloxybenzylalkoholické pryskyřici esterifikované Fmoc.Ile–OH fy. Novabiochem (asi 0,5 mmol/g pryskyřice). Použije se 1 g pryskyřice a syntéza se provede pomocí syntézního programu modifikovaného pro Fmoc–metodu.

Použijí se následující deriváty aminokyselin: Fmoc–Gln–OH, Fmoc–Opr–OH, Fmoc–Phe–OObt, Fmoc–Asn–OH a Fmoc–Ser(tBu)–OObt. K syntéze Fmoc–Opr–OH se syntetizuje H–Opr–OtBu metodou Vasella et al. (J. C. S. Chem. Comm. 1981, 97–98) a v dioxanu/vodě (1:1), v přítomnosti $NaHCO_3$ se nechá reagovat s Fmoc–OSu. Následným štěpením *terc*–butylesteru kyselinou trifluoroctovou se získá Fmoc–Opr–OH.

Do navážky syntézní směsi se naváží 1 mmol derivátu aminokyseliny s volnými karboxylovými skupinami spolu s 0,95 mmol HOObt. Předaktivace těchto aminokyselin se provede přímo v navážce rozpuštěním 4 ml DMF a přidáním 2 ml 0,55 molárního roztoku diizopropylkarbodiimidu v DMF. HOObt–estery ostatních aminokyselin se rozpustí v 6 ml NMP a potom rovněž jako aminokyseliny předaktivované in situ se kopulují s pryskyřicí odblokovanou v DMF 20 % piperidinu. Po ukončení syntézy se peptid za současného odstranění ochranných skupin postranního řetězce kyselinou trifluoroctovou za použití thioanisolu a ethandiolu jako příjemců kationtů odštěpí od pryskyřice. Zbytek získaný po odtažení kyseliny trifluoroctové se několikrát digeruje a odstředí.

Zbytek se na alkylovaném dextrangelu chromatografuje 10% kyselinou octovou. Frakce obsahující čistý peptid se spojí a vymrazením se suší.

Hmotové spektrum (FAB): 854 $(M+H)^+$

Analýza aminokyseliny Asp: 0,98; Ser: 0,80; Glu 1,00;
Ile: 1,05; Phe: 2,10; NH_3: 1,76.

Vynález se také týká použití sloučenin vzorce I jako léčiv a farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují. Výhodné je použití u savců, zejména u lidí.

Farmaceutické přípravky obsahují účinné množství účinné látky vzorce I s farmaceuticky použitelnou anorganickou nebo organickou nosnou látkou. Použití může být intranasální, intravenózní, subkutánní nebo perorální. Dávkování závisí na druhu teplokrevných, na tělesné hmotnosti, věku a na způsobu aplikace.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se připravují o sobě známými postupy rozpouštěním, mícháním, granulováním nebo dražováním.

Pro orální formy použití se aktivní sloučeniny smísí s obvyklými přídavnými látkami jako nosnými látkami, stabilizátory nebo inertními zřeďovacími prostředky a obvyklými metodami se upraví do vhodných podávacích forem, jako tablet, dražé, násuvných kapslí, vodných, alkoholických nebo olejových suspenzí nebo vodných, alkoholických nebo olejových roztoků. Jako inertní nosiče se mohou používat např. Gummi arabicum, magnezie, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukóza, stearylfumarát hořečnatý nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Přitom se příprava může provádět buď jako suchý granulát, nebo vlhký granulát. Jako olejové nosné látky nebo rozpouštědla, přicházejí v úvahu například rostlinné nebo zvířecí oleje, jako slunečnicový olej a rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny nebo jejich fyziologicky snášenlivé sole, popřípadě se substancemi pro to obvyklými jako solubilizátory, emulgátory nebo dalšími pomocnými látkami převedou do roztoku, suspenzí nebo emulzí. Jako rozpouštědla přicházejí například v úvahu voda, fyziologické roztoky kuchyňské soli nebo alkoholy, například ethanol, propandiol nebo glycerin, mimo to také roztoky cukrů, jako roztok glukózy nebo mannitu, nebo také směs různých jmenovaných rozpouštědel.

Rovněž je možné nasazení injekčních retardačních přípravků. Jako formy léčiv se mohou používat například olejové suspenze krystalů, mikrokapsle, tyčinky nebo implantáty, přičemž poslední mohou být z polymerů se snášenlivou tkání, zejména bioodbouratelných polymerů, jako např. na bázi kopolymerů kyseliny polymléčné a polyglykolové nebo lidského albuminu.

Seznam používaných zkratek:

Chg	cyklohexylglycyl
Boc	*terc*–butyloxykarbonyl
d	dublet
DC	chromatografie na tenké vrstvě
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DCM	dichlormethan
DMF	dimethylformamid
DMAP	4–dimethylaminopyridin
DMSO	dimethylsulfoxid
EDAC	1–(3–dimethylamino–propyl)–3–ethyl–karbodiimidhydrochlorid
EA	ethylacetát
FAB	Fast atom bombardment – ionizace rychlými atomy
HOBt	hydroxybenzotriazol
v.vak.	ve vakuu
m	multiplet
M	molekulový pík
NEM	N–ethylmorfolin

Npg	neopentylglycyl
HS	hmotové spektrum
APF	anhydrid kyseliny n–propylfosfonové
t.m.	teplota místnosti
s	singlet
t.t.	teplota tání
t	triplet
Tbg	*terc*–butylglycyl
TBTU	2–(1H–benzotriazol–1–yl)–1,1,3,3–tetramethyluronium tetrafluorborát
THF	tetrahydrofuran
Thia	2–thienylalanyl
Z	benzyloxykarbonyl

Ostatní, pro aminokyseliny používané zkratky odpovídají tří–písmenovému kódu v chemii peptidů (jak je např. popsán v Eur. J. Biochem. 138, (1984), 9–37). Pokud není vysloveně uvedeno jinak, jedná se vždy o aminokyselinu konfigurace L.

Dále uvedené příklady slouží k vysvětlení vynálezu, aniž by ho omezovaly.

Příklad 1

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3H,4R–diol

100 mg N,N′–Bis–(L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu se spolu se 111 mg N–terc. butoxykarbonyl–L–fenylalaninu, 0,57 m, NEM a 60 mg HOBt rozpustí v 1,5 ml DMF. Po přidání 85 mg EDAC při 0 °C se dále míchá 1 h při 0 °C, potom přes noc při t.m. Rozpouštědlo se v.vak. odstředí, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se nasyceným roztokem $KHCO_3$, 10% roztokem $KHSO_4$ a vodou. Organická fáze se suší bezvodým Na_2SO_4 a zahustí se. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanol–voda.

Výtěžek je 92 mg.

HS (FAB): 993 $(M+H)^+$, 975, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,72 (d, 6 Hz, 6H); 0,75 (d, 6 Hz, 6H); 1,29 (s, 18H); 1,86 (m, 2H); 2,60 – 2,96 (m, 8H); 3,30 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,68 (m, 2H); 7,03 (d, 9 Hz, 2H); 7,05 – 7,30 (m, 22H); 7,53 (d, 9Hz, 2H).

Příklad 2

N,N′–Bis–(L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

220 mg N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–3,4,0–izopropyliden–hexan–3R,4R–diolu v 10 ml asi 3 N roztoku HCl se při t.m. 1 h míchá v dioxan/methanolu 1/1. Ve vakuu se odstraní prchavé součásti roztoku a suší se ve vysokém vakuu. Substance se bez dalšího čištění použije v dalším stupni.

Výtěžek: 184 mg

HS (FAB): 499 $(M+H)^+$, 481, 463

Příklad 2a

N,N–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diol

136 mg 2S,5S–Diamino–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diolu se s 0,54 NEM a 260 mg N–terc. butoxykarbonyl–L–valinu rozpustí ve 2 ml suchého EA. Při –10 °C se přidá 0,97 ml 50% roztoku APF v EA. Míchá se 1 h při 0 °C, potom přes noc při t.m. Roztok se zředí EA, extrahuje se nasyceným roztokem $NaHCO_3$, 10% roztokem $KHSO_4$ a vodou. Organické fáze se suší bezvodým $MgSO_4$, zahustí se a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (dichlormethan/methanol 97/3). Výtěžek: 230 mg

HS (FAB): 739 $(M+H)^+$, 681, 639, 569, 539

Příklad 2b

2S,5S–Diamino–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diol

2,3 g 2S,5S–Diazido–1,6–difenyl–1,6–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diolu se rozpustí v 50 ml methanolu a 2 h se za normálního tlaku hydrogenuje asi 0,2 g palladia na uhlí (10%). Katalyzátor se odfiltruje, po zahuštění roztoku se zbytek na silikagelu chromatografuje (dichlormethan/-methanol 99/1).

Výtěžek: 1,33 g.

HS (FAB): 341 $(M+H)^+$,

NMR (270 MHz; DMSO <D_6>): 1,29 (m, 4H); 1,37 (s, 6H); 2,71 (dd, 12 Hz, 5 Hz, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 7,12 – 7,33 (m, 10H).

Příklad 2c

2S,5S–Diazido–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diol

8,5 g 2R,5R–Di–(4–nitrofenylsulfonyloxy)–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3S,4S–diolu se rozpustí v 300 ml DMF a s asi 9,2 g NaN_3 a 6,3 g 18–Krone–6 se 4 h zahřívá na 50 °C. Rozpouštědlo se ve vakuu převážně odstředí, zbytek se vyjme do etheru a extrahuje se vodným roztokem $NaHCO_3$. Po promytí vodou se suší a zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (toluen/n–heptan 2/5 až 2/3).

Jako výtěžek se získá 2,37 g.

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,48 (s, 6H); 2,92 – 3,12 (m, 4H); 3,74 (dd, 10 Hz, 5 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 7,21 – 7,39 (m, 10 H)

Příklad 2d

2R,5R–Di–(4–nitrofenylsulfonyloxy)–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3S,4R–diol

5,6 g 2R,5R–Dihydroxy–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diolu se spolu s 7,9 g DMAP rozpustí ve 300 ml chloroformu. Při t.m. se přidá 14,5 g p–nitrobenzensulfonylchloridu a míchá se 3 h při 50 °C. Přidá se methylenchlorid a extrahuje se roztok roztokem hydrouhličitanu, $KHSO_4$ a NaCl. Po sušení organické fáze se zahustí.

Výtěžek: 11,8 g

HS (FAB): 713 $(M+H)^+$, 697, 510

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,42 (s, 6H); 2,87 (dd, 15 Hz, 9 Hz, 2H); 3,11 (dd, 15 Hz, 3 Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 5,07 (dm, 9 Hz, 2H); 6,95 – 7,11 (m, 10H); 7,73 (d, 9 Hz, 4H); 8,18 (d, 9 Hz, 4H)

Příklad 2e

2R,5R–Dihydroxy–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diol

Pod argonem se 1,12 g 1,2R–5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R–4R–diolu (Y. Le Merrer, A. Dureault, C. Gravier, D. Languin a J. C. Depezay Tetrahedron Lett., 26 (1985), 319 – 322) při –78 °C dá k roztoku 36 mmol $(C_6H_5)_2CuLi$ v 60 ml suchého etheru. Chladicí lázeň se odstraní a za míchání se nechá zahřát na t.m. Ke směsi se přidá 250 ml EA a 3x se extrahuje směsí 25% amoniaku a chloridu amonného. EA–fáze se promyje roztokem NaCl, suší se a zahustí. Zbytek se čistí přes silikagel (dichlormethan/EA 97/3 až 90/10).

Jako výtěžek se získá 1,86 g.

HS (FAB): 343 $(M+H)^+$, 327, 285, 267

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,39 (s, 6H); 2,58 (dd, 13 Hz, 9 Hz, 2H), 3,43 (dd, 13 Hz, 3 Hz, 2H); 3,68 (m, 2H), 3,83 (m, 2H); 5,05 (d, 6H, 2H); 7,14 – 7,32 m, 10H).

Příklady 3 – 5

3) N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

4) N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

5) N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diol

V 500 ml suchého THF se rozpustí 17 g terc. butoxykarbonyl–L–fenylalaninalu a pod argonem se ochladí na 0 °C. Po asi 20 min se přidá 1 l 0,1 molárního roztoku SmI_2 v THF a míchá se 30 min při t.m. 0,1 N vodnou HCl se okyselí na pH 1 až 2. Zředí se EA, organická fáze se oddělí a tato se extrahuje 0,1 N HCl, 2x roztokem $Na_2S_2O_3$ a 2x vodou. Po sušení $MgSO_4$ se zahustí a chromatografuje přes silikagel (EA/petrolether 1/2).

Frakce která obsahuje 3R,4R–izomer se překrystaluje z ethanolu/vody.

Z frakce, která obsahuje 3S,4S– a 3R,4S–izomer, se může 3S,4S–izomer získat krystalizací z dichlormethan/izopropylether/heptanu. Matečný louh se k dosažení 3R,4S–izomerů chromatografuje na silikagelu RP18 (acetonitril/voda 4/6).

Výtěžek: 1,61 g3R,4R–izomeru
1,00 g3S,4S–izomeru
0,71 g3R,4S–izomeru

Hodnoty Rf: silikagel, EA/hexan 1/2

0,18	3R,4R–izomer
0,41	3S,4R–izomer
0,39	3R,4S–izomer

HS (FAB):	501 $(M+H)^+$, 401, 345, 327, 301	3R,4R–izomer
	501 $(M+H)^+$, 401, 345, 327, 301	3S,4S–izomer
	501 $(M+H)^+$, 401, 345, 327	3R,4S–izomer

1H–NMR (270 MHz, DMSO D_6):

	3R,4R–izomer	3S,4S–izomer	3R,4S–izomer
N–H	6,16; (d, 2H)	6,60 (d, 2H)	6,31 (d, 1H) 6,28 (d, 1H)
O–H	4,43 (m, 2H)	4,57 (d, 7 Hz, 2H)	4,62 (d, 4 Hz, 1H) 4,94 (d, 6 Hz, 1H)
H^3, H^4	4,12 (m, 2H)	3,71 (m, 2H)	3,91 – 4,12 (m, 2H)
H^2, H^5	3,24 (m, 2H)	3,42 (m, 2H)	3,27 – 3,46 (m, 2H)
CH_2	2,54 – 2,80 (m, 2H)	3,04 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 1H) 2,63 (dd, 14 Hz, 9 Hz, 1H)	2,62 – 2,83 (m, 2H)
$C(CH_3)_3$	1,30 (s, 18H)	1,30 (s, 18H)	1,32 (s, 9H) 1,24 (s, 9H)
Ar–H	7,08 – 7,27 (m, 10H)	7,11 – 7,29 (m, 10H)	7,08 – 7,32 (m, 10H)

Přiřazení absolutní stereochemie vyplývá při 3R,4S–izomerů z dvojitého signálního složení, rozlišení mezi 3R,4R– a 3S,4S–izomery srovnáním se syntetickým referenčním materiálem vycházeje z D–mannitu (v. příklad 3.1). Vyhodnocení spojovacích konstant po odštěpení terc. butoxykarbonylových skupin a převedení izomerů fosgenem ve dvojité 2–oxazolidinonové systémy poskytuje tím stálé výsledky.

Příklad 3.1

Přiřazení absolutní stereochemie izomerům z příkladů 3–5 N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4R–diol

140 mg 2S,5S–Diamino–1,6–difenyl–3,4–O–izopropyliden–hexan–3R,4R–diolu se rozpustí ve směsi z 5 ml 1 N HCl v methanolu a 5 ml 5 N HCl v dioxanu a 4 h se míchá při t.m. Prchavé součásti se odstraní ve vakuu. Zbytek se suší ve vysokém vakuu a získaný 2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid (HS(FAB): 301 $(M+H)^+$ volné báze) se použije přímo do další reakce.

V 5 ml suchého dichlormethanu se rozpustí 45 mg 2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu a spolu s 40 µl triethylaminu a 75 mg di–terc. butylesteru kyseliny pyrouhličité se 3 h míchá při t.m. Zředí se dichlormethanem a extrahuje se roztokem $KHSO_4$,

$NaHCO_3$ a NaCl. Po vysušení bezvodým Na_2SO_4 se zahustí a zbytek se čistí přes silikagel (acetonitril/DCM 1/8).

Výtěžek: 23 mg

HS (FAB) 501 $(M+H)^+$, 401, 345, 327, 301

Sloučenina je identická s polárstením izomerem z příkladů 3–5.

Příklad 6

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–3S,4S–diol

Na 38 mg N,N'–bis–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diolu se 30 min působí 5 N HCl v dioxanu. Prchavé součásti se odstraní ve vakuu, zbytek se suší. Takto získaný N,N'–bis–(L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid se se 40 mg terc. butyloxykarbonylfenylalaninu, 22 mg HOBt a 51 mg TBTU rozpustí v 1 ml suchého DMF. Přidá se 60 µl ethyldiizopropylaminu a míchá se 15 min při t.m. DMF se odstředí, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a vodou. Po sušení $MgSO_4$ se zkoncentruje, přičemž vykrystaluje substance. Sraženina se odfiltruje, promyje etherem a získá se 30 mg jako výtěžek.

HS (FAB): 1015 $(M+H)^+$, 993, $(M+H)^+$, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,79 (m, 12H); 1,28 (s, 18H); 1,85 (m, 2H); 2,68 – 2,82 (m, 4H); 2,85 – 3,03 (m, 4H), 3,37 (m, 2H); 4,00 – 4,13 (m, 4H); 4,21 (m, 2H); 4,66 (d, 7 Hz, 2H); 7,03 (d, 7 Hz, 2H); 7,05 – 7,34 (m, 20H); 7,62 (d, 7 Hz, 2H); 7,68 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 7

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z N,N'–bis–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diolu

HS (FAB): 1015 $(M+H)^+$, 993, $(M+H)^+$, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,68 – 0,85 (m, 12H); 1,28 (s, 9H); 1,30 (s, 9H); 1,75 – 2,03 (m, 2H); asi 2,5 – 3,30 (m, 8H); asi 3,3 – 3,51 (m, 2H); 4,05 – 4,30 (m, 5H); 4,43 (m, 1H); 4,74 (d, 4 Hz, 1H); 5,32 (d, 7 Hz, 1H); 6,93 – 7,35 (m, 22H); 7,61 (d, 8 Hz, 1H); 7,67 (d, 7 Hz, 1H); 7,85 (d, 8 Hz, 1H); 7,92 (d, 7 Hz, 1H)

Příklad 8

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Na 164 mg N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diolu se působí 1,5 g při t.m. 10 ml 5 N HCl v dioxanu. Prchavé součásti se odstraní ve vakuu, zbytek se suší. Takto získaný 2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid se spolu se

178 mg terc. butoxykarbonyl–L–valinu a 0,56 ml NEM rozpustí v 15 ml suchého DMF. Při –5 °C se přidá 0,53 ml 50% roztoku APF v EA, míchá se 1 h při 0 °C a míchá se přes noc při t.m. Rozpouštědlo se odstředí, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se vodou, roztokem $NaHCO_3$, $KHSO_4$ a vodou. Po sušení bezvodým Na_2SO_4 se zahustí ve vakuu. Při působení na zbytek diethyletherem produkt vykrystaluje. Překrystaluje se z ethanolu/vody.

Výtěžek 59 mg.

HS (FAB): 699 $(M+H)^+$, 599, 499

Příklad 9

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 8 z N,N′–bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diolu

HS (FAB): 699 $(M+H)^+$, 599, 499

Příklad 10

N,N′–Bis–(L–lysyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–tetrahydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 2 z příkladu 11

HS (FAB): 781 $(M+Li)^+$, 755 $(M+H)^+$, 737

Příklad 11

N,N′–Bis–(Nα–<terc. butoxykarbonyl>–L–lysyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

36 mg N,N′–Bis–(<Nω–benzyloxykarbonyl–Nα–terc. butoxykarbonyl>–L–lysyl–L–valyl)–2S,-5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diolu (syntéza analogicky příkladu 1 z Nω–benzyloxy-karbonyl–Nα–terc. butoxykarbonyl–L–lysinu a N,N′–bis–(L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–di-fenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu) se v methanolu hydrogenuje paladiem na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Hodnota pH se přitom roztokem HCl v methanolu udržuje na asi 3 až 4. Po odfiltrování katalyzátoru a zahuštění se získá 26 mg produktu.

HS (FAB): 961 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 (d, 5 Hz, 6H); 0,78 (d, 5 Hz, 6H); asi 1,13 – 1,60 (m, asi 12H); 1,38 (s, 18H); 1,88 (m, 2H); asi 2,50 – 2,68 (m 2H); 2,72 – 2,94 (m, 6H); 3,72 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,37 (m, 2H); 4,41 – 4,55 (m, 4H); 4,72 (m, 2H); 6,76 (m, 2H); 7,05 – 7,23 (m, 16H); 7,66 (d, 8 Hz, 2H); 8,15 (d, 9 Hz, 2H).

Příklad 12

N,N'–Bis–(Nα<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl>–L–lysyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 11

HS (FAB): 1051 (M+H), 951

Příklad 13

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

57 mg N,N'–Bis–(L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu, 95 mg kyseliny (2S–(1,1–dimethylethylsulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionové (J. Med. Chem. 31, 1839, (1988), 41 mg HOBt a 96 mg TBTU se rozpustí v 1 ml suchého DMF. Při t.m. se přidá 0,11 ml N–ethyldiizopropylaminu a 1 h se míchá. Rozpouštědlo se odstředí, zbytek se vyjme 30 ml EA a extrahuje se roztokem hydrouhličitanu, hydrosíranu a vodou. Po sušení Na_2SO_4 se zahustí a substance se čistí chromatografií na silikagelu (DCM/methanol 97/3).

Jako výtěžek se získá 31 mg.

HS (FAB): 1153 $(M+Na)^+$, 1131 $(M+H)^+$, 716

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,69 (d, 7 Hz, 6H); 0,76 (d, 7 Hz, 6H); 1,10 (s, 18H); 1,86 (m, 2H); 2,63 – 2,87 (m, 6H); 3,08 (m, 2H); asi 3,25 – 3,44 (m, asi 2H); 3,52 – 3,63 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 7,32 (d, 8 Hz, 2H); 7,38 – 7,48 (m, 4H); 7,47 – 7,62 (m, 4H); 7,81 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 8,12 – 8,25 (m, 4H)

Příklad 14

N,N'–Bis–(L–seryl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB, LiI): 973 $(M+Li)^+$, 967 (M+H)

Příklad 15

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–(O–terc. butyl–seryl)–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

52 mg N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu se spolu s 18 mg HOBt, 15,3 μl NEM a 35 mg O–terc. butyl–N–terc. butoxykarbonyl–L–serinu rozpustí v 1 ml suchého DMF a při 0 °C se přidá 25,3 mg EDAC. Míchá se 1 h při 0 °C, přes noc při t.m. Rozpouštědlo se odstředí, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se roztokem hydrosíranu, hydrouhličitanu a vodou. Organické fáze se suší bezvodým síranem sodným a zahustí se. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu. Jako výtěžek se získá 28 mg.

HS (FAB): 1301 $(M+Na)^+$, 1279 $(M+H)^+$, 1261, 1179, 1079

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,78 (d, 7 Hz, 6H); 0,81 (d, 7 Hz, 6H); 1,06 (s, 18H); 1,38 (s, 18H); 1,82 (m, 2H), 2,61 – 2,98 (m, 8H); asi 3,15 – 3,45 (m, asi 6H); 3,92 (m, 2H); 4,11 (dd, 8 Hz, 6 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,63 (m, 4H), 6,58 (d, 8 Hz, 2H), 7,04 – 7,25 (m, 20H); 7,46 (d, 9 Hz, 2H), 7,77 (d, 8 Hz, 2H); 7,83 (d, 8 Hz, 2H).

Příklad 16

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Na 100 mg N,N'–bis–(terc. butyloxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diolu (příklad 1) se působí směsí z 2 ml 5 N HCl v dioxanu a 1 ml HCl v methanolu 30 minut při t.m. Prchavé součásti se odstraní ve vakuu, zbytek se promyje etherem a substance se suší ve vysokém vakuu.

Výtěžek: 59 mg

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$, 775

Příklad 17

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$, 775

Příklad 18

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$, 775

Příklad 19

N,N'–Bis–(L–seryl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 14

HS (FAB): 967 $(M+H)^+$

Příklad 20

N,N'–Bis–(L–seryl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 14

HS (FAB): 967 $(M+H)^+$

Příklad 21

Bis–(N–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S–amino–3–fenylpropyl)–amin–tri–hydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z příkladu 22

HS (FAB): 776 $(M+H)^+$

Příklad 22

Bis–(N–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S–amino–3–fenylpropyl)–amin

Syntéza analogicky příkladu 6 z příkladu 23

HS (FAB): 982 $(M+Li)^+$, 976 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,81 (m, 12H); 1,29 (s, 18H); 1,89 (m, 2H); asi 2,45 – 2,98 (m, asi 12H); 3,97 (m, 2H); 4,05 – 4,25 (m, 4H); 7,03 (d, 9 Hz, 2H); 7,10 – 7,31 (m, 20H); 7,65 (d, 8 Hz, 2H); 7,84 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 23

Bis–(N–(L–valyl)–2S–amino–3–fenylpropyl)–amin–tri–hydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z příkladu 24

HS (FAB): 482 $(M+H)^+$

Příklad 24

Bis–(N–(terc. butoxykarbonyl–L–valyl)–2S–amino–3–fenylpropyl)–amin

Syntéza analogicky příkladu 16 z příkladu 25

HS (FAB): 682 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,73 (d, 6 Hz, 6H); 0,77 (d, 6 Hz, 6H); 1,38 (s, 18H); 1,65 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 2,42–asi 2,53 (m, asi 4H); 2,64 (dd, 14 Hz, 8 Hz, 2H); 2,84 (dd, 14 Hz, 6 Hz, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,93 (m, 2H); 6,50 (d, 9 Hz, 2H); 7,12 – 7,28 (m, 10H); 7,62 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 25

Bis–(N–terc. butoxykarbonyl–2S–amino–3–fenylpropyl)–aminhydrochlorid

9,6 terc. Butoxykarbonyl–L–fenylalaninalu spolu s 30,5 NH_4OAc a 1,7 g $NaBH_3CN$ se rozpustí v 300 ml methanolu a míchá se 6 h při t.m. Koncentrovanou HCl se okyselí na pH<2. Při tom vypadává produkt. Digeruje se diethyletherem a vodou, suší ve vysokém vakuu a obdrží se výtěžek 3,1 g.

HS (FAB): 484 $(M+H)^+$, 428, 372,

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,33 (s, 18H), 2,55 – 2,90 (m, 8H), 3,82 (m, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 – 7,325 (m, 10H).

Příklad 26

N,N′–Bis–(5S–amino–4S–hydroxy–7–methyl–oktanoyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 643 $(M+H)^+$, 625

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,92 (m, 12H), 1,43 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,72 (dd, 14 Hz, 11 Hz, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,12 (dm, 2H), 3,44 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), asi 4,85 (m, asi 4H), 7,13 – 7,38 (m, 20H), 7,82 (m, 6H), 8,13 (d, 9 Hz, 2H).

Příklad 26a

N,N′–Bis–(N–terc. butoxykarbonyl–5S–amino–7–methyl–4S–terc. butyl–dimethyl–silyl)oxy–oktanoyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Na 88,5 mg N,N′–bis–(terc. butyloxykarbonyl–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diolu se 30 min při t.m. působí 2 ml 5 N HCl v dioxanu. Prchavé součásti se odstraní ve vakuu a zbytek se suší ve vysokém vakuu. Získaný 2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,5S–diol–dihydrochlorid se s 211 mg kyseliny N–terc. butyloxykarbonyl–5S–amino–7–methyl–4S–(terc. butyl-dimethyl–silyl)–oxy–oktanové (syntéza z (5S)–5–[(1S)–1–(N–Boc–amino)–3–methylbutyl]–dihydrofuran–2(3H)–onu (A. H. Fray et al. J. Org. Chem. 51 (1986), 4828–4833) analogicky výrobě kyseliny 5–(t–Boc–amino)–4–[terc. butyldimethylsilyl)oxy]–6–(fenylmethyl)–hexanové (B. E. Evans et al., J. Org. Chem. 50, (1985), 4615–4625)), 72 mg HOBt a 28,5 µl NEM rozpustí v 5 ml suchého DMF. Při 0 °C se přidá 101 mg EDAC. Roztok se 1 h míchá při 0 °C, potom přes noc při t.m. Rozpouštědlo se odstředí, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a NaCl. Po sušení se organická fáze zkoncentruje a zbytek se čistí chromatograficky na silikagelu (DCM/acetonitril 5/1).

Výtěžek: 129 mg

HS (FAB): 1093 $(M+H)^+$, 1071 $(M+H)^+$, 971, 871,

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,02 (s, 6H), 0,08 (s, 6H), 0,77 – 0,93 (m, 30H), asi 1,1 – 1,4 (m, asi 6H), 1,45 – 1,63 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,02 – 2,16 (m, 2H), 2,67 (dd, 11 Hz, 14 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,42 – 3,56 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,81 (d, 6 Hz, 2H), 6,44 (d, 8 Hz, 2H), 7,08 – 7,30 (m, 10H), 7,79 (d, 9 Hz, 1H).

Příklad 27

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–3S,6S–diamino–1,8–di–(4–pyridyl)–oktan–4R,5R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z 3S,6S–diamino–1,8–di–(4–pyridyl)–oktan–4R,5R–diol–tetrahydrochloridu

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,85 (d, 6 Hz, 12H), 1,20 (s, 18H), 1,66 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), asi 2,48 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), asi 3,31 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 7,01 (d, 8 Hz, 2H), 7,10 – 7,30 (m, 14H), 7,62 (d, 8 Hz, 2H), 7,74 (d, 8 Hz, 2H), 8,43 (d, 4,8 Hz, 4H).

HS (FAB): 1023 $(M+H)^+$, 923, 823

Příklad 27a

3S,6S–Diamino–1,8–di–(4–pyridyl)–oktan–4R,5R–diol–tetrahydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 2, 2b, 2c a 2e vycházeje z 1,2R,5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diolu a 4–pikolyllithia

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,87 – 2,20 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,84 (d, 6 Hz, 2H), asi 3,3 – 4,6 (br, asi 4H), 8,07 (d, 7 Hz, 4H), 8,18 (m, 6H), 8,88 (d, 7 Hz, 4H)

HS (FAB): 331 $(M+H)^+$

Příklad 28

N,N'–Bis–(2S–<2S–amino–3–fenyl–propyl>–amino–3–methyl–butanoyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–tetrahydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 765 $(M+H)^+$

Příklad 29

N,N'–Bis–(2S–<2S–terc. butoxykarbonylamino–3–fenyl–propyl>–amino–3–methyl–butanoyl)–2S,5S–diamino–,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Z 50 mg N,N'–bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,5S–diolu se analogicky příkladu 8 odstraní ochranné skupiny. Rezultující 2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3S,5S–diol–dihydrochlorid se s 70 mg kyseliny 2S–(2S–terc. butoxykarbonylamino–3–fenyl–propyl)–amino–3–methyl–butanové (syntéza redukční kopulací terc. butoxykarbonyl–L–fenylalaninalu a L–valinmethylester–hydrochloridu s $NaBH_3CN$ <R. F. Borch et al., J. Am. Chem. Soc., 93 (1971), 2897–2904> následovaná obvyklým methylesterovým štěpením), 41 mg HOBt a 12,6 µg NEM rozpustí v 5 ml suchého DMF. Při 0 °C se přidá 57 mg EDAC. Míchá se 1 h při 0 °C, přes noc při t.m. DMF se odstraní ve vakuu, zbytek se vyjme do DCM a promyje se roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a NaCl. Po sušení a zahuštění se zbytek rozetře s diethyletherem.

Výtěžek: 33 mg

HS (FAB): 965 $(M+H)^+$, 865, 765

NMR (270 MHz; DMSO<D_6>): 0,74 (d, 7 Hz, 6H), 0,78 (d, 6 Hz, 6H), 1,33 (s, 18H), 1,63 (m, 2H), 1,94 – 2,16 (m, 4H), asi 2,5 (m, asi 4H), 2,64 (m, 2H), 2,81 (dd, 14 Hz, 5 Hz, 2H), 3,13 (dm, 14 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 6,58 (d, 9 Hz, 2H), 7,05 – 7,30 (m, 20H), 7,85 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 30

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$

Příklad 31

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenylhexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$

Příklad 32

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$

Příklad 33

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 993 $(M+H)^+$, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,48 (d, 7 Hz, 6H), 0,54 (d, 6 Hz, 6H), 1,25 (s, 18H), 1,70 (m, 2H), 2,60 (t, 13 Hz, 2H), 2,74 (dd, 14 Hz, 11 Hz, 2H), 2,96 (dd, 13 Hz, 4 Hz, 2H), 3,13 (dm, 14 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,02 – 4,25 (m, 6H), 4,88 (d, 4 Hz, 2H), 7,02 (d, 9 Hz, 2H), 7,07 – 7,33 (m, 20H), 7,60 (d, 9 Hz, 2H), 8,24 (d, 9 Hz, 2H).

Příklad 34

N,N′–Bis (terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 993 $(M+H)^+$, 893, 793

Příklad 35

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diol

Syntéza analogicky příklad 6

HS (FAB): 993 $(M+H)^+$, 893, 793

Příklad 36 – 38

36) N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

37) N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

38) N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4S–diol

Syntéza analogicky příkladům 3–5 z terc. butoxykarbonyl–D–fenylalaninolu. Údaje HS a NMR odpovídají údajům jejich enantiomerům z příkladu 3–5.

Příklad 39

N,N′–Bis–(L–(1–naftyl)alanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB, LiI): 899 $(M+Li)^+$, 893 $(M+H)^+$, 875

Příklad 40

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–(1–naftyl)alanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1093 $(M+H)^+$, 993

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,76 (m, 12H), 1,23 (s, 18H), 1,89 (m, 2H), 2,60 – 2,87 (m, 4H), 3,12 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), asi 3,33 (m, 2H), 3,52 (dm, 4 Hz, 2H), 4,16 – 4,35 (m, 4H), 4,44

(m, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,00 – 7,27 (m, 12H), 7,37 – 7,44 (m, 4H), 7,46 – 7,68 (m, 8H), 7,79 (m, 2H), 7,92 (d, 8 Hz, 2H), 8,13 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 41

N,N'–Bis–[(2–(2–hydroxyethyl–sulfonylmethyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl]–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1007 $(M+H)^+$

Příklad 42

N,N'–Bis–[L–fenylalanyl–L–valyl]–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 805 $(M+H)^+$, 787

Příklad 43

N,N'–Bis–[L–fenylalanyl–L–valyl]–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 805 $(M+H)^+$, 787

Příklad 44

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1005 $(M+H)^+$, 987, 905, 805

Příklad 45

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky 6

HS (FAB): 1005 $(M+H)^+$, 987, 905, 805

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,86 (m, 12H), 0,99 – 1,67 (m, asi 24H), 1,28 (s, 18H), 1,74 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,75 (dd, 14 Hz, 11 Hz, 2H), 2,96 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H),

3,89 (m, 2H), 4,13 – 4,25 (m, 2H), 4,42 (d, 5 Hz, 2H), 7,02 (d, 8 Hz, 2H), 7,13 – 7,32 (m, 10H), 7,69 – 7,81 (m, 4H)

Příklad 46

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3S,4S–diol

200 mg N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diolu se rozpustí v 25 mg ledové kyseliny octové a se 100 mg oxidu platičitého jako katalyzátoru se 18 h hydrogenuje při 60 °C a 120.10^5 Pa. Po odfiltrování katalyzátoru se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se překrystaluje z ethanolu/vody.

Výtěžek: 150 mg.

HS (FAB): 535 $(M+Na)^+$, 513 $(M+H)^+$, 413

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 1,03 – 1,32 (m, 10H), 1,38 (s, 18H), 1,44 (m, 2H), 1,50 – 1,73 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,28 (d, 6 Hz, 2H), 6,48 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 47

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 46

HS (FAB): 513 $(M+H)^+$, 413

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,65 – 0,96 (m, 4H), 1,03 – 1,28 (m, 10H), 1,30 – 1,45 (m, 20H), 1,54 – 1,70 (m, 8H), 1,82 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 5,88 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 48

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 46

HS (FAB): 513 $(M+H)^+$, 413

Příklad 49

N,N′–Bis–(4Z–aminocyklohexankarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–3S,5S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 popř. 6

HS (FAB): 1043 $(M+H)^+$, 1025

Příklad 50

N,N'–Bis–(4Z–N–terc. butoxykarbonylamino)–cyklohexankarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–3S,5S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1243 $(M+H)^+$, 1143, 1043

Příklad 51

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1131 $(M+H)^+$, 716

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,77 (d, 7 Hz, 6H), 0,80 (d, 7 Hz, 6H), 1,12 (s, 18H), 1,87 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,92 – 3,03 (m, 2H), 3,10 – 3,22 (m, 2H), asi 3,27 – 3,49 (m, 6H), 3,54 – 3,67 (m, 2H), 4,02 – 4,15 (m, 4H), 4,66 (d, 6 Hz, 2H), 7,01 – 7,09 (m, 2H), 7,10 – 7,25 (m, 8H), 7,28 – 7,43 (m, 4H), 7,48 – 7,68 (m, 6H), 7,79 (d, 8 Hz, 2H), 7,88 – 7,95 (m, 2H), 8,15 – 8,25 (m, 4H).

Příklad 52

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–fenylpropionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1053 $(M+Na)^+$, 1031 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,72 (d, 7 Hz, 6H), 0,78 (d, 7 Hz, 6H), 1,14 (s, 18H), 1,85 (m, 2H), 2,62 – 2,94 (m, 8H), ca. 3,20 – 3,35 (m, ca. 4H), 3,53 (dd, 10 Hz, 14 Hz, 2 H), 4,02 – 4,13 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 7,01 – 7,10 (m, 2H), 7,12 – 7,39 (m, 22H), 8,05 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 53

N,N'–Bis–<(3–(1,1–dimethylethyl–sulfonyl)–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 873 $(M+Na)^+$, 851 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,69 (d, 6 Hz, 6H), 0,73 (d, 6 Hz, 6H), 1,33 (s, 18H), 1,84 (m, 2H), 2,54 – 2,59 (m, 6H), 2,67 (m, 2H), ca. 3,15 – 3,30 (m, 6H), 4,05 (dd, 7 Hz, 9 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 7,06 – 7,21 (m, 10H), 7,30 (d, 9 Hz, 2H), 7,94 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 54

N,N'–Bis–<(2H–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(2–thienyl)–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1065 $(M+Na)^+$, 1049 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,51 (d, 7 Hz, 6H), 0,56 (d, 7 Hz, 6H), 1,28 (s, 18H), 1,85 (m, 2H), 2,95 – 3,19 (m, 8H), 3,30 – 3,60 (m, 8H), 3,95 (dd, 8 Hz, 5,2 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,62 (d, 7 Hz, 2H), 6,93 (d, 3,2 Hz, 4H), 7,08 – 7,25 (m, 10H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,14 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 55

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–L–valyl>–4S,7S–diamino–2,9–dimethyldekan–5,6–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z příkladu 56

HS (FAB): 725 $(M+H)^+$

Příklad 56

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl>–4S,7S–diamino–2,9–dimethyl–dekan–5,6–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 6 popř. příkladům 3–5

HS (FAB): 925 $(M+H)^+$, 826, 725

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 – 0,95 (m, 24H), 1,29 (s, 18H), 1,35 – 1,45 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,74 (dd, 10 Hz, 13 Hz, 2H), 2,95 (dd, 4 Hz, 13 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,13 – 4,28 (m, 4H), 4,45 (d, 5 Hz, 2H), 7,02 (8d, 8 Hz, 2H), 7,13 – 7,33 (m, 10H), 7,76 (d, 8 Hz, 2H), 7,80 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 57

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–fenylpropionyl)–L–valyl>–4S,7S–diamino–2,9–dimethyl–dekan–3,4–diol

Syntéza analogicky příkladu 13 popř. příkladům 3–5

HS (FAB): 985 $(M+Na)^+$, 963 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,78 (d, 7 Hz, 6H), 0,80 – 0,93 (m, 18H), 1,15 (s, 18H), 1,20 – 1,68 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 2,58 (dd, 10 Hz, 14 Hz, 2H), 2,73 (dd, 14 Hz, 3 Hz, 2H), 2,98 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), ca. 3,33 (m, 2H), 3,47 – 3,61 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,44 (d, 5 Hz, 2H), 7,15 – 7,33 (m, 10H), 7,69 (d, 9 Hz, 2H), 8,22 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 58

N,N'–Bis–<(2–pyridyl)–acetyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Ve 2 ml DMF se rozpustí 74 mg 2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu a 68 mg hydrochloridu kyseliny 2–pyridyloctové a přidá se 53 mg HOBt, 125 mg TBTU a 0,221 ml diizopropylethylaminu. Míchá se 2 h při t.m. a zpracuje se jako obvyklé. Po chromatografii na silikagelu (DCM/MeOH 95/5 až 90/10) se získá 68 mg produktu.

HS (FAB): 759 $(M+Na)^+$, 737 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,70 (2d, 12H), 1,88 (m, 2H), 2,62 (dd, 14 Hz, 5 Hz, 2H), 2,77 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,13 (dd, 6 Hz, 9 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 7,05 – 7,23 (m, 10H), 7,28 – 7,40 (m, 4H), 7,48 (d, 9 Hz, 2H), 7,82 (dt, 8 Hz, 2 Hz, 2H), 7,97 (d, 9 Hz, 2H), 8,54 (m, 2H)

Příklad 59

N,N'–Bis–<(4–pyridyl–thio)–acetyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Ve 2 ml DMF se rozpustí 74 mg 2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu a 66 mg kyseliny 4–pyridylmerkaptooctové a přidá se 53 mg HOBt, 125 mg TBTU a 0,177 ml diizopropylaminu. Míchá se 2 h při t.m., rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se 30 minut míchá ve směsi EA a roztok $NaHCO_3$. Nerozpustná část se odfiltruje a promyje se EA a vodou. Surový produkt se rozpustí v horkém DMF, roztok se filtruje a rozmíchá v EA. Sraženina se odsaje a suší.

Výtěžek: 76 mg

HS (FAB): 801 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,68 (2d, 12H), 1,84 (m, 2H), 2,62 (dd, 14 Hz, 5 Hz, 2H), 2,78 (dd, 14 Hz, 9 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,73 (d, 15 Hz, 2H), 3,90 (d, 15 Hz, 2H), 4,17 (dd, 6 Hz, 9 Hz, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 7,05 – 7,20 (m, 10H), 7,30 (m, 4H), 7,58 (d, 9 Hz, 2H), 8,03 (d, 9 Hz, 2H), 8,34 (m, 4H)

Příklad 60

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–D–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$

Příklad 61

N,N'–Bis–<D–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenylhexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 793 $(M+H)^+$

Příklad 62

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–D–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 993 $(M+H)^+$, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,42 (d, 7 Hz, 6H), 0,47 (d, 7 Hz, 6H), 1,26 (s, 18H), 2,58 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,98 (dd, 13 Hz, 5 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,00 – 4,32 (m, 6H), 4,85 (d, 5 Hz, 2H), 6,86 (d, 9 Hz, 2H), 7,07 – 7,30 (m, 20H), 7,74 (d, 9 Hz, 2H), 8,19 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 63

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–D–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1015 $(M+Na)^+$, 993 $(M+H)^+$, 893, 793

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,72 (d, 7 Hz, 12 Hz), 1,30 (s, 18H), 1,84 (s, 2H), 2,65 – 2,82 (m, 4H), 2,88 – 3,02 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 4,00 – 4,13 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 4,63 (d, 7 Hz, 2H), 6,96 (d, 8 Hz, 2H), 7,05 – 7,35 (m, 20H), 7,59 (d, 8 Hz, 2H), 7,82 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 64

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 709 $(M+H)^+$

Příklad 65

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–L–izoleucyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 HS (FAB): 821 $(M+H)^+$

Příklad 66

N,N'–Bis–<L–leucyl–glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 20

HS (FAB): 641 $(M+H)^+$

Příklad 67

N,N'–bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 931 $(M+Na)^+$, 909 $(M+H)^+$, 809, 709

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,38 (s, 18H), 2,58 – 2,78 (m, 4H), 2,92 – 3,09 (m, 4H), 3,43 – 3,62 (m, 4H), 3,78 (dd, 16 Hz, 5 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,19(m, 2H), 4,83 (d, 5 Hz, 2H), 6,92 (d, 9 Hz, 2H), 7,10 – 7,29 (m, 10H), 7,90 (d, 9 Hz, 2H), 8,01 (m, 2H)

Příklad 68

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–izoleucyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1021 $(M+H)^+$, 921, 821

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,70 – 0,85 (m, 12H), 1,03 (m, 2H), 1,29 (s, 18H), 1,37 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,68 – 2,80 (m, 4H), 2,84 – 3,04 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 4,00 – 4,13 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 4,64 (d, 7 Hz, 2H), 7,02 (d, 9 Hz, 2H), 7,05 – 7,33 (m, 20H), 7,62 – 7,73 (m, 4H)

Příklad 69

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–leucyl–glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 863 $(M+Na)^+$, 841 $(M+H)^+$, 741, 641

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,83 (d, 6 Hz, 6H), 0,87 (d, 6 Hz, 6H), 1,38 (s, 18H), ca. 1,42 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 2,62 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 3,03 (dm, 14 Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,52 (dd, 16 Hz, 5 Hz, 2H), 3,72 (dd, 16 Hz, 5 Hz, 2H), 3,90 – 4,08 (m, 4H), 4,79 (d, 5 Hz, 2H), 6,93 (d, 9 Hz, 2H), 7,10 – 7,28 (m, 10H), 7,78 – 7,90 (m, 4H)

Příklad 70

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–L–seryl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB) $(M+H)^+$

Příklad 71

N,N'–Bis–<5S–amino–4S–hydroxy–7–methyl–2R–propyl–oktanoyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Ve 3 ml DMF se rozpustí 56 mg 2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochloridu a 134 mg kyseliny N–terc. butoxykarbonyl–5S–amino–7–methyl–2R–propyl–4S (terc. butyldimethylsilyl–oxy)–oktanové a přidá se 43 mg HOBt, 101 mg TBTU a 155 mg diizopropylethylaminu. Míchá se 4 h při t.m. ve vakuu se odstraní rozpouštědlo a zbytek se rozdělí mezi DCM a vodu. Organická fáze se extrahuje roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a vodou. Po sušení bezvodým síranem sodným se zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu (cyklohexan/EA 3/1). Jako výtěžek se získá 157 mg N,N'–bis–<N–terc. butoxykarbonyl–5S–amino–7–methyl–2R–propyl–4S–(terc. butyl–dimethylsilyl–oxy)–oktanoyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochloridu. Působením HCl v dioxanu analogicky příkladu 16 vzniká produkt.

Kopulační komponenta kyselina N–terc. butoxykarbonyl–5S–amino–7–methyl–2R–propyl–4S–(terc. butyl–dimethylsilyl–oxy)–oktanová se vyrobí analogicky popisu v příkladu 27.

Výchozí látka (5S)–5–<(1S)–1–(N–Boc–amino)–3–methyl–butyl>dihydrofuran–2(3H)–on byla proto navíc alkylována allylbromidem a potom hydrogenována (analogicky výrobě sloučeniny 11 u Fraye et al.)

HS (FAB): 727 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,80 – 0,88 (m, 18H), 1,08 – 1,74 (m, 18H), ca. 2,55 (m, 2H), 2,72 – 2,88 (m, 4H), 3,02 – 3,18 (m, 4H), 3,48 (d, 7 Hz, 2H), 3,99 (m, 2H), 7,10 – 7,19 (m, 2H), 7,20 – 7,32 (m, 10H), 7,74 (m, 6H), 8,16 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 72

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–L–cyklohexylglycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 873 $(M+H)^+$

Příklad 73

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–cyklohexyl–glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1073 $(M+H)^+$, 973, 873

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,82 – 1,66 (m, ca. 33H), 1,29 (s, 18H), 2,56 – 2,97 (m, 8H), ca. 3,30 (m, 2H), 4,08 – 4,22 (m, 4H), 4,50 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 7,02 (d, 9 Hz, 2H), 7,04 – 7,32 (m, 20H), 7,47 (d, 9 Hz, 2H), 7,56 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 74

N,N'–Bis–<L–methionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 761 $(M+H)^+$

Příklad 75

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–methionyl–L–valyl>–3S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 961 $(M+H)^+$, 861, 761

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 (d, 6 Hz, 12H), 1,38 (s, 18H), 1,70 – 1,90 (m, 6H), 2,02 (s, 6H), ca. 2,37 – 2,5 (m, 4H), ca. 3,32 (m, 2H), 3,94 – 4,10 (m, 6H), 4,63 (d, 7 Hz, 2H), 7,04 – 7,20 (m, 12H), 7,49 – 7,59 (m, 4H)

Příklad 76

N,N'–Bis–<(O–methyl–tyrosyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 853 $(M+H)^+$

Příklad 77

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–(O–methyl–tyrosyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 1053 $(M+H)^+$, 953, 853

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,73 – 0,83 (m, 12H), 1,29 (s, 12H), 1,84 (m, 2H), 2,60 – 3,02 (m, 8H), 3,36 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,99 – 4,18 (m, 6H), 4,64 (d, 6H, 2H), 6,82 (d, 9 Hz, 4H), 6,98 (d, 9 Hz, 2H), 7,05 – 7,22 (m, 14H), 7,59 (d, 9 Hz, 2H), 7,65 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 78

N,N'–Bis–<L–tyrosyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 825 $(M+H)^+$

Příklad 79

N,N'–Bis–<(N–terc. butoxylkarbonyl–O–terc. butyl–L–tyrosyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1137 $(M+H)^+$, 1037, 937

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,72 – 0,85 (m, 12H), 1,25 (s, 18H), 1,28 (s, 18H), 1,85 (m, 2H), 2,62 – 2,82 (m, 4H), 2,84 – 3,01 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,98 – 4,12 (m, 4H), 4,19 (m, 2H), 4,64 (d, 7 Hz, 2H), 6,85 (d, 8 Hz, 4H), 7,02 (d, 9 Hz, 2H), 7,05 – 7,21 (m, 18H), 7,60 (d, 8 Hz, 2H), 7,66 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 80

N,N'–Bis–<N^6–benzyloxykarbonyl–N^2–terc. butoxykarbonyl–L–lysyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB/LiI): 1229 $(M+H)^+$

Příklad 81

N,N'–Bis–<N^6–benzyloxykarbonyl–N^2–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl)–L–lysyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1319 $(M+H)^+$, 1219, 1185

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,08 – 1,47 (m, 30H), 2,60 – 2,82 (m, 6H), 2,87 – 3,00 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 4,08 – 4,23 (m, 4H), 4,36 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,99 (s, 4H), 6,94 (d, 9 Hz, 2H), 7,04 – 7,40 (m, 32H), 7,46 (d, 8 Hz, 2H), 7,69 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 82

N,N'–Bis–<L–glutamyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB/LiI): 763 $(M+Li)^+$, 757 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,81 (d, 6 Hz, 6H), 0,85 (d, 6 Hz, 6H), 0,78 – 1,98 (m, 6H), 2,20 – 2,38 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), ca. 3,35 (m, ca. 2H), 3,89 (m, 2H), 4,01 – 4,14 (m, 4H), 4,68 (d, 6 Hz, 2H), 7,06 – 7,21 (m, 10H), 7,68 (d, 8 Hz, 2H), 8,22 (m, 6H), 8,46 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 83

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–glutamyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza z příkladu 84 katalytickou hydrogenací na Pd/uhlí v ledové kyselině octové/vodě 9/1.

HS (FAB): 979 $(M+Na)^+$, 958 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,70 – 0,82 (m, 12H), 1,38 (s, 18H), 1,62 – 1,93 (m, 6H), 2,17 – 2,29 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,95 (dm, 13 Hz, 2H), ca. 3,35 (m, 2H), 3,90 – 4,09 (m, 6H), 4,12 (m, 2H), 7,00 – 7,20 (m, 12H), 7,48 – 7,62 (m, 4H)

Příklad 84

N,N'–Bis–<(N–terc. butoxykarbonyl–O–benzyl–L–glutamyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1159 $(M+Na)^+$, 1137 $(M+H)^+$, 1037

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 (d, 6 Hz, 12H), 1,37 (s, 18H), 1,70 – 1,98 (m, 6H), 2,33 – 2,45 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), ca. 3,3 (m, 2H), 3,94 – 4,08 (m, 6H), 4,60 (s, 7 Hz, 2H), 5,08 (s, 4H), 7,03 – 7,17 (m, 12H), 7,30 – 7,48 (m, 10H), 7,50 (d, 8 Hz, 2H), 7,58 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 85

N,N'–Bis–<glycyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 635 $(M+Na)^+$, 613 $(M+H)^+$

Příklad 86

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–glycyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 835 $(M+Na)^+$, 813 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,70 (d, 7 Hz, 12H), 1,38 (s, 18H), 1,84 (m, 2H), 2,62 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 2,87 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,52 (d, 6 Hz, 4H), 4,13 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,08 – 7,21 (m, 10H), 7,38 (d, 9 Hz, 2H), 7,50 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 87

N,N'–Bis–<L–leucyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 747 $(M+Na)^+$, 725 $(M+H)^-$

Příklad 88

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–leucyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 947 $(M+Na)^+$, 925 $(M+H)^-$, 825, 725

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,72 – 0,80 (m, 12H), 0,85 (d, 7 Hz, 6H), 0,89 (d, 7 Hz, 6H), 1,28 – 1,54 (m, 22H), 1,60 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,76 (dd, 13 Hz, 9 Hz, 2H), 2,93 (dd, 13 Hz, 4 Hz, 2H), ca. 3,33 (m, 2H), 3,92 – 4,09 (m, 6H), 4,60 (d, 7 Hz, 2H), 7,04 (d, 8 Hz, 2H), 7,05 – 7,20 (m, 10H), 7,48 (d, 9 Hz, 4H)

Příklad 89

N,N'–Bis–<L–(S–dioxo)methionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 847 $(M+Na)^+$, 825 $(M+H)^-$

Příklad 90

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–(S–dioxo)methionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1074 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,65 – 0,78 (m, 12H), 1,39 (s, 18H), 1,74 – 2,07 (m, 6H), 2,63 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,98 – 4,17 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 7,07 – 7,23 (m, 12H), 7,49 (d, 9 Hz, 2H), 7,53 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 91

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–fenylpropionyl)–L–terc. butylglycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1081 $(M+Na)^+$, 1059 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,83 (s, 18H), 1,12 (s, 18H), 2,39 (dd, 11 Hz, 14 Hz, 2H), 2,56 – 2,72 (m, 4H), 2,73 – 2,90 (m, 4H), ca. 3,25 – 3,40 (m, ca. 4H), 3,53 (dd, 10 Hz, 14 Hz, 2H), 4,20 (d, 9 Hz, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,07 – 7,36 (m, 18H), 7,47 (d, 9 Hz, 2H), 7,98 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 92

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–fenylpropionyl)–L–neopentylglycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1109 $(M+Na)^+$, 1087 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,86 (s, 18H), 1,08 (dd, 8 Hz, 14 Hz, 2H), 1,35 (s, 18H), 1,58 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 2,75 – 3,45 (m, ca. 8H), 3,80 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,80 (d, 8 Hz, 2H), 6,27 (d, 8 Hz, 2H), 7,10 – 7,36 (m, ca. 10H)

Příklad 93

N,N'–Bis–<(2–S–hydroxy–3–fenylpropionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

K 0,065 mmol N,N'–Bis–<L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–hydrochloridu a 33 mg kyseliny S–fenylmléčné ve 4 ml DMF se dá 27 mg HOBT, 64 mg TBTU a potom pomalu 0,88 ml diizopropylethylaminu. Po 15 minutách při t.m. se ve vakuu odstraní DMF, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a vodou. Organická fáze se suší $MgSO_4$ a zahustí se, zbytek se rozetře s etherem a odsaje.

Výtěžek: 43 mg

HS (FAB): 795 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,63 (d, 7 Hz, 6H), 0,67 (d, 7 Hz, 6H), 1,82 (m, 2H), 2,64 – 2,79 (m, 4H), 2,91 – 3,04 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,97 – 4,17 (m, 6H), 4,72 (d, 6 Hz, 2H), 5,77 (d, 6 Hz, 2H), 7,08 – 7,29 (m, 20H), 7,38 (d, 9 Hz, 2H), 7,85 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 94

N,N'–Bis–<(2S–hydroxy–4–fenylbutyryl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

Syntéza analogicky příkladu 93

HS (FAB): 845 $(M+Na)^+$, 823 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,73 (d, 5 Hz, 6H), 0,76 (d, 5 Hz, 6H), 1,76 – 2,00 (m, 6H), 2,55 – 2,78 (m, 6H), 2,98 (dm, 14 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,00 – 4,18 (m, 4H), 4,75 (d, 6 Hz, 2H), 5,88 (d, 6 Hz, 2H), 7,05 – 7,32 (m, 20H), 7,45 (d, 9 Hz, 2H), 7,88 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 95

N,N'–Bis–<(2–(1–imidazolylmethyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol (z „diastereomeru 1“)

35,8 mg 2S,5S–Diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochloridu se s 90 mg 2–(1–imidazolylmethyl)–3–fenyl–propionyl–L–valinu („diastereomer 1“) rozpustí ve 2 ml DMF a přidá se 32 mg HOBt, 77 mg TBTU a potom 0,163 ml diizopropylethylaminu při teplotě místnosti. Míchá se 3 h, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi EA a roztok $NaHCO_3$. Organická fáze se promyje polokoncentrovaným roztokem NaCl, suší a zahustí se. Zbytek se rozetře s diethyletherem, odsaje a pak se chromatografuje na silikagelu (EA/MeOH 85/15). Získá se 57 mg produktu.

HS (FAB): 923 $(M+H)^+$

Příprava 2–(1–imidazolylmethyl)–3–fenyl–propionyl–L–valinu probíhá následovně: 1,53 g esteru kyseliny benzylakrylové (J. Med. Chem. 31, 1839, (1988) a 550 mg imidazolu se rozpustí ve 30 ml EtOH a pod argonem při t.m. se přidá 40 mg NaH. Po 7 d se reakční roztok vlije do 50 ml roztoku KH_2PO_4 a 3x se extrahuje 50 ml methyl–terc. butyletheru. Organická fáze se extrahuje 2x $NaHSO_4$, vodná fáze se zalkalizuje K_2CO_3 a znovu se 2x extrahuje 50 ml methyl–terc. butyletheru. Po zahuštění se získá 390 mg ethylesteru kyseliny 2–benzyl–3–(1–imidazolyl)propanové. Tento se zmýdelní NaOH a podle PPA–metody se kopuluje s valinmethylesterem. Diastereomery se dělí EA/MeOH 10/1.

0,34 = diastereomer 1
0,18 = diastereomer 2

Zmýdelnění s NaOH v dioxan/vodě vede ke kopulačním komponentám pro příklad 95 a 96.

Příklad 96

N,N'–Bis–<(2–(1–imidazolylmethyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol (z „diastereomeru 2“)

Příprava viz příklad 95

HS (FAB): 923 $(M+H)^+$

Příklad 97

N,N'–Bis–<3–(4–amino–1–piperidyl–sulfonyl)–2–benzyl–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 1115 $(M+H)^+$

Příklad 98

N,N'–Bis–<2–benzyl–3(4–terc. butoxykarbonyl–amino–1–piperidyl–sulfonyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

57 mg N,N'–Bis–<L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu a 129 mg kyseliny 2–benzyl–3(4–terc. butoxykarbonyl–amino–1–piperidyl–sulfonyl)–propionové se rozpustí v 1 ml DMF a přidá se 41 mg HOBt, 96 mg TBTU a 135 µl diizopropylethylaminu. Po 20 min se odstraní rozpouštědlo ve vakuu, zbytek se vyjme do DCM a extrahuje se roztokem $KHSO_4$, $KHCO_3$ a vodou. Po sušení a zahuštění se viskózní zbytek rozpustí v malém množství DCM/MeOH a vysráží se diethyletherem.

Výtěžek: 64 mg.

HS (FAB): 1337 $(M+Na)^+$, 1315 $(M+H)^+$, 1237, 1215, 1137, 1115

Kyselina 2–benzyl–3(4–terc. butoxykarbonyl–amino–1–piperidyl–sulfonyl)–propionová se syntetizuje analogicky příkladu 13 podle: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988). Mezistupeň esteru kyseliny benzylakrylové se nechá reagovat s kyselinou thiooctovou na benzylester kyseliny 3–acetylthio–2–benzyl–propionové. Následná oxidace chlorem poskytuje benzylester kyseliny 2–benzyl–3–chlorsulfonyl–propionové, který kopulací s 4–terc. butoxykarbonylamino–piperidinem a následnou hydrogenací reaguje ve shora uvedenou kopulační komponentu.

Příklad 99

N,N'–Bis–<3–(4–amino–1–piperidyl–karbonyl)–2R–benzylpropionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 1043 $(M+H)^+$

Příklad 100

N,N'–Bis–<2R–benzyl–3–(4–terc. butoxykarbonyl–amino–1–piperidyl–karbonyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

V 1 ml DMF se rozpustí 57 mg N,N'–bis–<L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu a 129 mg kyseliny 2R–benzyl–3–(4–terc. butoxykarbonyl–amino–1–piperidyl–karbonyl)–propionové (syntéza kopulací 4–terc. butoxykarbonylamino–piperidinu na benzylester kyseliny 2–R–benzyl–3–karboxy–propionové – viz údaj literatury v příkladu 102) a přidá se 41 mg HOBt, 96 mg TBTU a pak pomalu 0,135 ml diethylizopropylaminu. Po 20 min se rozpouštědlo odstraní ve vakuu, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a vodou. Organická fáze se suší $MgSO_4$ a zahustí se. Zbytek se rozpustí v malém množství DCM, srazí diethyletherem a odfiltruje.

Výtěžek: 64 mg

HS (FAB): 1265 $(M+Na)^+$, 1243 $(M+H)^+$

Příklad 101

N,N'–Bis–<(2R–benzyl–3–karboxyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza z příkladu 102 působením kyseliny trifluoroctové

HS (FAB): 901 (M+Na), 879 $(M+H)^+$

Příklad 102

N,N'–Bis–<(2R–benzyl–3–terc. butoxykarbonyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Ve 2 ml DMF se rozpustí 45 mg N,N'–Bis–<L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu se 75 mg kyseliny 2R–benzyl–3–terc. butoxykarbonyl–propionové a přidá se 37 mg HOBt, 87 mg TBTU a 112 µl ethyldiizopropylaminu. Míchá se 15 min při t.m., DMF se odstraní ve vakuu, zbytek se vyjme do EA a extrahuje se roztokem $KHSO_4$, $NaHCO_3$ a vodou. Organická fáze se suší $MgSO_4$ a zahustí se. Zbytek se rozetře s diethyletherem a odfiltruje.

Výtěžek: 44 mg

HS (FAB): 1013 $(M+Na)^+$, 991 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,69 (d, 6 Hz, 6H), 0,74 (d, 6 Hz, 6H), 1,31 (s, 18H), 1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,32 – 2,47 (m, 4H), 2,60 – 2,87 (m, 6H), 2,98 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,09 (dd, 8 Hz, 7 Hz, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 7,02 – 7,31 (m, 10H), 7,38 (d, 9 Hz, 2H), 7,80 (d, 8 Hz, 2H)

Výroba karboxy–chráněného derivátu kyseliny jantarové v enantiomerně čisté formě se provede podle Evanse (D. A. Evans et al. J. Am. Chem. Soc. 104, 1737 (1982), J. J. Plattner et al. J. Med. Chem. 31, 2277 (1988)).

Příklad 103

N,N'–Bis–<(3–amino–2–benzyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,-4R–diol–dihydrochlorid (z „diastereomeru 1“)

Syntéza analogicky příkladu 16 z příkladu 105

HS (FAB): 843 $(M+Na)^+$ 821 $(M+H)^+$

Příklad 104

N,N'–Bis–<(3–amino–2–benzyl)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,-4R–diol–dihydrochlorid

(z „diastereomeru 2“)

Syntéza analogicky příkladu 16 z příkladu 106

HS (FAB): 843 $(M+Na)^+$ 821 $(M+H)^+$

Příklad 105

N,N'–Bis–<(2–benzyl–3–terc. butoxykarbonyl–amino)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

(z „diastereomeru 1“)

37 mg 2S,5S–Diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu se kopuluje s 98 mg N,N'–bis–<(2–benzyl–3–terc. butoxykarbonyl–amino)–propionyl–L–valinu podle metody TBTU. Po obvyklém zpracování a chromatografii (DCM/methanol 98/2 na 95/5) se obdrží 28 mg produktu.

HS (FAB): 1043 $(M+Na)^+$ 1021 $(M+H)^+$, 921, 821

Základ N,N'–bis–<(2–benzyl–3–terc. butoxykarbonyl–amino)–propionyl–L–valin se vyrobí následovně: ve 170 ml EtOH se rozpustí 2,3 g sodíku a přidá se 32 ml ethylesteru kyseliny kyanoctové. Za míchání se přikape 11,5 ml benzylchloridu. Roztok se nechá stát přes noc při t.m. Odfiltruje se NaCl a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v EA a extrahuje se H_2O. Organická fáze se zahustí, zbytek destiluje ve vakuu (0,5 mm/120 až 125 °C).

Výtěžek: 8,1 g

Získaný ethylester kyseliny benzylkyanoctové se rozpustí ve 200 ml EtOH a hydrogenuje se přes Raneyův nikl. Po odsátí katalyzátoru a zahuštění se získá 8,2 g oleje, po chromatografii přes silikagel (EA po EA/MeOH 5/1) 5,5 g ethyletheru kyseliny 3–amino–2–benzylpropionové.

Tato sloučenina reaguje s Boc_2O na ethylester kyseliny 2–benzyl–3–(terc. butoxykarbonyl-amino)–propionové, zmýdelní se a kopuluje s H–Val–OMe podle metody PPA. Získané diastereomery se dělí chromatografií (toluen/diizopropylether 1/1).

Rf = 0,140 = diastereomer 1
Rf = 0,097 = diastereomer 2

Zmýdelnění NaOH v dioxanu/vodě vede ke kopulačním komponentám pro příklad 105 a 106

Příklad 106

N,N'–Bis–<(2R–benzyl–3–terc. butoxykarbonyl–amino)–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

(z „diastereomeru 2“)

Syntéza analogicky příkladu 105

HS (FAB): 1043 $(M+Na)^+$, 1021 $(M+H)^+$, 921, 821

Příklad 107

N,N'–Bis–<O–(D–mannofuranosyl)–2S–hydroxy–3–fenyl–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

20 mg Sloučeniny z příkladu 108 se 30 min při t.m. míchá s methanolickou kyselinou chlorovodíkovou. Prchavé součásti se oddestilují ve vakuu, zbytek se digeruje diethyletherem, odsaje se a suší.

Výtěžek: 13 mg

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,58 (d, 6 Hz, 6H), 0,62 (d. 6 Hz, 6H), 1,82 (m, 2H), 2,60 (dd, 4 Hz, 14 Hz, 2H), 2,71 – 2,82 (m, 4H), 2,98 (dd, 14 Hz, 3 Hz, 2H), ca. 3,25 (m, 2H), 3,30 – 3,49 (m, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,67 (dd, 11 Hz, 3 Hz, 2H), ca. 3,70 – 4,30 (m, ca. 16H), 4,43 (m, 2H), 4,49 (d, 2 Hz, 2H), 7,05 – 7,29 (m, 20H), 7,35 (d, 9 Hz, 2H), 7,67 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 107a

N,N'–Bis–<O–(2,3–5,6–diizopropyliden–D–mannofuranosyl)–2S–hydroxy–3–fenyl–propionyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

V 1 ml DMF se rozpustí 57 mg N,N'–bis–<L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu s 90 mg kyseliny <O–(2,3–5,6–diizopropyliden–D–mannofuranosyl)–2S–hydroxy–3–fenyl–propionové a metodou TBTU se kopuluje.

Výtěžek: 60 mg

HS (FAB): 1279 $(M+H)^+$, 1261, 1221

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,63 (d, 6 Hz, 6H), 0,69 (d, 6 Hz, 6H), 1,19 (s, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,30 (s, 12H), 1,79 (m, 2H), 2,60 – 2,82 (m, 8H), 3,29 (m, 2H), 3,73 (dd, 8 Hz, 6 Hz, 2H), 3,85 – 3,98 (m, 4H), 4,01 – 4,18 (m, 4H), 4,23 (dd, 8 Hz, 3 Hz, 2H), 4,40 (d, 6 Hz, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,62 – 4,72 (m, 4H), 7,03 – 7,32 (m, ca. 22H), 7,40 (d, 9 Hz, 2H), 7,59 (d, 9 Hz, 2H)

O–(2,3–5,6–diizopropyliden–D–mannofuranosyl)–2S–hydroxy–3–fenyl–propionová kyselina se vyrobí imidatovou metodou podle R. R. Schmidta z 2,3–5,6–diizopropyliden–D–mannofuranosy a kyseliny 2S–hydroxy–3–fenyl–propionové (R. R. Schmidt a I. Michel Angew. Chem. 92, 763 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 731 (1980).

V 15 ml abs. CH_2Cl_2 se rozpustí 405 mg (O–(2,3–5,6–diizopropyliden–D–mannofuranosyl–trichloracetimidatu spolu se 194 mg ethylesteru kyseliny fenylmléčné. Ochladí se na 0 °C a přidá se 100 µl 1 M roztoku BF_3–etheratu v CH_2Cl_2. Roztok se 1 h míchá při 0 °C, vlije se do 100 ml roztoku $NaHCO_3$ a extrahuje se CH_2Cl_2, organická fáze se suší Na_2SO_4 a zahustí se. Po chromatografii se silikagelem (rozpouštědlo: methyl–terc. butylether/heptan (1/1)) se získá 195 mg produktu.

Příklad 108

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–3S,6S–diamino–1,8–di–(4–pyridyl)–oktan–4R,5R–diol–tetrahydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z 27

HS (FAB): 823 $(M+H)^+$

Příklad 109

N,N'–Bis–<N–(β–D–1–desoxyfruktos–1–yl–L–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–diacetát

V 6 ml MeOH a 2 ml pyridinu se suspenduje 69 mg N,N'–bis–<L–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochloridu se 79 mg D–glukózy a 4,5 h se vaří. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se dělí chromatografií přes ®Sephadex LH20 10% vodnou kyselinou octovou.

Výtěžek: 71 mg

HS (FAB): 1139 $(M+Na)^+$, 1117 $(M+H)^+$

Příklad 110

N,N'–Bis–<D–glukosyl–L–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza: působení methanolem nasyceným amoniakem na sloučeninu z příkladu 111

HS (FAB): 1171 $(M+Na)^+$

Příklad 111

N,N'–Bis–<2,3,4,5,6–penta–O–acetyl–D–glukonyl–L–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza kopulací kyseliny 2,3,4,5,6–penta–O–acetyl–D–glukonové (C. E. Braun a C. D. Cook, Organic Synthesis, sv. 5, 1973, 887–889) na N,N'–bis–<L–fenylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid metodou TBTU.

HS (FAB): 1569 $(M+H)^+$

Příklad 112

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl>–1,4–diamino–butan–2R,3R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z 1,4–diamino–butan–2R,3R–diol–dihydrochloridu

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,83 (d, 6 Hz, 12H), 1,31 (s, 18H), 1,93 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,91 – 3,07 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 4,57 (m, 2H), 7,02 (d, 8 Hz, 2H), 7,13 – 7,32 (m, 10H), 7,66 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,04 (m, 2H)

HS (FAB): 835 $(M+Na)^+$, 813 $(M+H)^+$, 713, 613

Příklad 112a

1,4–Diamino–butan–2R,3R–diol–dihydrochlorid

Syntéza z (+)–1,4–Di–O–tosyl–2,3–O–izopropyliden–D–threitolu analogicky příkladu 2, 2b a 2c

NMR (60 MHz, DMSO<D_6>): 2,9 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), ca. 5,7 – 4,5 (br, ca. 2H), 8,1 (m, ca. 6H)

HS (DCI): 121 $(M+H)^+$, 104

Příklad 113

N,N′–Bis–<L–fenylalanyl–L–valyl>–1,4–diamino–butan–2R,3R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z 112

HS (FAB): 635 $(M+Na)^+$, 613 $(M+H)^+$

Příklad 114

N,N′–Bis–<tri–benzyloxykarbonyl–L–arginyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1637 $(M+Na)^+$, 1615 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,71 (d, 7 Hz, 12H), 1,57 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,70 – 4,12 (m, 10H), 4,58 (d, 7 Hz, 2H), 4,92 – 5,18 (m, 8H), 5,19 (s, 4H), 7,00 – 7,42 (m, 40H), 7,49 (d, 8 Hz, 4H), 7,64 (d, 8,4 Hz, 2H), 9,13 (br.s, 4H)

Příklad 115

N,N′–Bis–<terc. butyloxykarbonyl–L–cyklohexylalanyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1005 $(M+Na)^+$, 905

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,67 (d, 7 Hz, 6H), 0,80 (d, 7 Hz, 6H), 0,80 – 1,84 (m, 26H), 1,42 (s, 18H), 2,13 (sept. 7 Hz, 2H), 2,80 (dd, 15 Hz, 9 Hz, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 4,30 (gd, 9 Hz, 4 Hz, 2H), 4,96 (d, 4 Hz, 2H), 6,57 (d, 8 Hz, 4H), 7,10 – 7,30 (m, 12H)

Příklad 116

N,N′–Bis–<L–cyklohexylalanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 805 $(M+H)^+$, 553, 531

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,79 (d, 7 Hz, 6H), 0,85 (d, 7 Hz, 6H), 1,00 – 1,95 (m, 28H), 2,77 (dd, 14 Hz, 7 Hz, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 4,70 (d, 7 Hz, 2H), 7,16 (m, 10H), 7,66 (d, 8 Hz, 2H), 7,17 (s, 6H), 8,47 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 117

N,N'–Bis–<benzyloxykarbonyl–L–tryptophyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1139 $(M+H)^+$, 720

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 (m, 12H), 1,96 (m, 2H), 2,76 (dd, 13 Hz, 7 Hz, 2H), 2,90 – 3,13 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 4,38 (m, 2H), 4,65 (d, 7 Hz, 2H), 4,88 (d, 14 Hz, 2H), 4,97 (d, 14 Hz, 2H), 6,90 – 7,35 (m, 28H), 7,47 (d, 8 Hz, 2H), 7,58 (d, 8 Hz, 2H), 7,65 (d, 8 Hz, 2H), 7,83 (d, 8 Hz, 2H), 10,80 (s, 2H)

Příklad 118

N,N'–Bis–<L–tryptophyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 11

HS (FAB): 871 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,75 (m, 12H), 1,88 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,98 (dd, 14 Hz, 2 Hz, 2H), 3,13 (dd, 14 Hz, 3 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,73 (d, 6 Hz, 2H), 6,09 – 7,24 (m, 18H), 7,35 (d, 8 Hz, 2H), 7,63 (d, 8 Hz, 2H), 7,80 (d, 8 Hz, 2H), 8,22 (s, 6H), 10,90 (s, 2H)

Příklad 119

N,N'–Bis–<benzyloxykarbonyl–L–1,2,3,4–tetrahydro–izochinolin–3–yl–karbonyl–L–valyl>–2S,-5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1107 $(M+Na)^+$, 1085 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,55 (m, 12H), 1,70 (m, 2H), 2,60 – 3,81 (m, 10H), 3,90 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,38 – 4,80 (m, 8H), 4,91 – 5,20 (m, 4H), 7,00 – 7,53 (m, 28H), 7,58 (d, 8 Hz, 2H), 7,72 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 120

N,N'–Bis–<L–1,2,3,4–tetrahydro–izochinolin–3–yl–karbonyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–diacetát

Syntéza analogicky příkladu 11

HS (FAB): 839 $(M+Na)^+$, 817 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,70 (d, 7 Hz, 12H), 1,86 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 2,64 – 2,89 (m, 4H), 2,92 (dd, 16 Hz, 5 Hz, 2H), 3,02 (dd, 13 Hz, 3 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,47 (dd, 9 Hz, 5 Hz, 2H), 3,90 (s, 4H), 4,03 (m, 2H), 4,10 (dd, 8 Hz, 5 Hz, 2H), 4,74 (br.s, 2H), 7,02 – 7,26 (m, 18H), 7,77 (d, 9 Hz, 2H), 7,85 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 121

N,N'–Bis–<(2–(benzyl–sulfinyl–methyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

Syntéza kyseliny (2–(benzyl–sulfinyl–methyl)–3–fenyl–propionové byla provedena analogicky literatuře: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

HS (FAB): 1089 $(M+Na)^+$, 1067 $(M+H)^+$, 710

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,45 (m, 6H), 0,72 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,53 – 2,95 (m, 12H), 3,22 – 3,36 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,73 – 4,26 (m, 6H), 4,48 (m, 2H), 7,00 – 7,40 (m, 30H), 7,85 – 8,07 (m, 4H)

Příklad 122

N,N'–Bis–<(2–(p–chlorbenzyl–thio–methyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

Syntéza základní látky kyseliny (2–(p–chlorbenzyl–thiomethyl)–3–fenyl–propionové proběhla analogicky literatuře J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

HS (FAB): 1125 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,49 (m, 6H), 0,57 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,10 – 2,33 (m, 2H), 2,38 – 2,60 (m, 4H), 2,62 – 2,83 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 4,03 – 4,17 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,54 – 4,67 (m, 2H), 7,00 – 7,50 (m, 28H), 7,64 (m, 2H), 7,88 (m, 2H)

Příklad 123

N,N'–Bis–<(2–(p–chlorbenzyl–sulfonyl–methyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

Syntéza základní látky kyseliny (2–(p–chlorbenzyl–sulfonyl–methyl)–3–fenyl–propionové provedena analogicky literatuře: J. Med. Chem. 31, 1839, (1988).

HS (FAB): 1191 $(M+2H+Na)^+$, 1189 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,52 (m, 6H), 0,74 (m, 6H), 1,83 (m, 2H), 2,42 – 2,95 (m, 10H), 3,28 – 3,54 (m, 6H), 3,90 – 4,70 (m, 10H), 6,98 – 7,47 (m, 30H), 8,03 (m, 2H)

Příklad 124

N,N′–Bis–<N–tosyl–β–naftyl–alanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1223 (M+Na)

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,66 (m, 12H), 1,80 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,50 – 2,90 (m, 8H) 3,30 (m, 2H), 3,98 – 4,67 (m, 8H), 6,70 – 8,00 (m, 38H)

Příklad 125

N,N′–Bis–<N–mesyl–β–naftyl–alanyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1072 $(M+Na)^+$, 838

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,74 (m, 12H), 1,82 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,55 – 3,08 (m, 8H), 3,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 7,00 – 8,00 (m, 30H)

Příklad 126

N–<(2R–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–N′–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–fenyl–propionyl)–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Vedlejší produkt ze syntézy podle příkladu 52

Příklad 126 Rf = 0,17 (EA)
Příklad 52 Rf = 0,35 (EA)

HS (FAB): 1053 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,47 (d, 7 Hz, 3H), 0,48 (d, 7 Hz, 3H), 0,70 (d, 7 Hz, 3H), 0,75 (d, 7 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,82 (m, 2H), 2,60 – 3,00 (m, ca. 10H), 3,08 – 3,35 (m, ca. 3H), 3,38 – 3,58 (m, 3H), 3,91 (dd, 8 Hz, 6 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,27 (d, 5 Hz, 1H), 4,35 – 4,54 (m, 3H), 7,00 – 7,38 (m, 22H), 7,93 (d, 8 Hz, 2H), 8,04 (d, 8 Hz, 2H)

Následující sloučeniny příkladů 127–134 se získají analogicky syntézám podle příkladů 6 popř. 16

Příklad 127

N,N′–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–valyl>–2R,5R–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

HS (FAB): 699 $(M+H)^+$, 599, 499

Příklad 128

N,N′–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3S,4S–diol

HS (FAB/LiI): 717 $(M+Li)^+$

Příklad 129

N,N′–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–cyklohexylglycin>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,-4R–diol

HS (FAB): 801 $(M+Na)^+$, 779 $(M+H)^+$, 679

Příklad 130

N,N′–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–asparaginyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

HS (FAB): 729 $(M+H)^+$, 629

Příklad 131

N,N′–Bis–<L–valyl>–2S,5S–diamino–1,6–dicyklohexyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

Příklad 132

N,N′–Bis–<N^6–benzoxykarbonyl–L–lysyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Příklad 133

N,N′–Bis–<glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol–dihydrochlorid

HS (FAB): 415 $(M+H)^+$

Příklad 134

N,N′–Bis–<terc. butoxykarbonyl–glycyl>–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3S,4S–diol

HS (FAB): 615 $(M+H)^+$

Následující sloučeniny příkladů 135–140 se získají analogicky syntézám podle příkladů 23 popř. 24

Příklad 135

Bis–<N–((N^2–terc. butoxykarbonyl–L–lysyl)–L–leucyl)–2S–amino–3–fenyl–propyl>–amin–trihydrochlorid

HS (FAB): 966 $(M+H)^+$

Příklad 136

Bis–<N–(terc. butoxykarbonyl–2S–amino–3–cyklohexyl–propyl>–amin–hydrochlorid

HS (FAB): 496 $(M+H)^+$

Příklad 137

Bis–<N–(L–leucyl)–2S–amino–3–fenyl–propyl>–amin–trihydrochlorid

HS (FAB): 510 $(M+H)^+$

Příklad 138

Bis–<N–(terc. butoxykarbonyl–L–leucyl)–2S–amino–3–fenyl–propyl>–amin

HS (FAB): 710 $(M+H)^+$

Příklad 139

Bis–<2S–amino–3–fenyl–propyl>–amin–trihydrochlorid

HS (FAB): 284 $(M+H)^+$

Příklad 140

Bis–<N–(benzyloxykarbonyl–L–valyl)–2S–amino–3–fenyl–propyl>–amin

HS (FAB): 750 $(M+H)^+$

Příklad 141

Bis–<N–terc. butoxykarbonyl–2S–amino–3–methyl–butyl>–amin–hydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 25

HS (FAB): 388 $(M+H)^+$

Příklad 142

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl)–L–valyl>–3S,6S–diamino–1,8–di–(4–pyridyl)oktan–4R,5R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13 z 27a

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,83 (m, 12H), 1,14 (s, 18H), 1,66 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,50 – 2,78 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 3,06 – 3,63 (m, 10H), 4,02 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 7,30 – 7,60 (m, 14H), 7,74 (d, 8 Hz, 2H), 7,87 (m, 2H), 8,16 (m, 2H), 8,32 (d, 8 Hz, 2H), 8,58 (m, 4H)

HS (FAB): 1161 $(M+H)^+$

Příklad 143

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl)–L–valyl>–1,4–diamino–butan–2R,3R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13 z 112a

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,82 (d, 6 Hz, 12H), 1,17 (s, 18H), 1,92 (m, 2H), 2,92 – 3,08 (m, 4H), 3,16 – 3,53 (m, 10H), 3,53 (dd, 12,8 Hz, 8,8 Hz, 2H), 4,11 (dd, 8,0 Hz, 7,2 Hz, 2H), 4,55 (d, 4,8 Hz, 2H), 7,38 – 7,67 (m, 10H), 7,80 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,12 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,20 (d, 8 Hz, 2H)

HS (FAB): 973 $(M+Na)^+$, 951 $(M+H)^+$

Příklad 144

N,N'–Bis–<terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl>–1,4–diamino–butan

Syntéza analogicky příkladu 6

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,83 (d, 6 Hz, 12H), 1,28 (s, 18H), 1,39 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,74 (dd, 12,8 Hz, 9,6 Hz, 2H), 2,89 – 3,16 (m, 6H), 4,08 – 4,23 (m, 4H), 7,02 (d, 8 Hz, 2H), 7,14 – 7,30 (m, 10H), 7,63 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,95 (m, 2H)

HS (FAB): 781 $(M+H)^+$, 681, 581

Příklad 145

N,N'–Bis–<L–fenylalanyl–L–valyl>–1,4–diamino–butan–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z 144

HS (FAB): 581 $(M+H)^+$

Příklad 146

N,N'–Bis–<(2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl)–L–valyl>–1,4–diamino–butan

Syntéza analogicky příkladu 13

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,82 (d, 6 Hz, 12H), 1,19 (s, 18H), 1,32 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 1,32 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,42 (m, 6H), 3,54 (dd, 12,8 Hz, 8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,53 (m, 6H), 7,79 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,08 (d, 8 Hz, 2H), 8,21 (m, 2H)

HS (FAB): 841 $(M+Na)^+$, 919 $(M+H)^+$

Příklad 147

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–3S,6S–diamino–1,8–difenyl–oktan–4R,5R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z

3S,6S–diamino–1,8–difenyl–oktan–4R,5R–diol–dihydrochloridu (poslední sloučenina byla vyrobena analogicky příkladu 2, 2b, 2c a 2e z 1,2R–5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diolu a benzyllithia)

HS (FAB(LiI)): 1027 $(M+Li)^+$, 927, 827

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,88 (m, 12H), 1,28 (s, 18H), 1,57 – 1,86 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), ca. 2,4 – 2,6 (m, ca. 4H), 2,75 (dd, 11 Hz, 14 Hz, 2H), 2,98 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), ca. 3,32 (m, ca. 2H), 4,06 – 4,26 (m, 4H), 4,32 (dd, 6 Hz, 8 Hz, 2H), 4,62 (m, 2H), 7,0 (d, 8 Hz, 2H), 7,10 – 7,32 (m, 20H), 7,62 (d, 10 Hz, 2H), 7,75 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 148

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–3S,6S–diamino–1,8–difenyl–oktan–4R,5R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z 147

HS (FAB): 821 $(M+H)^+$, 843 $(M+Na)^+$, 803

Příklad 149

N,N'–Bis–(<2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl>–L–valyl)–3S,6S–diamino–1,8–difenyl–oktan–4R,5R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13 a 147

HS (FAB(LiI)): 1165 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,92 (d, 7 Hz, 12H), 1,13 (s, 18H), 1,6 – 1,85 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 2,40 – 2,64 (m, 4H), 2,82 (dm, 14 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,32 – 3,52 (m, 6H), 3,58

(m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,22 (t, 8 Hz, 2H), 7,1 – 7,56 (m, 20H), 7,72 (dd, 4 Hz, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,14 (m, 2H), 8,32 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 150

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–6S,9S–diamino–tetradekan–7R,8R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z

6S,9S–diamino–tetradekan–7R,8R–diol–dihydrochloridu (poslední sloučenina se vyrobí analogicky příkladu 2, 2b, 2c a 2e z 1,2R–5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diolu a n–butyllithia)

HS (FAB(LiI)): 959 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,76 – 0,91 (m, 18H), 1,12 – 1,54 (m, 16H), 1,28 (s, 18H), 1,98 (m, 2H), 2,74 (dd, 12 Hz, 14 Hz, 2H), 2,87 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,14 – 4,32 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 7,0 (d, 8 Hz, 2H), 7,14 – 7,31 (d, 4 Hz, 10H), 7,38 (d, 9 Hz, 2H), 7,70 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 151

N,N′–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–6S,9S–diamino–tetradekan–7R,8R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z 150

HS (FAB): 753 $(M+H)^+$, 775 $(M+Na)^+$, 735

Příklad 152

N,N′–Bis–(<2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl>–L–valyl)–6S,9S–diamino–tetradekan–7R,8R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13 a 150

HS (FAB(LiI)): 1097 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,76 (m, 6H), 0,88 (d, 7 Hz, 12H), 1,12 (s, 18H), ca. 1,10 – 1,54 (m, 16H), 2,02 (m, 2H), 2,82 (dd, 12 Hz, 2 Hz, 2H), 3,16 (dd, 12 Hz, 16 Hz, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,36 – 3,52 (m, 4H), 3,58 (dd, 8 Hz, 13 Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,16 (t, 6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,18 (d, 10 Hz, 2H), 7,42 – 7,48 (m, 4H), 7,49 – 7,62 (m, 4H), 7,81 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,20 (d, 8 Hz, 2H), 8,30, (d, 8,4 Hz, 2H)

Příklad 153

N,N′–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–bis–(3,4–methylendioxyfenyl)–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z

2S,5S–diamino–1,6–bis–(3,4–methylendioxyfenyl)–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu (poslední sloučenina se vyrobí analogicky příkladu 2, 2b, 2c a 2e z

1,2R–5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diolu a 3,4–methylendioxyfenyllithia)

HS (FAB): 1103 $(M+Na)^+$, 1081 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,73 (d, 6 Hz, 6H), 0,76 (d, 6 Hz, 6H), 1,28 (s, 18H), 1,87 (m, 2H), 2,52 – 2,78 (m, 6H), 2,91 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,11 – 4,22 (m, 4H), 4,35 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 5,86 (s,2H), 6,63 (d, 8 Hz, 2H), 6,69 (d, 8 Hz, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,99 (d, 9 Hz, 2H), 7,13 – 7,33 (m, 10H), 7,45 (d, 9 Hz, 2H), 7,59 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 154

N,N′–Bis–(L–fenylalanyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–bis–(3,4–methylendioxyfenyl)–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16 z 153

HS (FAB): 881 $(M+H)^+$, 863

Příklad 155

N,N′–Bis–(<2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–bis–(3,4–methylendioxyfenyl)–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13 a 153

HS (FAB): 1241 $(M+Na)^+$, 1219 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,73 (d, 7 Hz, 6H), 0,78 (d, 7 Hz, 6H), 1,10 (s, 18H), 1,89 (m, 2H), 2,55 – 2,72 (m, 4H), 2,79 (dm, 14 Hz, 2H), 3,08 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), ca. 3,22 – 3,43 (m, ca. 6H), 3,58 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,25 (d, 9 Hz, 2H), 7,39 – 7,45 (m, 4H), 7,54 (m, 6H), 7,80 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,15 – 8,25 (m, 4H)

Příklad 156

N,N′–Bis–(<2S–(1,11–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl>–L–izoleucyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1181 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,63 (d, 7 Hz, 6H), 0,73 (t, 7 Hz, 6H), 0,99 (m, 2H), 1,11 (s, 18H), 1,32 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,63 – 2,88 (m, 6H), 3,07 (dd, 15 Hz, 11 Hz, 2H), ca. 3,28 – 3,43 (m, ca. 6H), 3,58 (dd, 14 Hz, 9 Hz, 2H), 4,09 (t, 8 Hz, 2H), 4,48 – 4,62 (m, 4H), 7,03 (m, 2H), 7,12 – 7,31 (m, 10H), 7,43 (m, 4H), 7,54 (m, 4H), 7,81 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,15 – 8,25 (m, 4H)

Příklad 157

N,N'–Bis–(N^2–<hexadecyl–sulfonyl>–L–lysyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 11 a 58

HS (FAB): 1330 $(M+H)^+$

Příklad 158

N,N'–Bis–(N^2–<tetradekanoyl>–L–lysyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 11 a 58

HS (FAB): 1174 $(M+H)^+$

Příklad 159

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanyl–L–asparaginyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6

HS (FAB): 1045 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,27 (s, 18H), 2,20 – 2,78 (m, 10H), 2,90 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,88 (s, 4H), 7,02 – 7,37 (m, 24H), 8,04 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 160

N,N'–Bis–(L–fenylalanyl–L–asparaginyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 16 z 159

HS (FAB): 823 $(M+H)^+$

Příklad 161

N,N'–Bis–(<2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl>–L–asparaginyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13

HS (FAB): 1183 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 1,17 (s, 18H), 2,22 (m, 2H), 2,37 – 2,76 (m, 10H), 2,90 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 6,93 – 7,60 (m, 24H), 7,77 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,22 (8 Hz, 2H), 8,33 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 162

N,N'–Bis–(<2–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(4–pyridyl)–propionyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 13

Kyselina 2–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(4–pyridyl)–propionová byla do kopulace nasazena jako racemát; diastereomerní produkty se dělí chromatograficky.

Hodnota Rf: rozpouštědlo ethylacetát/methanol/ledová kyselina octová 60/40/1

a) Rf = 0,50
b) Rf = 0,44
c) Rf = 0,33

HS (FAB):

a) Izomer 1: 1055 $(M+Na)^+$ 1033 $(M+H)^+$
b) Izomer 2: 1055 $(M+Na)^+$ 1033 $(M+H)^+$
c) Izomer 3: 1055 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>):

a) Izomer 1: 0,68 (d, 7 Hz, 6H), 0,74 (d, 7 Hz, 6H), 1,19 (s, 18H), 1,83 (m, 2H), 2,53 – 2,94 (m, 10H), ca. 3,2 – 3,45 (m, ca. 10H), 3,53 (dd, 14 Hz, 9 Hz, 2H), 4,06 (dd, 9 Hz, 7 Hz, 2H), 4,52 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,10 – 7,25 (m, 8H), 7,28 (d, 6 Hz, 4H), 7,53 (d, 9 Hz, 2H), 8,19 (d, 9 Hz, 2H), 8,46 (d, 6 Hz, 4H)

b) Izomer 2: 0,38, 0,44, 0,65, 0,73 (4d, je 7 Hz, je 3H), 1,18, 1,28 (2s, je 9H), 1,70 – 1,88 (m, 2H), 2,54 – 3,05 (m, ca. 11H), 3,15 – 3,60 (m, ca. 10H), 3,87 (dd, 8 Hz, 6 Hz, 1H), 4,03 (dd, 9 Hz, 7 Hz, 1H), 4,36 – 4,52 (m, 2H), ca. 4,4 – 5,0 (1H), 7,00 – 7,30 (m, 14H), 7,41, 7,58, 8,18, 8,27 (4d, je 9 Hz, je 1H), 8,43, 8,46 (2d, je 6 Hz, je 1H)

c) Izomer 3: 0,34 (d, 7 Hz, 6H), 0,40 (d, 7 Hz, 6H), 1,31 (s, 18H), 1,73 (m, 2H), 2,60 – 3,07 (m, 12H), 3,26 (s, 2H), 3,38 – 3,58 (m, 4H), 3,81 (dd, 8 Hz, 6 Hz, 2H), 4,42 (m, 2H), ca. 4,3 – 5,3 (2H), 7,03 – 7,30 (m, 14H), 7,43 (d, 9 Hz, 2H), 8,28 (d, 9 Hz, 2H), 8,43 (d, 6 Hz, 4H)

Příklad 163

N,N–Bis–(<2–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(N–oxido–4–pyridyl)–propionyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 162

Kyselina 2–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(N–oxido–4–pyridyl)–propionová vzniká z předstupně kyseliny 2–(1,1–dimethylethyl–thio–methyl)–3–(4–pyridyl)–propinové oxidací se třemi místo se dvěma ekvivalenty kaliumperoxomonosulfátu (Oxon®) jako v příkladu 162.

HS (FAB): 1065 $(M+H)^+$

Příklad 164

N,N'–Bis–(<bis–(1,1–dimethylethyl–thio–methyl)–acetyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 13. Syntéza kyseliny bis–(1,1–dimethylethyl–thio–methyl)–octové nastává z diethylesteru kyseliny bis–(hydroxymethyl)–malonové reakcí s bromovodíkem a následnou substitucí získané kyseliny β,β–dibromizomáselné s kalium–terc. butylsulfidem.

HS (FAB): 990 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, $CDCl_{13}$): 0,59 (d, 7 Hz, 6H), 0,85 (d, 7 Hz, 6H), 1,29 (s, 18H), 1,33 (s, 18H), 2,16 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,70 – 3,02 (m, 14H), 3,48 (br.s, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,33 (d, 8Hz, 2H), 6,47 (d, 8 Hz, 2H), 7,20 – 7,28 (m, 10H)

Příklad 165

N,N'–Bis–(<bis–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–acetyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 164 a 13

HS (FAB): 1118 $(M+H)^+$

Příklad 166

N,N'–Bis–(<1–naftyl>–acetyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 834 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,68 (d, 6 Hz, 6H), 0,71 (d, 6 Hz, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,26 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 2,76 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,84 (d, 16 Hz, 2H), 4,05 (d, 16 Hz, 2H), 4,12 (dd, 8 Hz, 6 Hz, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 7,1 – 7,22 (m, 10H), 7,40 – 7,56 (m, 10H), 7,81 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 2H), 7,87 – 7,96 (m, 4H), 8,08 (m, 2H)

Příklad 167

N,N'–Bis–(<1–naftyloxy>–acetyl)–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 866 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,69 (d, 7 Hz, 6H), 0,73 (d, 7 Hz, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,64 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 2,80 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 4,24 (dd, 9 Hz, 6 Hz, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,68 (d, 15 Hz, 2H), 4,77 (d, 15 Hz, 2H), 4,79 (m, 2H), 6,92 (d, 8 Hz, 2H), 7,02 – 7,24 (m, 10H), 7,42 (t, 8 Hz, 2H), 7,48 – 7,6 (m, 6H), 7,68 (d, 10 Hz, 2H), 7,75 (d, 8 Hz, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,24 (m, 2H)

Příklad 168

N,N'–Bis–(<2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl–propionyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–bis–(4–terc. butylfenyl)–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z 2S,5S–diamino–1,6–bis–(4–terc. butylfenyl)–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu (poslední sloučenina se vyrobí analogicky příkladu 2, 2b, 2c a 2e z 1,2R–5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diolu a 4–terc. butylfenyllithia).

HS (FAB): 1265 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,67 (d, 7 Hz, 2H), 0,76 (d, 7 Hz, 2H), 1,09 (s, 18H), 1,88 (m, 2H), 2,50 (s, 18H), 2,59 – 2,86 (m, 6H), 3,09 (dd, 14 Hz, 12 Hz, 2H), 3,23 – 3,50 (m, 8H), 3,59 (dd, 14 Hz, 8 Hz, 2H), 4,05 (t, 8 Hz, 2H), 4,52 (m, 2H), 7,08 – 7,22 (m, 8H), 7,28 (d, 9 Hz, 2H), 7,33 – 7,46 (m, 4H), 7,46 – 7,62 (m, 4H), 7,80 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,23 (d, 8 Hz, 4H)

Příklad 169

N,N'–Bis–(<2S–(1,1–dimethylethyl–sulfonylmethyl)–3–(1–naftyl)–propionyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–bis–(2,4–dimethoxyfenyl)–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 6 z

2S,5S–diamino–1,6–bis–(2,4–dimethoxyfenyl)–hexan–3R,4R–diol–dihydrochloridu (poslední sloučenina se vyrobí analogicky příkladu 2, 2b, 2c a 2e z

1,2R–5R,6–diepoxy–3,4–O–izopropyliden–3R,4R–diolu a 2,4–dimethoxyfenyllithia.

HS (FAB): 1250 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,72 (d, 6 Hz, 6H), 0,77 (d, 6 Hz, 6H), 1,09 (m, 18H), 1,90 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,7 – 2,9 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 3,25 – 3,4 (m, ca. 6H), 3,47 (s, 6H), 3,52 – 3,65 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 4,02 (m, 2H), 4,43 – 4,58 (m, 4H), 6,28 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 2H), 6,38 (d, 2 Hz, 2H), 7,1 (d, 8 Hz, 4H), 7,40 – 7,45 (m, 4H), 7,45 – 7,62 (m, 4H), 7,8 (m, 2H), 7,91 (m, 2H)

Příklad 170

N,N'–Bis–(2<4–pyridyl>ethylsulfonyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 836 $(M+H)^+$

Příklad 171

N,N'–Bis–(12–amino–dodekanoyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 892 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,68 (d, 7 Hz, 6H), 0,72 (d, 7 Hz, 6H), 1,15 – 1,36 (m, 28H), 1,36 – 1,60 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,55– 2,83 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 4,05 (dd, 7 Hz, 8 Hz, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 7,05 – 7,22 (m, 5H), 7,36 (d, 9 Hz, 2H), 7,59 (d, 9 Hz, 2H), 7,78 (m, 6H)

Příklad 172

N,N'–Bis–(<2–chinolylkarbonyl>–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 831 $(M+Na)^+$, 809 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,80 (d, 7 Hz, 6H), 0,84 (d, 7 Hz, 6H), 2,65 (dd, 14 Hz, 4 Hz, 2H), 2,8 (dd, 14 Hz, 10 Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,43 (dd, 6 Hz, 9 Hz, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,07 (t, 8 Hz, 4H), 7,22 (d, 8 Hz, 4H), 7,74 (m, 2H), 7,89 (m, 4H), 7,89 (m, 4H), 8,12 (d, 8 Hz, 2H), 8,19 (m, 4H), 8,57 (d, 9 Hz, 2H), 8,61 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 173

N,N'–Bis–(<2–chinolylkarbonyl>–L–asparaginyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 861 $(M+Na)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 2,33 – 2,78 (m, 8H), 3,30 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,70 (m, 4H), 4,70 (m, 4H), 6,80 – 8,22 (m, 26H), 8,59 (d, 8 Hz, 2H), 8,92 (d, 8 Hz, 2H)

Příklad 174

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–2S,4–diamino–1,5–difenyl–pentan–3–ol

V 10 ml ethanolu se rozpustí 2,3 g terc. butoxykarbonyl–L–fenylalanalu. Po přidání (při 0 °C) 0,05 ml tetramethylquanidinu a roztoku 2,42 g 2–nitro–1–fenylethanu ve 2 ml ethanolu se nechá zahřát na t.m. a míchá se přes noc. Roztok se zahustí, zbylý světlý olej (4,8 g) se přímo používá dále.

4,7 g shora získaného oleje se rozpustí v 70 ml ethanolu. Po přidání 0,1 ml ledové kyseliny octové a 1 g Raneyova niklu se roztok 16 h při 50 °C a 0,25 MPa vodíku třepe ve skleněné vložce v autoklávu. Katalyzátor se odfiltruje, eluát se odpaří na olej. Zbytek se rozpustí ve vodě/1 N HCl a 4x se extrahuje acetátem. Acetátový extrakt se zahustí a přímo se použije dále (2,6 g).

2,57 g Shora získané aminosloučeniny se při t.m. rozpustí v 25 ml dioxanu. Po přidání 0,86 ml triethylaminu a 1,7 g Di–terc. butyldikarbonátu se míchá dalších 30 min. Roztok se zkoncentruje, ke zbytku se přidá ledová voda, acetát a roztok $KHSO_4$ až do pH 2.

Octanová fáze se promyje vodným roztokem NaCl, suší se bezvodým Na_2SO_4 a zahustí se. Získá se 3,3 g oleje. Tento se dále čistí chromatografií na silikagelu (CH_2Cl_2/methanol/ledová kyselina octová 100/3/0,3. Obdrží se 2,2 g produktu jako směs diastereomerů.

HS (FAB): 471 $(M+H)^+$, 371, 315

Příklad 175

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–1,3–diaminopropan

HS (FAB): 495 $(M+Na)^+$, 473 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 0,97 (d, 6 Hz, 12H), 1,45 (s, 18H), 1,70 (t, 6 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,88 (dd, 2H), 5,09 (d, 2H), 7,21 (s, 2H),

Příklad 176

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–1,3–diaminopropan–2–ol

HS (FAB/LiCl): 495 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 0,97 (dd, 12H), 1,45 (s, 18H), 2,04 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,95 (m, 1H), 5,16 (dd, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,49 (s, 1H)

Příklad 177

N,N'–Bis–(terc. Butoxykarbonyl)–1,3–diaminoaceton

HS (FAB/LiCl): 493 $(M+Li)^+$

NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 0,98 (dd, 12H), 1,45 (s, 18H), 2,09 (m, 2H), 3,94 (dd, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,20 (d, 2H), 7,50 (s, 2H)

Příklad 178

N,N'–Bis–(terc. butoxykarbonyl)–1,4–diaminobutan–2–on

HS (FAB): 523 $(M+Na)^+$, 501 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 0,95 (m, 12H), 1,43 (d, 18H), 2,09 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 5,23 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,17 (s, 1H)

Příklady 175 – 178 se vyrobí analogicky příkladu 174 (zavedení Boc–ochranné skupiny).

Příklad 179

N,N'–Bis–(di–)1–naftylmethyl)–acetyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 1165 $(M+Na)^+$, 1143 $(M+H)^+$

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,36 (d, 7 Hz, 6H), 0,42 (d, 7 Hz, 6H), 1,62 (m, 2H), 2,57 – 2,80 (m, 4H), 2,90 – 3,42 (m, ca. 12H), 3,96 (t, 8 Hz, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 6,98 – 7,54 (m, 30H), 7,67 – 7,96 (m, 12H)

Příklad 180

N,N'–Bis–(12–(terc. butoxykarbonylamino)–dodekanoyl–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza analogicky příkladu 58

HS (FAB): 1115 $(M+Na)^+$, 1093 $(M+H)^+$, 993

NMR (270 MHz, DMSO<D_6>): 0,68 (d, 7 Hz, 6H), 0,72 (d, 7 Hz, 6H), 1,10 – 1,54 (m, 54H), 1,82 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 2,55 – 2,82 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 7,05 – 7,22 (m, 5H), 7,32 (d, 9 Hz, 2H), 7,58 (d, 9 Hz, 2H)

Příklad 181

N,N'–Bis–[benzyloxykarbonyl–L–valyl]–2S,4–diamino–1,5–difenyl–pentan–3–ol

Syntéza analogicky příkladu 6 z příkladu 174

HS (FAB): 759 $(M+Na)^+$, 737 $(M+H)^+$

Příklad 182

N,N'–Bis–[L–3–(2–naftyl)–alanyl–L–valyl]–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol–dihydrochlorid

Syntéza analogicky příkladu 16

HS (FAB): 893 $(M+H)^+$

Příklad 183

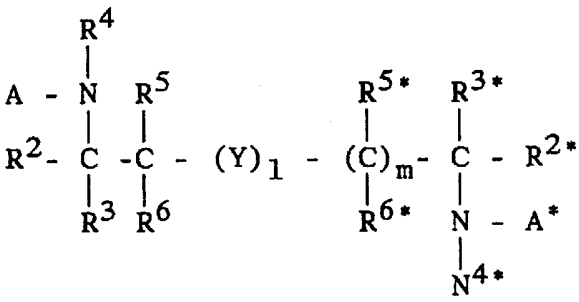
N,N'–Bis–([Bis–(1,1–dimethylethyl–sulfinylmethyl)–acetyl]–L–valyl)–2S,5S–diamino–1,6–difenyl–hexan–3R,4R–diol

Syntéza z příkladu 164 při oxidaci s kyselinou m–chlorperbenzoovou

HS (FAB): 1055 $(M+H)^+$

PATENTOVÉ NÁROKY

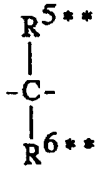
1. Substituované diamino–deriváty obecného vzorce I



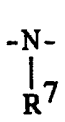
(I),

ve kterém:

Y značí kyslík, síru, zbytek obecného vzorce II nebo zbytek obecného vzorce III



(II),



(III),

l a m nezávisle na sobě jsou 0 nebo 1,

A značí zbytek vzorce IV a A* zbytek vzorce IV*,

$$D-(E)_n-(F)_o-(G)_p- \quad (IV)$$

$$D^*-(E^*)_{n^*}-(F^*)_{o^*}-(G^*)_{p^*}- \quad (IV^*),$$

přičemž

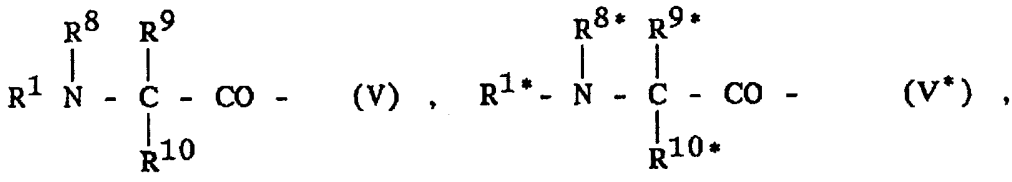
E, E*, F, F*, G a G* nezávisle na sobě představují přírodní nebo nepřírodní aminokyselinu, aza-aminokyselinu nebo iminokyselinu,

n, n*, o, o*, p a p* nezávisle na sobě značí 0 nebo 1,

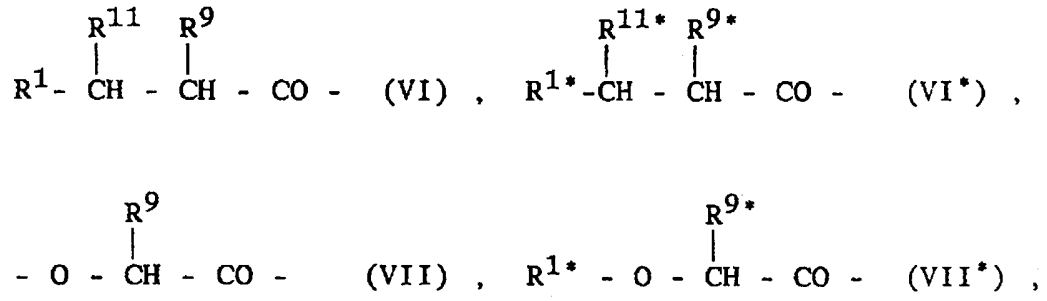
D představuje R^1 nebo zbytek obecného vzorce V, VI nebo VII:

a

D* představuje R^{1*} nebo zbytek vzorců V*, VI* nebo VII*:



(V), (V*),



a kde R^1 a R^{1*} nezávisle na sobě představují:

(a_1)

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- $(C_1–C_{18})$ alkylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát nenasycená a která je popřípadě substituovaná až 3 stejnými nebo různými zbytky ze skupiny zahrnující
  - merkaptoskupinu,
  - hydroxyskupinu,
  - $(C_1–C_7)$ alkoxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - $(C_1–C_8)$ alkanoyloxyskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - $(C_1–C_7)$ alkoxykarbonylovou skupinu
  - F, Cl, Br, J
  - aminoskupinu,
  - karbamimidoylovou skupinu, která popřípadě může být substituovaná jedním, dvěma nebo třemi $(C_1–C_8)$ alkylovými zbytky,
  - guanidinovou skupinu, která popřípadě může být substituovaná jedním nebo dvěma benzyloxykarbonylovými zbytky nebo jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi $(C_1–C_8)$ alkylovými zbytky,
  - $(C_1–C_7)$ alkylaminovou skupinu
  - di–$(C_1–C_7)$ alkylaminovou skupinu,
  - $(C_1–C_6)$ alkoxykarbonylaminovou skupinu,
  - $(C_7–C_{15})$ aralkoxykarbonylovou skupinu,
  - $(C_7–C_{15})$ aralkoxykarbonylaminovou skupinu
  - fenyl–$(C_1–C_4)$ alkoxyskupinu,
  - 9–fluorenylmethoxykarbonylaminovou skupinu,
  - $(C_1–C_6)$ alkylsulfonylovou skupinu,
  - $(C_1–C_6)$ alkylsulfinylovou skupinu,
  - $(C_1–C_6)$ alkylthioskupinu,

- hydroxaminovou skupinu,
- hydroximinovou skupinu,
- sulfamoylovou skupinu,
- sulfoskupinu,
- karboxamidovou skupinu,
- formylovou skupinu,
- hydrazonovou skupinu,
- iminovou skupinu,
- zbytek $CONR^{12}$ R^{13} popřípadě $CONR^{12*}$ R^{13*},
- hydroxyskupinu nebo
- $(C_1–C_8)$alkanoyloxyskupinu,
- mono–, bi– nebo tricyklickou $(C_3–C_{18})$cykloalkylovou skupinu,
- $(C_3–C_{18})$cykloalkyl–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu, přičemž cykloalkylová část je popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

- F, Cl, Br, J,
- karboxyskupinu,
- karbamoylovou skupinu,
- karboxymethoxyskupinu,
- hydroxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$ alkoxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$ alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$ alkyloxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu,
- $(C_1–C_6)$alkylamino–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,
- di–$(C_1–C_6)$alkylamino–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,
- karbamimidoylovou skupinu,
- hydroxaminovou skupinu,
- hydroximinovou skupinu,
- hydrazonovou skupinu,
- iminovou skupinu,
- guanidinovou skupinu,
- $(C_1–C_6)$alkoxysulfonylovou skupinu,
- $(C_1–C_6)$alkoxysulfinylovou skupinu,
- $(C_1–C_6)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_6–C_{12})$aryl–$(C_1–C_4)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$–alkylaminovou skupinu,
- di–$(C_1–C_7)$alkylaminovou skupinu a

- trifluormethylovou skupinu;

- (C_6–C_{14})arylovou skupinu,

- (C_6–C_{14})aryl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,

- (C_6–C_{14})aryloxy–(C_1–C_6)alkylovou skupinu nebo

- (C_6–C_{14})aryl–(C_3–C_8)cykloalkylovou skupinu, kde arylová část je popřípadě substituovaná jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

  - F, Cl, Br, J,
  - hydroxyskupinu,
  - mono–, di– nebo trihydroxy–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,
  - trifluormethylovou skupinu,
  - formylovou skupinu,
  - karboxamidovou skupinu,
  - mono– nebo di–(C_1–C_4)alkylaminokarbonylovou skupinu,
  - nitroskupinu,
  - (C_1–C_7)alkoxyskupinu,
  - (C_1–C_7)alkylovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkoxykarbonylovou skupinu,
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_7)alkylaminovou skupinu,
  - karboxyskupinu,
  - karboxymethoxyskupinu,
  - amino–(C_1–C_7)alkylovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkylamino–(C_1–C_7)alkylovou skupinu,
  - di–(C_1–C_7)alkylamino–(C_1–C_7)alkylovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkoxykarbonylmethoxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - sulfamoylovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkoxysulfonylovou skupinu,
  - (C_1–C_8)alkylsulfonylovou skupinu,
  - sulfo–(C_1–C_8)alkylovou skupinu,
  - guanidino–(C_1–C_8)alkylovou skupinu a
  - (C_1–C_6)alkoxykarbonylaminovou skupinu;

- het,

- het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,

- het-(C_3-C_8)cykloalkylovou skupinu,
- het-(C_3-C_8)cykloalkyl-(C_1-C_4)alkylovou skupinu,
- het-(C_3-C_8)-cykloalkoxy-(C_1-C_4)alkylovou skupinu,
- het-thio-(C_1-C_6)alkylovou skupinu,
- het-thio-(C_3-C_8)cykloalkylovou skupinu,
- het-thio-(C_3-C_8)cykloalkyl-(C_1-C_4)alkylovou skupinu,

přičemž het představuje zbytek 5 až 7 členného monocyklického nebo 8 až 10 členného bicyklického kruhového systému, který může být benzanelován, aromaticky, částečně nebo úplně hydrogenován, který jako heteroelementy obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři stejné nebo různé zbytky ze skupiny zahrnující N, O, S, NO, SO, SO_2, který může být substituovaný 1 až 6 hydroxyskupinami a substituenty, které byly definovány u (C_6-C_{14})arylové skupiny pod (a_1) a/nebo je mono-, di- nebo trisubstituován oxoskupinou, nebo značí zbytek $NR^{12}R^{13}$ popřípadě $NR^{12*}R^{13*}$, nebo

(a_2)

– značí zbytek vzorce VIII popřípadě VIII*

$$R^{1a} - W \qquad \text{(VIII)},$$

$$R^{1a*} - W^* \qquad \text{(VIII*)},$$

kde

R^{1a} a R^{1a*} jsou definovány jako R^1 popřípadě R^{1*} uvedenými pod (a_1) a W popřípadě W* představuje -CO-, -CS-, O-CO-, $-SO_2-$, -SO-, -S-, $-NHSO_2-$, NHCO-, -CH(OH), -N(OH)- nebo -CO-V- přičemž V značí přírodní nebo ne-přírodní aminokyseliny,

nebo R^1 a R^{1*} nezávisle na sobě spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří mono nebo bicyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 12 kruhovými členy, které mimo uhlík mohou ještě obsahovat 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon, nebo

(a_3)

– značí glykosylový zbytek, výhodně glukofuranosylový nebo glukopyranosylový zbytek, který se odvozuje od v přírodě se vyskytujících aldotetros, aldopentos, aldohexos, ketopentos, ketohexos, desoxyaldos, aminoaldos a oligosacharidů jakož i jejich stereoizomerů,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^1 popřípadě R^{1*} pod (a_1) nebo (a_2) nebo

spolu s R^4 popřípadě R^{4*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklické nebo bicyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 3 až 12 kruhovými členy, nebo spolu s R^3 nebo R^{3*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 3 až 12 kruhovými členy,

R^3 a R^{3*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_3)alkylovou skupinu,

R^4 a R^{4*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_8)alkylovou skupinu,

R^5, R^{5*} a R^{5**}

nezávisle na sobě značí vodík, hydroxyskupinu, aminovou skupinu nebo karboxyskupinu,

nebo s R^6, R^{6*} a R^{6**} spolu s atomy uhlíku je nesoucími tvoří nezávisle na sobě ketoskupinu

R^6, R^{6*} a R^{6**}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_6)alkylovou skupinu,

nebo v případě, že l=0, R^6 a R^{6*} popřípadě mohou vytvářet společnou vazbu,

R^7

značí vodík, hydroxyskupinu nebo (C_1–C_6) alkylovou skupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_8)alkylovou skupinu,

nebo spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklické nebo bicyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 12 kruhovými členy,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^1 popřípadě R^{1*} uvedenými pod (a_1), představují hydroxyskupinu nebo (C_1–C_4)alkanoyloxyskupinu nebo spolu s R^{10} popřípadě R^{10*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 3 až 12 kruhovými členy,

nebo

spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklický nebo bicyklický, nasycený nebo částečně nenasycený kruhový systém s 5 až 12 kruhovými členy, který mimo uhlík může ještě obsahovat 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon, nebo může obsahovat 1 atom dusíku, přičemž kruhový systém může být substituovaný aminoskupinou,

R^{10} a R^{10*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_6)alkylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě značí vodík, hydroxyskupinu, (C_1–C_4) alkanoyloxyskupinu nebo (C_1–C_8) alkylovou skupinu,

R^{12}, R^{12*}, R^{13} a R^{13*}

nezávisle na sobě značí

- vodík,
- (C_1–C_8)alkylovou skupinu, která může být substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
  - merkaptoskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - hydroxyskupinu nebo
  - (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
- (C_3–C_7)cykloalkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_6–C_{14})arylovou skupinu, (C_6–C_{14}) aryl–(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu, které v arylové části mohou být substituované jak je uvedeno u R^1 popřípadě R^{1*},
- het nebo
- het–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,

přičemž het je definován jako je popsáno u R^1 popřípadě R^{1*},

nebo R^{12} a R^{13} popřípadě R^{12*} a R^{13*} spolu s atomy dusíku je nesoucími tvoří monocyklické nebo bicyklické, nasycené, částečně nenasycené nebo aromatické kruhové systémy, které jako další kruhové členy vedle uhlíku obsahují ještě 1 nebo 2 atomy dusíku, 1 atom síry nebo 1 atom kyslíku a mohou být substituované (C_1–C_4) alkylovou skupinou,

přičemž

v předchozích sloučeninách obecného vzorce I jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce mohou být nahražené $–CH_2NR^{14}–$, $–CH_2S–$, $–CH_2O$, $OCH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH=CH– (cis a trans), $–COCH_2–$, $–CH(OH)CH_2–$, $–CH_2SO–$, $–CH_2SO_2–$, –COO–, $–P(O)(OR^{15})CH_2–$ A $–P(O)(OR^{15})NH–$ nebo také amidoskupinou s opačnou polaritou (–NHCO–),

kde R^{14} a R^{15}

nezávisle na sobě představují vodík nebo (C_1–C_4)alkylovou skupinu,

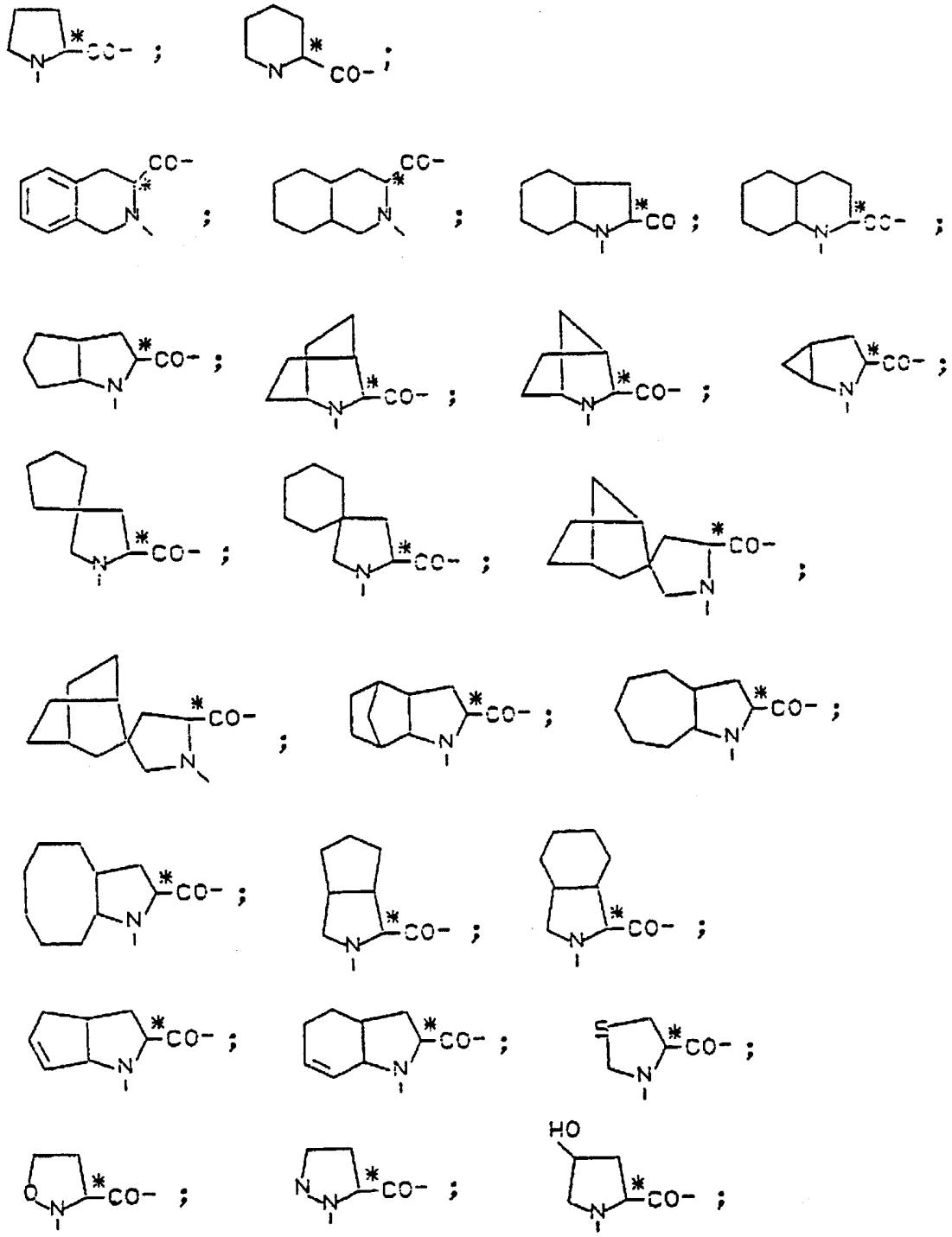
a mezi přírodní a nepřírodní aminokyseliny, azaaminokyseliny a iminokyseliny patří α–aminokyseliny, jako jsou

Aad, Abu, γ–Abu, ABz, 2ABz, ∈Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$,

Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hTrp, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, delta–Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, delta–Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia,

azaaminokyseliny odvozené od přírodních nebo nepřírodních aminokyselin, přičemž centrální stavební část –CHR– popřípadě CH_2– je nahražena –NR– popřípadě –NH–, kde R znamená boční řetězec výše uvedené aminokyseliny, a iminokyseliny typu přírodních nebo nepřírodních aminokyselin, jejichž aminoskupina je monosubstituována, a heterocyklické kyseliny mezi které patří
kyselina pyrrolidin–2–karboxylová;
kyselina piperidin–2–karboxylová;
kyselina 1,2,3,4–tetrahydroizochinolin–3–karboxylová;
kyselina dekahydroizochinolin–3–karboxylová;
kyselina oktahydroindol–2–karboxylová;
kyselina dekahydrochinolin–2–karboxylová;
kyselina oktahydrocyklopenta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina 2–aza–bicyklo[2.2.2]oktan–3–karboxylová;
kyselina 2–azabicyklo[2.2.1]oktan–3–karboxylová;
kyselina 2–azabicyklo[3.1.0]heptan–3–karboxylová;
kyselina 2–azaspiro[4.4.]nonan–3–karboxylová;
kyselina 2–azaspiro[4.5]–dekan–3–karboxylová;
kyselina spiro[(bicyklo[2.2.1]–heptan)–2,3–pyrrolidin–5–karboxylová;
kyselina spiro[(bicyklo[2.2.2]oktan)–2,3–pyrrolidin–5–karboxylová);
kyselina 2–azatricyklo[4.3.0.$1^{6,9}$]dekan–3–karboxylová;
kyselina dekahydrocyklohepta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina dekahydrocyklookta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina oktahydrocyklopenta[c]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina oktahydroizoindol–1–karboxylová;
kyselina 2,3,3a,4,6a–hexahydrocyklopenta[b]pyrrol–2–karboxylová;
kyselina 2,3,3a,4,5,7a–hexahydroindol–2–karboxylová;
kyselina tetrahydrothiazol–4–karboxylová;
kyselina izoxazolidin–3–karboxylová;
kyselina pyrazolidin–3–karboxylová; a
kyselina hydroxyprolin–2–karboxylová,

přičemž všechny tyto kyseliny mohou být substituované následujícími zbytky:



jakož i jejich fyziologicky přijatelné sole.

2. Substituované diamino–deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém zbytky a symboly s hvězdičkou a bez hvězdičky jsou identické.

3. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 a 2 obecného vzorce I, které jsou C_2–symetrické.

4. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém

Y představuje zbytek vzorce II nebo zbytek vzorce III,

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, p a p* jsou definované jako v nároku 1,

E, E*, F, F*, G a G* nezávisle na sobě představují přírodní nebo nepřírodní α–aminokyselinu nebo α–iminokyselinu,

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě značí

(a_1)

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{16}) alkylovou skupinu, která je popřípadě jednou nenasycená a která je popřípadě substituována až 2 stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího
  - hydroxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
  - F,
  - aminovou skupinu,
  - (C_1–C_7)alkylaminovou skupinu,
  - di–(C_1–C_7)alkylaminovou skupinu,
  - (C_1–C_6)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
  - benzyloxykarbonylovou skupinu,
  - benzyloxykarbonylaminovou skupinu,
  - 9–fluorenylmethoxykarbonylaminovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylsulfonylovou skupinu,
  - zbytek $CONR^{12}R^{13}$ popřípadě $CONR^{12*}R^{13*}$,
  - hydroxyskupinu nebo
  - (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu;
- mono– nebo bicyklickou (C_3–C_{12})cykloalkylovou skupinu,
- (C_3–C_{12})cykloalkyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu

přičemž cykloalkylová část je popřípadě substituována jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

- F,
- karboxyskupinu,
- hydroxyskupinu,
- (C_1–C_7)alkoxyskupinu,
- (C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkyloxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu,
- (C_1–C_6)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- benzyloxykarbonylaminovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu a
- di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,

– (C_6–C_{10})arylovou skupinu,

– (C_6–C_{10})aryloxy–(C_1–C_6)alkylovou skupinu nebo

– (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu, kde arylová část je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky z souboru zahrnujícího

- F, Cl, Br,
- hydroxyskupinu,
- hydroxy–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- karboxamidovou skupinu,
- mono– nebo di–(C_1–C_4)alkylaminokarbonylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
- (C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
- di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu,
- karboxyskupinu,
- karbamoylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu,

– het,

– het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,

– het–(C_5–C_6)cykloalkylovou skupinu,

– het–thio–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,

– het–thio–(C_5–C_6)cykloalkylovou skupinu,

přičemž het představuje zbytek 5 až 6 členného monocyklického nebo 8 až 10 členného bicyklického kruhového systému, který může být aromaticky, částečně nebo úplně hydrogenován, a který jako heteroelementy obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři stejné nebo různé zbytky ze souboru zahrnujícího N, O, S, NO, SO, SO_2, který může být substituovaný 1 až 4 hydroxyskupinami a substituenty, které byly definovány u (C_6–C_{10})arylové skupiny pod (a_1) a/nebo je mono– nebo disubstituovaný oxoskupinou, nebo značí zbytek $NR^{12}R^{13}$ popřípadě $NR^{12*}R^{13*}$, nebo

(a_2)

značí zbytek vzorce VIII popřípadě VIII*

$$R^{1a} - W \qquad \text{(VIII)},$$

$$R^{1a*} - W^* \qquad \text{(VIII*)},$$

kde

R^{1a} a R^{1a*} jsou definovány jako R^1 popřípadě R^{1*} uvedenými pod (a_1)

a W popřípadě W* představuje –CO–, –O–CO–, $–SO_2–$, –SO–, –S–, –NHCO– nebo –CH(OH)–,

nebo kde R^1 a R^{1*} nezávisle na sobě spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří monocyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 8 kruhovými členy, které mimo uhlík mohou ještě obsahovat 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon,

(a_3)

– glykosylový zbytek, který je definovaný stejným způsobem jako bylo uvedeno shora,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě značí

(b_1)

– vodík,

– karboxyskupinu,

– (C_1–C_{10})alkylovou skupinu, která je popřípadě jednou nebo dvakrát nenasycená a která je popřípadě substituována až 3 stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

  – hydroxyskupinu,
  – (C_1–C_7)alkoxyskupinu,
  – (C_1–C_7)alkylthioskupinu,
  – (C_1–C_7)alkylsulfinylovou skupinu,
  – (C_1–C_7)alkylsulfonylovou skupinu,
  – (C_1–C_7)alkanoyloxyskupinu,
  – karboxyskupinu,

- $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- Cl, Br,
- aminovou skupinu,
- karbamimidoylovou skupinu,
- guanidinovou skupinu,
- N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–quanidinovou skupinu,
- karbamoylovou skupinu,
- $(C_7–C_{15})$aralkoxykarbonylovou skupinu,
- $(C_1–C_5)$alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- $(C_7–C_{15})$aralkoxykarbonylaminovou skupinu nebo
- 9–fluorenylmethoxykarbonylaminovou skupinu,

- $(C_3–C_{12})$cykloalkylovou skupinu,
- $(C_3–C_{12})$cykloalkyl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,
- $(C_6–C_{14})$arylovou skupinu,
- $(C_6–C_{14})$aryl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu,

přičemž arylová část je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího

- F, Cl, Br, J,
- hydroxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxyskupinu,
- $(C_1–C_7)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- aminovou skupinu a
- trifluormethylovou skupinu,

nebo

- het–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,

přičemž het představuje zbytek pěti nebo šestičlenného monocyklického nebo devíti až desetičlenného bicyklického, popřípadě částečně nebo úplně hydrogenované heteroaromatické části s alespoň 1 atomem uhlíku, 1–4 atomy dusíku a/nebo 1 až 2 atomy síry a/nebo 1 až 2 atomy kyslíku jako kruhovými členy, který popřípadě je mono nebo disubstituovaný stejným způsobem jako bylo popsáno pro arylovou část v případě základních sloučenin obecného vzorce I,

nebo

(b_2)

spolu s R^4 popřípadě R^{4*} a atomy tyto nesoucími tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu, které ještě mohou být anelované s cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou

skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo s R^3 popřípadě R^{3*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s třemi až osmi kruhovými členy,

R^3 a R^{3*}

nezávisle na sobě značí vodík, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^4 a R^{4*}

nezávisle na sobě značí vodík, (C_1–C_4)alkylovou skupinu,

R^5, R^{5*} a R^{5**}

nezávisle na sobě jsou definovány jako v nároku 1

R^6, R^{6*} a R^{6**}

nezávisle na sobě značí vodík, (C_1–C_4)alkylovou skupinu,

R^7

značí vodík, hydroxyskupinu nebo (C_1–C_4)alkylovou skupinu

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě značí vodík, (C_1–C_8)alkylovou skupinu nebo

spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří pyrrolidinylovou skupinu nebo piperidinylovou skupinu, které navíc mohou být anelované s cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo fenylovou skupinou,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^2 popřípadě R^{2*} uvedenými pod (b_1), nebo

značí (C_1–C_8)alkanoyloxyskupinu nebo

spolu s R^{10} popřípadě R^{10*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické, nasycené nebo částečně nenasycené kruhové systémy s 5 až 12 kruhovými členy,

nebo

spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} a atomy tyto nesoucími tvoří mono– nebo bicyklický, nasycený nebo částečně nenasycený kruhový systém s 5 až 12 kruhovými členy, který mimo uhlík může obsahovat ještě 1 atom síry, který popřípadě může být oxidován na sulfoxid nebo sulfon,

R^{10} a R^{10*}

nezávisle na sobě značí vodík nebo (C_1–C_4)alkylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě značí vodík, hydroxyskupinu, (C_1–C_4) alkanoyloxyskupinu, (C_1–C_4) alkylovou skupinu,

R^{12}, R^{12*}, R^{13} a R^{13*}

nezávisle na sobě značí

- vodík,
- $(C_1–C_8)$alkylovou skupinu, která může být substituována skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího:
  - aminovou skupinu,
  - $(C_1–C_4)$alkylaminovou skupinu,
  - di–$(C_1–C_4)$alkylaminovou skupinu,
  - karboxyskupinu,
  - hydroxyskupinu nebo
  - $(C_1–C_4)$ alkoxyskupinu,
- $(C_1–C_4)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$arylovou skupinu, který může být substituována jak je uvedeno u R^1 popřípadě R^{1*},
- $(C_6–C_{10})$aryl–$(C_1–C_4)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- het nebo
- het–$(C_1–C_4)$alkylovou skupinu, přičemž het je definován jako u R^1 popřípadě R^{1*},

přičemž

v předchozích sloučeninách obecného vzorce I jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce může být nahraženo skupinou sestávající z $–CH_2NR^{14}–$, $–CH_2O–$, $–OCH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–COCH_2–$, $–CH(OH)CH_2–$, –COO– nebo také amidovou skupinou s opačnou polaritou (–NHCO–),

R^{14}

značí vodík nebo $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 až 4 obecného vzorce I, ve kterém:

Y představuje zbytek vzorce II nebo zbytek vzorce III,

l, m, A, A*, D, D*, n, n*, o, o*, jsou definovány stejně jako v nároku 1

p a p* jsou 1,

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,

- karboxylovou skupinu,
- $(C_1–C_{10})$alkylovou skupinu,
- $(C_3–C_8)$cykloalkylovou skupinu,
- $(C_3–C_8)$cykloalkyl–$(C_1–C_{10})$alkylovou skupinu,
- fenyl–$(C_1–C_8)$alkylovou skupinu, která může být substituována ve fenylové části jako v nároku 4,
- popřípadě chráněnou mono– nebo di–amino–$(C_1–C_{12})$alkylovou skupinu, nebo amino–$(C_6–C_{10})$ aryl–$(C_1–C_4)$alkylovou skupinu nebo amino$(C_3–C_{10})$cykloalkyl–$(C_1–C_4)$ alkylovou skupinu,
- mono–, di–, tri–, tetra–, penta– nebo hexahydroxy$(C_1–C_{10})$alkylovou nebo –alkanoylovou skupinu,
- $(C_1–C_4)$alkoxy–$(C_1–C_{10})$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_4)$alkoxykarbonyl–$(C_1–C_{10})$ alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_{16})$alkylsulfonylovou skupinu,
- $(C_1–C_8)$alkylsulfinylovou skupinu,
- mono–, di, trihydroxy–$(C_1–C_8)$alkylsulfonylovou skupinu,
- mono–, di, trihydroxy–$(C_1–C_8)$alkylsulfinylovou skupinu,
- mono–, di, tri– nebo tetra–$(C_1–C_8)$alkanoyloxy$(C_1–C_{10})$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_{14})$alkanoylovou skupinu,
- popřípadě chráněnou amino–$(C_1–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- di–$(C_1–C_7)$alkylamino–$(C_2–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- $(C_1–C_9)$cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- aminosubstituovanou $(C_3–C_9)$cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- aminosubstituovanou $(C_3–C_9)$cykloalkylsulfonylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$aryl–$(C_2–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- $(C_6–C_{10})$aryloxy–$(C_2–C_{11})$alkanoylovou skupinu,
- popřípadě aminoskupinou, halogenem, $(C_1–C_7)$ alkylovou skupinou, $(C_1–C_7)$alkoxyskupinou nebo

$(C_1–C_7)$alkoxykarbonylovou skupinou substituovaná benzoylová skupina, benzensulfonylová skupina nebo

$(C_6–C_{10})$–aryl–$(C_1–C_4)$alkylkarbonylová skupina popřípadě

- sulfonylová skupina,
- $(C_1–C_{10})$alkoxykarbonylovou skupinu,
- substituovanou $(C_1–C_{10})$alkoxykarbonylovou skupinu,
- $(C_6–C_{14})$aryl–$(C_1–C_6)$alkoxykarbonylovou skupinu,
- popřípadě chráněnou aminoskupinou a hydroxyskupinou substituovanou $(C_6–C_{10})$aryl–$(C_1–C_8)$alkylovou skupinu, $(C_3–C_{10})$–cykloalkyl–$(C_1–C_8)$alkylovou skupinu nebo $(C_1–C_{10})$alkylovou skupinu,
- 9–fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu,
- ketohexosylovou skupinu,
- ketopentosylovou skupinu,
- desoxyhexoketosylovou skupinu,
- desoxypentoketosylovou skupinu,
- aldohexosylovou skupinu,
- aldopentosylovou skupinu,
- desoxyhexoaldosylovou skupinu,
- desoxypentoaldoxylovou skupinu,
- 2–amino–2–desoxyhexosylovou skupinu,
- 2–acetamido–2–desoxyhexosylovou skupinu,
- laktosylovou skupinu nebo
- maltosylovou skupinu, přičemž vázané cukry mohou být v pyranose nebo furanose,
- het–$(C_1–C_6)$alkylovou skupinu,
- het–karbonylovou skupinu nebo –sulfonylovou skupinu
- het–$(C_1–C_6)$alkylkarbonylovou skupinu nebo –sulfonylovou skupinu,
- het–merkapto–$(C_1–C_6)$alkylkarbonylovou skupinu nebo
- sulfonylovou skupinu,

přičemž het představuje furylovou skupinu, thienylovou skupinu, benzothienylovou skupinu, benzdioxolanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, izoxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfoli-

nylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu, tetrahydrofurylovou skupinu, tetrahydropyrrolidinylovou skupinu, tetrahydrothienylovou skupinu, indolylovou skupinu, chinolylovou skupinu nebo izochinolylovou skupinu,

přičemž tyto skupiny mohou být rovněž substituované jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky ze souboru zahrnujícího (C_1–C_4)–alkylovou skupinu,

(C_1–C_4)alkoxyskupinu, (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu, (C_1–C_4)–alkoxykarbonylaminovou skupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, mono– nebo di–(C_1–C_4)alkylaminovou skupinu a oxidovou skupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkylovou skupinu, která je popřípadě substituována až 2 stejnými nebo různými substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího
  - hydroxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkylthioskupinu,
  - (C_1–C_4)alkylsulfinylovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkylsulfonylovou skupinu,
  - (C_1–C_4)alkanoyloxyskupinu,
  - karboxyskupinu,
  - (C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
  - aminovou skupinu,
  - karbamimidoylovou skupinu,
  - guanidinovou skupinu,
  - N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–guanidinovou skupinu,
  - karbamoylovou skupinu,
  - (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_3)alkoxykarbonylovou skupinu,
  - (C_1–C_5)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
  - (C_6–C_{10})aryl–(C_1–C_3)alkoxykarbonylaminovou skupinu nebo
- (C_3–C_{10})cykloalkylovou skupinu,
- (C_3–C_{10})cykloalkyl–(C_1–C_3)alkylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkyl–(C_3–C_{10})cykloalkyl–(C_1–C_3)alkylovou skupinu,
- (C_6–C_{10})arylovou skupinu,

– $(C_6–C_{10})$aryl–$(C_1–C_3)$alkylovou skupinu, přičemž arylová část je popřípadě substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího

- F, Cl, Br
- hydroxyskupinu,
- $(C_1–C_4)$alkoxyskupinu,
- $(C_1–C_4)$alkylovou skupinu,
- $(C_1–C_4)$alkoxykarbonylovou skupinu a
- aminoskupinu,

– het–$(C_1–C_4)$alkylovou skupinu, přičemž het je definován jako u R^1 popřípadě R^{1*},

R^3 a R^{3*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^4 a R^{4*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^5, R^{5*} a R^{5**}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu, aminovou skupinu nebo karboxyskupinu,

R^6, R^{6*} a R^{6**}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^7

znamená vodík, hydroxyskupinu nebo methylovou skupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo

n–propylovou skupinu nebo

spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří 1,2,3,4–tetrahydroizochinolinovou skupinu nebo 2–azabicyklooktenový skelet

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^2 popřípadě R^{2*} v nároku 4, nebo znamenají $(C_1–C_8)$-alkanoyloxyskupinu,

nebo spolu s R^{10} popřípadě R^{10*} a atomy tyto nesoucími tvoří cyklické kruhové systémy s 5 až 7 kruhovými členy,

nebo

spolu s R^{11} popřípadě R^{11*} tvoří thiochromanový systém, jehož atom síry může být oxidován na sulfon,

R^{10} a R^{10*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo methylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

jsou definovány jako v nároku 4,

přičemž v předchozích sloučeninách vzorce I jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce mohou být nahraženy jak je definováno v nároku 4,

R^{14}

značí vodík nebo methylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

6. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém:

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- (C_1–C_{16})alkylsulfonylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkylsulfinylovou skupinu,
- mono–, di– nebo tri–hydroxy(C_1–C_8)alkylsulfonylovou skupinu,
- hydroxy–(C_1–C_{10})alkanoylovou skupinu,
- mono–, di–, tri–, tetra–hydroxy–(C_1–C_4)alkylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkanoyloxy–(C_1–C_{10})alkylovou skupinu,
- 1,2–diacetoxyethylovou skupinu,
- 1,2,3–triacetoxypropylovou skupinu,
- (C_1–C_{14})alkanoylovou skupinu,
- N–(C_1–C_4)alkoxykarbonylamino–(C_1–C_8)alkylovou skupinu,
- di–(C_1–C_7)alkylamino–(C_2–C_{11})alkanoylovou skupinu,
- (C_3–C_9)cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- amino–(C_3–C_8)cykloalkylkarbonylovou skupinu,

- amino-(C_3-C_8)cykloalkylsulfonylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- (C_6-C_{10})aryl-(C_2-C_{11})alkanoylovou skupinu,
- (C_6-C_{10})aryloxy-(C_2-C_{11})alkanoylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, (C_1-C_7)alkylovou skupinou, (C_1-C_7)alkoxyskupinou nebo

(C_1-C_7)alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou benzoylovou skupinu nebo benzensulfonylovou skupinu,

- popřípadě halogenem, aminoskupinou, (C_1-C_7)alkylovou skupinou, (C_1-C_7)alkoxyskupinou nebo

(C_1-C_7)alkoxykarbonylovou skupinou substituovanou benzylsulfonylovou skupinu, benzylsulfinylovou skupinu nebo benzylthioskupinu,

- aminovou skupinu
- (C_1-C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- (C_1-C_{12})alkanoylovou skupinu, která je substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou a popřípadě fenylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou,
- popřípadě chráněnou aminosubstituovanou (C_6-C_{10})aryl- nebo (C_3-C_{10})cykloalkyl-(C_1-C_4)alkylovou skupinu nebo

(C_1-C_8)-alkylovou skupinu,

- (C_1-C_{10}) alkoxykarbonylovou skupinu,
- substituovanou (C_1-C_{10})alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_6-C_{14})aryl-(C_1-C_6)alkoxykarbonylovou skupinu,
- 9-fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu,
- 1-desoxyhexoketosylovou skupinu nebo

1-desoxypentoketosylovou skupinu,

- hexosylovou skupinu nebo pentosylovou skupinu,
- 6-desoxyhexosylovou skupinu,
- amino-cukrové zbytky,
- laktosylovou skupinu,
- maltosylovou skupinu,

přičemž vázané cukry mohou být v pyranosní nebo furanosní formě,

- het,
- het–karbonylovou skupinu nebo het–sulfonylovou skupinu,
- het–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,
- het–(C_1–C_6)alkanoylovou skupinu,
- het–(C_1–C_6)alkylsulfonylovou skupinu nebo
- het–merkapto–(C_1–C_3)alkylkarbonylovou skupinu,

přičemž het představuje

- pyrrolylovou skupinu,
- imidazolylovou skupinu,
- pyridylovou skupinu,
- pyrimidinylovou skupinu,
- pyrrolidinylovou skupinu,
- piperidylovou skupinu,
- morfolinovou skupinu,
- chinolylovou skupinu nebo
- izochinolylovou skupinu,

přičemž tento také může být substituován jedním nebo dvěma stejnými nebo různými substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1–C_4)–alkylovou skupinu,

(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,

(C_1–C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, mono– nebo di–(C_1–C_4) alkylaminovou skupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- methylovou skupinu, ethylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n–propylovou skupinu, n–butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, *sek*–butylovou skupinu, n–pentylovou skupinu, n–hexylovou skupinu,
- cyklohexylovou skupinu,
- cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, cykloheptylmethylovou skupinu,

- 4–methylcyklohexylmethylovou skupinu,
- 1–dekanhydronaftylmethylovou skupinu,
- 2–dekahydronaftylmethylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu,
- 2–methylbenzylovou skupinu, 3–methylbenzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu,
- 2,4,6–trimethylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butoxybenzylovou skupinu,
- 4–hydroxybenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 3,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- (benzdioxolan–5–yl)methylovou skupinu,
- 4–chlorbenzylovou skupinu,
- hydroxymethylovou skupinu,
- 1–hydroxyethylovou skupinu,
- 4–pyridylovou skupinu, 4–(N–oxidopyridyl)ovou skupinu,
- 2–pyridylmethylovou skupinu, 3–pyridylmethylovou skupinu, 4–pyridylmethylovou skupinu,
- 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,
- 2–thienylmethylovou skupinu, 3–thienylmethylovou skupinu,
- 2–(2–thienyl)ethylovou skupinu, 2–(3–thienyl)ethylovou skupinu,
- indol–2–yl–methylovou skupinu, indol–3–yl–methylovou skupinu,
- (1–methyl–imidazol–4–yl)methylovou skupinu,
- imidazol–4–yl–methylovou skupinu,

imidazol–1–yl–methylovou skupinu,

- 2–thiazolylmethylovou skupinu,
- 3–pyrazolylmethylovou skupinu,
- 4–pyrimidylmethylovou skupinu,
- 2–benzo[b]thienylmethylovou skupinu, 3–benzo[b]thienylmethylovou skupinu,
- 2–furylmethylovou skupinu,
- 2–(methylthio)ethylovou skupinu,
- 2–(methylsulfinyl)ethylovou skupinu,
- 2–(methylsulfonyl)ethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^{10} a R^{10*}

značí vodík,

R^5 a R^{5*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu nebo aminovou skupinu,

R^7

znamená vodík, hydroxyskupinu nebo methylovou skupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík nebo

spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří 1,2,3,4–tetrahydroizochinolinovou skupinu nebo 2–azabicyklooktanový skelet,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definované jako R^2 popřípadě R^{2*}, nebo znamenají

- hydroxyskupinu,
- acetoxyskupinu,
- *terc*–butoxymethylovou skupinu,
- 3–guanidinopropylovou skupinu,
- karbamoylmethylovou skupinu, karbamoylethylovou skupinu,
- karboxymethylovou skupinu, karboxyethylovou skupinu,

– merkaptomethylovou skupinu,

– (1–merkapto–1–methyl)ethylovou skupinu,

– aminomethylovou skupinu, 2–aminoethylovou skupinu, 3–aminopropylovou skupinu, 4–aminobutylovou skupinu,

– N,N–dimethylaminovou skupinu,

– N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–guanidino–propylovou skupinu,

– 2–benzyloxykarbonylethylovou skupinu, benzyloxykarbonylmethylovou skupinu,

– *terc*–butylsulfonylmethylovou skupinu,

nebo

– 4–benzylkarbonylaminobutylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu nebo acetoxyskupinu,

přičemž

v předchozích sloučeninách se jedna nebo několik amidových skupin (–CONH–) hlavního řetězce může nahradit skupinami $–CH_2NR^{14}–$ nebo $–CH(OH)CH_2–$,

R^{14}

znamená vodík nebo methylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné sole.

7. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém:

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě představují

(a_1)

– vodík,

– karboxylovou skupinu,

– (C_1–C_{16})alkylsulfonylovou skupinu,

– (C_1–C_8) mono– nebo dihydroxyalkylsulfonylovou skupinu,

– mono–, di– nebo trihydroxy–(C_1–C_3)alkylovou skupinu,

– (C_1–C_8)alkoxykarbonylovou skupinu,

– (C_1–C_{14})alkanoylovou skupinu,

- amino–(C_1–C_{12})alkanoylovou skupinu,
- (C_6–C_{10}) aryl–(C_1–C_4)alkoxykarbonylovou skupinu,
- (C_6–C_{10}) aryl–(C_1–C_4)alkylkarbonylovou skupinu,
- 9–fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkanoyloxy–(C_1–C_6) alkylovou skupinu,
- 1,2–diacetoxyethylovou skupinu,
- 1,2,3–triacetoxypropylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, (C_1–C_4)alkylovou skupinou nebo methoxyskupinou substituovanou benzensulfonylovou skupinu,
- popřípadě halogenem, aminoskupinou, (C_1–C_4)alkylovou skupinou nebo methoxyskupinou substituovanou benzylsulfonylovou skupinu, benzylsulfinylovou skupinu nebo benzylthioskupinu,
- het–(C_1–C_4) alkanoylovou skupinu,
- het–merkapto–(C_1–C_3)alkylkarbonylovou skupinu,

přičemž het představuje

- pyrrolylovou skupinu,
- imidazolylovou skupinu,
- pyridylovou skupinu,
- pyrimidinylovou skupinu,
- pyrrolidinylovou skupinu,
- chinolylovou skupinu,
- izochinolylovou skupinu,
- piperidylovou skupinu nebo
- morfolinylovou skupinu,

přičemž tento zbytek také může být substituovaný jedním nebo dvěma stejnými nebo různými zbytky vybranými ze souboru zahrnujícího methylovou skupinu, aminovou skupinu a (C_1–C_4)-alkoxykarbonylaminovou skupinu,

- amino–(C_3–C_6)cykloalkylkarbonylovou skupinu,
- (C_1–C_8)alkanoylovou skupinu, která je substituovaná hydroxyskupinou a aminoskupinou a popřípadě fenylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou,
- popřípadě chráněnou aminosubstituovanou fenyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu nebo cyklohexyl–(C_1–C_6)alkylovou skupinu,

- aminovou skupinu,
- (C_1–C_4)alkoxykarbonylaminovou skupinu,
- benzyloxykarbonylaminovou skupinu,
- 1–desoxyhexoketosylovou skupinu nebo 1–desoxypentoketosylovou skupinu,
- hexosylovou skupinu nebo pentosylovou skupinu,

přičemž vázané cukry mohou být v pyranosní nebo furanosní formě,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě představují

- vodík,
- methylovou skupinu,
- ethylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- n–propylovou skupinu,
- n–butylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- *sek*–butylovou skupinu,
- pentylovou skupinu,
- hexylovou skupinu,
- cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu,
- 4–methylcyklohexylmethylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu,
- 2–methylbenzylovou skupinu, 3–methylbenzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu,
- 2,4,6–trimethylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,

- 3,4–dihydroxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 3,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 2–pyridylmethylovou skupinu, 3–pyridylmethylovou skupinu, 4–pyridylmethylovou skupinu,
- 3,4–methylendioxybenzylovou skupinu nebo
- 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^7, R^{10} a R^{10*}

znamenají vodík,

R^5 a R^{5*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo hydroxyskupinu,

R^8 a R^{8*}

nezávisle na sobě jsou definovány stejně jako v nároku 6,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě jsou definovány stejně jako R^9 popřípadě R^{9*} v nároku 6,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě jsou definovány stejně jako v nároku 6,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné sole.

8. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém:

Y představuje zbytek vzorce III,

l značí 0 nebo 1,

m značí 1,

A, A*, D a D* mají význam jako v bodě 1,

n, n*, o, o*, p a p* nezávisle na sobě značí 0 nebo 1,

E, E*, F, F*, G a G* nezávisle na sobě značí aminokyselinu ze souboru zahrnujícího Val, Lys, Lys(Z), Phe, Chg, Ser, Asn, Gly, Ile, Tbg, Nva nebo Npg,

R^1 a R^{1*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,

- karboxylovou skupinu,
- methylsulfonylovou skupinu,
- *terc*–butylsulfonylovou skupinu,
- *terc*–butoxykarbonylovou skupinu,
- 2–hydroxyethylsulfonylovou skupinu,
- 1,2,3–trihydroxypropylovou skupinu,
- 1,2,3–triacetoxypropylovou skupinu,
- benzyloxykarbonylovou skupinu,
- 4–methylfenylsulfonylovou skupinu,
- 4–chlorbenzylthioskupinu,
- benzylsulfinylovou skupinu,
- 4–chlorbenzylsulfonylovou skupinu,
- hexadecylsulfonylovou skupinu,
- 4–amino–1–piperidyl–sulfonylovou skupinu,
- N–*terc*–butoxykarbonyl–4–amino–1–piperidyl–sulfonylovou skupinu,
- 4–amino–1–piperidyl–karbonylovou skupinu,
- N–*terc*–butoxykarbonyl–4–amino–1–piperidylkarbonylovou skupinu,
- 2–amino–3–fenyl–propylovou skupinu,
- N–*terc*–butoxykarbonyl–2–amino–3–fenylpropylovou skupinu,
- 2–amino–1–hydroxy–4–methyl–pentylovou skupinu,
- desoxyfruktos–1–ylovou skupinu,
- mannofuranosylovou skupinu,
- 4–aminocyklohexylkarbonylovou skupinu,
- 2–pyridylacetylovou skupinu,
- 4–pyridylthio–acetylovou skupinu,
- 2–chinolylkarbonylovou skupinu,
- 1–naftylacetylovou skupinu,

- 1–naftyloxyacetylovou skupinu,
- 1–(4–pyridyl)ethylsulfonylovou skupinu,
- 12–aminododekanoylovou skupinu,
- 4–(N–oxidopyridyl)ovou skupinu,
- 4–pyridylovou skupinu,
- tetradekanoylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- aminovou skupinu nebo
- *terc*–butoxykarbonylaminovou skupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- n–pentylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 3,4–methylendioxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu nebo
- cyklohexylmethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^7, R^{10} a R^{10*}

znamenají vodík,

R^5 a R^{5*}

nezávisle na sobě znamenají vodík nebo hydroxyskupinu,

R^8 a R^{8*}

znamenají vodík, nebo spolu s R^9 popřípadě R^{9*} a atomy tyto nesoucími tvoří 1,2,3,4–tetrahydrochinolin–3,4–diyl–systém,

R^9 a R^{9*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- hydroxyskupinu,
- acetoxyskupinu,
- n–propylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- aminomethylovou skupinu,
- 4–aminobutylovou skupinu,
- hydroxymethylovou skupinu,
- *terc*–butoxymethylovou skupinu,
- aminokarbonylmethylovou skupinu,
- 2–benzyloxykarbonylamino–butylovou skupinu,
- N,N′–di–(benzyloxykarbonyl)–quanidino–propylovou skupinu,
- cyklohexylovou skupinu,
- cyklohexylmethylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 4–hydroxybenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butoxybenzylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu,
- 2–thienylmethylovou skupinu,
- 1–imidazolylmethylovou skupinu,

- 3–indolylmethylovou skupinu,
- 4–(pyridylmethylovou skupinu,
- 4–(N–oxidopyridyl)methylovou skupinu,
- 2–methylthioethylovou skupinu,
- 2–methylsulfonylethylovou skupinu,
- *terc*–butylsulfonyl–methylovou skupinu nebo
- 2–karboxyethylovou skupinu,

R^{11} a R^{11*}

nezávisle na sobě znamenají vodík, hydroxyskupinu nebo acetoxyskupinu,

přičemž v předchozích sloučeninách jedna nebo několik amidoskupin (–CONH–) hlavního řetězce mohou být nahraženy skupinami $–CH_2–NH–$ nebo $–CH(OH)CH_2–$,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

9. Substituované diamino–deriváty podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, ve kterém:

$l = 0$,

$m = 1$,

$n + o + p = 1$,

D a D* představují zbytek obecného vzorce VI popřípadě VI*,

R^1 a R^{1*}

znamenají

- $(C_1–C_{12})$alkylsulfonylovou skupinu, která může být popřípadě substituovaná až 3 stejnými nebo různými substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího
  - hydroxyskupinu,
  - aminovou skupinu nebo
  - karboxyskupinu,

R^2 a R^{2*}

nezávisle na sobě znamenají

- vodík,
- karboxylovou skupinu,
- methylovou skupinu,

- ethylovou skupinu,
- izopropylovou skupinu,
- n–propylovou skupinu,
- n–butylovou skupinu,
- izobutylovou skupinu,
- *sek*–butylovou skupinu,
- pentylovou skupinu,
- hexylovou skupinu,
- cyklohexylovou skupinu,
- cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, cykloheptylmethylovou skupinu,
- 4–methylcyklohexylmethylovou skupinu,
- 1–dekahydronaftylmethylovou skupinu, 2–dekahydronaftylmethylovou skupinu,
- fenylovou skupinu,
- benzylovou skupinu,
- 2–fenylethylovou skupinu,
- 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu,
- 2–methylbenzylovou skupinu, 3–methylbenzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu,
- 2,4,6–trimethylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butylbenzylovou skupinu,
- 4–*terc*–butoxybenzylovou skupinu,
- 4–hydroxybenzylovou skupinu,
- 4–methoxybenzylovou skupinu,
- 2,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- 3,4–dimethoxybenzylovou skupinu,
- (benzdioxolan–4–yl)methylovou skupinu,
- 4–chlorbenzylovou skupinu,
- hydroxymethylovou skupinu,

- 1–hydroxyethylovou skupinu,
- 2–pyridylmethylovou skupinu, 3–pyridylmethylovou skupinu, 4–pyridylmethylovou skupinu,
- 2–(4–pyridyl)ethylovou skupinu,
- 2–thienylmethylovou skupinu, 3–thienylmethylovou skupinu,
- 2–(2–thienyl)ethylovou skupinu, 2–(3–thienyl)ethylovou skupinu,
- indol–2–yl–methylovou skupinu, indol–3–yl–methylovou skupinu,
- (1–methyl–imidazol–4–yl)methylovou skupinu,
- imidazol–4–yl–methylovou skupinu, imidazol–1–yl–methylovou skupinu,
- 2–thiazolylmethylovou skupinu,
- 3–pyrazolylmethylovou skupinu,
- 4–pyrimidylmethylovou skupinu,
- 2–benzo[b]thienylmethylovou skupinu, 3–benzo[b]thienylmethylovou skupinu,
- 2–furylmethylovou skupinu,
- 2–(methylthio)ethylovou skupinu,
- 2–(methylsulfinyl)ethylovou skupinu nebo
- 2–(methylsulfonyl)ethylovou skupinu,

R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^6, R^{6*}, R^{11} a R^{11*}

znamenají vodík,

R^5 a R^{5*}

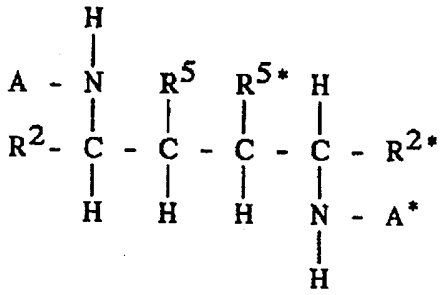
znamenají hydroxyskupinu,

R^9 a R^{9*}

mají význam stejný jako v nároku 8,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

10. Substituované diamino–deriváty podle nároku 1, obecného vzorce Ia:



(Ia),

ve kterém:

A znamená zbytek obecného vzorce IV a

A* znamená zbytek obecného vzorce IV*:

$$D-(E)_n-(F)_o-(G)_p- \quad (IV),$$

$$D^*-(E^*)_{n^*}-(F^*)_{o^*}-(G^*)_{p^*}- \quad (IV^*),$$

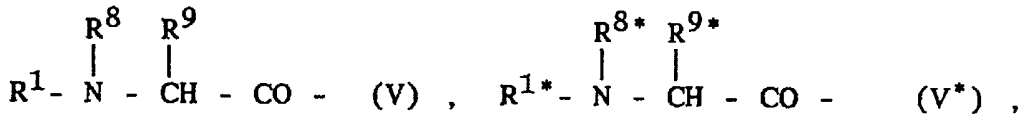
přičemž

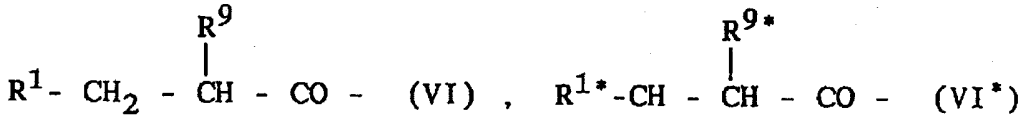
n, n*, o, o*, p a p* nezávisle na sobě značí 0 nebo 1,

E, E*, F, F*, G a G* představují aminokyselinu vybranou ze souboru zahrnujícího Ala, Arg, Asp, Cpg, Cbg, Glu, Gly, Ile, Leu, Lys, Met, Nva, Phe, Ser, Tbg, Trp, Tyr a Val, a

D je R^1 nebo zbytek obecného vzorce V nebo VI a

D* je R^{1*} nebo zbytek obecného vzorce V* nebo VI*:





ve kterých R^1 a R^{1*} na sobě nezávisle představují (C_1–C_6)–alkylsulfonylovou skupinu, skupinu $R^{12}R^{13}N$–CO– nebo skupinu Het–(C_1–C_8)alkyl–O–CO–,

R^{12} znamená (C_1–C_6)alkylovou skupinu a

R^{13} znamená Het–(C_1–C_4)–alkylovou skupinu, ve kterých

Het znamená thiazolylovou skupinu, izothiazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, indolylovou skupinu, izoindo-

lylovou skupinu, indazolylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, izochinolylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu nebo cinnolinylovou skupinu, přičemž Het může být substituován jedním nebo více alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^9 a R^{9*} představují (C_1–C_{18})alkylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, benzylovou skupinu, 2–fenylethylovou skupinu, 1–naftylmethylovou skupinu, 2–naftylmethylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu, 4–methoxybenzylovou skupinu nebo 4–chlorbenzylovou skupinu, a

R^2 a R^{2*} představují n–propylovou skupinu, n–butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, n–pentylovou skupinu, n–hexylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4–methylbenzylovou skupinu, 4–methoxybenzylovou skupinu, 3,4–methylendioxybenzylovou skupinu nebo 4–chlorbenzylovou skupinu, a

R^5 a R^{5*} navzájem na sobě nezávisle představují atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

nebo fyziologicky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny.

11. Způsob výroby sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se použije fragment s koncovou karboxylovou skupinou v koncové poloze obecného vzorce:

D – OH	(VIII)
D – E – OH	(IX)
D – F – OH	(X)
D – G – OH	(XI)
D – E – F – OH	(XII)
D – E – G – OH	(XIII)
D – F – G – OH	(XIV)
D – E – F – G – OH	(XIVa)

nebo

D* – OH	(VIII*)
D* – E* – OH	(IX*)
D* – F* – OH	(X*)
D* – G* – OH	(XI*)
D* – E* – F* – OH	(XII*)
D* – E* – G* – OH	(XIII*)
D* – F* – G* – OH	(XIV*)
D* – E* – F* – G* – OH	(XIVa*)

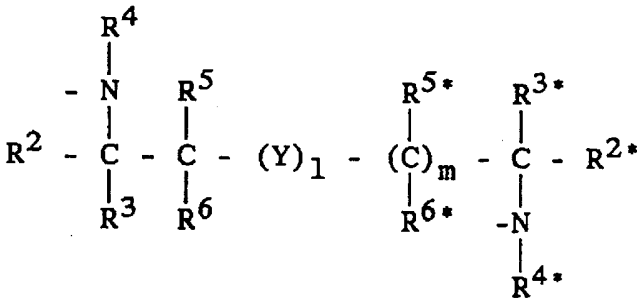
ve kterých mají D, D*, E, E*, F, F*, G a G* stejný význam jako bylo uvedeno shora,

nebo jeho reaktivní derivát, který se aduje na příslušný fragment s volnou aminoskupinou obecného vzorce:

H – Z – H	(XV)
H – G – Z – G* – H	(XVI)
H – F – Z – F* – H	(XVIa)
H – E – Z – E* – H	(XVIb)
H – F – G – Z – G* – F* – H	(XVII)
H – E – G – Z – G* – E* – H	(XVIIa)
H – E – F – Z – F* – E* – H	(XVIIb)
H – E – F – G – Z – G* – F * – E* – H	(XVIII)

kde E, E*, F, F*, G a G* mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

Z znamená skupinu obecného vzorce XIX:



(XIX),

ve kterém mají R^2, R^{2*}, R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^5, R^{5*}, R^6 a R^{6*}, a Y, 1 a m stejný význam jako bylo uvedeno shora; a popřípadě se provede odstranění případně přítomných chránicích skupin přechodně zavedených k chránění dalších funkčních skupin, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou ve své fyziologicky přijatelné soli.

12. Způsob výroby sloučenin podle nároku 10 obecného vzorce Ia, **vyznačující se tím**, že se použije fragment s koncovou karboxylovou skupinou v koncové poloze obecného vzorce:

D – OH	(VIII)
D – E – OH	(IX)
D – F – OH	(X)
D – G – OH	(XI)
D – E – F – OH	(XII)
D – E – G – OH	(XIII)
D – F – G – OH	(XIV)
D – E – F – G – OH	(XIVa)

nebo

D* – OH	(VIII*)
D* – E* – OH	(IX*)
D* – F* – OH	(X*)
D* – G* – OH	(XI*)
D* – E* – F* – OH	(XII*)
D* – E* – G* – OH	(XIII*)
D* – F* – G* – OH	(XIV*)
D* – E* – F* – G* – OH	(XIVa*)

ve kterých mají D, D*, E, E*, F, F*, G a G* stejný význam jako bylo uvedeno shora,

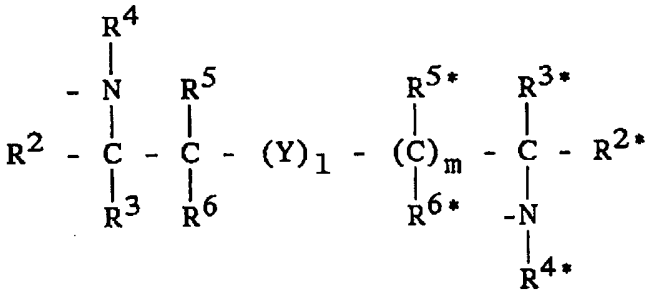
nebo jeho reaktivní derivát, který se aduje na příslušný fragment s volnou aminoskupinou obecného vzorce:

H – Z – H	(XV)
H – G – Z – G* – H	(XVI)
H – F – Z – F* – H	(XVIa)
H – E – Z – E* – H	(XVIb)
H – F – G – Z – G* – F* – H	(XVII)
H – E – G – Z – G* – E* – H	(XVIIa)

H – E – F – Z – F* – E* – H (XVIIb)
H – E – F – G – Z – G* – F* – E* – H (XVIII)

kde E, E*, F, F*, G a G* mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

Z znamená skupinu obecného vzorce XIX:



(XIX),

ve kterém mají R^2, R^{2*}, R^3, R^{3*}, R^4, R^{4*}, R^5, R^{5*}, R^6 a R^{6*}, a Y, l a m stejný význam jako bylo uvedeno shora

a popřípadě se provede odstranění případně přítomných chránicích skupin přechodně zavedených k chránění dalších funkčních skupin, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou ve své fyziologicky přijatelné soli.

13. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 9 a jednu nebo několik nosičových látek.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 9 pro přípravu léčiva.

15. Použití sloučeniny vzorce I podle nároků 1 až 9 pro přípravu léčiva k inhibování retrovirálních proteáz.

16. Použití sloučeniny vzorce I podle nároků 1 až 9, pro přípravu léčiva k léčení „získaného syndromu ztráty imunity“ AIDS.

Konec dokumentu