

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4431

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 311/16

C 07 C 311/29

C 07 D 317/46

A 61 K 31/36

A 61 K 31/352

A 61 P 31/18

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.06.1999 17.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/139070 2000/190211**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/15781**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/76961**

(71) Přihlašovatel:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED,
Cambridge, MA, US;

(72) Původce:

Hale Michael Robin, Bedford, MA, US;
Tung Roger, Beverly, MA, US;
Price Stephen, Stoke Mandeville, GB;
Wilkes Robin David, Didcot, GB;
Schairer Wayne Carl, Westborough, MA, US;
Jarvis Ashley Nicholas, Osney, GB;
Spaltenstein Andrew, Raleigh, NC, US;
Furfine Eric Steven, Durham, NC, US;
Samano Vicente, Chapel Hill, NC, US;
Kaldor Istvan, Durham, NC, US;
Miller John Franklin, Durham, NC, US;
Brieger Michael Stephen, Raleigh, NC, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory aspartylproteázy

(57) Anotace:

Sulfonamidy které jsou inhibitory aspartylproteázy, HIV aspartylproteázy, jež jsou charakterizované specifickými strukturami a fyzikálněchemickými vlastnostmi. Popsané sloučeniny a farmaceutické kompozice jsou zejména vhodné pro inhibici aktivity HIV-1 a HIV-2 proteázy a proto se mohou s výhodou použít jako antivirová činidla vůči virům HIV-1 a HIV-2. Je rovněž popsán způsob inhibice aktivity HIV aspartylproteázy za použití sloučenin podle vynálezu a způsob pro zkoumání sloučenin na aktivitu vůči HIV.

Inhibitory aspartylproteázy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nové třídy sulfonamidů, které jsou inhibitory aspartylproteázy. V jednom provedení se předkládaný vynález týká nové třídy inhibitorů HIV aspartylproteázy charakterizovaných specifickými strukturními a fyzikálněchemickými vlastnostmi. Předkládaný vynález se také týká farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny. Sloučeniny a farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu jsou zejména vhodné pro inhibici aktivity HIV-1 a HIV-2 proteázy a proto se mohou s výhodou použít jako antivirová činidla vůči virům HIV-1 a HIV-2. Vynález se také týká způsobů inhibice aktivity HIV aspartylproteázy za použití sloučenin podle vynálezu a způsobů pro zkoumání sloučenin na aktivitu vůči HIV.

Dosavadní stav techniky

Virus lidské imunodeficiency (HIV) je činitelem, způsobujícím syndrom získaného selhání imunity (AIDS) - choroby charakterizované destrukcí imunitního systému, zejména T-buněk CD4⁺, s doprovodnou citlivostí k oportunním infekcím - a jeho prekurzor komplex příbuzný AIDS (ARC, AIDS-related complex) - syndrom charakterizovaný symptomy, jako je perzistentní celková lymfadenopatie, horečka a hubnutí.

Stejně jako v případě jiných retrovirů kóduje HIV tvorbu proteázy, která provádí posttranslační štěpení prekurzorových polypeptidů v procesu nutném pro vytváření infekčních virionů (S. Crawford a kol., „A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Proteins“, J.

Virol., 53, str. 899 (1985)). Tyto genové produkty zahrnují část pol, která kóduje virionovou RNA-dependentní DNA-polymerázu (reverzní transkriptázu), endonukleázu, HIV-proteázu a část gag, která kóduje jaderné proteiny virionů (H. Toh a kol. „Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of Drosophila Transposable Genetic Element 17.6 and pol gene product of Moloney Murine Leukemia Virus“, Embo J., 4, str. 1267 (1985), L. H. Pearl a kol., „A Structural Model for the Retroviral Proteases“, Nature, str. 329-351 (1987), M. D. Power a kol., „Nucleotide Sequence of SVR-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus“, Science, 231, str. 1567 (1986).

Byla vytvořena řada syntetických antivirových činidel, cílených na různá stadia v replikačním cyklu HIV. Mezi tato činidla patří sloučeniny, které blokují vazbu viru na T-lymfocyty $CD4^+$ (například rozpustné $CD4$), a sloučeniny, které narušují replikaci viru prostřednictvím inhibice reverzní transkriptázy (například didanosin a zidovudin (AZT)) a inhibují integraci virové DNA do buněčné DNA (M. S. Hirsh a R. T. D'Aquila, „Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection“, N. Eng. J. Med., 328, str. 1686 (1993)). Tato činidla, která jsou směřována v první řadě na časná stadia virové replikace, však nezabraňují tvorbě infekčních virionů v chronicky infikovaných buňkách. Podání některých z těchto činidel v účinných množstvích je navíc toxické pro buňky a vede k nežádoucím vedlejším účinkům, jako je anémie a suprese kostní dřeně.

V poslední době je vytváření protivirových léčiv zaměřeno na vytvoření sloučenin, které inhibují vytváření infekčních virionů tím, že interferují s úpravou (processingem) virových polyproteinových prekurzorů. Pro úpravu těchto prekurzorových proteinů je nutné působení virem kódovaných proteáz, které

jsou pro replikaci podstatné (Kohl, N. E. a kol., „Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity“, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, str. 4686 (1988)). Antivirový potenciál inhibice HIV-proteázy byl demonstrován za použití peptidových inhibitorů.

V poslední době bylo nalezeno několik inhibitorů proteázy s malými molekulami jako vhodných pro léčbu infekcí HIV. Mezi ně patří sloučenina obsahující sulfonamidovou skupinu, Agenerase® (amprenavir). Agenerase® je popsán v US patentu 5 585 397. Další sulfonamidové inhibitory aspartylproteázy jsou popsány v US patentech 5 691 372, 5 510 388, 5 521 219, 5 639 769, 5 714 605, 5 744 481, 5 786 483, 5 830 897 a 5 843 946.

Vzhledem k tomu, že se u pacientů infikovaných HIV často projeví odolnost vůči specifickým inhibitorům proteázy, stále přetrvává potřeba najít sloučeniny, které mohou účinně inhibovat účinek aspartylproteázy, zejména HIV proteázy, pro použití jako činidel pro léčení chronických a akutních virových infekcí. Navíc přetrvává potřeba najít sloučeniny, které účinně inhibují činnost mutantů HIV, které jsou odolné vůči obvyklým inhibitorům proteázy.

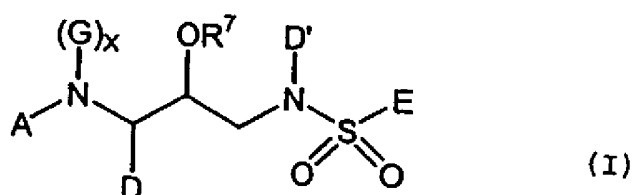
Podstata vynálezu

Vynález poskytuje novou skupinu sloučenin, a jejich farmaceuticky přijatelných derivátů, které jsou vhodné jako inhibitory aspartylproteáz, zejména HIV-aspartylproteázy. Tyto sloučeniny lze použít samotné nebo v kombinaci s dalšími terapeutickými nebo profylaktickými činidly, jako jsou antivirová činidla, antibiotika, imunomodulátory nebo vakcíny pro léčení nebo profylaxi virových infekcí.

Podle výhodného provedení jsou sloučeniny podle vynálezu schopné inhibovat replikaci viru HIV v lidských T-buňkách CD_4^+ . Tyto sloučeniny jsou vhodné jako terapeutická a profylaktická činidla pro léčení nebo prevenci infekce HIV-1 a příbuznými viry, které mohou způsobovat asymptomatickou infekci, komplex příbuzný AIDS (ARC), syndrom získaného selhání imunity (AIDS) nebo podobné choroby imunitního systému.

Podle dalšího výhodného provedení jsou sloučeniny podle vynálezu výhodné jako terapeutická a profylaktická činidla pro léčbu nebo prevenci infekcí mutanty HIV.

Hlavním předmětem předkládaného vynálezu je nová skupina sulfonamidů, které jsou inhibitory aspartylproteázy. Tato nová skupina sulfonamidů je reprezentovaná obecným vzorcem I:



a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi;

kde:

skupina A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík; skupina Ht; skupina $-R^1\text{-Ht}$; skupina $-R^1\text{-alkylová}$ skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, skupina $-\text{CN}$, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$, skupina $-\text{SO}_2\text{-N(R}^2)_2$, skupina $-\text{SO}_2\text{-R}^2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; skupina $-R^1\text{-alkenylová}$ skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

hydroxyskupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-O-Ht$, skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CO-N(R^2)_2$; nebo R^7 ;

každá skupina R^1 je zvolena ze skupiny, kterou tvoří skupina $-C(O)-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-C(O)-C(O)-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-O-S(O)_2-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$ nebo skupina $-NR^2-C(O)-C(O)-$;

každá skupina Ht je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $N(R^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$; kde jmenovaná arylová nebo jmenovaná heterocyklická skupina je případně kondenzována ke skupině Q; a kde jakýkoliv člen jmenované skupiny Ht je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-N(R^2)-C(O)O-R^2$, skupina $-C(O)-R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-Q$, methyldioxyskupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, halogen, trifluormethylová skupina, nitroskupina, skupina Q, skupina $-OQ$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ nebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina R^2 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovaná s tříčlenným až sedmičlenným nasyceným, částečně nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémem; nebo pěti až sedmi členný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden

nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^{33})$; kde jakýkoliv ze jmenovaných kruhových systémů nebo skupina $N(R^{33})$ je případně substituována 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny kterou tvoří skupina $-X'-Y'$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(Y')_2$, skupina $-N(H)$ arylalkyl, $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-arylalkyl, oxoskupina, $-O$ -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupina OH , alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-SO_2H$, $-SO_2$ -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupina $-SO_2-NH_2$, $-SO_2NH$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), $-SO_2-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku) $_2$, skupina $-NH_2$, $-NH$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku) $_2$, skupina $-NH-C(O)H$, $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)- $C(O)H$, skupina $-NH-C(O)$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, $-alkylová$ skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku- OH , skupina $-OH$, skupina CN , skupina $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), $-C(O)-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku) $_2$, halogen nebo trifluormethylová skupina;

X' je skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-NH-$, skupina $-NHC(O)-$, skupina $-NHC(O)O-$, skupina $-NHSO_2-$ nebo $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-;

Y' je alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkenylová nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, kde jeden až pět atomů uhlíku v Y' je případně substituováno skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; nebo pětičlenná až

sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina NH, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$;

každá skupina R^3 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, skupina Ht, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; kde jakýkoliv člen uvedené skupiny R^3 , kromě vodíku, je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)O(R^2)$, skupina $-N(R^2)-C(O)N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-N(R^-)-C(O)-R^2$;

každá skupina R^{33} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina NH, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$;

každé n je nezávisle 1 nebo 2;

skupina G, pokud je přítomná je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, skupina R^7 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo když skupina G je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina G a skupina R^7 jsou

navzájem vázány přímo nebo přes můstek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku za vzniku heterocyklického kruhu; nebo

když skupina G není přítomna (tj. když x ve skupině $(G)_x$ je 0), potom atom dusíku, ke kterému je vázáno G, je vázáný přímo ke skupině R^7 na $-OR^7$ s průvodním vytěsněním jedné skupiny $-ZM$ ze skupiny R^7 ;

skupina D je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je substituována skupinou Q, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami, vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q; alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná skupinou Q, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-S-Ht$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná s nebo kondenzována se skupinou Q; nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná nebo kondenzována se skupinou Q;

každá skupina Q je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří tři až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasyčený karbocyklický kruhový systém; nebo pěti až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; kde skupina Q obsahuje jeden substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-OR^8$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-SR^8$, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(R^2)R^8$, skupina $-N(R^2)$ -arylalkyl a může být případně substituována jedním nebo více dalšími substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^8$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-SR^8$, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(R^2)R^8$, skupina

-N(R²)-arylalkyl, skupina -OR², skupina -R², skupina -SO₂R², skupina -SO₂-N(R²)₂, skupina -N(R²)₂, skupina -N(R²)-C(O)-R², skupina -OH, (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-OH, skupina -CN, skupina -CO₂R², skupina -C(O)-N(R²)₂, atom halogenu nebo trifluormethylová skupina;

každá skupina R⁸ je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina Ht, alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, kde je 1 až 5 atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině nezávisle nahrazeno skupinou W, nebo kde je v 1 až 5 atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině substituováno skupinou Ht; a kde skupina R⁸ je dodatečně a případně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina -OH, -S(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku), skupina -CN, trifluormethylová skupina, skupina -N(R²)₂, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; skupina -Ht; skupina -O-Ht; skupina -NR²-CO-N(R²)₂; skupina -CO-N(R²)₂; skupina -R¹-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxy skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina -O-Ht, skupina -NR²-CO-N(R²)₂ nebo skupina -CO-N(R²)₂; nebo skupina R⁷;

kde skupina W je skupina -O-, skupina -NR²-, skupina -S-, skupina -C(O)-, skupina -C(S)-, skupina -C(=NR²)-, skupina -S(O)₂, skupina -NR²-S(O)₂-, skupina -S(O)₂-NR²-, skupina -NR²-C(O)O-, skupina -O-C(O)NR²-, skupina -NR²-C(O)NR²-, skupina -NR²-C(S)NR²-, skupina -CONR², skupina -NR²C(O)-, skupina -C(S)NR², skupina -NR²C(S)-, skupina -NR²-C(=N-CN)-NR²-, skupina -NR²C(=N-CN)O- nebo skupina -C(O)O-;

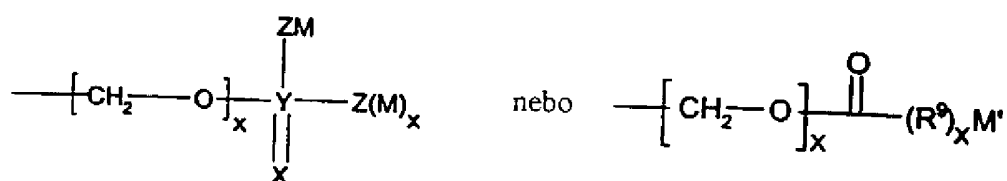
skupina D' je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku nebo alkynyloxyskupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, kde D' případně obsahuje jeden nebo více substituentů nezávisle vybraných ze skupiny, kterou tvoří skupina Ht, oxoskupina, atom halogenu, trifluormethylová skupina, skupina $-\text{OCF}_3$, nitroskupina, azidoskupina, skupina $-\text{SH}$, skupina $-\text{SR}^3$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-(\text{R}^3)\text{N}-\text{O}-(\text{R}^3)$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^3$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_n(\text{R}^3)$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{S}-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{C}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $=\text{N}-\text{OH}$, skupina $=\text{N}-\text{OR}^3$, skupina $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $=\text{NR}^3$, skupina $=\text{NNR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $=\text{NNR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, skupina $=\text{NNR}^3\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{S})\text{OR}^3$, skupina $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{NR}^3-\text{C}[\text{=N}(\text{R}^3)]-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{NO}_2]-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{NO}_2]-\text{OR}^3$, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, skupina $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, skupina $-\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$, nebo skupina $-\text{PO}_3-\text{R}^3$;

skupina E je vybrána ze skupiny, kterou tvoří Ht; skupina O-Ht; skupina Ht-Ht; skupina Ht kondenzovaná se skupinou Ht; skupina $-\text{O}-\text{R}^3$; skupina $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$; skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{Ht}$; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná jednou

nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nasycený karbocyklický kruh obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, který je případně substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nebo nenasycený karbocyklický kruh obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, který je případně substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht;

každá skupina R^4 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-R^2$, skupina $-OR^2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^2$, skupina $-SOR^2$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-OC(O)-R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-C(O)-NR^2(OR^2)$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, atom halogenu, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$, skupina $-NR^2-OR^2$, skupina $-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CN$;

každá skupina R^7 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina



kde každé M je nezávisle vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, lithium, sodík, draslík, hořčík, vápník, barium, skupina $-N(R^2)_4$, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina R^6 ; kde 1 až 4 methylenové skupiny alkylové nebo alkenylové skupiny, jiné než je methylenová skupina, která je vázána k Z, jsou případně nahrazeny heteroatomovou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde jakýkoliv atom vodíku ve jmenované alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 je případně nahrazen substituentem vybraným ze

skupiny, kterou tvoří oxoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, hydroxyskupina, $-O-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina;

M' je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde 1 až 4 methylenové skupiny alkylové nebo alkenylové skupiny, jsou případně nahrazeny heteroatomovou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde jakýkoliv atom vodíku ve jmenované alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 je případně nahrazen substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, hydroxyskupina, $-O-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina;

x je 0 nebo 1;

Z je atom kyslíku, atom síry, skupina $N(R^2)_2$ nebo když M není přítomno, vodík;

Y je fosfor nebo síra;

X je kyslík nebo síra; a

R^9 je skupina $C(R^2)_2$, kyslík nebo skupina $N(R^2)$; a kde když Y je atom síry, Z není atom síry; a

R^6 je pětičlenný až šestičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasyčený karbocyklický nebo heterocyklický kruhový systém nebo osmičlenný až desetičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasyčený bicyklický kruhový systém; kde jakýkoliv ze jmenovaných heterocyklických kruhových systémů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; a kde kterýkoliv ze jmenovaných kruhových systémů případně obsahuje 1 až 4 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, $-O-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku) nebo $-O-C(O)-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku).

Předmětem předkládaného vynálezu je také poskytnout farmaceutickou kompozici obsahující sulfonamidy obecného vzorce I a způsoby jejich použití jako inhibitorů HIV aspartylproteázy.

Podrobný popis vynálezu

Aby mohl být předkládaný vynález plně pochopen, následuje podrobný popis. V popisu se používají následující zkratky:

Označení	Činidlo nebo fragment
Ac	acetylová skupina
Me	methylová skupina
Et	ethylová skupina
Boc	terc-butoxykarbonylová skupina
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
TFA	kyselina trifluoroctová
EtOAc	ethylacetát
DMF	dimethylformamid
THP	tetrahydropyran

THF	tetrahydrofuran
TMSCl	chlortrimethylsilan
p-TSA	kyselina p-toluensulfonová

Pokud není výslovně uvedeno jinak, termíny „-SO₂-“ a „-S(O)₂-“ znamenají podle předkládaného vynálezu sulfon nebo deriváty sulfonu (tj. obě připojené skupiny jsou vázány k atomu síry) a ne ester sulfinátu.

Pro sloučeniny obecného vzorce I a jejich meziprodukty je stereochemie skupiny -OR⁷ definována vzhledem k D na sousedním atomu uhlíku, pokud je molekula nakreslena pomocí prodlouženého cikcak zobrazení (tak jak je nakresleno pro sloučeninu obecného vzorce I). Pokud obě skupiny -OR⁷ a D leží na stejné straně roviny definované prodlouženou páteří sloučeniny, bude stereochemie -OR⁷ označována jako „syn“. Pokud leží skupina -OR⁷ a D na opačných stranách této roviny, bude stereochemie skupiny OR⁷ označována jako „anti“.

Termín „alkylová skupina“, samotný nebo v kombinaci s jiným termínem, znamená přímý nebo rozvětvený řetězec obsahující specifický počet atomů uhlíku, nebo pokud není uveden počet atomů uhlíku, s výhodou 1 až 15 atomů uhlíku a výhodněji 1 až 10 atomů uhlíku. Příklady alkylových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, metylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, sek-butylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, izoamylovou skupinu, n-hexylovou skupinu a podobně.

Termín „alkenylová skupina“, samotný nebo v kombinaci s jiným termínem, znamená přímý nebo rozvětvený mono- nebo polynenasycený alifatický uhlovodíkový zbytek obsahující specifický počet atomů uhlíku, nebo pokud není uveden počet atomů uhlíku, s výhodou 2 až 18 atomů uhlíku a výhodněji 2 až 8 atomů uhlíku. Příklady alkylových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu,

izopropenylovou skupinu, 1,4-butadienylovou skupinu, pentenylovou skupinu a podobně.

Termín „alkoxy skupina“ se týká alkyletherové skupiny, kde výraz „alkyl“ má význam uvedený shora. Příklady vhodných alkyletherových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, n-propoxy skupinu, izopropoxy skupinu, n-butoxy skupinu, izobutoxy skupinu, sek-butoxy skupinu, terc-butoxy skupinu a podobně.

Termín „arylová skupina“, samotný nebo v kombinaci s jiným termínem, znamená karbocyklickou aromatickou skupinu (jako je fenylová skupina nebo naftylová skupina) obsahující specifikovaný počet atomů uhlíku, výhodně 6 až 15 atomů uhlíku, výhodněji 6 až 10 atomů uhlíku, případně specifikovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methoxy skupina), nitro skupina, kyanoskupina, skupina $-SCH_3$, atom halogenu (například atom chloru), aminoskupina, karboxylátová skupina a hydroxy skupina. Příklady arylových skupin zahrnují, nikoliv však s omezením, fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, indenylovou skupinu, indanylovou skupinu, azulenylovou skupinu, fluorenylovou skupinu, antracenylovou skupinu a podobně.

Termín „heterocyklus“ nebo „heterocykl“ znamená tříčlenný až sedmičlenný monocyklický heterocyklický kruh nebo osmičlenný až jedenáctičlenný bicyklický heterocyklický kruh, který je buď nasycený nebo nenasycený a který může být případně kondenzovaný s benzoskupinou, pokud je monocyklický. Každý heterocyklus obsahuje jeden nebo více atomů uhlíku a jeden až čtyři heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Podle předkládaného vynálezu zahrnují termíny „dusíkový a sírový heteroatom“ jakoukoliv oxidovanou formu dusíku a síry a kvarternizovanou formu jakéhokoliv bazického atomu dusíku. Heterocyklus může být vázán na jakémkoliv endocyklickém atomu uhlíku nebo

heteroatomu, pokud dojde ke vzniku stabilní struktury. Výhodné heterocykly zahrnují pětičlenné až sedmičlenné monocyklické heterocykly a osmičlenné až desetičlenné bicyklické heterocykly. Jako příklad takových skupin se uvádějí imidazolylová skupina, imidazolinoylová skupina, imidazolidinylová skupina, chinolylová skupina, izochinolinoylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, indazolinoylová skupina, perhydropyridazinylová skupina, pyridazylová skupina, pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, pyrrolinylová skupina, pyrrolidinylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, chinoxolylová skupina, piperidinylová skupina, pyranská skupina, pyrazolinoylová skupina, piperazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, morfolinylová skupina, thiamorfolinylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, triazolylová skupina, thiazolylová skupina, karbolinylová skupina, tetrazolylová skupina, thiazolidinylová skupina, benzofuranoylová skupina, thiamorfolinylsulfonová skupina, oxazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, oxopiperidinylová skupina, oxopyrrolidinylová skupina, oxoazepinylová skupina, azepinylová skupina, izoxozolylová skupina, izothiazolylová skupina, furazanylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, thiazolylová skupina, thiadiazolylová skupina, dioxolylová skupina, dioxinylová skupina, oxathiolylová skupina, benzodioxolylová skupina, dithiolylová skupina, thiofenylová skupina, tetrahydrothiofenylová skupina, sulfolanylová skupina, dioxanylová skupina, dioxolanylová skupina, tetrahydrofurodihydrofuranylová skupina, tetrahydropyranodihydrofuranylová skupina, dihydropyranylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina a tetrahydropyranofuranylová skupina.

Termín „farmaceuticky účinné množství“ znamená množství účinné při léčbě virové infekce, například HIV infekce u

pacientů buď pomocí monoterapie nebo kombinované terapie s dalšími činidly. Termín „léčení“ znamená podle předkládaného vynálezu úlevu od symptomů příslušného onemocnění pacienta nebo zlepšení při zjiitelném měření související s příslušnou nemocí. Termín „profylakticky účinné množství“ znamená množství účinné při prevenci HIV nákazy u pacienta. Termín „pacient“ znamená podle předkládaného vynálezu savce, včetně člověka.

Termíny „HIV proteáza“ a HIV aspartylproteáza“ se používají zaměnitelně a znamenají aspartylproteázu kódovanou lidským imunodeficientním virem typu 1 nebo 2. Ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu znamenají tyto termíny aspartylproteázu lidského imunodeficientního viru typu 1.

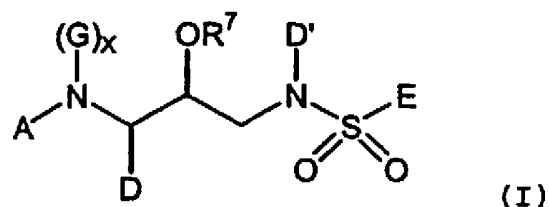
Termín „thiokarbamáty“ znamená sloučeniny obsahující funkční skupinu $-N-SO_2-O$.

Mezi kombinace substituentů a záměny zahrnuté podle předkládaného vynálezu patří pouze ty, které vedou ke vzniku stabilních sloučenin. Termín „stabilní“ podle předkládaného vynálezu znamená sloučeniny, které mají stabilitu dostatečnou pro to, aby umožnila výrobu a která umožňuje podání savci způsoby známými ve stavu techniky. Typicky jsou tyto sloučeniny stabilní při teplotě 40 °C nebo nižší, v nepřítomnosti vlhkosti nebo dalších chemicky reaktivních podmínek nejméně jeden týden.

Předkládaný vynález také předpokládá kvarternizaci všech skupin obsahujících bazický atom dusíku ve sloučeninách podle předkládaného vynálezu. Bazický atom dusíku se může kvarternizovat jakýmkoli činidly, která jsou pro tento účel odborníkům pracujícím v této oblasti známá, včetně například nižších alkylhalogenidů, jako jsou methyl, ethyl, propyl a butyl chloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfátů, jako dimethyl, diethyl, dibutyl a diamyl sulfáty; halogenidů s dlouhým řetězcem, jako jsou decyl, lauryl, myristyl a stearyl chloridy, bromidy a jodidy; a arylhalogenidů, jako jsou

benzyl a fenethyl bromidy. Pomocí takové kvarternizace se mohou získat produkty, které jsou rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo v oleji.

Novými sulfonamidy podle předkládaného vynálezu jsou ty, které mají obecný vzorec I:



a jejich farmaceuticky přijatelné soli;
kde

skupina A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík; skupina Ht; skupina $-R^1\text{-Ht}$; skupina $-R^1\text{-alkylová}$ skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, skupina $-\text{CN}$, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$, skupina $-\text{SO}_2\text{-N(R}^2)_2$, skupina $-\text{SO}_2\text{-R}^2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; skupina $-R^1\text{-alkenylová}$ skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; nebo R^1 ;

každá skupina R^1 je zvolena ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{C(O)-}$, skupina $-\text{S(O)}_2\text{-}$, skupina $-\text{C(O)-C(O)-}$, skupina $-\text{O-C(O)-}$, skupina $-\text{O-S(O)}_2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-S(O)}_2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-}$ nebo skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-C(O)-}$;

každá skupina Ht je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $N(R^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$; kde jmenovaná arylová nebo jmenovaná heterocyklická skupina je případně kondenzována ke skupině Q; a kde jakýkoliv člen jmenované skupiny Ht je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-N(R^2)-C(O)O-R^2$, skupina $-C(O)-R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-Q$, methylenedioxy skupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, halogen, trifluormethylová skupina, nitroskupina, skupina Q, skupina $-OQ$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ nebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina R^2 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovaná s tříčlenným až sedmičlenným nasyceným, částečně nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémem; nebo pěti až sedmi členný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^{33})$; kde jakýkoliv ze jmenovaných kruhových systémů nebo skupina $N(R^{33})$ je případně substituována 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny kterou tvoří skupina $-X'-Y'$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(Y')_2$, skupina $-N(H)$ arylalkyl, $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4

atomy uhlíku)-arylalkyl, oxoskupina, -O-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupina OH, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina -SO₂H, -SO₂-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupina -SO₂-NH₂, -SO₂NH(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), -SO₂-N(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)₂, skupina -NH₂, -NH(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), -N(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)₂, skupina -NH-C(O)H, -N(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-C(O)H, skupina -NH-C(O)-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku-OH, skupina -OH, skupina CN, skupina -C(O)OH, -C(O)O-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), -C(O)-N(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)₂, halogen nebo trifluormethylová skupina;

X' je skupina -O-, skupina -S-, skupina -NH-, skupina -NHC(O)-, skupina -NHC(O)O-, skupina -NHSO₂- nebo -N(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-;

Y' je alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkenylová nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, kde jeden až pět atomů uhlíku v Y' je případně substituováno skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina NH, atom kyslíku, atom síry a skupina S(O)_n;

každá skupina R³ je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, skupina Ht, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů

uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; kde jakýkoliv člen uvedené skupiny R^3 , kromě vodíku, je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)O(R^2)$, skupina $-N(R^2)-C(O)N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina Ht , skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$;

každá skupina R^{33} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina NH , atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$;

každé n je nezávisle 1 nebo 2;

skupina G , pokud je přítomná je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, skupina R^7 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo když skupina G je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina G a skupina R^7 jsou navzájem vázány přímo nebo přes můstek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku za vzniku heterocyklického kruhu; nebo

když skupina G není přítomná (tj. když x ve skupině $(G)_x$ je 0), potom atom dusíku, ke kterému je vázáno G , je vázaný přímo ke skupině R^7 na $-OR^7$ s průvodním vytěsněním jedné skupiny $-ZM$ ze skupiny R^7 ;

skupina D je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je substituována

skupinou Q, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami, vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q; alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná skupinou Q, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-S-Ht$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná s nebo kondenzována se skupinou Q; nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná nebo kondenzována se skupinou Q;

každá skupina Q je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří tři až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasyčený karbocyklický kruhový systém; nebo pěti až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; kde skupina Q obsahuje jeden substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-OR^8$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-SR^8$, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(R^4)R^8$, skupina $-N(R^2)$ -arylalkyl a může být případně substituována jedním nebo více dalšími substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^8$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-SR^8$, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(R^2)R^8$, skupina $-N(R^2)$ -arylalkyl, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-SO_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-OH$, (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-OH, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atom halogenu nebo trifluormethylová skupina;

každá skupina R^8 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina Ht, alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 15 atomů

uhlíku, kde je 1 až 5 atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině nezávisle nahrazeno skupinou W, nebo kde je v 1 až 5 atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině substituováno skupinou Ht; a kde skupina R^6 je dodatečně a případně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina -OH, -S(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku), skupina -CN, trifluormethylová skupina, skupina $-N(R^2)_2$, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; skupina -Ht; skupina -O-Ht; skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$; skupina $-CO-N(R^2)_2$; skupina $-R^1$ -alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina -O-Ht, skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CO-N(R^2)_2$; nebo skupina R^7 ;

kde skupina W je skupina -O-, skupina $-NR^2-$, skupina -S-, skupina $-C(O)-$, skupina $-C(S)-$, skupina $-C(=NR^2)-$, skupina $-S(O)_2$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)O-$, skupina $-O-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)NR^2-$, skupina $-CONR^2$, skupina $-NR^2C(O)-$, skupina $-C(S)NR^2$, skupina $-NR^2C(S)-$, skupina $-NR^2-C(=N-CN)-NR^2-$, skupina $-NR^2C(=N-CN)O-$ nebo skupina $-C(O)O-$;

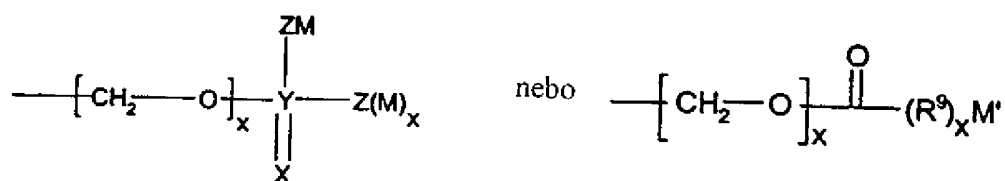
skupina D' je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku nebo alkynyloxyskupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, kde D' případně obsahuje jeden nebo více substituentů nezávisle vybraných ze skupiny, kterou tvoří skupina Ht, oxoskupina, atom halogenu, trifluormethylová skupina, skupina $-OCF_3$, nitroskupina, azidoskupina, skupina

-SH, skupina $-SR^3$, skupina $-N(R^3)-N(R^3)_2$, skupina $-O-N(R^3)_2$, skupina $-(R^3)N-O-(R^3)$, skupina $-N(R^3)_2$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^3$, skupina $-C(O)-N(R^3)_2$, skupina $-S(O)_n-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-C(O)-R^3$, skupina $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, skupina $-C(O)-R^3$, skupina $-S(O)_n-R^3$, skupina $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$, skupina $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, skupina $-S-NR^3-C(O)R^3$, skupina $-C(S)N(R^3)_2$, skupina $-C(S)R^3$, skupina $-NR^3-C(O)OR^3$, skupina $-O-C(O)OR^3$, skupina $-O-C(O)N(R^3)_2$, skupina $-NR^3-C(S)R^3$, skupina $=N-OH$, skupina $=N-OR^3$, skupina $=N-N(R^3)_2$, skupina $=NR^3$, skupina $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, skupina $=NNR^3C(O)OR^3$, skupina $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, skupina $-NR^3-C(S)OR^3$, skupina $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, skupina $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OC(S)R^3$, skupina $-OC(O)N(R^3)_2$, skupina $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, skupina $-N(R^3)-OC(O)R^3$, skupina $-OC(S)N(R^3)_2$, skupina $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, nebo skupina $-PO_3-R^3$;

skupina E je vybraná ze skupiny, kterou tvoří Ht; skupina O-Ht; skupina Ht-Ht; skupina Ht kondenzovaná se skupinou Ht; skupina $-O-R^3$; skupina $-N(R^2)(R^3)$; skupina $-N(R^2)-Ht$; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nasycený karbocyklický kruh obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, který je případně substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nebo nenasycený karbocyklický kruh obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, který je případně substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht;

každá skupina R^4 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-R^2$, skupina $-OR^2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^4$, skupina $-SOR^2$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-OC(O)-R^4$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-C(O)-NR^2(OR^2)$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, atom halogenu, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$, skupina $-NR^2-OR^2$, skupina $-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CN$;

každá skupina R^7 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina



kde každé M je nezávisle vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, lithium, sodík, draslík, hořčík, vápník, barium, skupina $-N(R^2)_4$, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina R^6 ; kde 1 až 4 methylenové skupiny alkylové nebo alkenylové skupiny, jiné než je methylenová skupina, která je vázána k Z, jsou případně nahrazeny heteroatomovou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde jakýkoliv atom vodíku ve jmenované alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 je případně nahrazen substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, hydroxyskupina, $-O$ - (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina;

M' je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde 1 až 4 methylenové skupiny alkylové nebo alkenylové skupiny, jsou případně nahrazeny heteroatomovou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde jakýkoliv atom vodíku ve jmenované alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 je případně nahrazen substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, hydroxyskupina, $-O-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina;

x je 0 nebo 1;

Z je atom kyslíku, atom síry, skupina $N(R^2)_2$ nebo když M není přítomno, vodík;

Y je fosfor nebo síra;

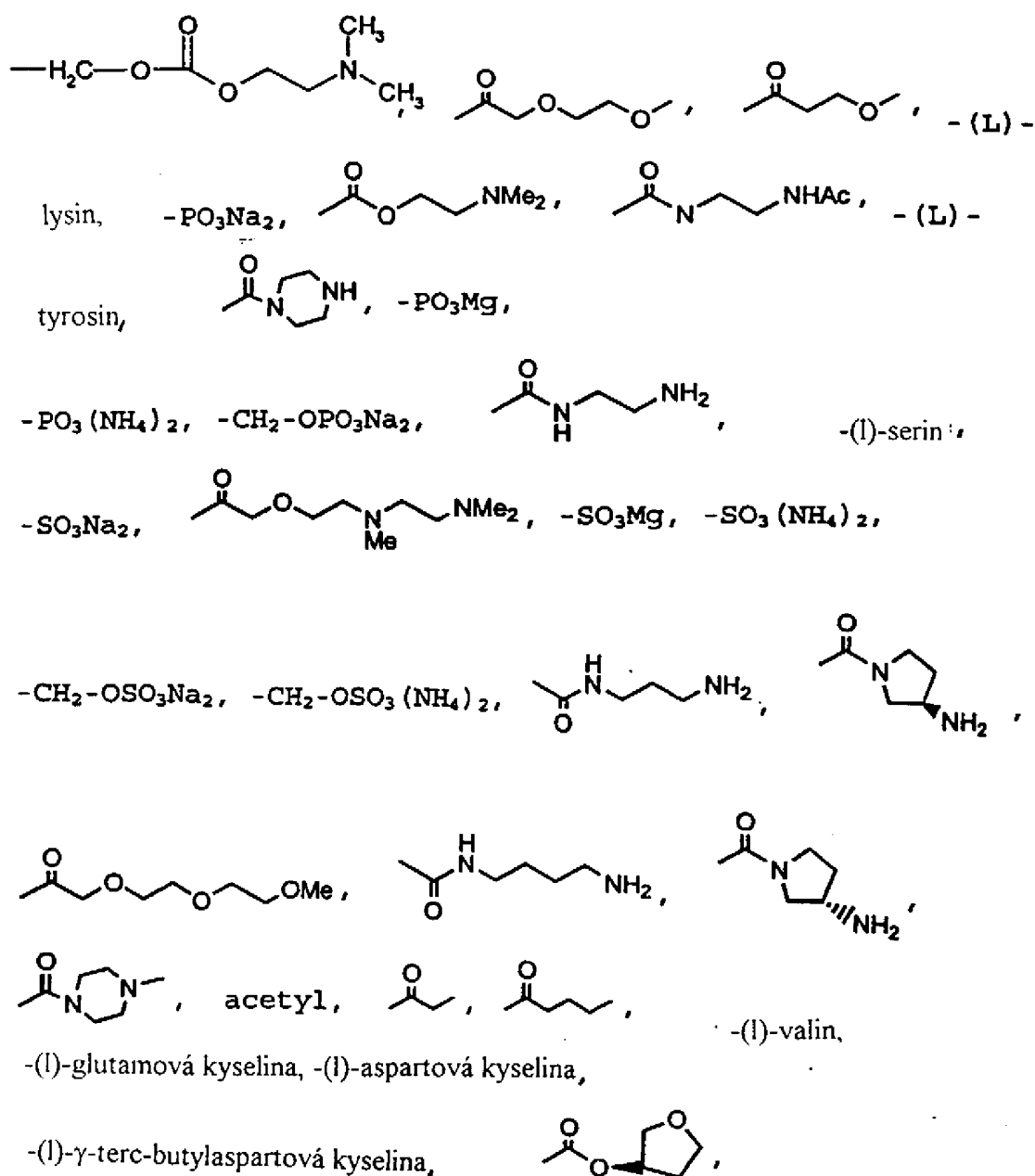
X je kyslík nebo síra; a

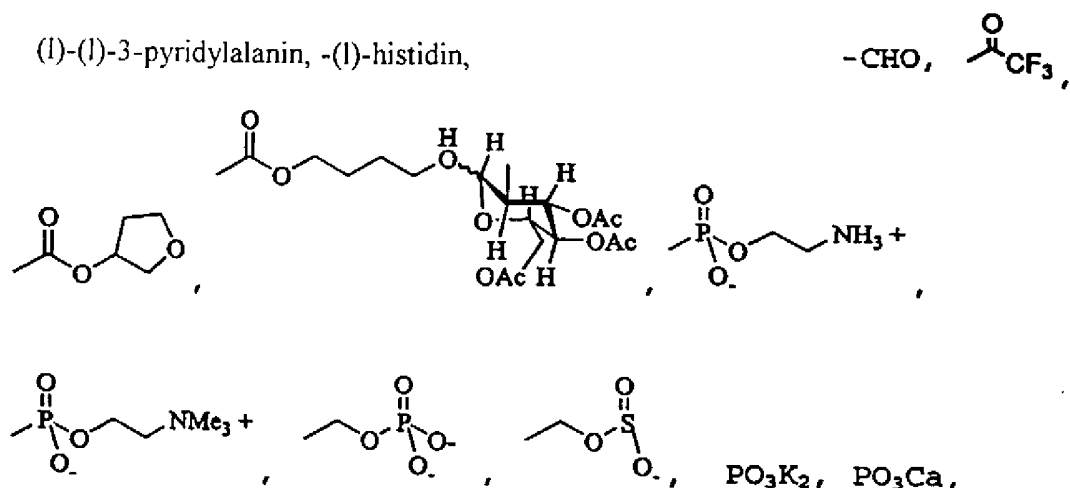
R^9 je skupina $C(R^2)_2$, kyslík nebo skupina $N(R^2)$; a kde když Y je atom síry, Z není atom síry; a

R^6 je pětičlenný až šestičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruhový systém nebo osmičlenný až desetičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený bicyklický kruhový systém; kde jakýkoliv ze jmenovaných heterocyklických kruhových systémů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; a kde kterýkoliv ze jmenovaných kruhových systémů případně obsahuje 1 až 4

substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, -O-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku) nebo -O-C(O)-(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku).

Alespoň jedna skupina R^7 je s výhodou



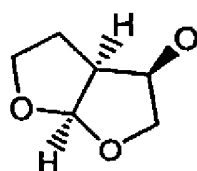


PO_3 -sperminová skupina, skupina PO_3 -(spermidin) $_2$ nebo skupina PO_3 -(meglamin) $_2$.

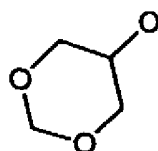
Odborníkům pracujícím v této oblasti bude zřejmé, že složka M a M' ve vzorcích podle předkládaného vynálezu bude buď kovalentně, kovalentně/zwitteriontově nebo iontově spojená buď se Z nebo R⁹ v závislosti na aktuálním výběru M nebo M'. Pokud je M nebo M' atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina nebo skupina R⁶, M nebo M' je kovalentně vázána k R⁹ nebo Z. Pokud je M mono- nebo bivalentní kov nebo jiná nabitá skupina (tj. skupina NH₄⁺), existuje mezi M a Z iontová interakce a získaná sloučenina je solí.

Pokud je ve skupině (M)_x x 0, Z může být nabitá skupina. Pokud dojde k této situaci, druhá skupina M může být nabita opačně, čímž dojde ke vzniku nulového náboje molekuly. Alternativně může být kdekoli v molekule umístěn protiion.

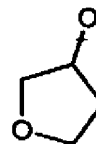
Podle ještě dalšího výhodného provedení, A znamená skupinu R'-C(O), kde R' je skupina vybraná z kterékoliv skupiny R' uvedené v tabulkách 1, 2 a 3 dále. Výhodněji je skupina R' vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina -R¹-alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části,



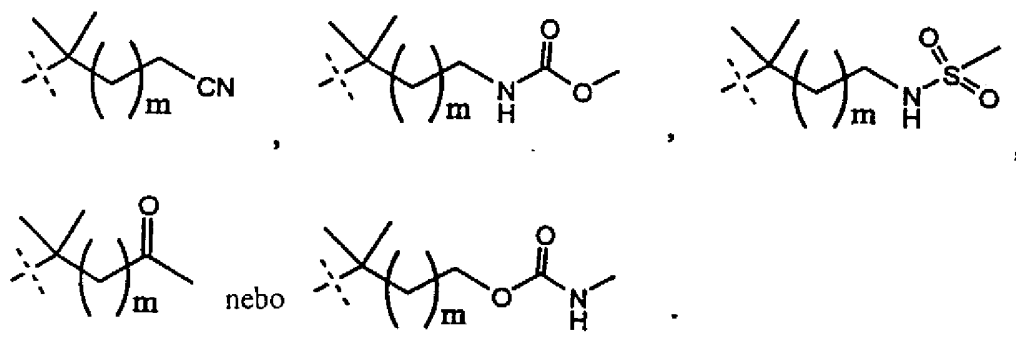
nebo



nebo

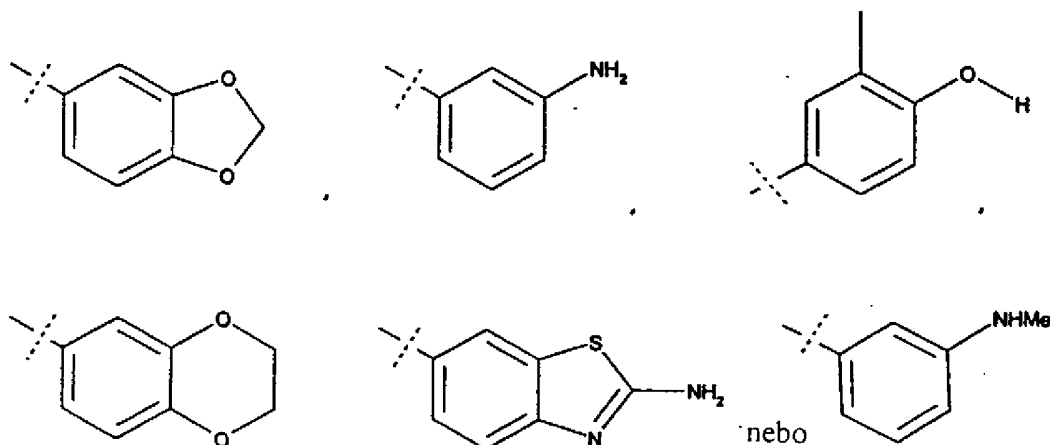


V dalším výhodném provedení, D' je skupina $-\text{CH}_2\text{R}''$, kde R'' je skupina vybraná z kterýchkoliv skupin R'' uvedených v tabulkách 1, 2 a 3 dále. Výhodněji je skupina R'' vybrána z následujících skupin:



kde m je 0 až 3.

Podle dalšího výhodného provedení je skupina E vybrána z jakékoli skupiny E uvedené v tabulkách 1, 2 a 3 dále. Výhodněji je skupina E vybrána z následujících skupin:



Výhodně W je skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{NR}^2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{S})\text{NR}^2-$, skupina $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})-\text{NR}^2-$, skupina

$-\text{NR}^2\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{O}-$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

Výhodněji W je skupina $-\text{NR}^2-$, skupina $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$. Nejvýhodněji W je skupina $-\text{NH}-$, skupina $-\text{NHC}(\text{O})$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

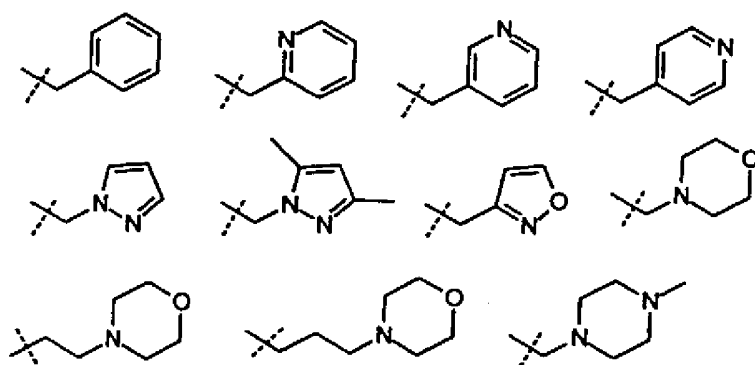
Podle výhodného provedení je R^8 alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, kde jeden až dva atomy uhlíku ve jmenované alkylové skupině je nezávisle nahrazeno skupinou W, kde skupina R^8 je dodatečně a případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina; alkokyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; skupina Ht; skupina $-\text{O}Ht$; skupina $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$; skupina $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$; skupina $-\text{R}^1$ -alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkokyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O}-Ht$, skupina $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$; skupina $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$; nebo skupina R^7 .

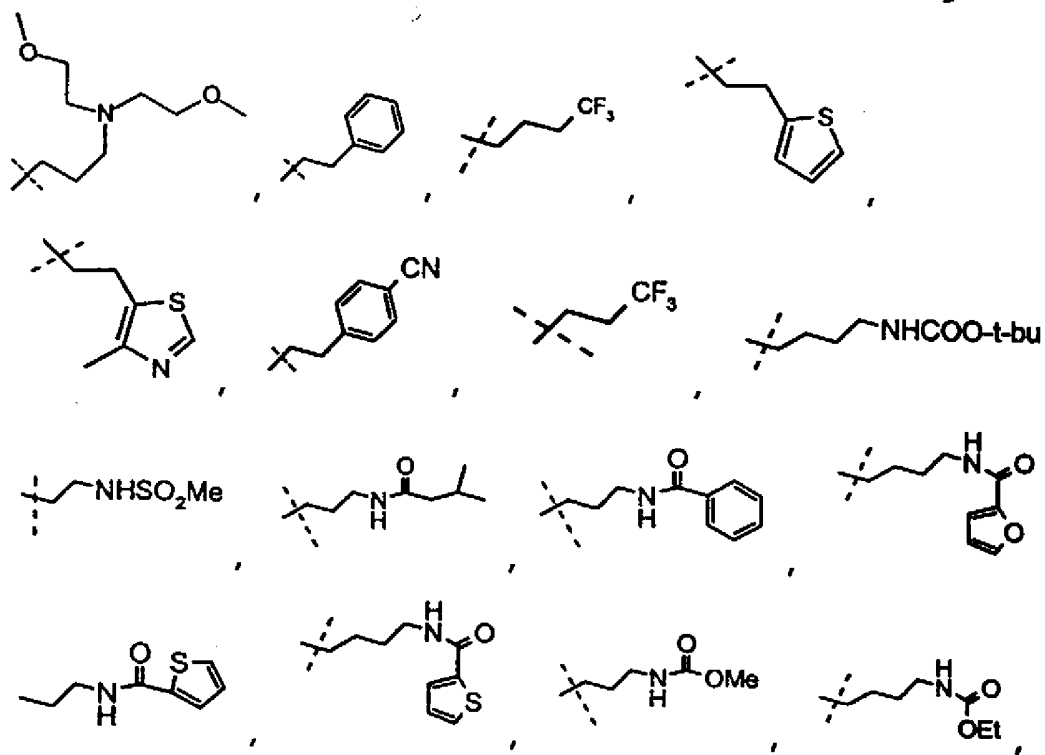
Podle dalšího výhodného provedení R^8 je skupina Ht, kde Ht je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo pěti až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus, obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $\text{N}(\text{R}^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $\text{S}(\text{O})_n$, kde skupina Ht je případně substituována jak je definováno shora.

Podle dalšího výhodného provedení, R^8 je alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde jsou jeden nebo dva atomy uhlíku substituovány skupinou Ht, kde Ht je arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo pěti až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $\text{N}(\text{R}^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $\text{S}(\text{O})_n$, kde skupina Ht je případně substituována jak je uvedeno shora.

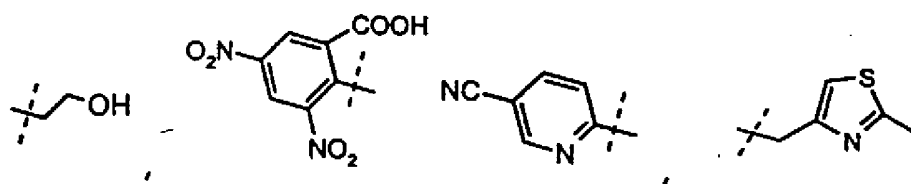
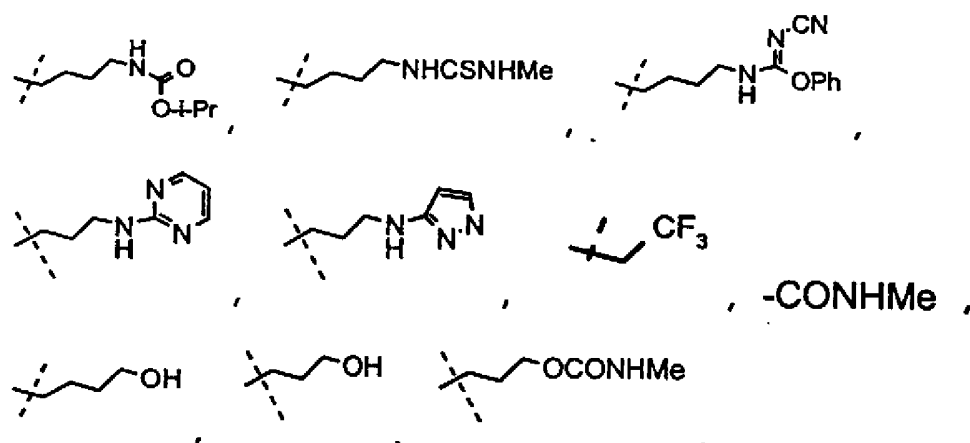
Podle dalšího výhodného provedení je R^6 alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde je jeden atom uhlíku v uvedeném alkylovém řetězci substituován skupinou Ht, kde Ht je fenylová skupina nebo Ht je pěti až šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus, obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $N(R^2)$, atom kyslíku a atom síry, kde skupina Ht je případně substituována jak je definováno shora. Výhodně je skupina Ht ve jmenované skupině R^6 vybraná ze skupiny, kterou tvoří 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, thiazolylová skupina, morfolinylová skupina, pyrimidinylová skupina, thiazolidinylová skupina, imidazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, pyrrolidinylová skupina, pyrazolylová skupina, piperazylová skupina, 1,2,4-oxadiazolylová skupina, 4-4'-thiadiazolylová skupina, 1,2,3-thiadiazolylová skupina, izoxazolylová skupina a izothiazolylová skupina, kde jmenovaná skupina Ht je případně substituována jak je definováno shora. Výhodněji je skupina R^6 vybraná z kterýchkoliv skupin R^6 uvedených v tabulkách 1, 2 a 3.

Nejvýhodněji je skupina R^6 vybraná z:

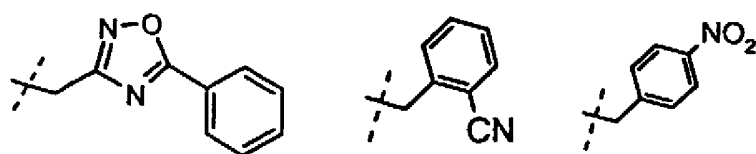




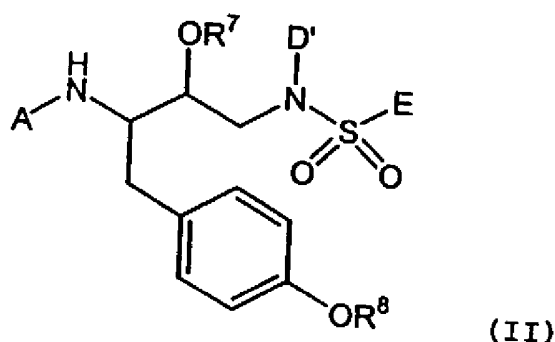
5



10



Výhodnější sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny představované obecným vzorcem II:



kde A, R⁷, D', E a R⁸ mají význam uvedený shora.

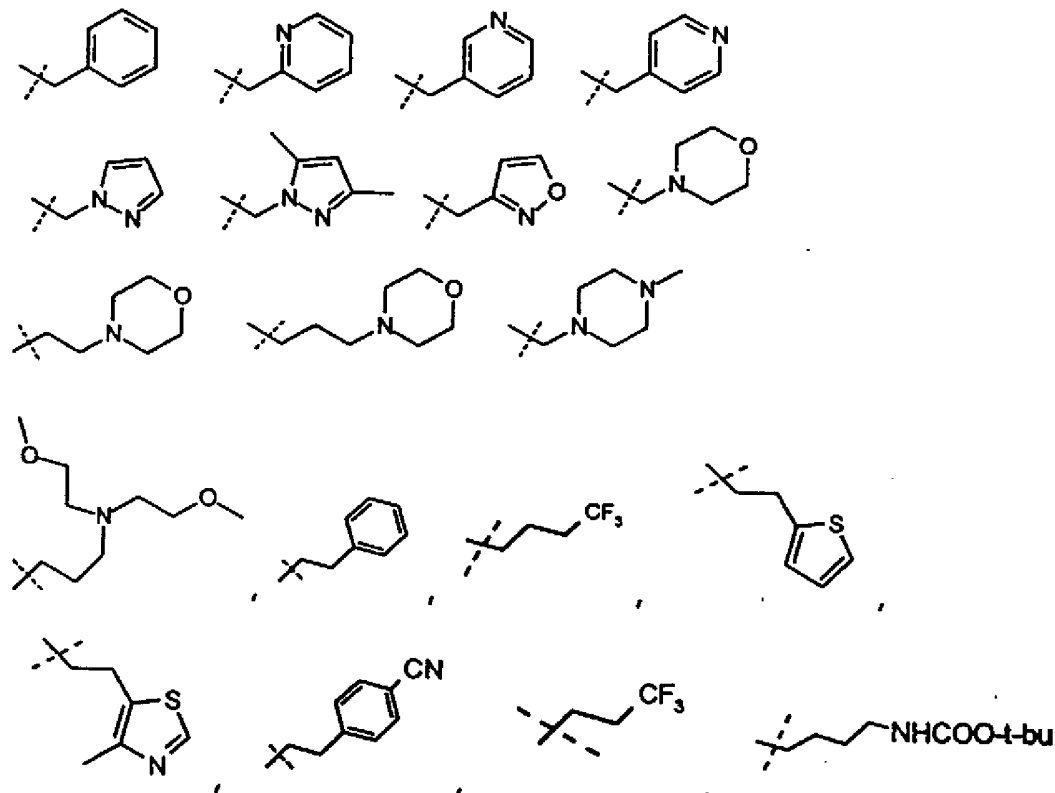
Výhodné sloučeniny obecného vzorce II uvedeném shora jsou sloučeniny, kde skupina R⁷ ve skupině -OR⁷ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -PO(OM)₂ nebo skupina C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃; kde M je vodík, lithium, sodík, vápník, hořčík, draslík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

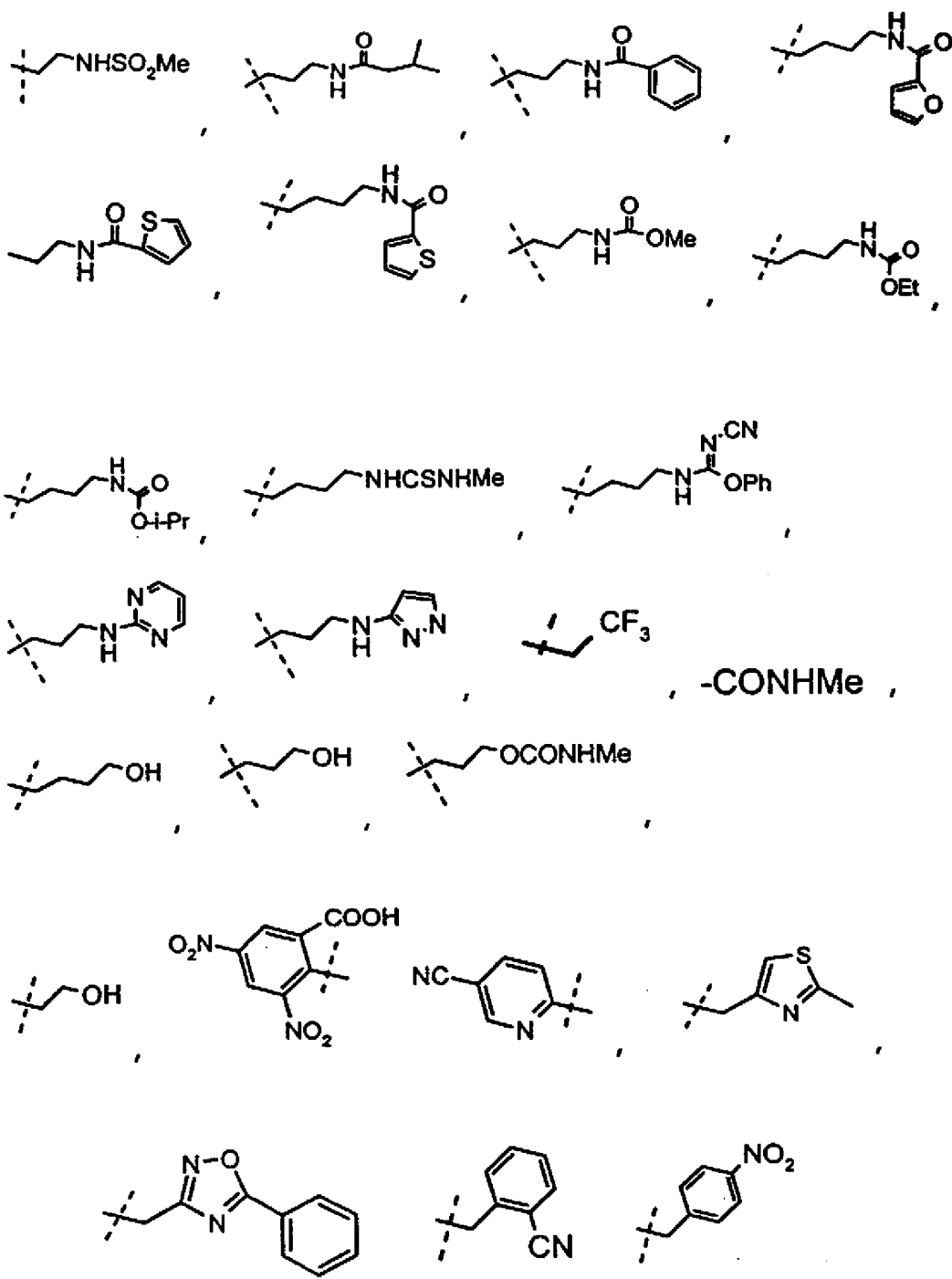
Rovněž výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II, kde skupina R⁸ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, kde jeden až pět atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině je nezávisle nahrazeno skupinou W nebo kde jeden až pět atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině je substituováno skupinou Ht; a kde skupina R⁸ je dodatečně a případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří

hydroxyskupina, skupina $-SCH_3$, nitrilová skupina, trifluormethylová skupina, aminoskupina, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; skupina Ht; skupina $-O-Ht$; skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$; skupina $-CO-N(R^2)_2$; skupina $-R^1$ -alkenyl obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-O-Ht$, skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CO-N(R^2)_2$; nebo skupina R^7 .

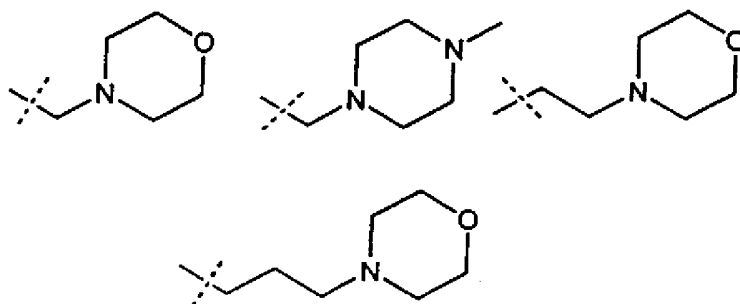
Výhodněji je skupina R^8 ve sloučeninách obecného vzorce II vybrána z kterýchkoli skupin uvedených v tabulkách 1, 2 a 3. Podle dalšího výhodného provedení, R^8 ve sloučeninách obecného vzorce II se zvolí ze skupiny, kterou tvoří:

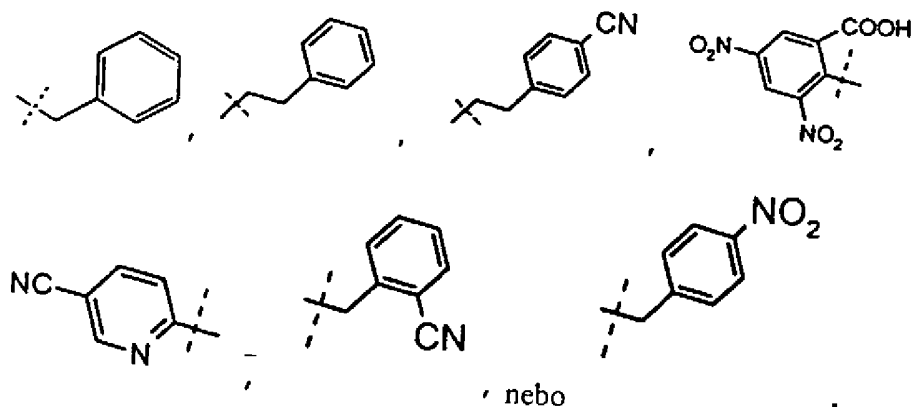
Nejvýhodněji R^8 je vybráno ze skupin:



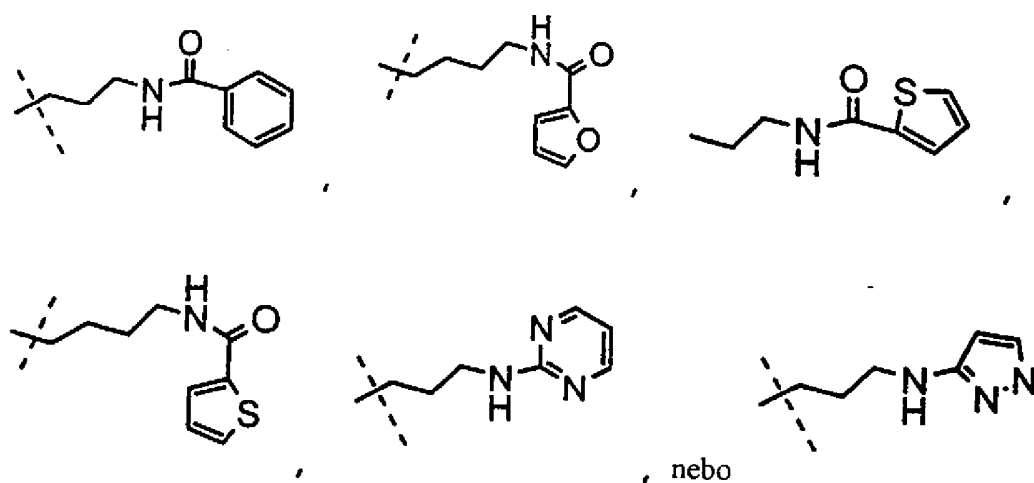


10

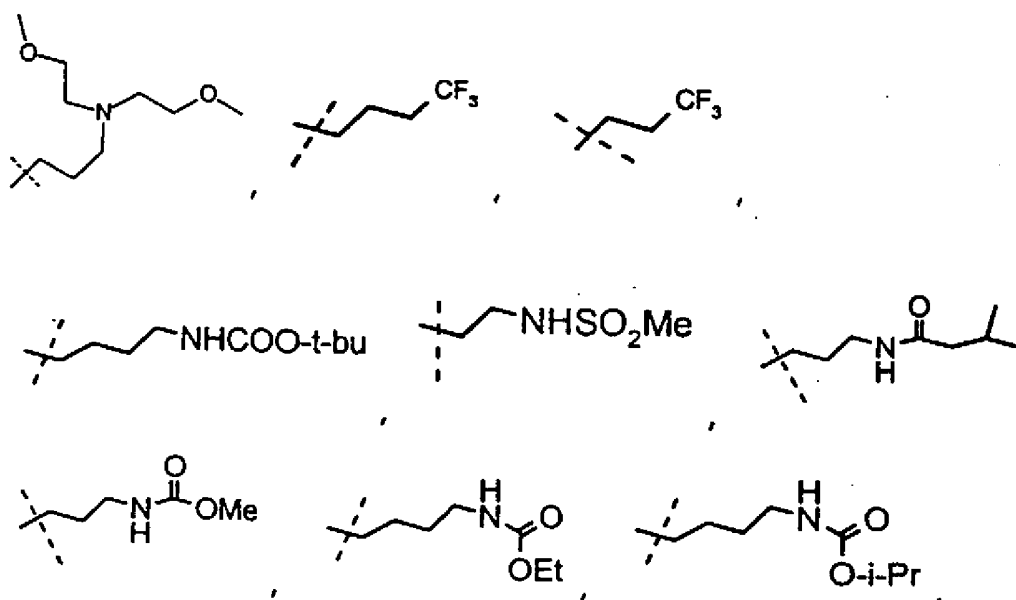


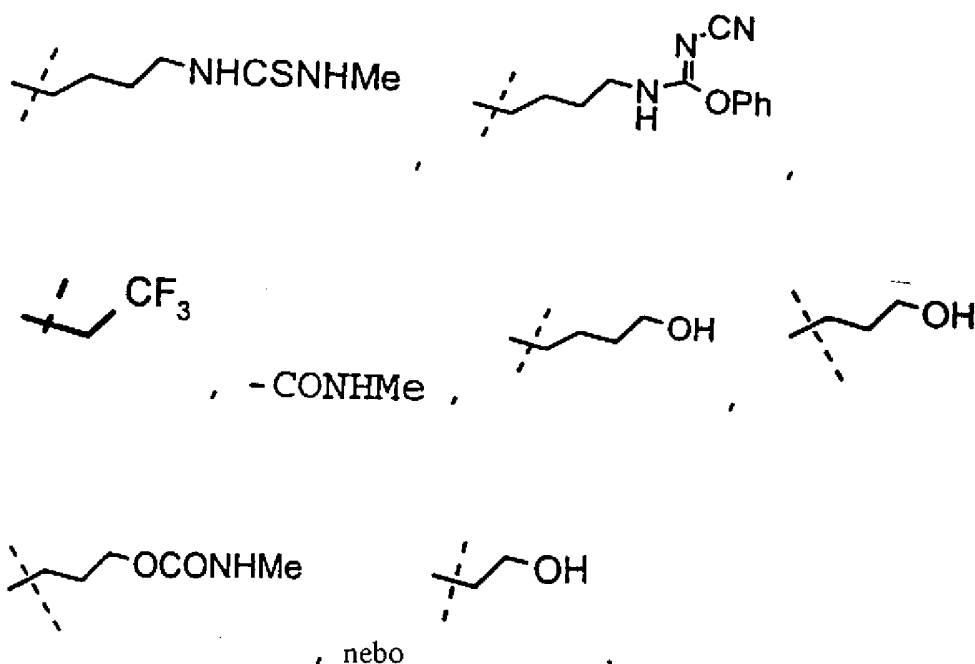


Podle dalšího výhodného provedení, R^8 je vybráno ze skupin:



Podle dalšího výhodného provedení, R^8 je vybráno ze skupin:

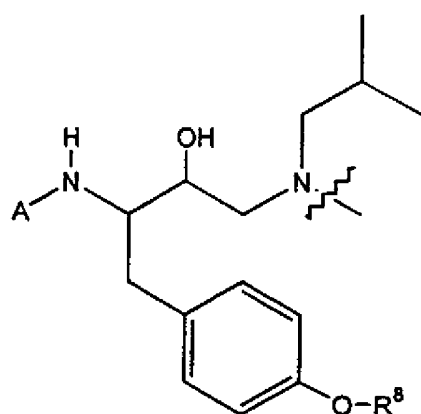


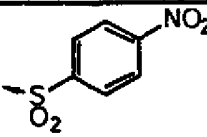
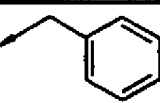
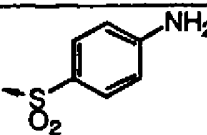
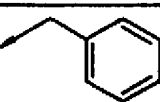
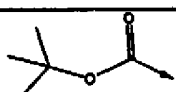
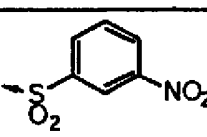
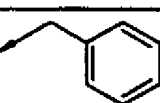
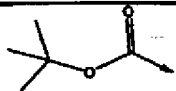
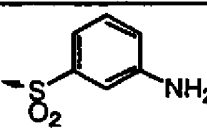
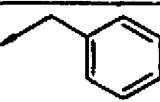
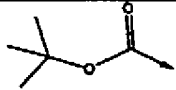
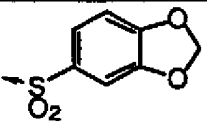
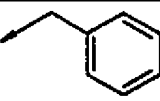
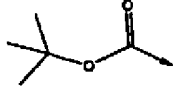
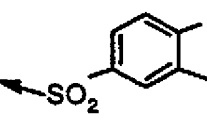
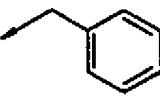
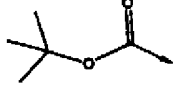
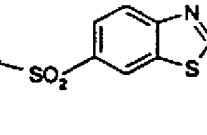
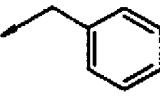
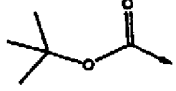
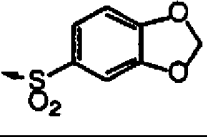
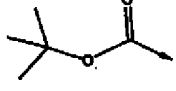
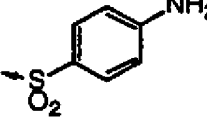
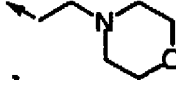
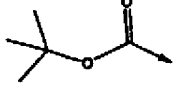
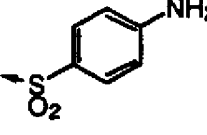
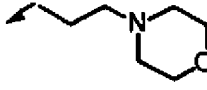
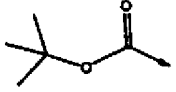
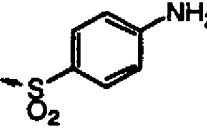
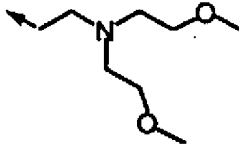


Sloučeniny podle předkládaného vynálezu obsahují jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a vyskytují se tedy jako racemáty a racemické směsi, jednotlivé enantiomery, diastereomerní směsi a jednotlivé diastereomery. Všechny takové formy těchto sloučenin jsou výslovně zahrnuty do předkládaného vynálezu. Každý stereogenní atom uhlíku může mít R nebo S konfiguraci. Ačkoliv specifické sloučeniny doložené v této přihlášce mohou být zobrazeny v konkrétní stereochemické konfiguraci, sloučeniny, které mají opačnou stereochemii v kterémkoli daném chirálním centru nebo jejich směsi jsou rovněž zahrnuty.

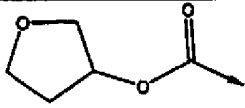
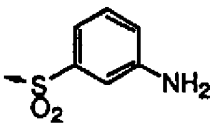
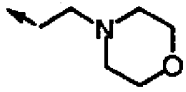
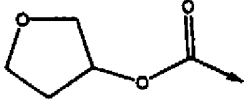
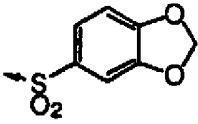
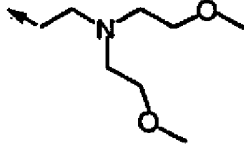
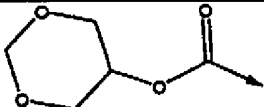
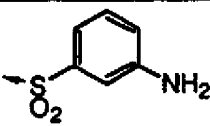
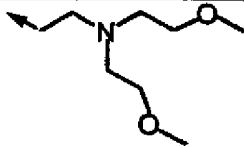
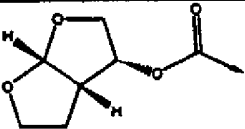
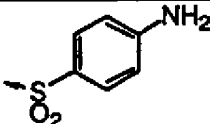
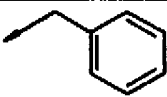
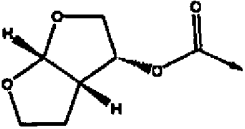
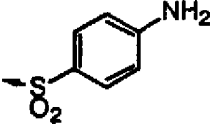
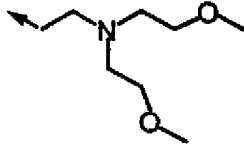
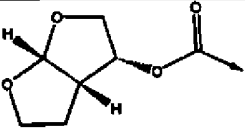
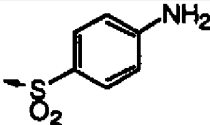
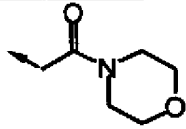
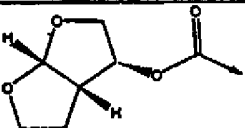
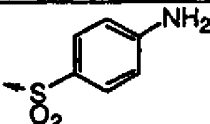
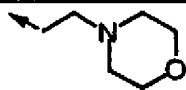
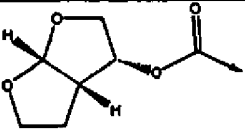
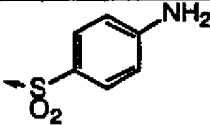
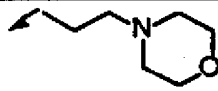
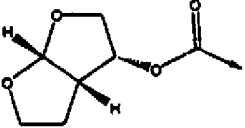
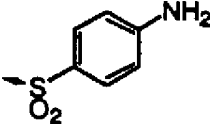
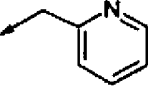
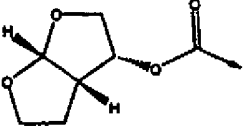
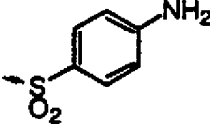
Specificky výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou uvedeny v tabulkách 1, 2 a 3. Šípky v tabulkách 1 a 2 a přerušované čáry v tabulce 3 určují, kde je indikovaná část vázaná ke zbytku molekuly.

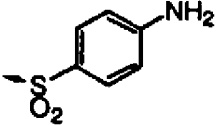
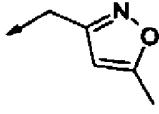
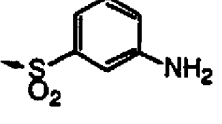
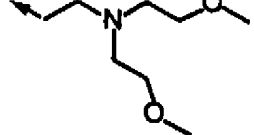
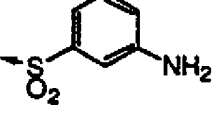
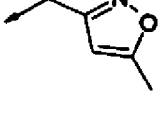
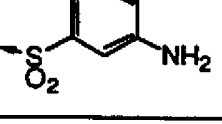
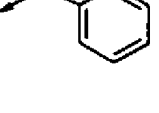
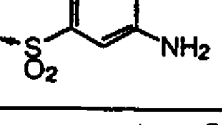
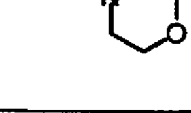
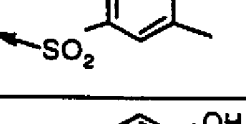
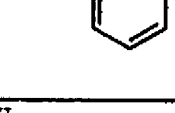
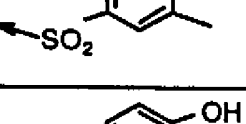
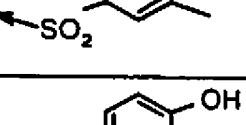
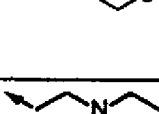
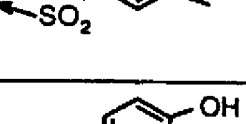
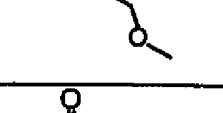
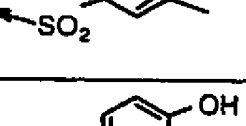
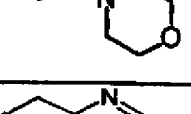
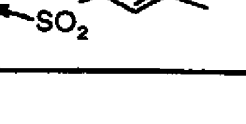
Tabulka 1:

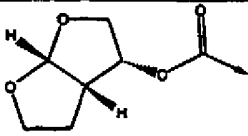
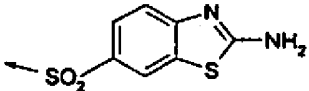
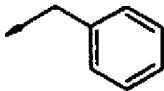
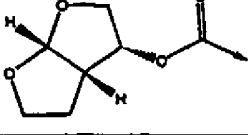
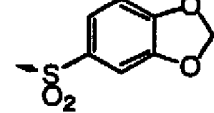
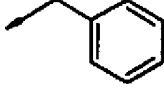
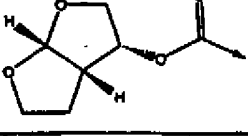
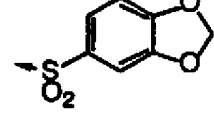
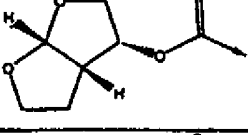
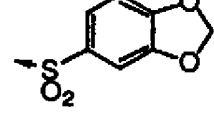
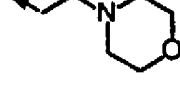
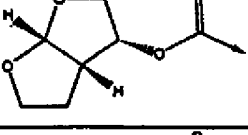
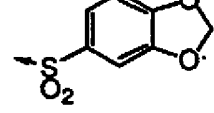
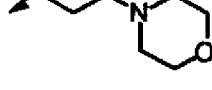
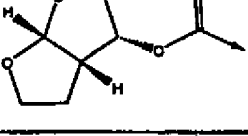
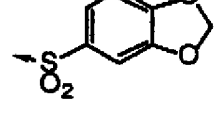
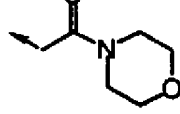
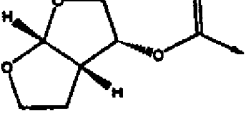
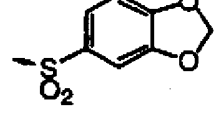
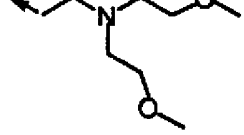
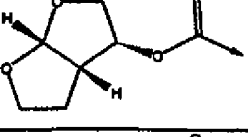
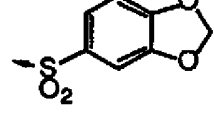
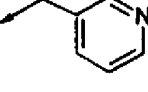
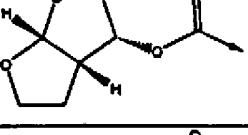
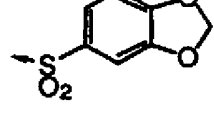
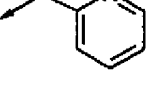
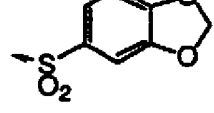
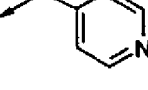
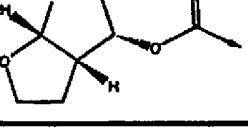
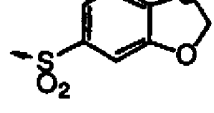
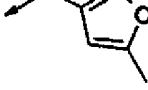


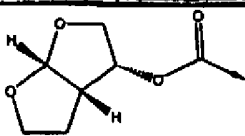
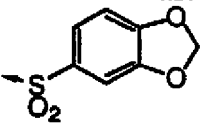
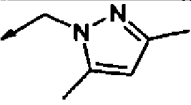
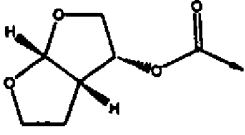
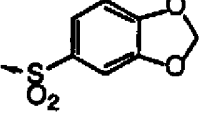
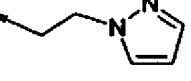
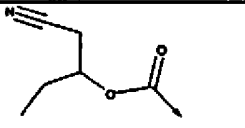
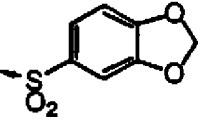
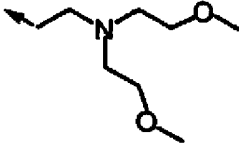
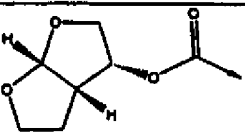
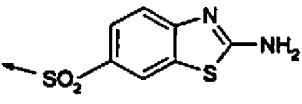
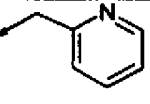
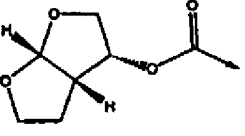
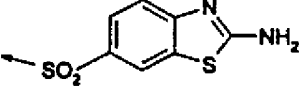
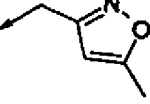
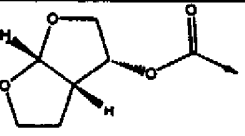
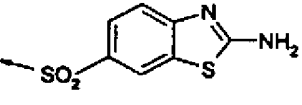
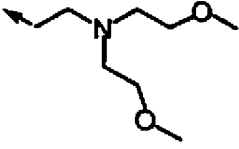
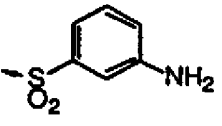
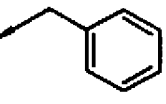
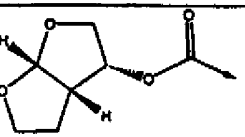
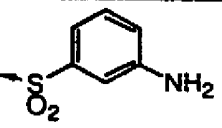
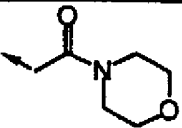
	A	$-\{\}-\text{SO}_2\text{-E}$	R ⁸
5a			
5b			
5c			
5d			
5e			
5f			
5g			
6e			H
10			
11			
12			

	A	$-\{\}-SO_2-E$	R^8
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			

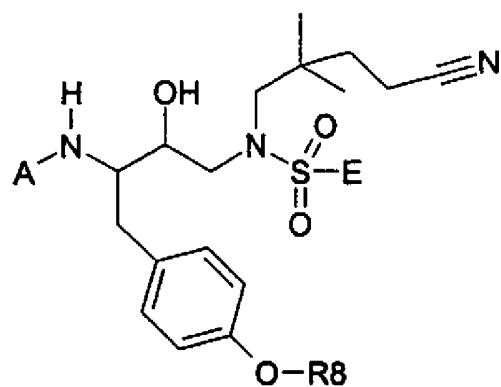
	A	$-\{\text{SO}_2\text{-E}\}$	R^8
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			H

A	$\text{--}\{\text{--SO}_2\text{--E}\text{--}\}$	R^8
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		H
40		
41		
42		
43		

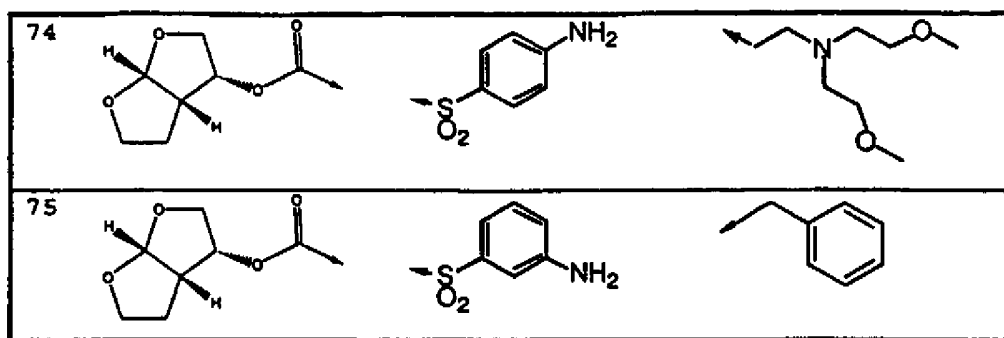
A	$-\{\}-SO_2-E$	R^8
44 		
46 		
47 		H
48 		
49 		
50 		
51 		
52 		
53 		
54 		
55 		

	A	$-\{\text{SO}_2\text{-E}\}$	R ⁸
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			

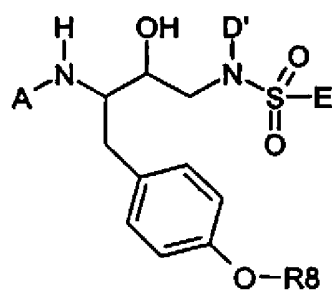
Tabulka 2



	A	S(O) ₂ E	R ^b
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			

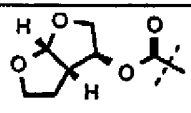
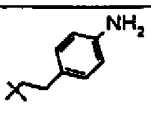
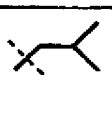
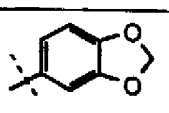
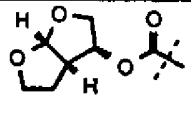
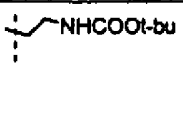
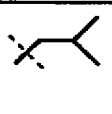
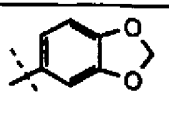
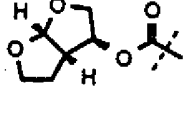
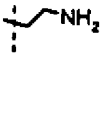
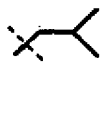
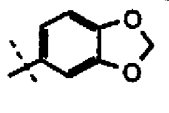
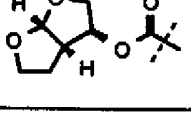
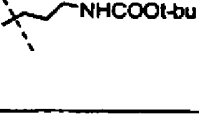
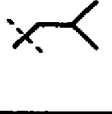
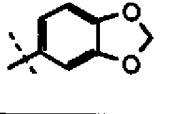
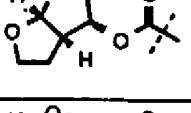
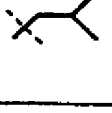
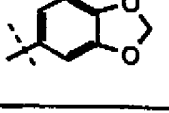
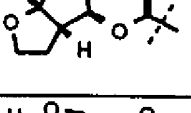
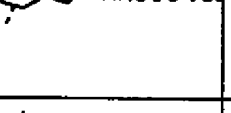
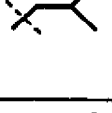
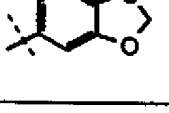
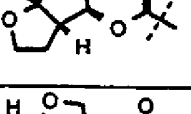
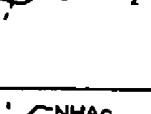
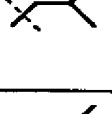
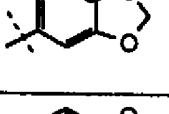
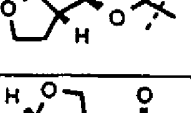
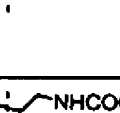
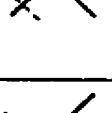
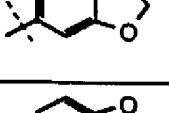
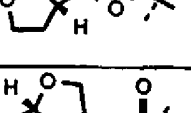
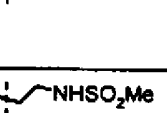
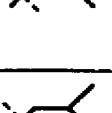
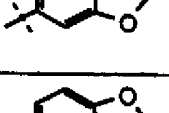
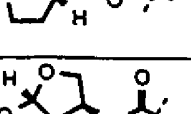
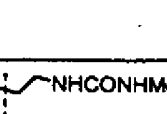
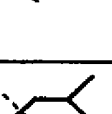
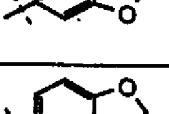
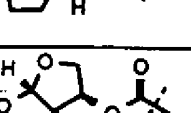
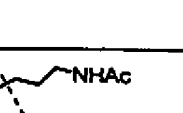
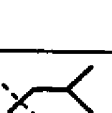
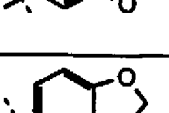
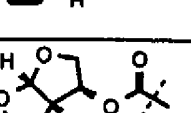
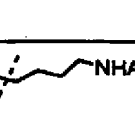
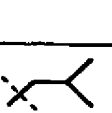
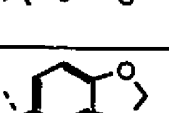
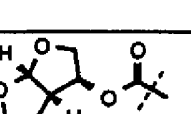
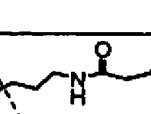
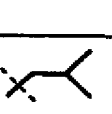
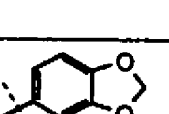
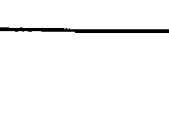


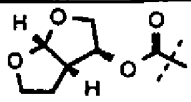
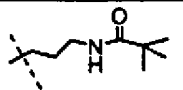
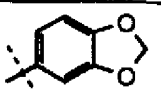
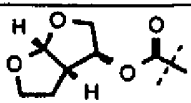
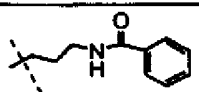
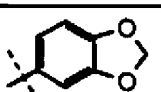
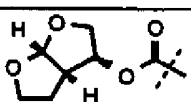
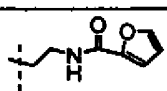
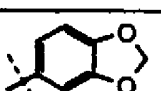
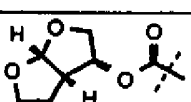
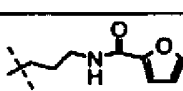
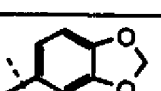
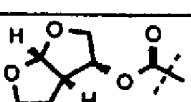
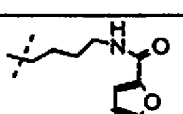
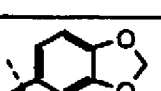
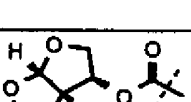
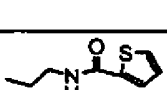
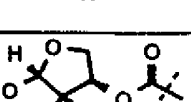
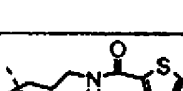
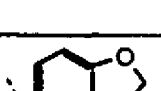
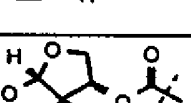
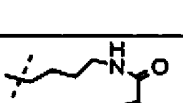
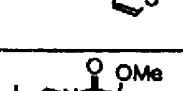
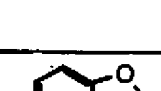
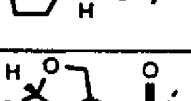
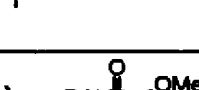
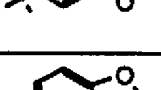
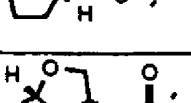
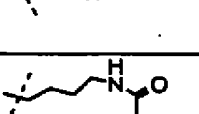
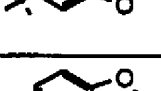
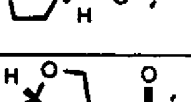
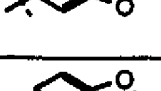
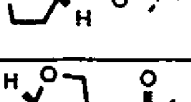
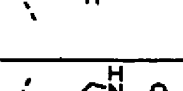
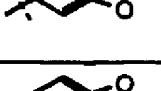
Tabulka 3

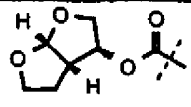
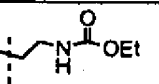
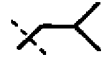
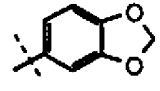
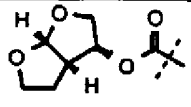
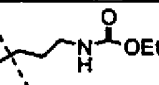
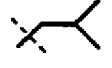
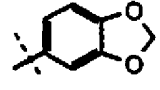
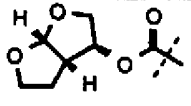
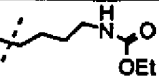
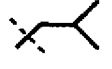
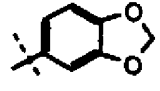
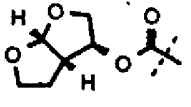
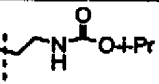
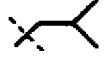
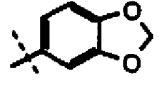
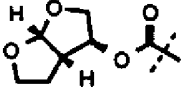
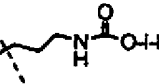
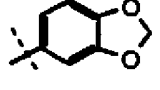
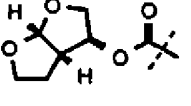
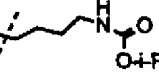
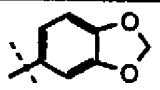
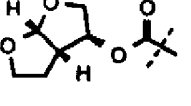
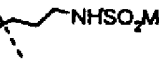
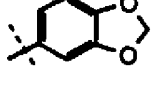
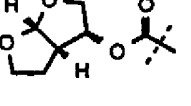
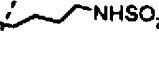
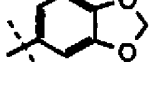
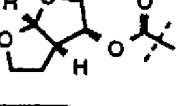
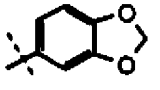
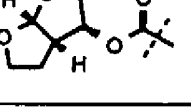
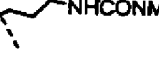
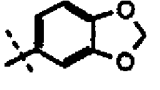
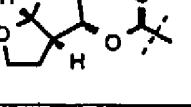
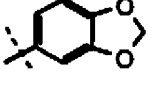
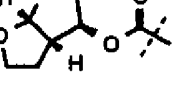
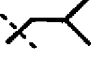
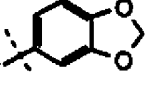
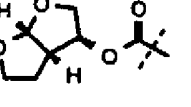
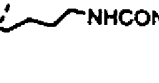
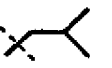
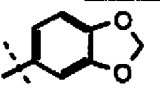


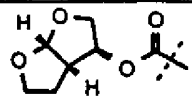
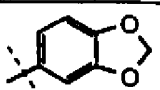
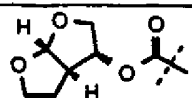
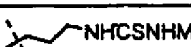
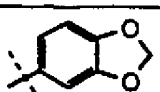
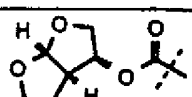
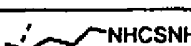
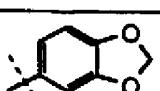
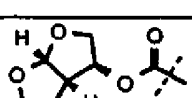
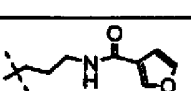
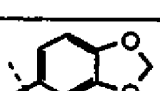
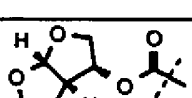
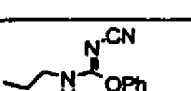
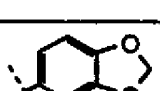
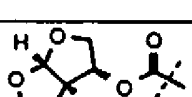
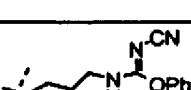
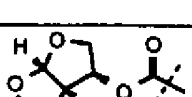
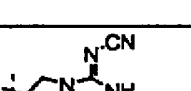
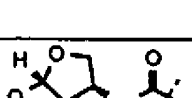
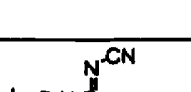
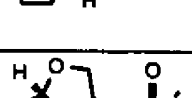
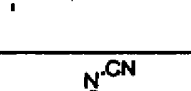
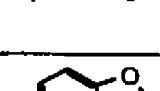
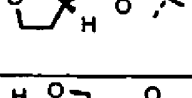
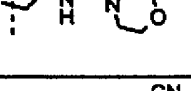
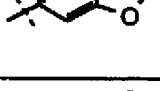
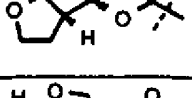
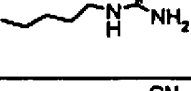
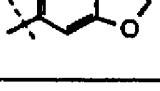
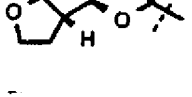
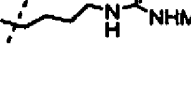
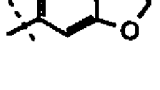
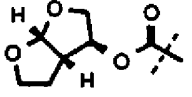
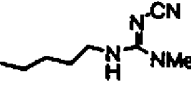
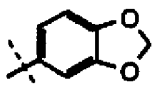
	A	R ⁸	D'	E
201		-H		
202				
203				
204				

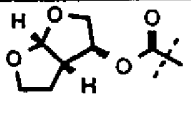
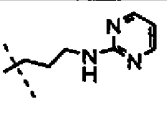
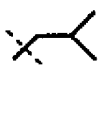
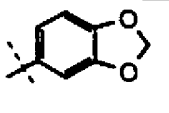
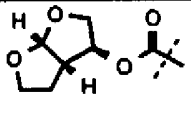
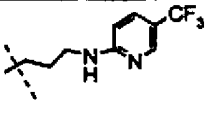
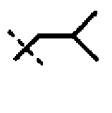
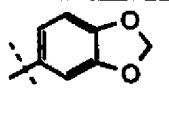
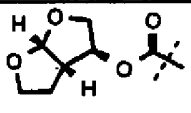
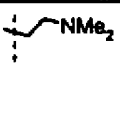
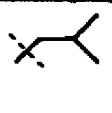
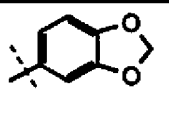
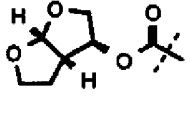
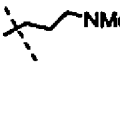
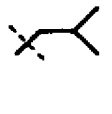
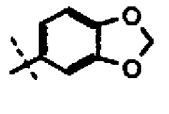
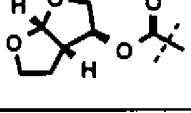
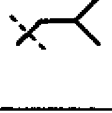
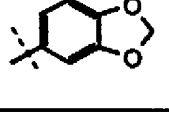
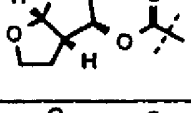
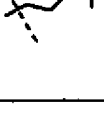
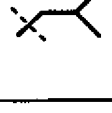
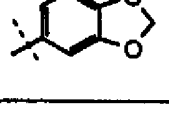
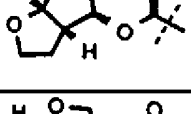
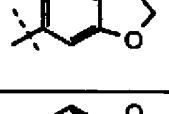
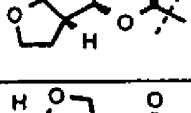
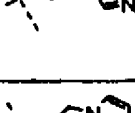
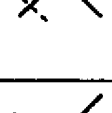
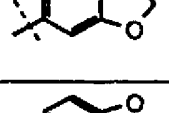
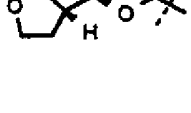
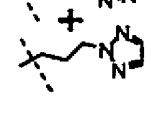
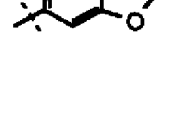
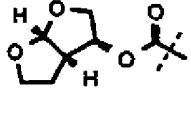
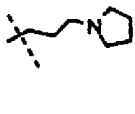
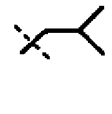
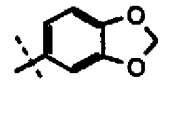
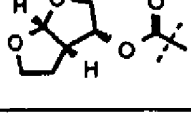
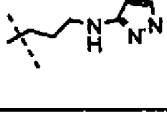
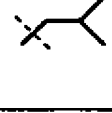
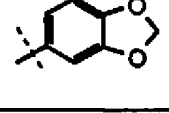
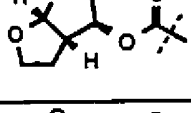
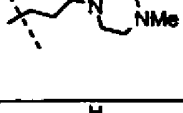
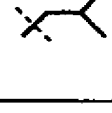
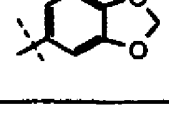
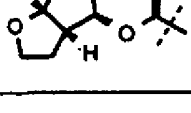
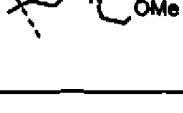
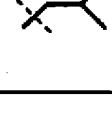
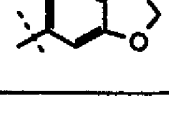
205				
206				
207				
208				
209				
210				
211				
212				
213				
214				
215				
216				
217				

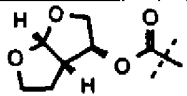
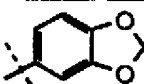
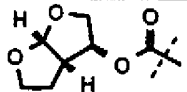
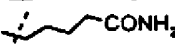
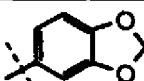
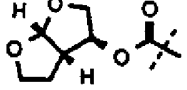
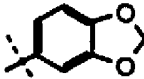
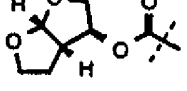
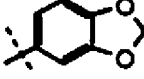
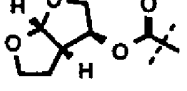
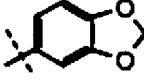
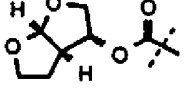
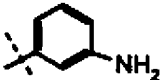
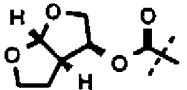
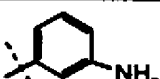
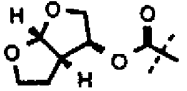
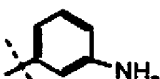
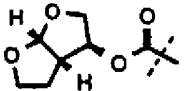
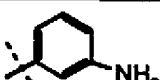
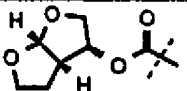
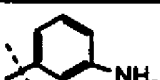
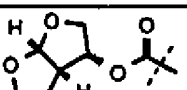
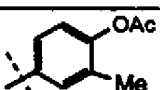
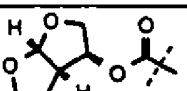
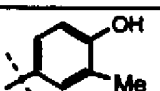
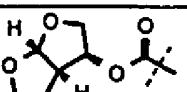
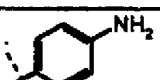
218				
219				
220				
221				
222				
223				
224				
225				
226				
227				
228				
229				
230				
231				

232				
233				
234				
235				
236				
237				
238				
239				
240				
241				
242				
243				
244				

245				
246				
247				
248				
249				
250				
251				
252				
253				
254				
255				
256				
257				

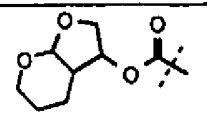
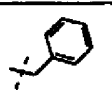
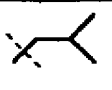
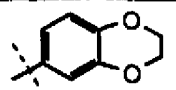
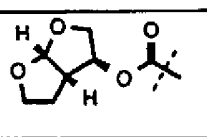
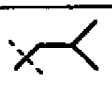
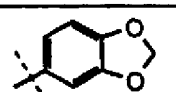
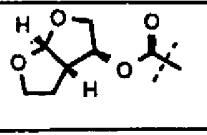
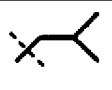
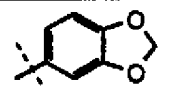
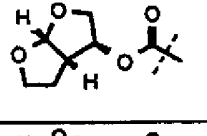
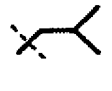
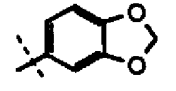
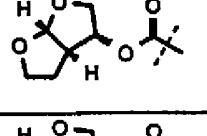
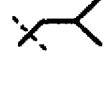
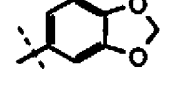
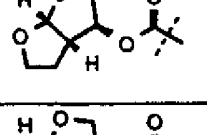
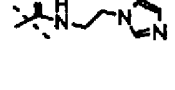
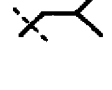
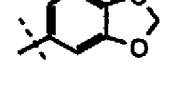
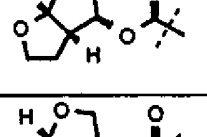
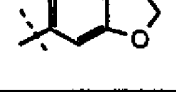
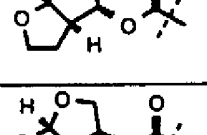
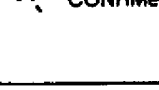
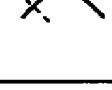
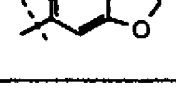
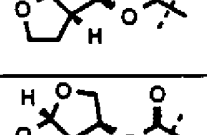
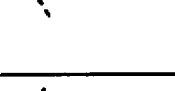
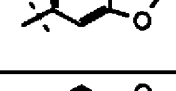
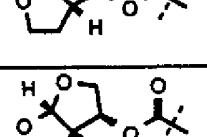
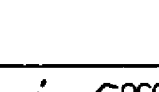
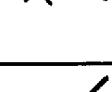
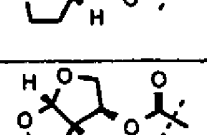
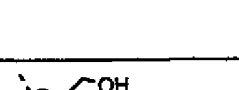
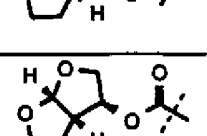
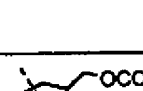
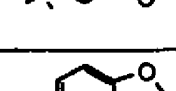
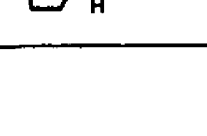
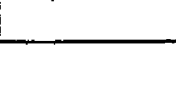
258				
259				
260				
261				
262				
263				
264				
265				
266				
267				
268				
269				
270				

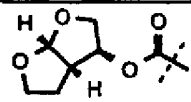
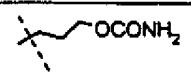
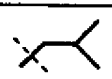
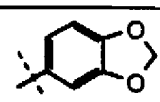
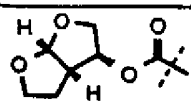
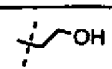
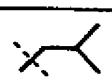
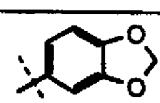
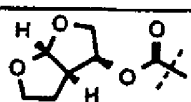
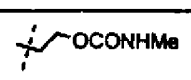
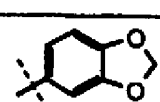
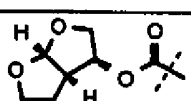
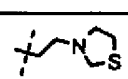
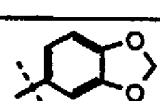
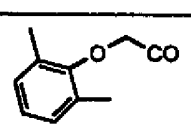
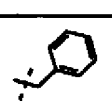
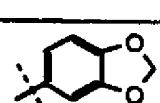
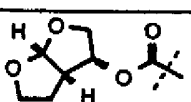
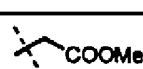
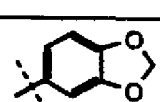
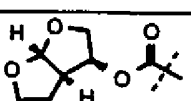
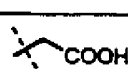
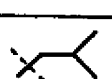
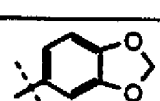
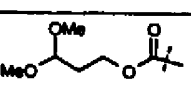
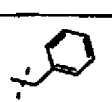
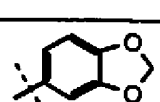
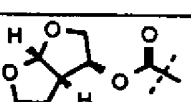
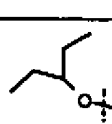
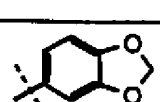
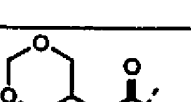
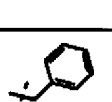
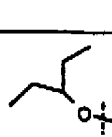
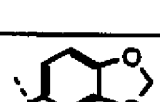
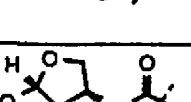
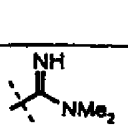
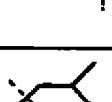
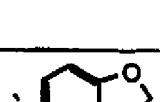
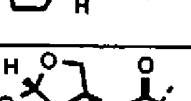
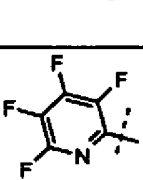
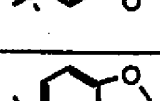
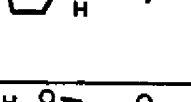
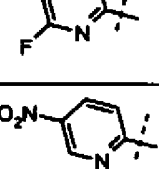
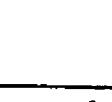
271				
272				
273				
274				
275				
276				
277				
278				
279				
280				
281				
282				
283				

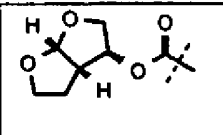
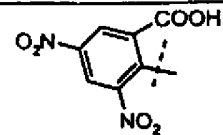
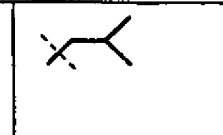
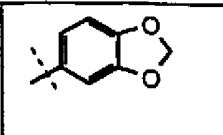
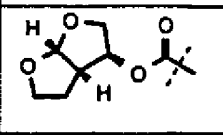
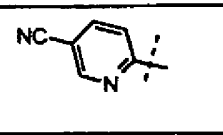
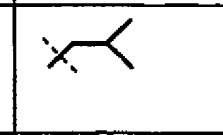
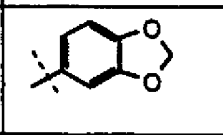
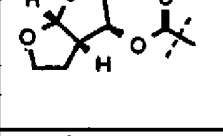
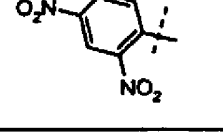
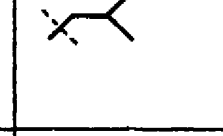
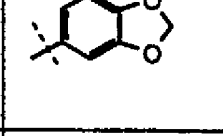
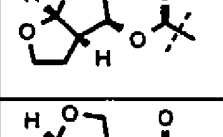
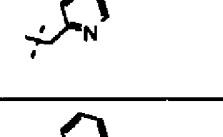
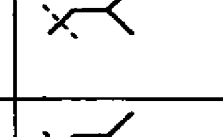
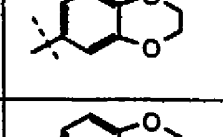
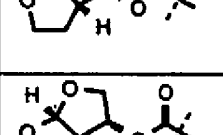
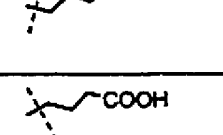
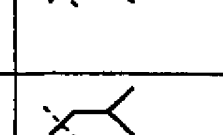
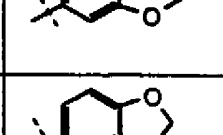
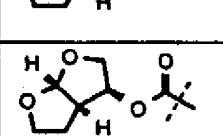
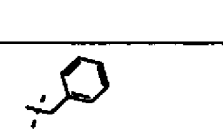
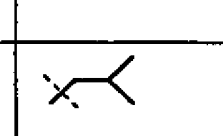
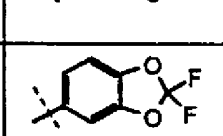
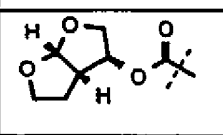
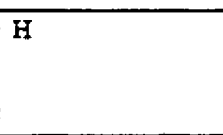
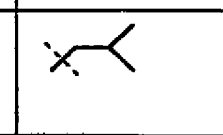
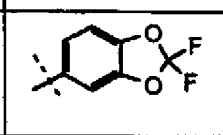
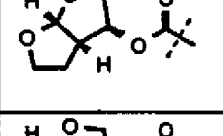
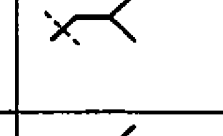
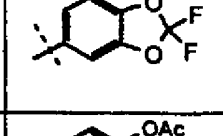
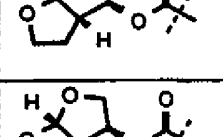
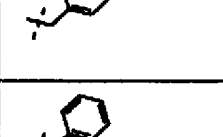
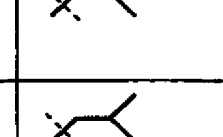
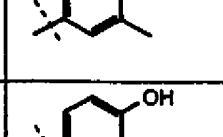
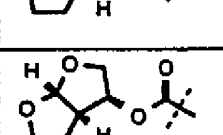
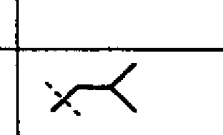
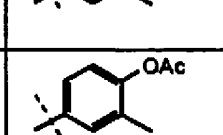
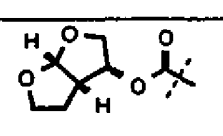
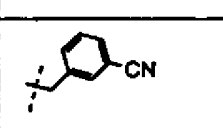
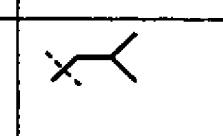
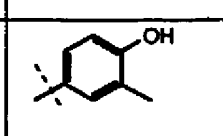
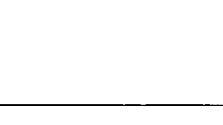
284				
285				
286				
287				
288				
289				
290				
291		H		
292				
293				
294				
295				
296				

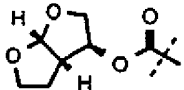
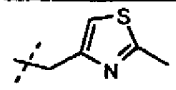
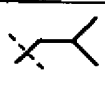
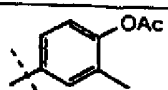
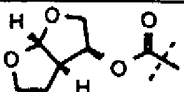
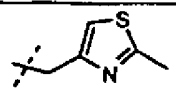
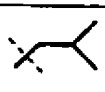
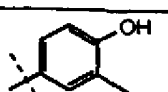
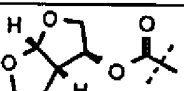
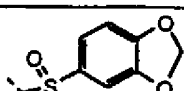
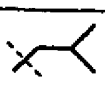
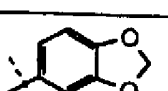
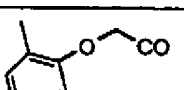
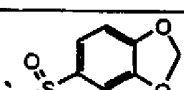
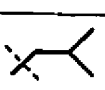
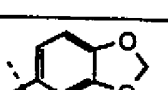
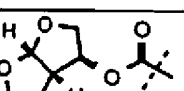
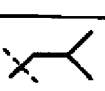
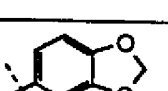
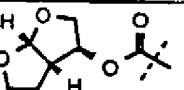
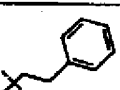
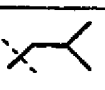
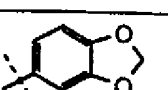
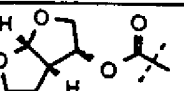
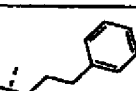
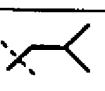
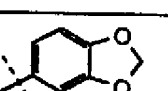
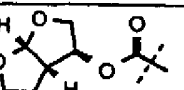
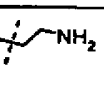
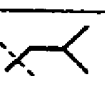
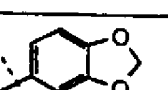
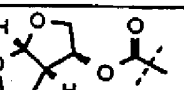
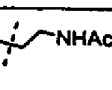
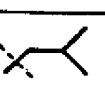
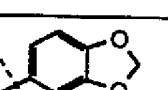
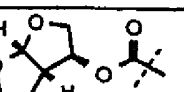
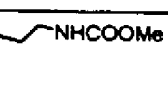
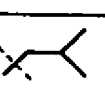
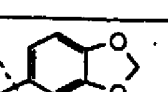
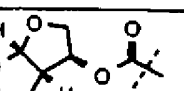
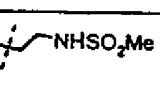
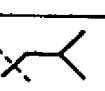
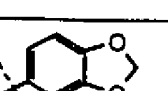
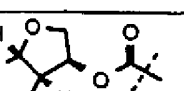
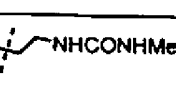
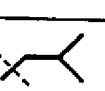
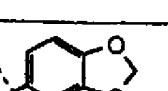
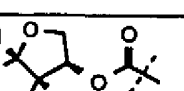
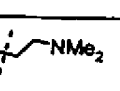
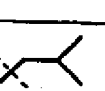
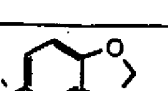
297				
298				
299				
300				
301				
302				
303				
304				

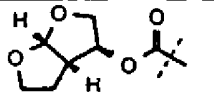
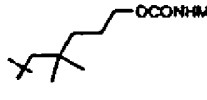
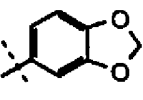
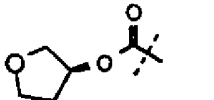
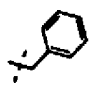
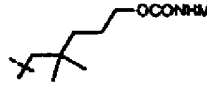
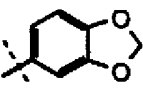
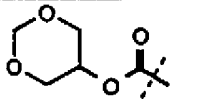
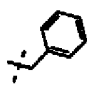
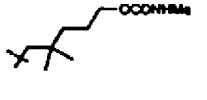
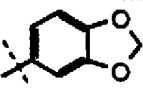
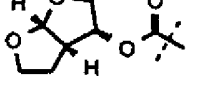
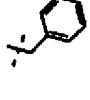
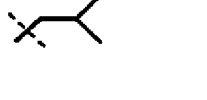
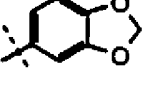
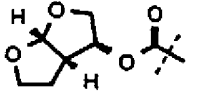
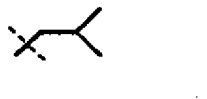
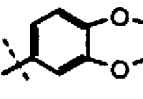
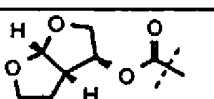
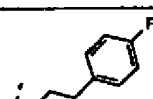
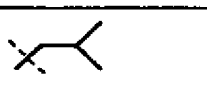
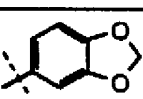
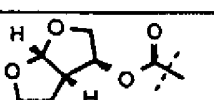
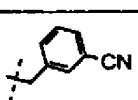
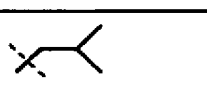
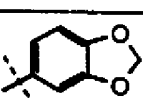
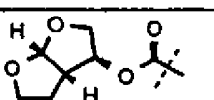
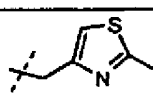
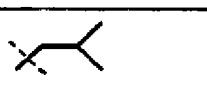
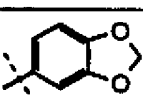
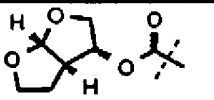
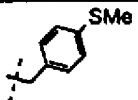
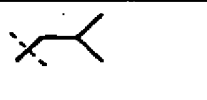
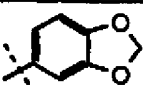
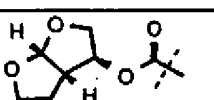
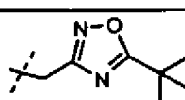
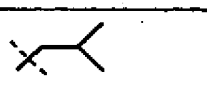
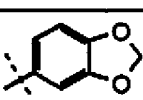
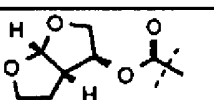
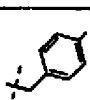
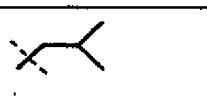
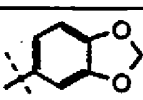
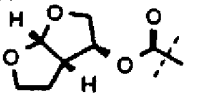
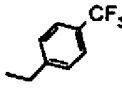
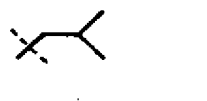
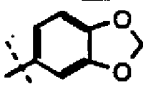
	A	R ^B	D'	E
305				
306				
307				

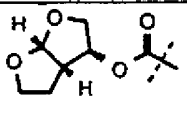
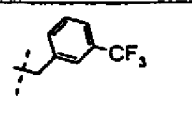
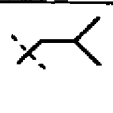
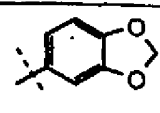
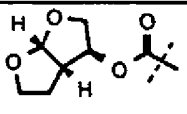
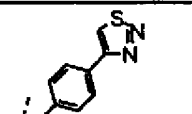
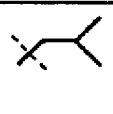
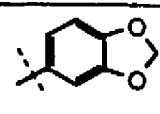
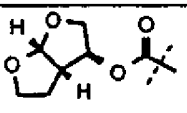
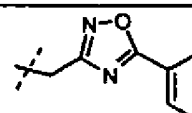
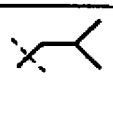
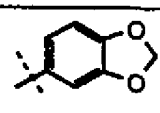
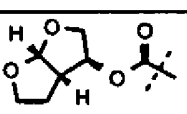
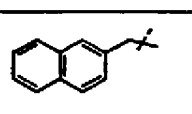
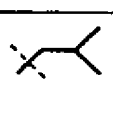
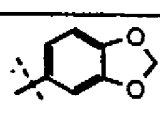
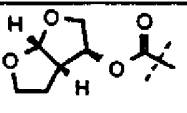
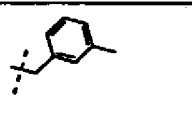
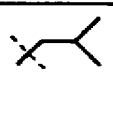
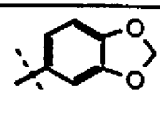
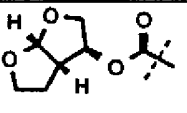
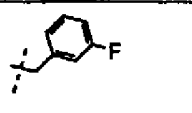
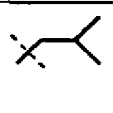
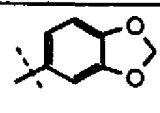
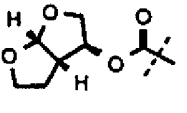
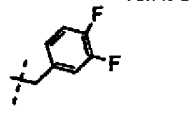
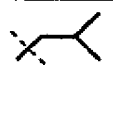
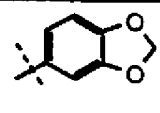
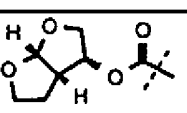
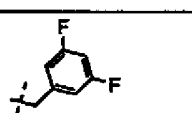
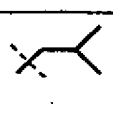
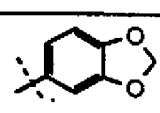
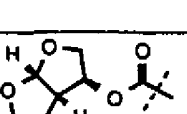
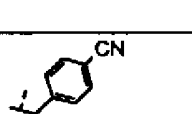
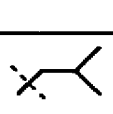
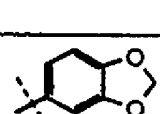
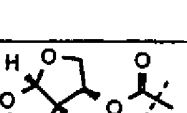
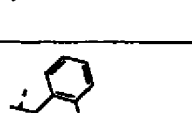
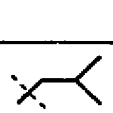
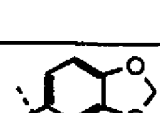
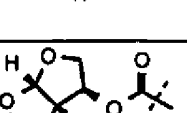
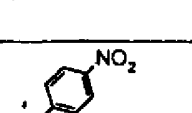
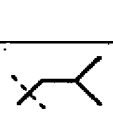
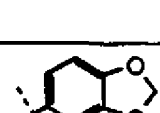
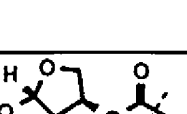
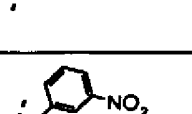
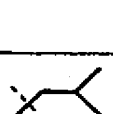
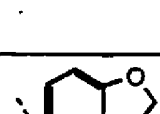
308				
309		-CONHMe		
310		-CONH-i-Pr		
311		-CONMe ₂		
312		-CONH ₂		
313				
314				
315				
316				
317				
318				
319				
320				

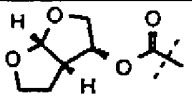
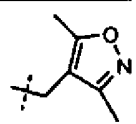
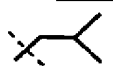
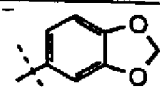
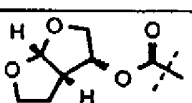
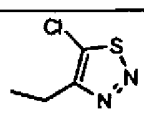
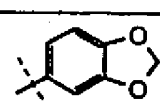
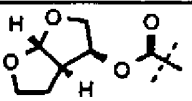
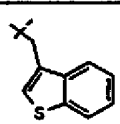
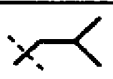
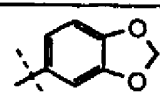
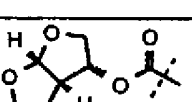
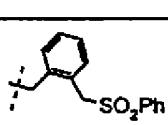
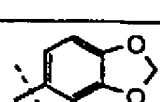
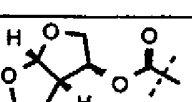
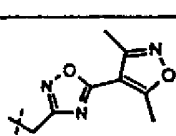
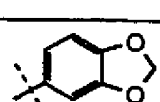
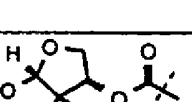
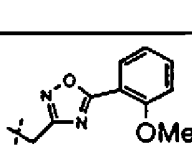
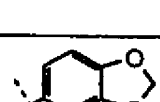
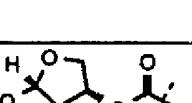
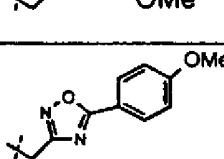
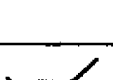
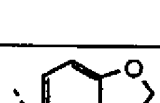
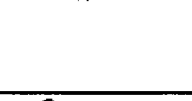
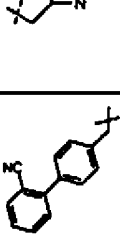
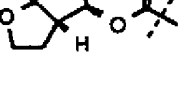
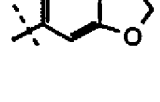
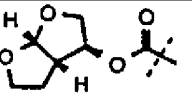
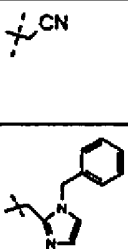
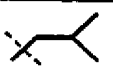
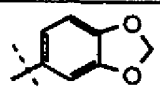
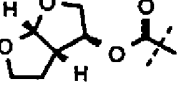
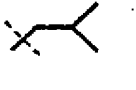
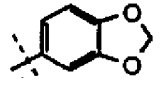
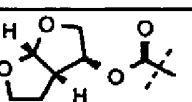
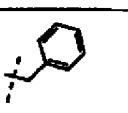
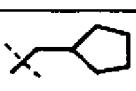
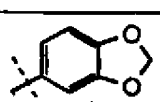
321				
322				
323				
324				
325				
326				
327				
328				
329				
330				
331				
332				
333				

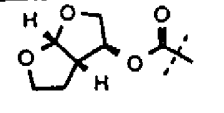
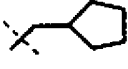
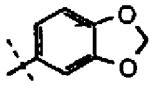
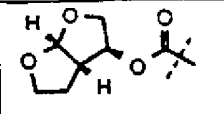
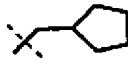
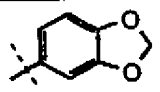
334				
335				
336				
337				
338				
339				
340				
341		H		
342				
343				
344				
345		H		
346				

347				
348				
349				
350				
351		H		
352				
353				
354				
355				
356				
357				
358				
359				

361				
362				
363				
364				
365				
366				
367				
368				
369				
370				
371				
372				

373				
374				
375				
376				
377				
378				
379				
380				
381				
382				
383				
384				

385				
386				
387				
388				
389				
390				
391				
392				
393				
394				
395				
396				

397				
398				

Výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny následujících čísel: 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 31, 33, 35, 36, 38, 41, 43, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 202-204, 209, 213, 215, 217, 223, 227, 231, 233, 236, 237, 239, 243, 247, 250, 260, 263, 271, 281, 289, 293, 295, 304, 309, 317, 319, 320, 322, 334, 335, 348, 364, 367, 368, 375, 382, 383 a 396.

Výhodnější jsou sloučeniny následujících čísel: 26, 27, 31, 33, 35, 36, 38, 41, 43, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 71, 72, 73, 74, 209, 215, 227, 233, 237, 281, 289, 295, 304, 309, 322, 335, 364, 368, 382 a 383.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny následujících čísel: 54, 209, 237, 281, 295, 309, 367 a 368.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou snadno připravit za použití postupů známých ve stavu techniky. Schéma I znázorňuje obecnou syntetickou cestu přípravy sloučenin podle vynálezu.

Schéma I

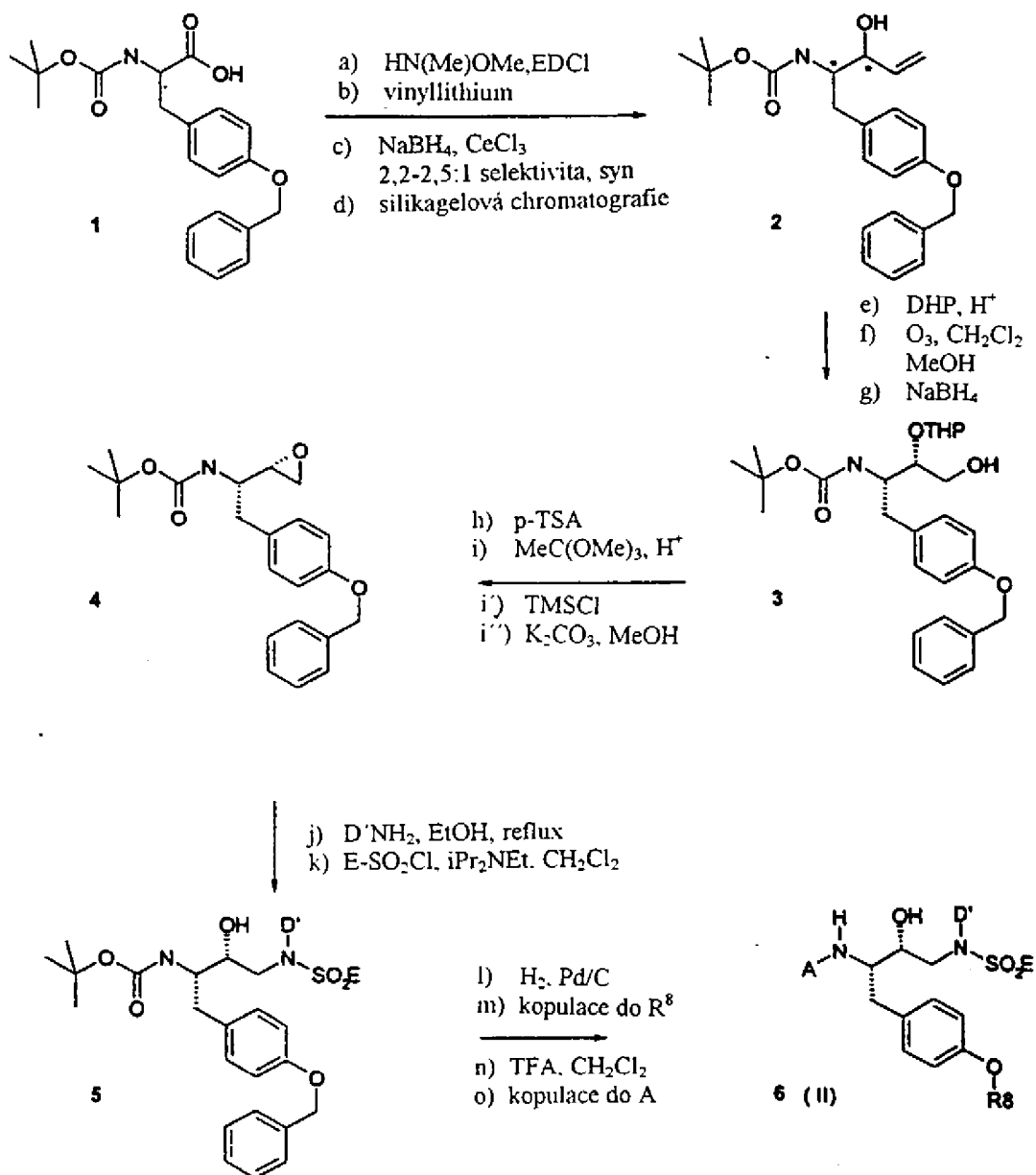
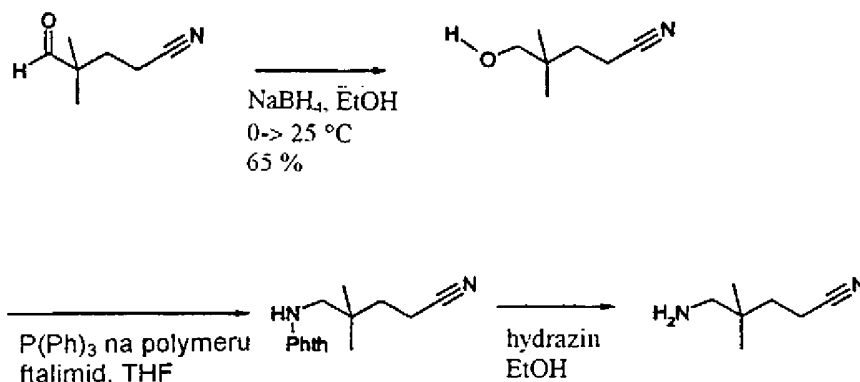


Schéma II



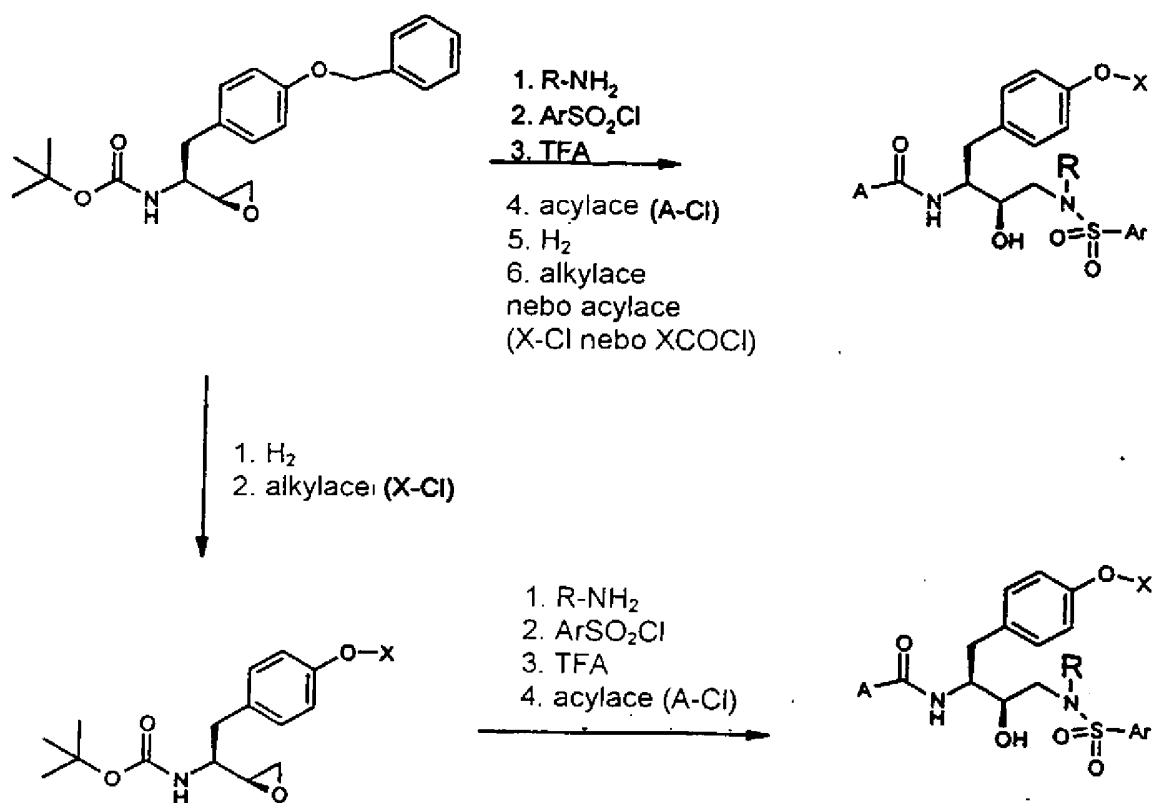
Ve stupni 1, schématu I, se bis chráněná aminokyselina homologuje přes počáteční konverzi na Wienrebův amid (a) a poté následuje alkylace s vinylithiem (b) a stereoselektivní redukce (c). Diastereomery se mohou oddělit chromatografií na silikagelu (d). Ve stupni 2 se sekundární alkohol chrání jako THP ether (e), jak je nezbytné pro oxidační stupeň. Olefin se poté oxiduje ozonem na aldehyd a vznikající ozonid se redukuje na alkohol za použití borohydridu sodného (stupně f a g). Po odstranění skupiny THF (h) při kyselých podmínkách se diol převede na epoxid (i, i' a i'') v jedné nádobě podle metody, kterou popsal Sharpless [K. B. Sharpless Tetrahedron 1992, 48 (35), str. 10515-10530. Epoxid 4 se potom otevře pomocí $\text{H}_2\text{N}-\text{D}'$ a dále se acyluje v přítomnosti $i\text{-Pr}_2\text{Net}$ použitím $\text{E}-\text{SO}_2\text{Cl}$ za vzniku sloučenin představovaných číslem 5. V tomto bodě se může alternativně zavést také skupina D' . Syntéza D' , jak je uvedena ve sloučeninách ilustrovaných v tabulce 2 je ukázána ve schématu II.

Sloučeniny mohou být dále zpracovány odstraněním skupiny Bn a zavedením různých skupin R^8 reakcí s odpovídajícími alkylhalogenidy. Další zpracování je možné odstranění terc-butylkarbonátové skupiny (1) a opětným zavedením další skupiny nebo karbamátové skupiny označené jako A, za vzniku

sloučenin představovaných číslem 6 (vzorec II). Zjistili jsme, že kopulace jako v reakci „m“ je účinná při následujících podmínkách: alkylhalogenid $R^b\text{-Cl}$, 2,5 EQ. CsCO_3 , dioxan, 80°C , 2 až 4 hodiny. Podobné alkylační podmínky jsou uvedeny v J. Med. Chem. 1992, 1688 spolu s reprezentativními cestami syntézy některých meziproductů $R^b\text{Cl}$. Kopulace jak je ilustrována v A, stupeň „o“ je obecně účinná při následujících podmínkách: aktivovaný p- NO_2 -fenylkarbonát (p- $\text{NO}_2\text{-O-A}$), i- Pr_2NEt , CH_2Cl_2 , teplota místnosti, 12 hodin. Použití aktivovaného sukcinátu poskytuje alternativní kopulační činidlo (sukcinát-A).

Alternativně se sloučeniny podle předkládaného vynálezu také mohou připravit podle schématu III dále.

Schéma III



Tak syntetický přístup znázorněný ve schématu I a schématu III může být snadno rozšířen k přípravě jiných sloučenin podle vynálezu. Shora uvedená syntetická schémata nelze chápat za vyčerpávající seznam všech způsobů, kterými mohou být sloučeniny popisované a nárokované v předkládané přihlášce připraveny. Další způsoby budou pro odborníka zřejmé.

Jak je uvedeno shora, nové sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vynikajícími ligandami pro aspartylproteázy, zejména HIV-1 a HIV-2 proteázy. Proto jsou tyto sloučeniny schopné zaměřit se a inhibovat poslední stupeň replikace HIV, tj. zpracování virových polyproteinů HIV kódovanými proteázami. Takové sloučeniny inhibují proteolytické zpracování virových polyproteinových prekurzorů inhibicí aspartylproteázy. Jelikož je aspartylproteáza podstatná pro produkci zralých virionů inhibice tohoto zpracování účinně blokuje šíření virů inhibicí produkce infekčních virionů, zejména z chronicky infikovaných buněk. Sloučeniny podle vynálezu s výhodou inhibují schopnost HIV-1 viru infikovat odumřelé T-buňky v časovém rozsahu dní, jak bylo určeno zkouškou extracelulárního p24 antigenu, což je specifický marker virální replikace. Další antivirální zkoušky potvrdily sílu těchto sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou použít běžným způsobem při léčení virových onemocnění, jako je HIV a HTLV, která závisí na aspartylproteáze v nezbytných časech jejich životního cyklu. Tyto způsoby léčby, jejich dávkovací hladiny a požadavky může vybrat odborní pracující v této oblasti ze známých metod a postupů. Například se může sloučenina podle vynálezu kombinovat s farmaceuticky přijatelnými adjuvanty při podávání virově nakaženým pacientům farmaceuticky přijatelným způsobem a v množství účinném pro snížení závažnosti virové infekce.

Alternativně se sloučenina podle předkládaného vynálezu může použít ve vakcínách a při způsobech ochrany jednotlivců

proti virovým onemocněním během delšího časového úseku. Sloučeniny se mohou použít v těchto vakcínách buď samotné nebo společně s jinými sloučeninami podle předkládaného vynálezu způsobem, který odpovídá běžnému použití inhibitorů proteázy ve vakcínách. Sloučenina se může například kombinovat s farmaceuticky přijatelnými přísadami způsobem běžně používaným u vakcín a podávat v profylakticky účinném množství, čímž se dosáhne ochrany jednotlivce proti HIV infekci po delší dobu. Jako takové se mohou nové inhibitory proteázy podle vynálezu podávat jako činidla pro léčení nebo prevenci HIV sekvence u savců.

Sloučeniny obecného vzorce I, zejména ty, které mají molekulární hmotnost menší než okolo 700 g/mol, se mohou snadno absorbovat krevním řečištěm savců po orálním podání. Sloučeniny obecného vzorce I mající molekulární hmotnost menší než okolo 600 g/mol budou s největší pravděpodobností vykazovat biologickou orální dostupnost. Tato překvapující impozantní orální biologická dostupnost činí takové sloučeniny vynikajícími činidly pro léčbu orálním podáním a pro preventivní režimy vůči infekci HIV činidla.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou podávat zdravým nebo HIV nakaženým pacientům buď jako samostatné činidlo nebo v kombinaci s jinými antivirovými činidly, která zasahují do replikačního cyklu HIV. Pomocí podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu s jinými antivirovými činidly, která zasahují jiné úseky životního cyklu viru, se terapeutický účinek těchto sloučenin zesiluje. Například společně podávané antivirové činidlo může být takové, které zasahuje časnější úseky v životním cyklu viru, jako je vstup do buňky, reverzní transkripce a integrace virové DNA do buněčné DNA. Činidla proti HIV zasahující tyto časnější fáze životního cyklu viru zahrnují didanosin (ddI), alcitabin (ddC), d4T, zidovudin (AZT), polysulfatované polysacharidy, sT4 (rozpustný CD4), gancilovir, dideoxycytidin,

fosfonoformiát trisodný, eflornithine, ribavirin, acyclovir, interferon alfa a trimenotrexat. Dále se mohou pro zesílení účinku sloučenin podle vynálezu použít další nenukleozidové inhibitory reverzní transkriptázy, jako je TIBO nebo nevirapin a také inhibitory nepotahující viry, inhibitory transaktivačních proteinů, jako je tat nebo rev nebo inhibitory virové integrázy.

Kombinační terapie podle předkládaného vynálezu využívá synergického účinku při inhibici replikace HIV, protože každá složka kombinace působí na jiném místě replikace HIV. Použití takové kombinace také výhodně snižuje dávkování daného běžného antiretrovirového činidla, což může být vhodné pro požadovaný terapeutický nebo profylaktický efekt v porovnání se situací, kdy se činidlo podává při monoterapii. Tyto kombinace mohou snižovat nebo vyloučit vedlejší účinky běžných terapií pomocí samostatných antiretrovirových činidel, protože nezasahují do retrovirové aktivity těchto činidel. Tyto kombinace snižují potenciální odolnost proti terapii jedním činidlem a zároveň snižují jakoukoliv související toxicitu. Tyto kombinace také mohou zvyšovat účinnost běžného činidla bez zvýšení související toxicity. Zjistili jsme zejména, že tyto sloučeniny působí synergicky při prevenci replikace HIV v lidských T buňkách. Výhodné kombinační terapie zahrnují podávání sloučeniny podle vynálezu s AZT, ddI, ddC nebo d4T.

Alternativně se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu také podávat společně s jinými inhibitory HIV proteázy, jako je Ro 31-8959 (Roche), L-735,524 (Merck) XM 323 (Du-Pont Merck) a A-80,987 (Abbott), čímž se zvýší účinek léčby nebo profylaxe proti různým virovým mutantům nebo členům jiných HIV kvazi druhů.

Výhodné je podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu jako samostatných činidel nebo v kombinaci s inhibitory retrovirové reverzní transkriptázy, jako jsou deriváty AZT nebo jiných inhibitorů HIV aspartylproteázy. Předpokládáme, že

se společně podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu a inhibitorů reverzní transkriptázy nebo inhibitorů HIV aspartylproteázy může projevit značným synergickým účinkem, čímž dojde k prevenci, značnému snížení nebo úplné eliminaci virové nakažlivosti a s ní spojených symptomů.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se také mohou podávat v kombinaci s imunomodulátory (jako je například bropirimin, antihumánní alfa interferonová protilátka, IL-2, GM-CSF, methionin, enkephalin, interferon alfa, diethyldithiokarbamat, nádorový nekrozní faktor, naltrexon a rEPO); a antibiotiky (jako je například pentamidin isethiorát), čímž se dosáhne prevence nebo léčení infekce a onemocnění spojených s HIV infekcí, jako je AIDS a ARC.

Když se sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávají při kombinační terapii s jinými činidly, mohou se pacientovi podávat postupně nebo současně. Alternativně mohou farmaceutické nebo profylaktické prostředky podle předkládaného vynálezu tvořit kombinaci inhibitoru aspartylproteázy podle vynálezu a dalšího terapeutického nebo profylaktického činidla.

Ačkoliv se předkládaný vynález soustřeďuje na použití sloučenin podle vynálezu pro prevenci a léčení HIV infekce, sloučeniny podle předkládaného vynálezu se také mohou použít jako inhibiční činidla pro další viry, které závisí v povinných fázích jejich životního cyklu na podobných aspartylproteázách. Mezi tyto viry patří onemocnění podobná AIDS způsobená retroviry, jako je opičí imunodeficitní virus, HTLV-I a HTLV-II, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Dále se sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou použít pro inhibici jiných aspartylproteáz, včetně renin a aspartylproteáz, které zpracovávají prekurzory endothelinu.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují libovolné ze sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných solí s libovolným farmaceuticky

přijatelným nosičem, pomocnou látkou nebo vehikulem. Mezi farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a vehikula, která lze použít ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu, aniž by však šlo o omezující výčet, iontoměníče, alumina, aluminiumstearát, lecithin, sérové proteiny, jako je albumin lidského séra, pufrovací látky, jako jsou fosfáty, glycin, kyselina sorbová, sorbát draselný, směsi částečných glyceridů nasycených rostlinných mastných kyselin, voda, soli nebo elektrolyty, jako je protaminsulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidní oxid křemičitý, magnesiumtrisilikát, polyvinylpyrrolidon, látky na bázi celulózy, polyethylenglykol, natriumkarboxymethylcelulóza, polyakryláty, vosky, polyethylen-polyoxypropylenové blokové polymery, polyethylenglykol a lanolín.

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

Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilního injektovatelného přípravku, například ve formě sterilní injektovatelné vodné nebo olejové suspenze. Tuto suspenzi lze formulovat podle postupů známých v oboru za použití vhodných dispergátorů nebo smáčedel (jako je například Tween 80) a suspendujících činidel. Sterilním injektovatelným přípravkem může být rovněž sterilní injektovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo

rozpouštědla, například roztok 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která lze použít, patří mannitol, voda, Ringerův roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědlo nebo suspendující prostředí běžně používají sterilní nevysychavé oleje. Pro tento účel lze použít libovolný nedráždivý nevysychavý olej včetně syntetických mono- a diglyceridů. Pro přípravu injektovatelných přípravků jsou vhodné mastné kyseliny, jako je kyselina olejová a její glyceridové deriváty, stejně jako v přírodě se vyskytující farmaceuticky přijatelné oleje, jako je olivový olej nebo ricinový olej, zejména v jejich polyoxyethylovaných formách. tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat alkohol s dlouhým řetězcem jako ředidlo nebo dispergátor, popsany v Pharmacopoeia Helvetica nebo podobný alkohol.

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

Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze rovněž podávat ve formě čípku pro rektální podání. Tyto prostředky lze připravit smícháním sloučeniny podle vynálezu s vhodným nedráždivým vehikulem, které je pevné při teplotě místnosti, ale kapalné při teplotě rektu a tudíž v rektu taje, čímž se uvolní účinné složky. Mezi takové materiály patří, aniž by

však šlo o vyčerpávající výčet, kakaové máslo, včelí vosk a polyethylenglykoly.

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

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

Při léčení a prevenci virových infekcí, včetně HIV infekce, jsou vhodné dávky 0,01 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti a den aktivní složky, výhodně 0,5 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den aktivní složky. Typicky se farmaceutické

kompozice podle předkládaného vynálezu podávají 1 až 5krát denně nebo alternativně jako kontinuální infuze. Takové podání se může použít při chronické nebo akutní terapii. Množství účinné složky, které se může kombinovat s nosičem za vzniku jednotlivé dávkové formy se může měnit v závislosti na léčeném pacientovi a konkrétním použitém způsobu podání. Typicky přípravek obsahuje 5 až 95 % hmotnostních aktivní složky. S výhodou takový prostředek obsahuje 20 až 80 % aktivní složky.

Pro zlepšení pacientova stavu lze v případě potřeby podávat udržovací dávku sloučeniny, kompozice nebo kombinace podle předkládaného vynálezu. Následně lze dávku nebo frekvenci podávání nebo oboje snížit, a to jako funkci symptomů, na úroveň, při které dochází k trvalému zlepšení stavu, nebo když byly symptomy omezeny na požadovanou úroveň lze léčení zastavit. Pacienti ale mohou dlouhodobě vyžadovat občasné léčení (při opětovném výskytu příznaku choroby).

Odborníkům v této oblasti je zřejmé, že mohou být žádoucí i nižší nebo vyšší dávky, než jsou uvedeny výše. Specifické dávkování a léčba každého jednotlivého pacienty závisí na různých faktorech, včetně aktivity konkrétní použité sloučeniny, věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví, dietě, době podávání, frekvenci vyměšování, kombinaci léků, závažnosti a průběhu infekce a pacientových dispozicích k chorobě a na úsudku ošetřujícího lékaře.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také využitelné jako komerční činidla, která se účinně váží k aspartylproteáze, zejména HIV proteáze. Jako komerční činidla se mohou sloučeniny podle vynálezu a jejich deriváty použít pro blokování proteolýzy cílového peptidu nebo se mohou derivatizovat vazbou ke stabilní pryskyřici jako vazebnému substrátu pro afinitní chromatografie. Tato a jiná použití, která charakterizují komerční inhibitory aspartylproteázy, budou odborníkům v této oblasti zřejmé.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, jak jsou zde definovány, zahrnují své farmaceuticky přijatelné deriváty a proléčiva. Termín „farmaceuticky přijatelný derivát“ nebo „farmaceuticky přijatelné léčivo“ znamená jakoukoli sůl, ester, sůl jakéhokoliv esteru nebo jiný derivát sloučeniny podle vynálezu, které po podání příjemci, jsou schopné poskytnout (přímo nebo nepřímo) sloučeninu podle vynálezu nebo její aktivní metabolit nebo zbytek. Zejména užitečné deriváty a proléčiva jsou ty, které zvyšují biologickou dostupnost sloučenin podle vynálezu, když jsou sloučeniny podle vynálezu podány savci (například sloučenina podle vynálezu při orálním podání se snadněji absorbuje v krvi), nebo která zlepšuje rozšiřování rodičovské sloučeniny do biologického oddílu (například mozku nebo lymfatického systému) vzhledem k mateřským sloučeninám.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou použít ve formě solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Mezi takové soli kyselin například patří: acetát, adipát, alginát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, bisulfát, butyrát, citrát, kafrát, kafrsulfonát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, fumarát, flukoheptanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexaoát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktát, maleát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartarát, thiokyanát, tosylát a undekanoát. Při přípravě solí, užitečných jako meziprodukty při přípravě sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí se mohou použít i další kyseliny, jako je kyselina šťavelová, i když nejsou samotné farmaceuticky přijatelné.

Solí odvozené od vhodných bází zahrnují soli alkalických kovů (například sodíku), soli kovů alkalických zemin (například hořčíku), amoniové soli a soli NW_4 (kde W je

alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku). Fyziologicky přijatelné soli kyselin nebo jejich amidů zahrnují soli organických karboxylových kyselin, jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina isethionová, kyselina laktobionová a kyselina jantarová; organické sulfonové kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová a kyselina p-toluensulfonová a anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová. Fyziologicky přijatelné soli sloučenin s hydroxyskupinou zahrnují aniont jmenované sloučeniny v kombinaci s vhodným kationtem, jako je Na^+ , NH_4^+ a NW^+ (kde W je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku).

Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli organických kyselin, jako je kyselina askorbová, kyselina octová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina maleinová, kyselina isothionová, kyselina laktobionová, kyselina p-aminobenzoová a kyselina jantarová; organické sulfonové kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová a kyselina p-toluensulfonová a anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina sulfamová a kyselina pyrofosforečná.

Pro terapeutické použití mají být soli sloučenin podle předkládaného vynálezu farmaceuticky přijatelné. Nicméně soli kyselin a bází, které nejsou farmaceuticky přijatelné se mohou také použít například při přípravě nebo čištění farmaceuticky přijatelné sloučeniny).

Výhodné soli zahrnují soli tvořené s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou jantarovou, kyselinou citronovou a kyselinou askorbovou.

Výhodné estery sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou nezávisle vybrány z následujících skupin: (1) estery karboxylových kyselin získané esterifikací hydroxylových skupin, ve kterých je nekarbonylová část části karboxylové kyseliny esterové skupiny vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem (například acetyl, n-propyl, terc-butyl nebo n-butyl) alkoxyalkyl (například methoxymethyl), aralkyl (například benzyl), aryloxyalkyl (například fenoxymethyl), aryl (například fenyl, případně substituovaný například halogenem, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminoskupinou); (2) sulfonátové estery, jako je alkyl- nebo aralkylsulfonfyl (například methansulfonfyl); (3) estery aminokyselin (například l-valyl nebo l-izoleucyl); (4) fosfonátové estery a (5) mono-, di- nebo trifosfátové estery. Fosfátové estery mohou být dále esterifikovány například alkoholem obsahujícím 1 až 20 atomů uhlíku nebo jeho reaktivním derivátem nebo 2,3-di-acylglycerolem obsahujícím 6 až 24 atomů uhlíku v acylové části.

V takových esterech, pokud není uvedeno jinak, kterákoli přítomná alkylová část výhodně obsahuje 1 až 18 atomů uhlíku, výhodně 1 až 6 atomů uhlíku, výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Kterákoli přítomná cykloalkylová část v takových esterech obsahuje výhodně 3 až 6 atomů uhlíku. Kterákoli arylová část v takových esterech výhodně obsahuje fenylovou skupinu.

Jakýkoli odkaz na jakoukoliv ze shora uvedených sloučenin také zahrnuje odkaz na jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou zejména použitelné při léčbě AIDS a příbuzných klinických stavů, jako komplex příbuzný AIDS (ARC, AIDS-related complex), progresivní generalizovaná lymfadenopatie (PGL), Kaposiho sarkom, trombocytopenická purpura, neurologické stavy příbuzné AIDS, jako je AIDS dementní komplex, násobná skleróza nebo

tropická paraperéza a také stavů pozitivních na protilátky proti HIV a HIV-pozitivních stavů, zahrnující takové stavy u asymptomatických pacientů.

V dalším aspektu předkládaného vynálezu jsou poskytnuty sloučeniny podle vynálezu pro použití v lékařské terapii, zejména pro léčbu nebo profylaxi virových infekcí, jako jsou infekce HIV.

Podle dalšího aspektu, předkládaný vynález poskytuje způsob léčení nebo prevence symptomů nebo účinků virových infekcí u infikovaného živočicha, například savce, včetně člověka, který zahrnuje léčbu jmenovaného savce terapeutickým množstvím sloučeniny podle vynálezu. Podle konkrétního provedení aspektu předkládaného vynálezu virová infekce je HIV infekce. Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje způsob léčení nebo prevence symptomů nebo účinků HBV infekce.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou také být použity v adjuvantní terapii HIV infekcí nebo symptomů spojených s HIV, například Kaposiho sarkomu.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob léčení klinických stavů u živočicha, například savce včetně člověka, kde klinický stav zahrnuje stavy, které byly diskutovány shora, který zahrnuje léčbu uvedeného živočicha terapeuticky účinným množstvím sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Předkládaný vynález také zahrnuje způsob léčby nebo profylaxe jakékoli ze shora uvedených infekcí nebo stavů.

Odkazy zde uvedené pro léčbu jsou také rozšířeny na profylaxi a rovněž léčbu již probíhajících infekcí nebo symptomů.

Shora uvedené sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty se mohou použít v kombinaci s dalšími terapeutickými činidly pro léčbu shora uvedených infekcí nebo stavů. Kombinační terapie podle předkládaného vynálezu zahrnuje podání alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky

přijatelného derivátu a alespoň jednoho dalšího farmaceuticky aktivního činidla. Aktivní složka (složky) a farmaceuticky aktivní činidla mohou být podány současně ve stejných nebo oddělených farmaceutických formulacích nebo postupně v jakémkoli pořadí. Množství aktivní složky (složek) a farmaceuticky aktivního činidla (činidel) a relativní časové rozvržení podání bude zvoleno tak, aby se dosáhlo žádaného kombinačního účinku. Výhodně kombinační terapie zahrnuje podání jedné sloučeniny podle vynálezu a jednoho činidla uvedeného dále.

Příklady takových dalších terapeutických činidel zahrnují činidla, která jsou účinná při léčbě virových infekcí nebo spojených stavů, jako (1 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)cyklobutyl]guanin [(-)BHCG, SQ-34514], oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]guanin, acyklické nukleosidy (například acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir), acyklické nukleosidové fosfonáty (například (S)-1-(3-hydroxy-2-fosfonylmethoxypropyl)cytosin (HPMPC) a jeho PMEA analogy, inhibitory ribonukleotidové reduktázy jako 2-acetylpyridin 5-[(2-chloranilino)thiokarbonyl]thiokarbonohydrazon, 3'-azido-3'-deoxythymidin, další 2',3'-dideoxynukleosidy, jako 2',3'-dideoxycytidin, 2',3'-dideoxyadenosin, 2',3'-dideoxyinosin, 2',3'-didehydrothymidin, inhibitory proteázy, jako indinavir, ritonavir, nelfinavir, [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[4-aminofenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(fenylmethyl)propyl]-tetrahydro-3-furanylester (141W94), oxathiolanové nukleosidové analogy, jako (-)-cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)cytosin (lamivudin) nebo cis-1-(2-(hydroxymethyl)-1,3-(oxathiolan-5-yl)-5-fluorcytosin (FTC), 3'-deoxy-3'-fluorthymidin, 5-chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridin, (-)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-methanol, ribavirin, 9-[4-hydroxy-2-

(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanin (H2G), inhibitory tat, jako 7-chlor-5-(2-pyrrol)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)on (Ro5-3335), 7-chlor-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amin (Ro24-7429), interferony jako α -interferon, inhibitory renální exkrece jako probenecid, inhibitory transpotru nukleosidu, jako dipyridamol; pentoxifillin, N-acetylcystein (NAC), procystein, α -trichosanthin, fosfonomravenčí kyselina a rovněž imunomodulátory, jako intertyleukin II nebo thymosin, stimulační faktory granulocytových makrofágových kolonií, erythropoetin, rozpustné CD₄ a jejich genetické deriváty, nebo nenukleosidové reversní transkriptázové inhibitory (NNRTI), jako nevirapin (BI-RG-587), lovirid (α -APA) a delavuridin (BHAP) a fosfonomravenčí kyselina, a 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ony NNRTI jako (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on (L-743,726 nebo DMP-266), a chinoxalin NNRTI jako je izopropyl-(2S)-7-fluor-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)chinoxalinkarboxylát (HBY1293).

Výhodnější kombinační terapie zahrnuje podání jednoho ze shora uvedených činidel a sloučeniny z jedné z výhodných nebo zejména výhodných podskupin obecného vzorce I, jak je popsána shora. Nejvýhodnější kombinační terapie zahrnuje společné použití jedné ze shora uvedených činidel společně s jednou ze sloučenin obecného vzorce I, specificky uvedené v předkládané přihlášce.

Předkládaný vynález dále zahrnuje použití sloučeniny podle vynálezu pro přípravu současného nebo postupného podání s alespoň jedním terapeutickým činidlem, jak jsou popsány shora.

K lepšímu pochopení předkládaného vynálezu jsou uvedeny následující příklady. tyto příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu. Sloučeniny, které nejsou prokázány experimentálními pokusy se mohou připravit podobnými metodologiemi.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava Weinrebova amidu založeného na BOC benzyltyrosinu (schéma 1, stupeň a)

N-terc-BOC-O-benzyl-l-tyrosin (1, Sigma) (25 g, 67,3 mmol) se smísí s bezvodým DMF (200 ml) a ochladí se pod atmosférou dusíku na 0 °C. V pevném stavu se přidá HOBt (15,5 g, 114,4 mmol, 1,7 ekv.) a EDC (15,5 g, 80,8 mmol, 1,2 ekv.) a směs se míchá, dokud se pevné látky nerozpustí. Přidá se diizopropylethylamin (17,6 ml, 101 mmol, 1,5 ekv.) a 4-di-methylaminopyridin (0,001 g) a reakční směs se míchá 50 minut při teplotě 0 °C. Přidá se hydrochlorid N,O-dimethylhydroxyl-aminu (8,5 g, 87,5 mmol, 1,3 ekv.) ve formě pevné látky a reakční směs se míchá 10 minut při teplotě 0 °C a potom se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Po 18 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs ochladí na 0 °C a reakce se zastaví 200 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se extrahuje dvakrát EtOAc. Spojené organické podíly se promyjí pětkrát vodou, poté solankou, suší se nad MgSO₄ a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se 28 g amidu, který se použije jako takový. HPLC (5-100% CH₃CN/voda) vykazuje 1 vrchol při 10,77 minut a NMR (CDCl₃) je konzistentní s očekávanou strukturou.

Příklad 2

Vinylketon odvozený od BOC benzyltyrosinu (schéma 1, stupeň b)

Weinrebův amid N-terc-BOC-O-benzyl-l-tyrosinu (18,8 g, 45,3 mmol) se smísí s bezvodým THF (200 ml) a ochladí se na -78 °C a

dělicí nálevkou se přidá při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ během 20 minut po kapkách roztok vinylolithia (2,3 M, 50 ml, 2,5 ekv.). Potom se dělicí nálevka propláchne 10 ml bezvodého THF. Reakční směs se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíku. HPLC po 1,5 hodině ukazuje, že reakce proběhla z cca 50 %. Během 10 minut se přidá při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ další 1,0 ekv. (20 ml) vinylolithia a směs se promyje 15 ml THF. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 18 hodinách HPLC vykazuje, že cca 15 % Weinrebova amidu nezreagovalo. Při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá další vinylolithium. Po 26 hodinách při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakce zastaví pomalým přidáváním 300 ml 1N HCl. Reakční směs se rozdělí mezi EtOAc a vodu. Vodná fáze se extrahuje s EtOAc. Spojené organické podíly se promyjí postupně nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu a solankou, suší se nad MgSO_4 , filtrují se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se 19,9 g surového materiálu.

Materiál se čistí mžikovou chromatografií (gradient: CH_2Cl_2 až 10% EtOAc/ CH_2Cl_2) a získá se 13,5 g (78 %) čistého materiálu.

HPLC (5-100% CH_3CN /voda) vykazuje 1 vrchol při 13,37 minutách a LC/MS vykazuje 1 vrchol s $\text{M}+\text{H}^+ = 382,4$ pro žádanou sloučeninu.

Příklad 3

Allylalkohol odvozený od BOC benzylytyrosinu (schéma 1, stupeň c, sloučenina 2)

N-terc-BOC-O-benzyl-1-tyrosin-vinylketon (13,5 g, 35,4 mmol) se smísí s methanolem (120 ml) a methylenchloridem (30 ml) a směs se ochladí na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom se přidá ve formě pevné látky heptahydrát chloridu ceritého (14,5 g, 39 mmol, 1,1 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 minut a poté se

ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Roztok borohydridu sodného (2,0 g, 53,1 mmol, 1,5 ekv.) v 40 ml MeOH se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a kanylou se přidá do reakční směsi po kapkách během 40 minut. Reakční směs se změní na hustou bílou suspenzi a proto se k usnadnění míchání přidá 50 ml MeOH. Reakční směs se míchá při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1,5 hodiny a poté se reakce zastaví při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidáním 150 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Reakční směs se extrahuje třikrát s EtOAc a spojené organické podíly se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu, poté solankou, suší se nad Na_2SO_4 , filtrují se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 13,6 g surového materiálu.

Protonové NMR (CDCl_3) ukazuje na poměr diastereomerů 7:3. Materiál se čistí chromatografií (4:5:1, hexany: CH_2Cl_2 :EtOAc) a získá se 5,4 g žádaného materiálu (poměr diastereomerů 83:17) a rovněž 7,3 g allylalkoholu jako směs diastereomerů, která se znovu čistí. Protonové NMR (CDCl_3) je konzistentní se strukturou žádaného materiálu.

Příklad 4

BOC Benzylytyrosinallyalkohol (chráněný THP), schéma 1, stupeň e:

BOC benzylytyrosinallyalkohol (1,59 g, 4,1 mmol) se rozpustí v 10 ml bezvodého CH_2Cl_2 . Přidá se dihydropyran (500 μl , 5,4 mmol, 1,3 ekv.) a pyridinium p-toluensulfonát (210 mg, 0,8 mmol, 0,2 ekv.) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku. Po 19 hodinách se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi EtOAc a 10% roztok kyseliny citronové. Organické podíly se oddělí, promyjí se solankou a poté nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu, suší se nad Na_2SO_4 , filtrují se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 1,98 g surového materiálu jako bílá pevná látka.

Tento materiál se čistí chromatografií (25% EtOAc/hexany (s 0,5 ml Net_3/L)) a získá se 1,85 g (96 %) žádaného materiálu. NMR (CDCl_3) je konzistentní se strukturou jako směs diasteromerů (1:1) v THP alkoholu.

Příklad 5

BOC benzyltyrosindiol (chráněný THP) (schéma 1, stupeň f a g, sloučenina 3)

THP chráněný BOC benzyltyrosinallylalkohol (1,5 g, 3,2 mmol) se rozpustí v metanolu (5 ml) a methylenchloridu (20 ml) a ochladí se na -78°C . Mícháním roztokem se probublává po dobu 1,5 hodiny při teplotě -78°C ozon. Roztok se potom propláchne dusíkem, aby se odstranil ozon. Během 5 minut se poté přidá v malých dávkách při teplotě -78°C borohydrid sodný (920 mg, 25,6 mmol, 8 ekv.). Přidá se methanol (35 ml) a reakční směs se míchá při teplotě -78°C po dobu 5 minut a potom se směs pomalu zahřeje na 0°C . Při teplotě cca -20°C dojde k intenzivnímu tvoření bublin. Po 1,5 hodině se při teplotě 0°C reakce zastaví nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje s CH_2Cl_2 . Spojené organické podíly se promyjí solankou, suší se nad Na_2SO_4 , filtrují se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se 1,49 g surového materiálu.

Materiál se čistí chromatografií (EtOAc/hexany, 20%-30%-40%, obsahující 0,5 ml Net_3/L) a získá se 1,15 g (76 %) žádaného materiálu. HPLC (5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{voda}$) vykazuje 1 vrchol při 13,81 min. a protonové NMR (CDCl_3) je konzistentní se strukturou jako směs diastereomerů (cca 1:1) v THP alkoholu.

Příklad 6

Epoxid (4)

THP-chráněný diol (3) (0,40 g, 0,85 mmol) se smísí pod atmosférou dusíku s katalytickým množstvím kyseliny p-toluensulfonové (0,004 g) v methanolu (20 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti cca 15 minut, kdy se počáteční suspenze úplně rozpustí. Míchání při teplotě místnosti pokračuje po dobu cca 1 hodiny, kdy dojde k úplnému zreagování výchozího materiálu (3) (potvrzeno TLC). Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se diol jako bílá pevná látka, spolu se zbytkem kyseliny p-toluensulfonové. Surový diol se rozpustí v bezvodém dichlormethanu (15 ml) a po kapkách a za míchání se přidá trimethylorthoacetát (0,130 ml, 1,02 mmol). Po přidání trimethylorthoacetátu se zakalený roztok stane čirým. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu cca 1 hodiny, kdy TLC opět vykazuje zreagování výchozího materiálu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se žádaný cyklický orthoacetát jako viskozní bílý olej, který se znovu rozpustí v bezvodém DCM (15 ml). Po kapkách se za míchání přidá trimethylsilylchlorid (0,129 ml, 1,02 mmol). Po 1,5 hodině při teplotě místnosti obecně nezůstává žádný výchozí materiál. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získají se žádané chloracetáty jako žlutý olej, který se rozpustí v methanolu (20 ml). V jedné dávce se přidá uhličitán cesný (0,48 g, 1,48 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, kdy TLC vykazuje nepřítomnost výchozího materiálu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se světle žlutý olej, který se rozdělí mezi nasycený vodný roztok chloridu amonného (30 ml) a DCM (30 ml). Organická vrstva se sebere a vodná vrstva se znovu extrahuje s DCM (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se suší nad $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se surový epoxid (4) jako žlutý olej. Tento materiál se použije v surové formě nebo se může čistit mžikovou sloupcovou chromatografií (3:7

ethylacetát/hexan až 4:1 ethylacetát/methanol) a získá se epoxid (4) jako bílá pevná látka: $R_f = 0,60$ (3:7 ethylacetát/hexan); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,49–7,29 (5H, m), 7,14 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,05 (2H, s), 4,44 (1H, br. s), 3,64 (1H, br. s), 2,97–2,86 (2H, m), 2,85–2,72 (3H, m), 1,39 (9H, s); spojená LCMS vykazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ nebo m/z 312 $[\text{M}+\text{H}-^t\text{Bu}]^+$ při R_t 2,84 min; HPLC (205 nm) v průběhu prodlouženého 20 minutového běhu vykazuje, že surový materiál je směs 9:1 diastereomerních epoxidů při R_{T_s} 14,2 minutách (hlavní diastereomer) & 14,3 min. (vedlejší diastereomer).

Příklad 7

Izobutylaminoalkohol (schéma 1, stupeň j)

Surový epoxid (4) (0,37 g, 0,85 mmol) se nechá reagovat s izobutylaminem (větší přebytek, 4 ml) v ethanolu (4 ml) pod atmosférou dusíku. Reakční směs se zahřívá za míchání při zpětném toku po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se světle žlutý olejový zbytek. Triturací s hexanem se získá izobutylaminoalkohol (0,285 g, 75 %) jako bílá pevná látka: $R_f = 0,05$ (3:7 ethylacetát/hexan); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,47–7,29 (5H, m), 7,15 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,04 (2H, s), 4,69 (1H, br. d, $J = 8,8$ Hz), 3,76 (1H, br. s), 3,49–3,40 (1H, m), 2,91 (1H, dd, $J = 14,1, 4,7$ Hz), 2,87–2,77 (1H, m), 2,67 (2H, d, $J = 4,7$ Hz), 2,40 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,71 (1H, septet, $J = 6,7$ Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), OH a NH signály nebyly pozorovány; byly pozorovány zřetelné signály minoritního diastereoizomeru: 4,55 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 2,49 (2H, d, $J = 6,6$ Hz); integrace NMR vykazuje triturovaný produkt, který je 9:1 směsí diastereomerních

isobutylaalkoholů; spojená LCMS vykazuje produkt jako signál hlavního vrcholu s m/z 443 $[M+H]^+$ při R_T 2,41 minuty.

Příklad 8

Boc methylendioxybenzensulfonamid-benzylether (schéma 1, sloučenina 5e)

Izobutylaminoalkohol (0,170 g, 0,38 mmol) se smísí pod atmosférou dusíku s methylendioxybenzensulfonylchloridem (0,085 g, 0,38 mmol) v bezvodém DCM (5 ml). Roztok se ochladí na teplotu 0 °C v ledové lázni a po kapkách se přidá diizopropylethylamin (0,20 ml, 1,20 mmol) a reakční směs se zahřívá za míchání při teplotě místnosti 4 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý světle žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (3:7 ethylacetát/hexan) a získá se Boc methylendioxybenzensulfonamid-benzylether (0,185 g, 75 %) jako bílá pěna: R_f = 0,30 (3:7 ethylacetát/hexan); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,47-7,29 (6H, m), 7,21-7,11 (3H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,07 (2H, s), 5,04 (2H, s), 4,67-4,58 (1H, m), 3,97-3,85 (1H, m), 3,82-3,56 (2H, m), 3,10-3,02 (2H, m), 2,98-2,72 (4H, m), 1,84 (1H, septet, J = 6,5 Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,5 Hz); spojená LCMS vykazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z $[M+H]^+$ při R_T 3,16 minut.

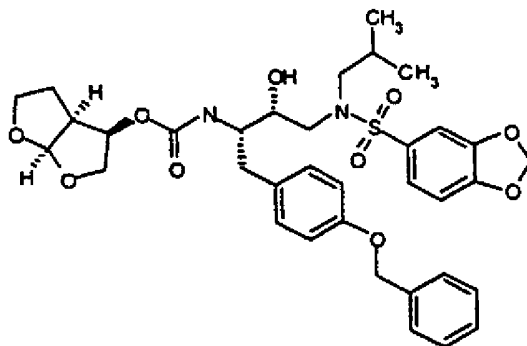
Příklad 9

Boc m-nitrobenzensulfonamid-benzylether (schéma 1, sloučenina 5c)

Izobutylaminoalkohol (0,059 g, 0,13 mmol) připravený ve schématu I přidáním i-BuNH₂ ke sloučenině 4 se smísí pod

atmosférou dusíku s m-nitrobenzensulfonylchloridem (0,044 g, 0,20 mmol) v bezvodém DCM (2 ml). Po kapkách se přidá diizopropylethylamin (0,070 ml, 0,40 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (3:7 ethylacetát/hexan) a získá se Boc m-nitrobenzen-sulfonamid-benzylether (5) (0,050 g, 61 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,31$ (3:7 ethylacetát/hexan); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,63 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,50-7,28 (5H, m), 7,15 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,00 (2H, s), 4,65-4,55 (1H, m), 3,99-3,84 (1H, m), 3,83-3,74 (1H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,21 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 3,01 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,93-2,80 (2H, m), 1,88 (1H, septet, $J = 6,4$ Hz), 1,36 (9H, s), 0,91-0,75 (6H, m).

Příklad 10

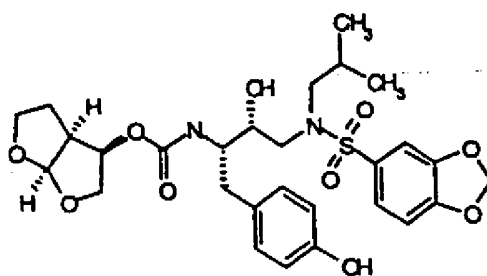


Bis-THF methylenedioxybenzensulfonamid-benzylether (46)

Boc methylenedioxybenzensulfonamide-benzylether (0,040 g, 0,064 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (1 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1,5 ml) a roztok se ochladí na teplotu 0 °C za použití ledové lázně. Po kapkách a

za míchání se přidá diizopropylethylamin (0,33 ml, 1,92 mmol) a poté v jedné dávce (3R,3aS,6aR)-hexahydro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,021 g, 0,071 mmol) jako pevná látka. Po 5 minutách se ledová lázeň odstaví a reakční směs se zahřívá za míchání přes noc na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí sloupcovou chromatografií (1:1 ethylacetát/hexan) a získá se bis-THF methylendioxybenzensulfonamid-benzylether (46) (0,035 g, 80 %) jako bílá pěna: $R_f = 0,31$ (1:1 ethylacetát/hexan); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,45-7,29 (6H, m), 7,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,94-6,86 (1H, m), 6,07 (2H, s), 5,66 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,10-4,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 4,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,96 (1H, dd, $J = 9,6, 6,4$ Hz), 3,89-3,78 (3H, m), 3,76-3,65 (2H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,04-2,85 (4H, m), 2,82-2,70 (2H, m), 1,90-1,77 (1H, m), 1,73-1,48 (2H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), OH signál nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 683 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,73 min. (čistota = 96 %).

Příklad 11



Bis-THF methylendioxybenzensulfonamid ve formě volného fenolu (47)

Roztok bis-THF methylendioxybenzensulfonamid-benzyletheru (46) (0,022 g, 0,032 mmol) a 10% palladia na uhlí (vlhké, varianta

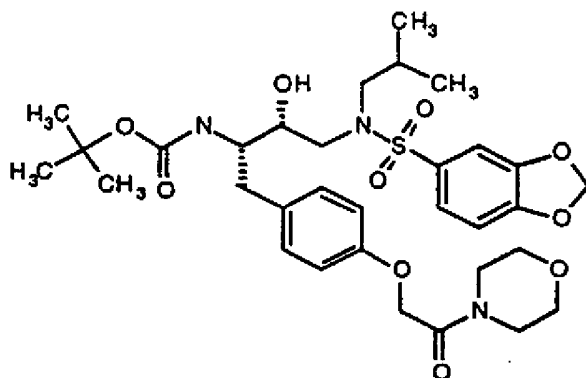
Degussa) (0,008 g) v odplyněném ethylacetátu (10 ml) se míchá pod balonem vodíku. Reakce se sleduje TLC a po 20 hodinách veškerý výchozí materiál (47) ještě nezreagoval. K reakční směsi se přidá další čerstvá část 10% palladia na uhlí (vlhké; varianta Degussa) (0,008 g) a reakční směs se míchá pod balonem vodíku další 4,5 hodiny. Reakční směs se filtruje přes polštářek celitu a filtrát se suší ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžikovou chromatografií (1:1 ethylacetát/hexan) se získá bis-THF methylendioxybenzensulfonamid ve formě volného fenolu (47) (0,008 g, 42 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,44$ (1:1 ethylacetát/hexan); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3); δ 7,33 (1H, dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,07 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,90 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,09 (2H, s), 5,66 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,10-5,00 (2H, m), 4,05-3,68 (7H, m), 3,18-3,07 (1H, m), 3,06-2,90 (4H, m), 2,87-2,68 (2H, m), 1,89-1,48 (3H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); OH signál nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 1,94 min. (čistota = 98 %).

Příklad 12

Boc methylendioxybenzensulfonamid ve formě volného fenolu
(schéma 1, sloučenina 6e)

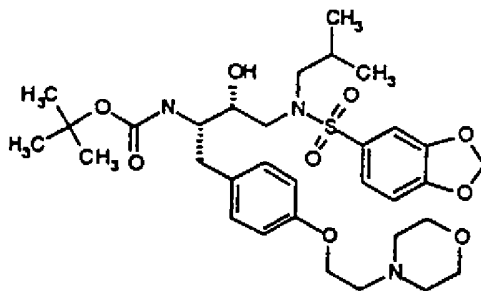
Roztok Boc methylendioxybenzensulfonamidu-benzyletheru (0,063 g, 0,101 mmol) a 10% palladia na uhlí (vlhký; varianta Degussa) (0,24 g) v odplyněném ethylacetátu (10 ml) se míchá pod balonem vodíku. Reakce se sleduje TLC a po 2 hodinách veškerý výchozí materiál ještě nezreagoval. K reakční směsi se přidá další čerstvá část 10% palladia na uhlí (vlhké; varianta Degussa) (0,024 g) a reakční směs se míchá pod balonem vodíku

Příklad 13



Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,036 g, 0,067 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitánem cesným (0,055 g, 0,168 mmol) a 4-(2-chloracetyl)morfolinem (0,016 g, 0,100 mmol). Roztok se zahřívá na 85 °C za míchání 2 hodiny, ochladí se a sušením ve vakuu se získá světle žlutý olej. Mžikovou chromatografií (ethylacetát) se získá produkt vzniklý spojením Boc

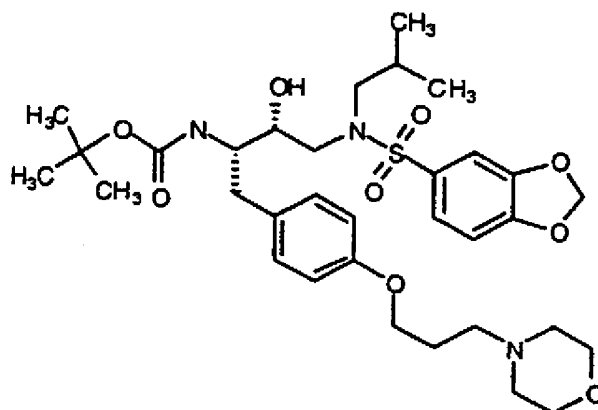
Příklad 14



Roztok Boc methylendioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,034 g, 0,063 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitánem cesným (0,052 g, 0,158 mmol) a N-(2-chlorethyl)-morfolinem (0,014 g, 0,095 mmol). Roztok se zahřívá za míchání na teplotu 85 °C po dobu 5 hodin a poté se ochladí a suší se ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžikovou chromatografií (4:1 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením BOC methylendioxybenzensulfonamidu a ethylmorfolinu 17 (0,012 g, 29 %) jako světle žlutý olej: $R_f = 0,32$ (4:1 ethylacetát/hexan); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3); δ 7,32 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,09 (2H, s),

4,63 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,93 (1H, br. s), 3,83-3,64 (7H, m), 3,06 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 2,98-2,76 (6H, m), 2,68-2,55⁻ (4H, m), 2,54-2,48 (1H, m), 1,84 (1H, septet, $J = 6,7$ Hz), 1,35 (9H, s), 0,90 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,87 (3H, d, $J = 6,7$ Hz); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 650 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,06 min. (čistota = 92 %).

Příklad 15

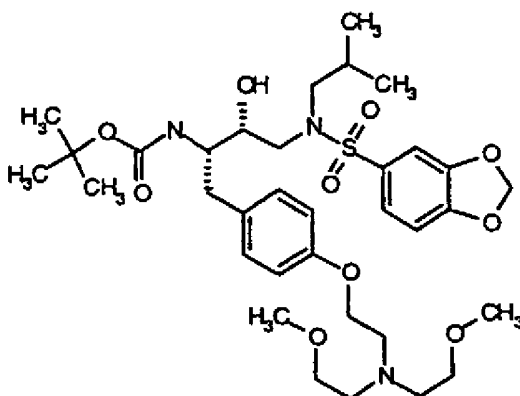


Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a propylmorfolinu 20

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,038 g, 0,071 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,058 g, 0,177 mmol) a N-(3-chlor-propyl)morfolinem (0,017 g, 0,107 mmol). Roztok se zahřívá za míchání na teplotu 85 °C po dobu 8 hodin a poté se ochladí a suší se ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžikovou chromatografií (4:1 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením BOC methylenedioxybenzensulfonamidu a propylmorfolinu 20 (0,006 g, 13 %) jako světle žlutý olej: $R_f = 0,15$ (4:1 ethylacetát/hexan); 1H NMR ($CDCl_3$); δ 7,32 (1H, dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,08 (2H, s), 4,62 (1H, br. s), 4,00 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,84-3,65

(8H, m), 3,61 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,10–3,03 (2H, m), 3,00–2,77 (3H, m), 2,64–2,35 (4H, m), 2,05–1,91 (2H, m), 1,785 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 1,37 (9H, s), 0,90 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 664 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_f 2,23 min. (čistota = 80 %).

Příklad 16



Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a bis-methoxyethylaminu

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,034 g, 0,063 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,052 g, 0,158 mmol) a čerstvě připraveným 2-[N,N-bis-(2-methoxyethyl)amino]ethylchloridem (0,031 g, 0,016 mmol). Roztok se zahřívá za míchání na teplotu 85 °C po dobu 3,5 hodiny a poté se ochladí a suší se ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžikovou chromatografií (ethylacetát) se získá produkt vzniklý spojením BOC methylenedioxybenzensulfonamidu a bis-methoxyethylaminu 18 (0,024 g, 54 %) jako bílá pěna: $R_f = 0,35$ (ethylacetát); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,32 (1H, dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,08 (2H, s), 4,63 (1H, d, $J = 7,7$ Hz),

4,03 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,92 (1H, br. s), 3,81-3,73 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,50 (4H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,34 (6H, s), 3,10-3,03 (2H, m), 3,01 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,98-2,75 (4H, m), 2,84 (4H, t, $J = 5,8$ Hz), 1,83 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 1,35 (9H, s), 0,90 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 696 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,20 min. (čistota = 100 %).

Příklad 17

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-pikolyly (meziprodukt přípravy sloučeniny 53)

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,010 g, 0,020 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,015 g, 0,047 mmol), 3-(chlormethyl)-pyridinem (cca 0,004 g, cca 0,030 mmol; připraveném rozpuštěním 10 mg hydrochloridu 3-(chlormethyl)pyridinu v hydroxidu sodném (1,5 ml) a diethyletheru (1,5 ml), organický extrakt se suší nad $MgSO_4$ a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu) a jodidem draselným (cca 1 mg, 0,006 mmol). Roztok se zahřívá na $60^\circ C$ za míchání po dobu 6 hodin a ochladí se a suší se ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžíkovou chromatografií (3:7 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-pikolyly (0,004 g, 34 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,05$ (1:1 ethylacetát/hexan); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 628 $[M+H]^+$ při R_T 2,27 minut.

Příklad 18

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 2-pikolyly (meziprodukt přípravy sloučeniny 52)

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,010 g, 0,020 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,015 g, 0,047 mmol), 2-(chlormethyl)-pyridinem (cca 0,004 g, cca 0,030 mmol; připraveném rozpuštěním 10 mg hydrochloridu 2-(chlormethyl)pyridinu v hydroxidu sodném (1,5 ml) a diethyletheru (1,5 ml), organický extrakt se suší nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu) a jodidem draselným (cca 1 mg, 0,006 mmol). Roztok se zahřívá na 60 °C za míchání po dobu 8 hodin a ochladí se a suší se ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžíkovou chromatografií (3:7 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 2-pikolyly (0,004 g, 34 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,3$ (1:1 ethylacetát/hexan); spojená LCMS prokazuje produkt s m/z 628 $[\text{M}+\text{H}]^+$ při R_T 2,35 minut.

Příklad 19

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 4-pikolyly (meziprodukt přípravy sloučeniny 54)

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,010 g, 0,020 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,015 g, 0,047 mmol), 4-(chlormethyl)-pyridinem (cca 0,004 g, cca 0,030 mmol; připraveném rozpuštěním 10 mg hydrochloridu 4-(chlormethyl)pyridinu v hydroxidu sodném (1,5 ml) a diethyletheru (1,5 ml), organický extrakt se suší nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu) a jodidem draselným (cca 1 mg, 0,006 mmol). Roztok se zahřívá na 60 °C za míchání po dobu 16 hodin a ochladí se a suší se ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžíkovou chromatografií (3:7 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 4-pikolyly (0,004 g, 34 %)

jako bezbarvý olej: $R_f = 0,10$ (2:3 ethylacetát/hexan); spojená LCMS prokazuje produkt s m/z 628 $[M+H]^+$ při R_T 2,24 minut.

Příklad 20

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-methyl-5-methylizoxazolu (meziprodukt pro sloučeninu 55)

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,010 g, 0,020 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,015 g, 0,047 mmol), 3-chlormethyl-5-methylizoxazolem (0,004 g, 0,028 mmol) a jodidem draselným (cca 1 mg, 0,006 mmol). Roztok se zahřívá za míchání na 60 °C po dobu 16 hodin a potom se ochladí a suší ve vakuu a získá se světle žlutý olej. Mžikovou chromatografií (3:7 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-methyl-5-methylizoxazolu (0,05 g, 42 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,25$ (3:7 ethylacetát/hexan); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,34 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,21-7,13 (3H, m), 6,90 (3H, m), 6,11 (1H, s), 6,09 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 3,92 (1H, br. s), 3,82-3,75 (1H, m), 3,73-3,63 (1H, m), 3,09-3,03 (2H, m), 2,98-2,80 (4H, m), 2,43 (3H, s), 1,84 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 1,36 (9H, s), 0,91 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).

Příklad 21A

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 1-methyl-3,5-dimethylpyrazolu (meziprodukt přípravy sloučeniny 56)

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,010 g, 0,020 mmol) v DMF (1 ml) se smísí s bezvodým

uhličitanem cesným (0,015 g, 0,047 mmol). Potom se přidá po kapkách čerstvě připravený hydrochlorid 1-chlormethyl-3,5-dimethylpyrazolu (0,006 g, 0,033 mmol) v DMF (0,5 ml). Roztok se zahřívá na 60 °C za míchání po dobu 15 minut a ochladí se a suší se ve vakuu a získá se zelený olej. Mžikovou sloupcovou chromatografií (1:1 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 1-methyl-3,5-dimethylpyrazolu (0,002 g, 17 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,25$ (1:1 ethylacetát/hexan); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 645 $[M+H]^+$ při R_T 1,68 minuty.

Příklad 21B

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a ethylpyrazolu (meziprodukt přípravy sloučeniny 57)

Roztok Boc methylenedioxybenzensulfonamidu ve formě volného fenolu (0,010 g, 0,020 mmol) v acetonu (1 ml) se smísí s uhličitanem cesným (0,015 g, 0,047 mmol), 1-(2-chlorethyl)-pyrazolem (0,004 g, 0,031 mmol) a jodidem sodným (cca 1 mg, 0,007 mmol). Roztok se zahřívá za míchání na 55 °C po dobu 60 minut, ochladí se a suší se ve vakuu a získá se žlutý olej. Mžikovou chromatografií (1:3 ethylacetát/hexan) se získá produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a ethylpyrazolu (0,0015 g, 13 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,20$ (1:1 ethylacetát/hexan); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 631 $[M+H]^+$ při R_T 1,65 minuty.

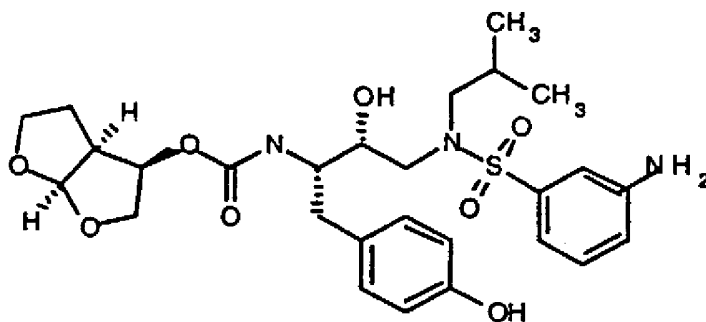
Příklad 22

Bis-THF m-nitrobenzensulfonamid-benzylether (meziprodukt přípravy sloučenin: 25, 34-37)

Boc m-nitrobenzensulfonamid-benzylether (5c; 0,050 g, 0,08 mmol) se rozpustí v DCM (3,4 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (1,6 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1,5 ml) a roztok se ochladí na 0 °C za použití ledové lázně. Po kapkách a za míchání se přidá diizopropylethylamin (0,42 ml, 2,39 mmol) a poté v jedné dávce v pevném stavu (3R,3aS,6aR)-hexahydro-furo[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,026 g, 0,088 mmol). Po 5 minutách se ledová lázeň odstraní a reakční směs se nechá ohřát za míchání přes noc na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií (1:1 ethylacetát/hexan) a získá se bis-THF m-nitrobenzensulfonamid-benzylether (6; 0,036 g, 66 %) jako bílá pěna:

R_f = 0,39 (1:1 ethylacetát/hexan); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,42 (1H, dt, J = 8,1, 0,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,45-7,29 (5H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,65 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,10-4,98 (1H, m), 5,02 (2H, s), 4,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 9,0, 6,3 Hz), 3,91-3,76 (3H, m), 3,76-3,61 (2H, m), 3,24 (1H, dd, J = 15,4, 8,1 Hz), 3,16 (1H, dd, 15,2, 3,0 Hz), 3,06-2,96 (3H, m), 2,96-2,88 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 14,2, 9,3 Hz), 1,88 (1H, septet, J = 6,7 Hz), 1,73-1,59 (1H, m), 1,59-1,48 (1H, m), 0,90 (6H, t, J = 6,3 Hz), OH signál nebyl pozorován.

Příklad 23



Bis-THF m-aminofenylsulfonamid-benzylether a bis-THF m-aminofenylsulfonamid ve formě volného fenolu (meziprodukt přípravy sloučenin 34-37)

Roztok bis-THF m-nitrobenzensulfonamid-benzyletheru (5c; 0,036 g, 0,053 mmol) a 10% palladia na uhlí (vlhké, Degussa) (0,012 g) v odplyněném ethylacetátu (15 ml) se míchá pod balonem vodíku. Reakce se sleduje TLC a po 2 hodinách výchozí materiál zreagoval. Alikvot (5 ml) reakční směsi se odebere a filtruje se přes polštářek celitu. Filtrát se suší ve vakuu a získá se bis-THF m-aminofenylsulfonamid-benzylether (sloučenina 22) jako ne zcela bílá olejovitá pevná látka (0,010 g, 29 %).

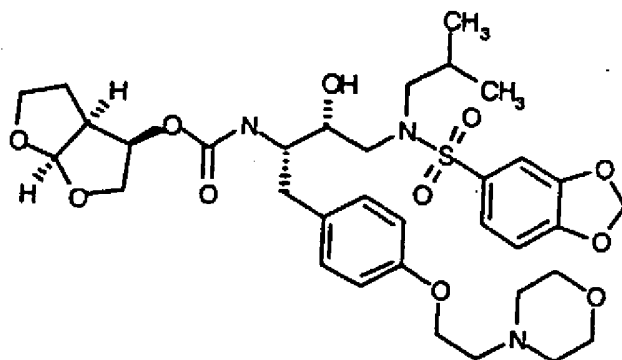
Ke zbytku reakční směsi se přidá čerstvá dávka 10% palladia na uhlí (vlhký, Degussa) (0,012 g) a reakční směs se míchá pod balonem vodíku další 2 hodiny. TLC indikuje, že určité množství meziproduktu nezreagovalo, proto se přidá k reakční směsi další část 10% palladia na uhlí (vlhké, Degussa) (0,012 g) a reakční směs se míchá pod balonem vodíku přes noc. Reakční směs se filtruje přes polštářek celitu a filtrát se suší ve vakuu a získá se bis-THF m-aminofenylsulfonamid ve formě volného fenolu (6: R8 = H, D' = i-Bu, E = m-NH₂Ph, A = bis-THF-CO-) jako ne zcela bílá olejovitá pevná látka (0,016 g, 54 %).

Pro bis-THF m-aminofenylsulfonamid-benzylether: R_f = 0,47 (3:1 ethylacetát/hexan); ¹H NMR (CDCl₃); δ 7,45-7,28 (7H, m), 7,28-

7,19 (1H, m), 7,17-7,08 (3H, m), 6,89 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,65 (1H, dd, $J = 9,3, 5,2$ Hz), 5,10-4,95 (4H, m), 4,00-3,60 (6H, m), 3,30-2,80 (6H, m), 2,74 (1H, dd, $J = 10,4, 9,0$ Hz), 1,92-1,80 (1H, m), 1,75-1,43 (2H, m), 0,95-0,88 (6H, m); signály OH a NH_2 nebyly pozorovány; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál že materiál byl rozštěpen do dvou vrcholů při R_{T} s 2,33 min & 2,38 min. (kombinovaná čistota = 89 %).

Pro bis-THF m-aminofenylsulfonamid ve formě volného fenolu: D' = i-Bu, E = m- NH_2Ph , A = bis-THF-CO-, R8 = H); $R_{\text{f}} = 0,21$ (3:1 ethylacetát/hexan); ^1H NMR (CDCl_3); δ 7,28 (1H, dd, $J = 15,3, 7,2$ Hz), 7,13-7,10 (1H, m), 7,08 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,03-6,99 (1H, m), 6,86 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,66 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,05 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,01-3,59 (7H, m), 3,17-3,04 (1H, m), 3,04-2,89 (4H, m), 2,86-2,74 (2H, m), 1,91-1,50 (3H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,81 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); signály OH a NH_2 nebyly pozorovány; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_{T} 1,53 minuty (čistota = 92 %).

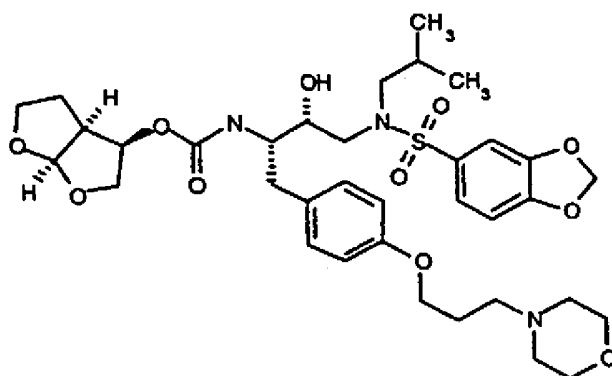
Příklad 25



Produkt vzniklý spojením bis-THF methylendioxybenzensulfonamidu a ethylmorfolinu (sloučenina 48)

Produkt vzniklý spojením Boc methylendioxybenzensulfonamidu a ethylmorfolinu (sloučenina 17; 0,011 g, 0,017 mmol) se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,5 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (0,3 ml) a roztok se ochladí na 0 °C za použití ledové lázně. Po kapkách a za míchání se přidá diizopropylethylamin (0,088 ml, 0,51 mmol) a poté v jedné dávce v pevném stavu (3R,3aS,6aR)-hexahydro-furo[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát. Po 5 minutách se ledová lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá za míchání přes noc na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (od 4:1 ethylacetát/hexan do 9:1 DCM/methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylendioxybenzensulfonamidu a ethylmorfolinu (sloučenina 48) (0,0095 g, 79 %) jako světle žlutý olej. $R_f = 0,50$ (9:1 DCM/methanol); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40–7,28 (1H, m), 7,23–7,04 (3H, m), 6,97–6,87 (1H, m), 6,87–6,77 (2H, m), 6,12 (2H, s), 5,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,11–5,00 (1H, m), 5,00–4,87 (1H, m), 4,03–3,92 (2H, m), 3,92–3,53 (10H, m), 3,21–3,07 (2H, m), 3,07–2,92 (3H, m), 2,92–2,74 (4H, m), 2,74–2,54 (4H, m), 1,96–1,37 (3H, m), 1,02–0,78 (6H, m), signály OH a NH_2 nebyly pozorovány; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 706 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_t 1,83 minuty (čistota = 95 %).

Příklad 26



Produkt vzniklý spojením bis-THF methylendioxybenzensulfonamidu a propylmorpholinu (sloučenina 49)

Produkt vzniklý spojením Boc methylendioxybenzensulfonamidu a propylmorpholinu 20 (0,006 g, 0,009 mmol) se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (0,3 ml) a roztok se ochladí na 0 °C za použití ledové lázně. Po kapkách a za míchání se přidá diisopropylethylamin (0,047 ml, 0,27 mmol) a poté v jedné dávce v pevném stavu (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,003 g, 0,011 mmol). Po 5 minutách se ledová lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá při teplotě místnosti a za míchání přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (od 4:1 ethylacetát/hexan do 9:1 DCM/methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylendioxybenzensulfonamidu a propylmorpholinu (sloučenina 49) (0,0045 g, 69 %) jako žlutý olej: $R_f = 0,50$ (9:1 DCM/methanol); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,36–7,30 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,13 (2H, d, $J = 8,4\text{ Hz}$), 6,91 (1H, d, $J = 8,3\text{ Hz}$), 6,82 (2H, d, $J = 8,3\text{ Hz}$), 6,11 (2H, s), 5,67 (1H, d, $J = 5,1\text{ Hz}$), 5,19–5,08 (1H, dd, $J = 13,6, 6,1\text{ Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 9,0\text{ Hz}$), 4,07–3,92 (4H, m), 3,92–3,65 (8H,

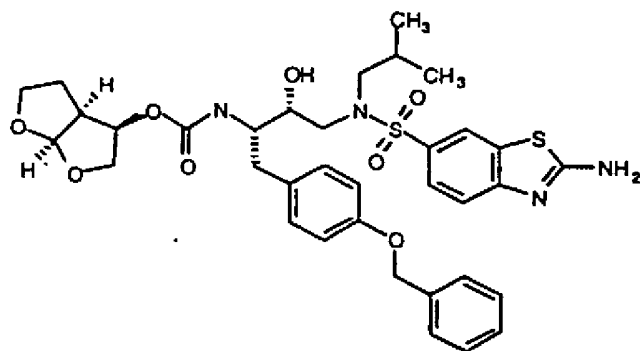
m), 3,19-3,08 (1H, m), 3,05-2,85 (4H, m), 2,85-2,71 (2H, m), 2,71-2,43 (6H, m), 2,13-1,94 (2H, m), 1,94-1,77 (1H, m), 1,77-1,49 (2H, m), 0,95 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), signál OH nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 720 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 1,90 minuty (čistota = 93 %).

Příklad 27

Boc Benzothiazolsulfonamid-benzylether (sloučenina 5g, schéma 1)

Izobutylaminoalkohol (0,50 g, 1,13 mmol) se smísí pod atmosférou dusíku s 2-aminobenzothiazol-6-sulfonylchloridem (0,373 g, 1,50 mmol) v bezvodém DCM (10 ml). Po kapkách se přidá diizopropylethylamin (0,59 ml, 3,39 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 42 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií (4:1 ethylacetát/hexan) a získá se Boc benzothiazolsulfonamid-benzylether (5: D' = i-Bu, E = 2-aminobenzothiazol) (0,30 g, 42 %) jako bílá pevná látka: $R_f = 0,60$ 0,60 (4:1 ethylacetát/hexan); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 8,6$ 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,49-7,32 (5H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,67 (2H, br. s, NH_2), 5,07 (2H, s), 4,70 (1H, br. d, $J = 7,7$ Hz), 4,00 (1H, br. s, OH), 3,89-3,80 (1H, m), 3,80-3,66 (1H, m), 3,23-3,06 (2H, m), 3,06-2,77 (4H, m), 1,89 (1H, septet, $J = 7,2$ Hz), 1,38 (9H, s), 0,94 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

Příklad 28

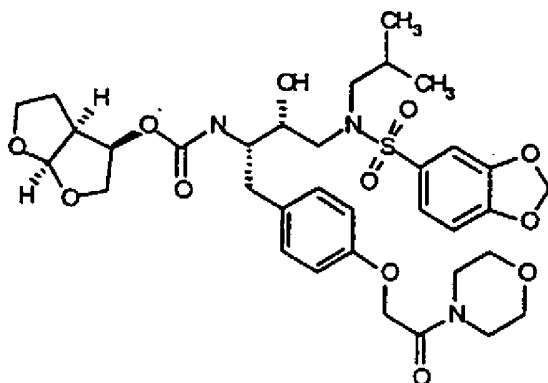


Bis-THF benzothiazolsulfonamid-benzylether (sloučenina 44)

Boc benzothiazolsulfonamid-benzylether (sloučenina 5, schéma 1: D' = i-Bu, E = 2-aminobenzothiazol) (0,30 g, 0,46 mmol) se rozpustí v DCM (10 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (5 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (15 ml). Po kapkách a za míchání se přidá triethylamin (1,28 ml, 9,20 mmol) a poté v jedné dávce v pevném stavu (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,149 g, 0,50 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý olej se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát) a získá se bis-THF benzothiazolsulfonamid-benzylether (sloučenina 44) (0,158 g, 48 %) jako bílá pevná látka: R_f = 0,50 (ethylacetát); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,03 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,48-7,32 (5H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,93 (2H, br. s, NH_2), 5,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,04 (2H, s), 4,05-3,60 (7H, m), 3,27-3,15 (1H, m), 3,12-2,97 (4H, m), 2,97-2,83 (2H, m), 2,78 (1H, dd, J = 14,3, 8,8 Hz), 1,95-1,48 (3H, m), 0,96 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 712 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,26 minuty

(čistota = 100 %).

Příklad 29

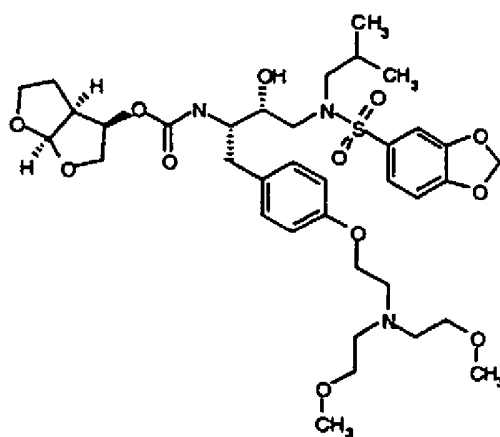


Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzen-sulfonamidu a acetylmorfolinu 50

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a acetylmorfolinu 21 (0,027 g, 0,041 mmol) se rozpustí v DCM (2 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (1 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1,5 ml) a roztok se ochladí na 0 °C za použití ledové lázně. Po kapkách a za míchání se přidá diizopropylethylamin (0,21 ml, 1,22 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,013 g, 0,045 mmol). Po 5 minutách se ledová lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá na teplotu místnosti a míchání přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý olej se čistí mžikovou chromatografií (ethylacetát až methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a acetylmorfolinu (0,011 g, 38 %) jako žlutá pěna: $R_f = 0,10$ (ethylacetát); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,20–7,08 (3H, m), 6,94–6,83 (3H, m), 6,09 (2H, s), 5,72–5,61 (1H, m), 5,10–4,97 (2H, m), 4,67 (2H, s), 4,02–3,92 (1H, m), 3,91–3,77 (3H, m), 3,76–

3,56 (10H, m), 3,19-3,07 (1H, m), 3,06-2,88 (4H, m), 2,87-2,71 (2H, m), 1,89-1,75 (1H, m), 1,74-1,62 (1H, m), 1,61-1,48 (1H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), signál OH nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 720 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_f 2,02 minuty (čistota = 88 %).

Příklad 32

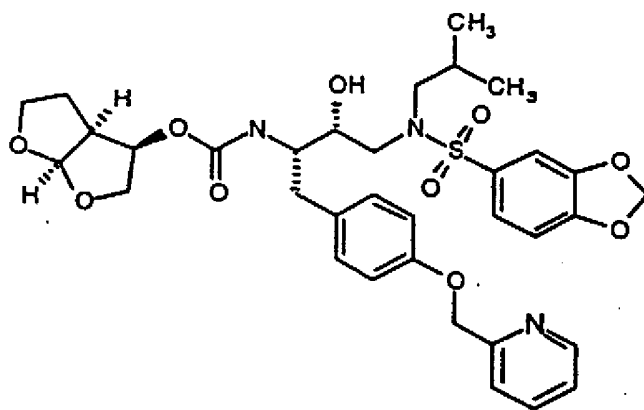


Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a bis-methoxyethylaminu 51

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a bis-methoxyethylaminu 18 (0,023 g, 0,033 mmol) se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,5 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1 ml) a roztok se ochladí na 0 °C za použití ledové lázně. Po kapkách a za míchání se přidá diisopropylethylamin (0,173 ml, 0,99 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,012 g, 0,040 mmol). Po 5 minutách se ledová lázeň odstraní a reakční směs se zahřívá na teplotu místnosti a míchání přes noc. Rozpouštědlo se odstraní

ve vakuu a vzniklý olej se čistí mžikovou chromatografií (4:1 ethylacetát/hexan až ethylacetát až 9:1 DCM/methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzen-sulfonamidu a bis-methoxyethylaminu 51 (0,022 g, 89 %) jako žlutá pěna: $R_f = 0,50$ (9:1 DCM/methanol); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,09 (2H, s), 5,65 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,08–4,98 (2H, m), 4,35–4,24 (2H, m), 4,00–3,90 (1H, m), 3,90–3,63 (6H, m), 3,61–3,49 (2H, m), 3,42–3,31 (2H, m), 3,35 (6H, s), 3,16–3,07 (2H, m), 3,05–2,88 (4H, m), 2,88–2,74 (2H, m), 1,83 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 1,74–1,54 (1H, m), 1,48–1,35 (5H, m), 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), signál OH nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 752 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 1,92 minut (čistota = 91 %).

Příklad 33

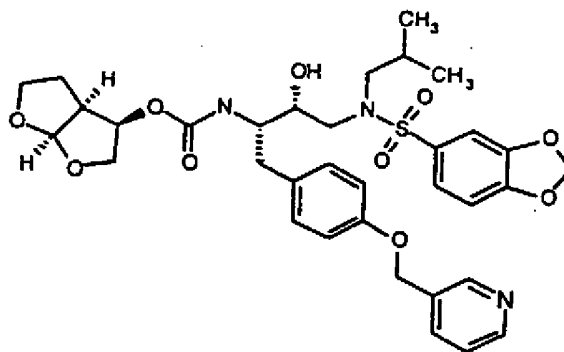


Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 2-pikolyly 53

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 2-pikolyly (0,004 g, 0,006 mmol) se rozpustí v DCM (0,6 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,3 ml) a reakční

směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1,5 ml). Po kapkách a za míchání se přidá diizopropylethylamin (0,060 ml, 0,33 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,005 g, 0,017 mmol). Žlutá reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (od 2:3 ethylacetát/hexan do 5:1 ethylacetát/methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 2-pikolylylu 53 (0,0013 g, 30 %) jako světle žlutý olej: $R_f = 0,135$ (5:1 ethylacetát/methanol); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,62-8,57 (1H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,55-7,48 (1H, m), 7,34 (1H, dd, $J = 8,1,1,8$ Hz), 7,28-7,20 (1H, nezřetelný m), 7,17-7,10 (3H, m), 6,93-6,87 (3H, m), 6,08 (2H, s), 5,65 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,17 (2H, br. s), 5,07-5,01 (1H, m), 4,95-4,89 (1H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,89-3,80 (3H, m), 3,76-3,67 (1H, m), 3,62-3,58 (1H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,04-2,87 (4H, m), 2,83-2,73 (2H, m), 1,88-1,79 (1H, m), 1,70-1,47 (2H, nezřetelný m), 0,93 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), signál OH nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 684 $[\text{M}+\text{H}]^+$; integrovaná LCMS (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,15 minut (čistota = 93 %).

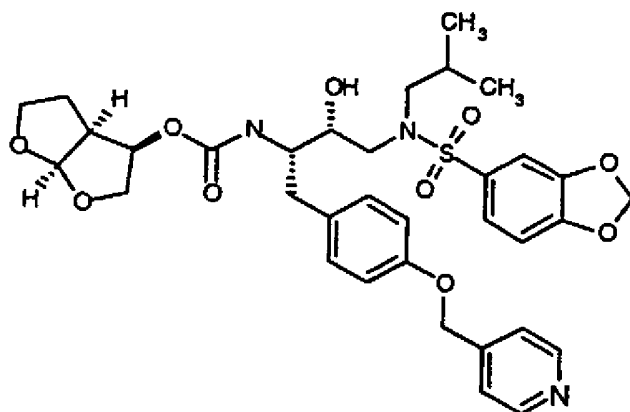
Příklad 34



Produkt vzniklý spojením bis-THF methylendioxybenzen-sulfonamidu a 3-pikolyly 52

Produkt vzniklý spojením Boc methylendioxybenzensulfonamidu a 3-pikolyly (0,004 g, 0,006 mmol) se rozpustí v DCM (0,6 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,3 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách a za míchání se při teplotě místnosti přidá diizopropylethylamin (0,030 ml, 0,19 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,003 g, 0,009 mmol). Žlutá reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (2:3 ethylacetát/hexan) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylendioxybenzensulfonamidu a 3-pikolyly 52 jako žlutý olej (0,0012 g, neoddělitelná směs s alkylovaným oxazolidinonem): $R_f = 0,20$ (ethylacetát); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,68 (1H, br. s), 8,63-8,56 (1H, m), 7,81-7,74 (1H, m), 7,39-7,30 (1H, nezřetelný m), 7,34 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz), 7,22-7,12 (3H, m), 6,94-6,85 (1H, nezřetelný m), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,09 (2H, s), 5,67 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,05 (2H, br. s), 4,95 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,03-3,92 (1H, m), 3,91-3,79 (3H, m), 3,76-3,67 (2H, m), 3,67-3,63 (1H, m), (2H, m), 3,05-2,85 (4H, m), 2,84-2,76 (1H, m), 1,91-1,78 (1H, m), 1,77-1,46 (2H, nezřetelný m) 0,91-0,85 (6H, m), signál OH nebyl pozorován; spojená LCMS prokazuje produkty (alkylovaný bis-THF derivát/alkylovaný oxazolidinon) jako jeden hlavní vrchol s m/z 684 $[\text{M}+\text{H}]^+$; integrovaná LCMS (205 nm) prokazuje materiály (alkylovaný bis-THF derivát/alkylovaný oxazolidinon) jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,03 minut (spojená čistota = 93 %; žádaný materiál a alkylovaný oxazolidinon).

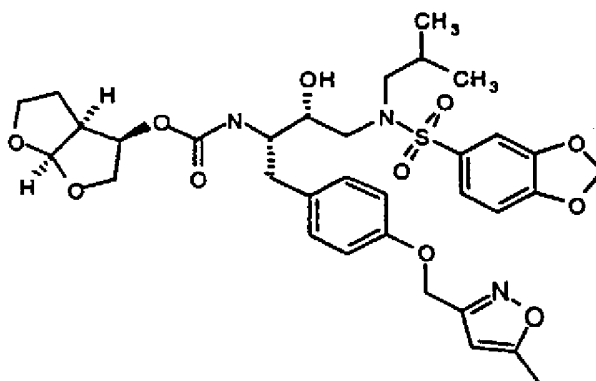
Příklad 35



Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 4-pikolyly 54

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 4-pikolyly (0,004 g, 0,006 mmol) se rozpustí v DCM (0,3 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,1 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách a za míchání se při teplotě místnosti přidá diizopropylethylamin (0,030 ml, 0,19 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,003 g, 0,009 mmol). Žlutá reakční směs se míchá 7 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (od 2:3 ethylacetát/hexan do 5:1 ethylacetát/methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 4-pikolyly 54 jako žlutý olej (0,0015 g, neoddělitelná směs s alkylovaným oxazolidinonem): $R_f = 0,40$ (5:1 ethylacetát/methanol); spojená LCMS prokazuje produkty (alkylovaný bis-THF derivát/alkylovaný oxazolidinon) s m/z 684 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiály (alkylovaný bis-THF derivát/alkylovaný oxazolidinon) jako vrchol při R_T 1,97 minut (spojená čistota = 60 %; žádaný materiál a alkylovaný oxazolidinon).

Příklad 36

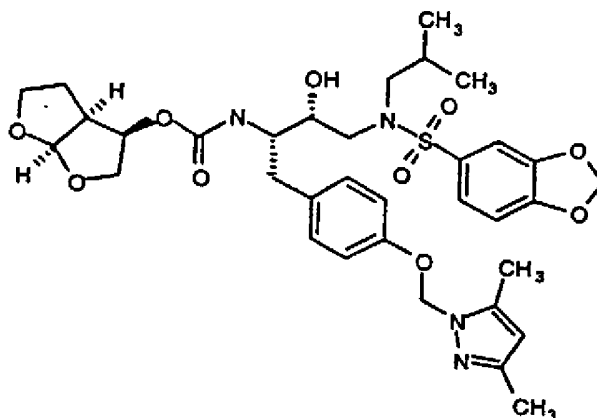


Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-methyl-5-methylizoxazolu 55

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-methyl-5-methylizoxazolu (0,005 g, 0,008 mmol) se rozpustí v DCM (0,3 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,1 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1,5 ml). Po kapkách a za míchání se při teplotě místnosti přidá diizopropylethylamin (0,040 ml, 0,24 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,004 g, 0,012 mmol). Žlutá reakční směs se míchá 9 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (od ethylacetátu do 5:1 ethylacetát/methanol) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 3-methyl-5-methylizoxazolu 55 (0,005 g, 97 %) jako světle žlutý olej: R_f = 0,50 (5:1 ethylacetát/methanol); δ 7,33 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,17-7,10 (3H, m), 6,91-6,86 (3H, m), 6,09 (3H, br. s), 5,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,06 (2H, s), 4,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,00-3,92 (2H, m), 3,88-3,79 (3H, m), 3,74-3,66 (2H, m), 3,64-3,58 (1H, m), 3,17-3,07 (1H, m), 3,03-2,87 (4H, m), 2,82-2,71 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,86-1,76 (1H, m), 1,70 -

,49 (2H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 688 $[M+H]^+$; HPLC (205 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 2,38 minut (čistota = 82 %).

Příklad 37

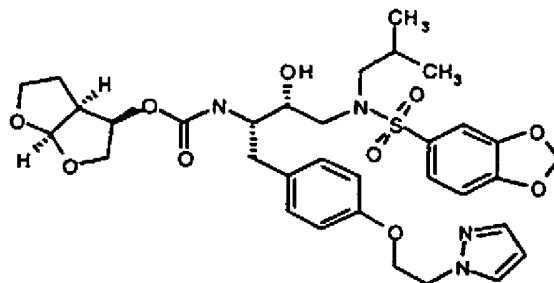


Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 1-methyl-3,5-dimethylpyrazolu 56

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a 1-methyl-3,5-dimethylpyrazolu (0,003 g, 0,005 mmol) se rozpustí v DCM (0,15 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,05 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách a za míchání se při teplotě místnosti přidá diizopropylethylamin (0,030 ml, 0,18 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,002 g, 0,007 mmol). Žlutá reakční směs se míchá 9 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (1:1 ethylacetát/hexan) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a 1-methyl-3,5-dimethylpyrazolu 56 (0,001 g, 31 %) jako bezbarvý olej: $R_f = 0,50$ (ethylacetát); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z

701 $[M+H]^+$; integrovaná LCMS (204,5 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 1,52 minut (čistota = 91 %).

Příklad 38



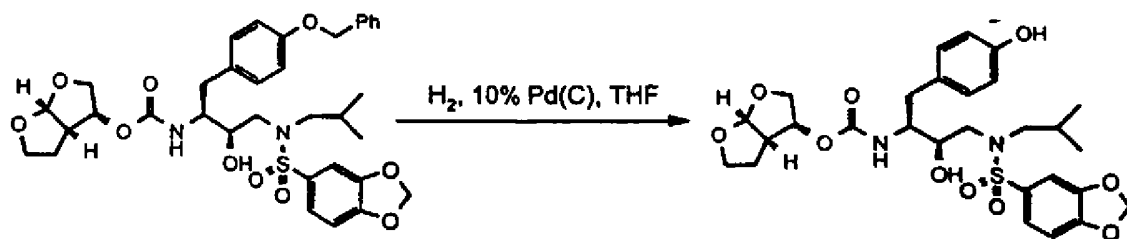
Produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a ethylpyrazolu 57

Produkt vzniklý spojením Boc methylenedioxybenzensulfonamidu a ethylpyrazolu (0,003 g, 0,005 mmol) se rozpustí v DCM (0,15 ml). Po kapkách se přidá kyselina trifluoroctová (0,05 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 45 minut.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý oranžový olej se rozpustí v DCM (1 ml). Po kapkách a za míchání se při teplotě místnosti přidá diizopropylethylamin (0,030 ml, 0,18 mmol) a poté se přidá v jedné dávce jako pevná látka (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-2-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,002 g, 0,007 mmol). Žlutá reakční směs se míchá 9 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (1:1 ethylacetát/hexan) a získá se produkt vzniklý spojením bis-THF methylenedioxybenzensulfonamidu a ethylpyrazolu 57 (0,001 g, 31 %) jako bezbarvý olej: R_f = 0,30 (ethylacetát); spojená LCMS prokazuje produkt jako jeden hlavní vrchol s m/z 687 $[M+H]^+$; integrovaná LCMS (204,5 nm) prokazuje materiál jako jeden hlavní vrchol při R_T 1,49 minut (čistota = 94 %).

Příklad 39

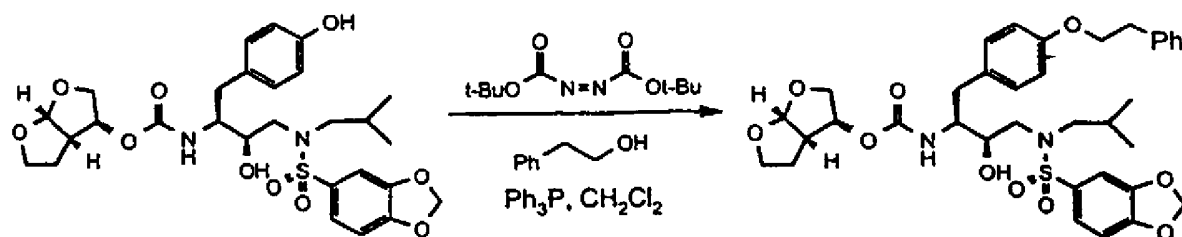
10.12.01



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamát 201

Roztok 8,00 g (11,7 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamátu ve 200 ml THF se podrobí hydrogenaci při tlaku vodíku 0,3515 MPa v přítomnosti 8,0 g palladia na uhlí (typ Degussa). Po 18 hodinách se reakční nádoba propláchne dusíkem, katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku na objem 30 ml. Roztok se rychle míchá za přidání 30 ml EtOAc a poté 250 ml hexanu. Vzniklá bílá suspenze se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Pevná látka se sebere filtrací ve vakuu a po vysušení se získá 6,33 g (98 %) žádané sloučeniny jako bílý prášek. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,00 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,46 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,80 (q, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,01-2,62 (m, 5H), 2,28 (t, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,72 (d, 3H). MS (ESI): 593 (M+H).

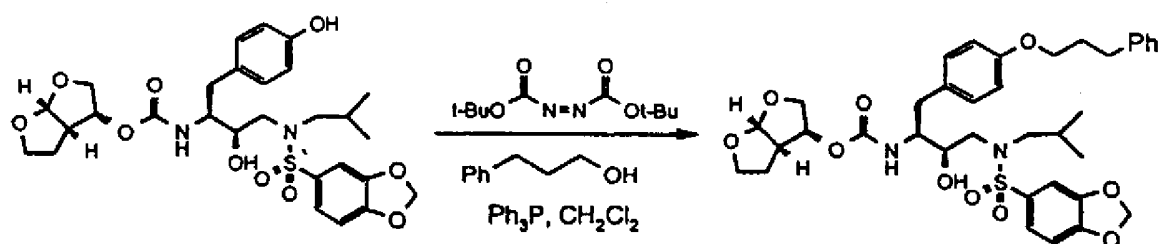
Příklad 40



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(fenethyloxy)benzyl]propylkarbamát 202

K roztoku 66 mg (0,25 mmol) trifenylyfosfinu a 30 μ l (0,25 mmol) fenethylakoholu ve 3 ml bezvodého CH_2Cl_2 se přidá 58 mg (0,25 mmol) di-terc-butylazodikarboxylátu. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 5 minut a poté se na něj působí 50 mg (0,084 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátem ve 2 ml CH_2Cl_2 . Směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny a roztok se koncentruje do sucha a zbytek se čistí mžikovou chromatografií (SiO_2 , 4:6 hexan/EtOAc) a získá se žádaný produkt jako bílá pěna v 72% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,34–7,17 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,84–3,56 (m, 6H), 3,17–3,01 (m, 3H), 3,00–2,81 (m, 4H), 2,80–2,64 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,91 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). MS (ESI): 697 (M+H).

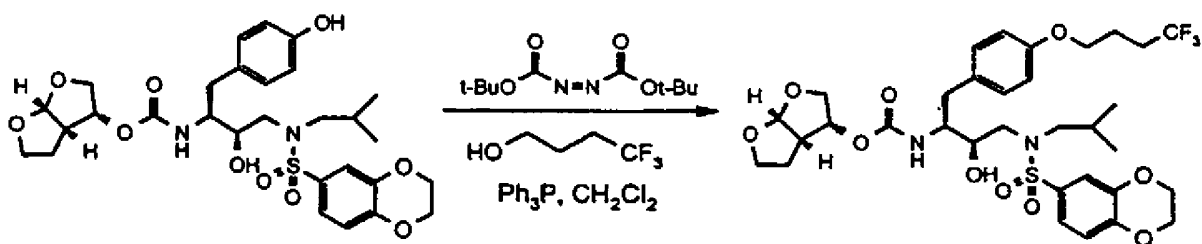
Příklad 41



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-([3-fenylpropyl]oxy)benzyl]propylkarbamát 203

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202 s výjimkou, že se použije 3-fenyl-1-propanol místo fenethylakoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,33-7,11 (m, 7H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,99 (q, 1H), 4,86 (d, 1H), 3,97-3,72 (m, 7H), 3,65 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,85-1,40 (m, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). MS (ESI): 711 (M+H).

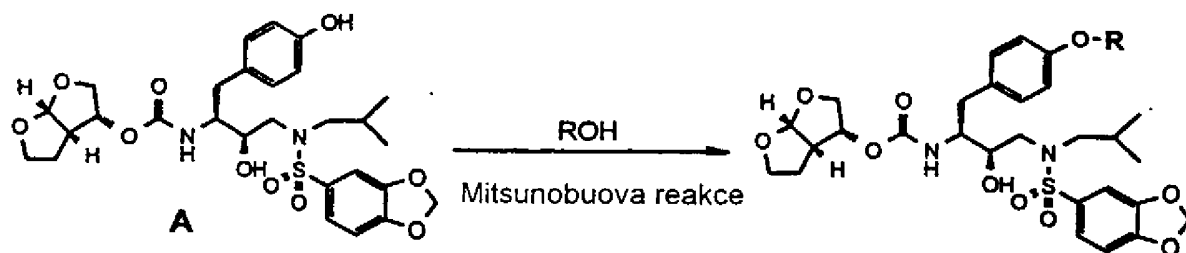
Příklad 42



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzyl]propylkarbamát 204

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202 s výjimkou, že se použije 4,4,4-trifluorbutanol místo fenethylakoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,28-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,25 (m, 4H), 3,91 (m, 3H), 3,88-3,51 (m, 9H), 3,07 (m, 1H), 3,10-2,82 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,84-1,43 (m, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). MS (ESI): 717 (M+H).

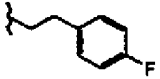
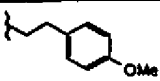
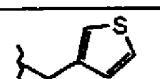
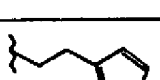
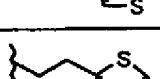
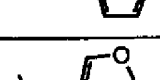
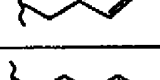
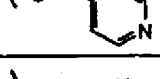
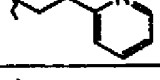
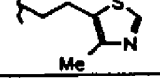
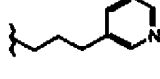
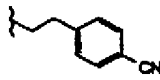
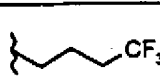
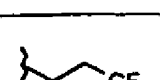
Příklad 43



Obecný postup pro Mitsunobuovu alkylaci fenolového skeletu A různými alkoholy 205-218:

Roztok 2 až 5 ekvivalentů každého trifenylofosfinu a vhodného alkoholu v bezvodém dichlormethanu (typicky při koncentraci 0,05 M) se zpracuje di-terc-azodikarboxylátem (2 až 5 ekvivalentů). Polymerní trifenylofosfonový nosič (Aldrich) se použil v příkladech 15 až 18, aby usnadnil odstranění trifenyloxydového vedlejšího produktu. Po míchání směsi při teplotě místnosti 5 minut se na roztok působí 1 ekvivalentem pevného (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu a míchání při teplotě místnosti pokračuje. Po stanovení kompletního průběhu reakce (TLC, 2 až 18 hodin) se roztok koncentruje ve vakuu a zbytek se čistí mžikovou chromatografií (silikagel, hexan/EtOAc nebo dichlormethan/2 M NH₃ v MeOH) a získá se žádaný produkt.

Hmotnostní spektrální data pro sloučeniny 205 až 218:

Příklad	R	MS (ESI)
205		715 (M+H)
206		727 (M+H)
207		689 (M+H)
208		703 (M+H)
209		703 (M+H)
210		673 (M+H)
211		698 (M+H)
212		698 (M+H)
213		718 (M+H)
214		712 (M+H)
215		722 (M+H)
216		703 (M+H)
217		689 (M+H)
218		698 (M+H)

Protonová NMR data pro vybrané sloučeniny z tabulky uvedené shora:

Příklad (sloučenina 209) ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,28 (d, 1H), 7,17-7,04 (m, 4H), 6,95-6,76 (m, 5H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,71-3,48 (m, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 2H), 0,90 (d, 3H), 0,84 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 211) ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,53 (br s, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,01-4,85 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,85-3,55 (m, 6H), 3,08 (m, 3H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,64-1,41 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 213) ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,60 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,99 (q, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,63 (m, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Příklad (sloučenina 214) ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,42 (br s, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,10-4,89 (m, 2H), 3,98-3,58 (m, 9H), 3,14-2,65 (m, 9H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

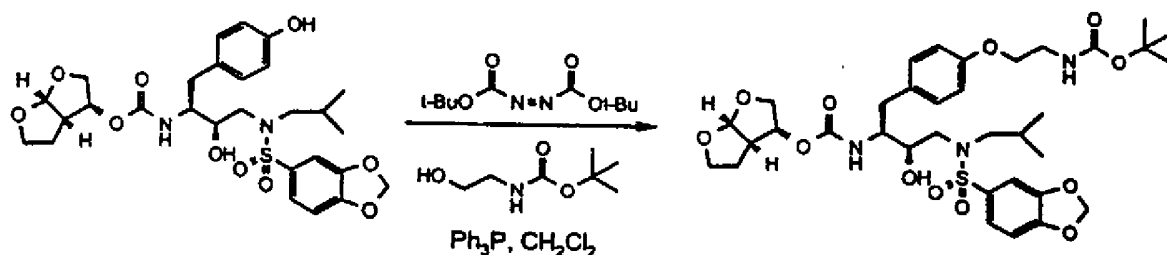
Příklad (sloučenina 215) ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,56 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d,

1H), 6,73 (d, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (q, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,97-3,58 (m, 7H), 3,08 (m, 3H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,81-2,63 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 216) ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,38 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,13-4,92 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,10-2,89 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,43-2,20 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,94-1,50 (m, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 217) ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,62 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 3,01-2,83 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,83-1,44 (m, 5H), 0,91 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

Příklad 44

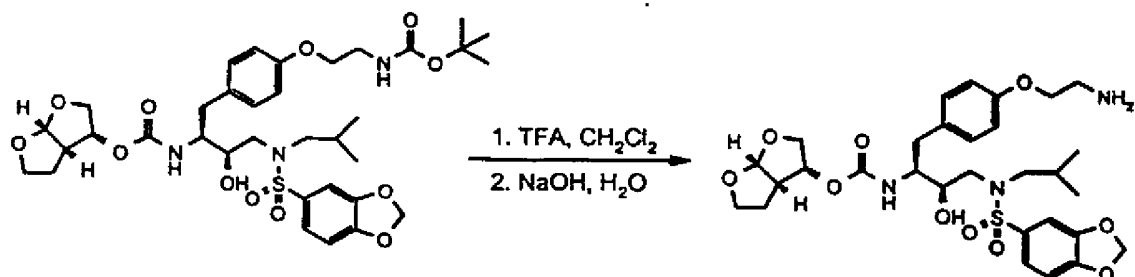


(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-(4-{2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]ethoxy)benzyl)-2-hydroxypropylkarbamát
219

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202 s výjimkou, že se použije terc-butyl-2-hydroxyethylkarbamát místo fenethylakoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,30 (dd, 1H), 7,10

(m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,03-4,82 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,41 (m, 10H), 0,90 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). MS (ESI): 736 (M+H).

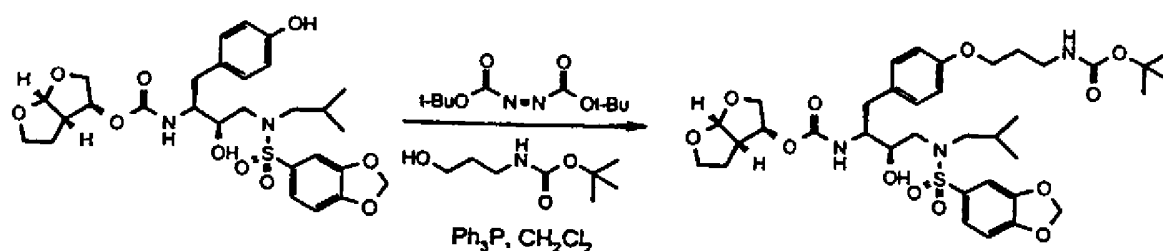
Příklad 45



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 220

Roztok 0,65 g (0,89 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(2-((terc-butoxykarbonyl)amino)ethoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamátu v 10 ml bezvodého CH_2Cl_2 se zpracuje 15 ml TFA a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 2 hodinách se roztok odpaří za sníženého tlaku a zbytek se znovu rozpustí v CH_2Cl_2 . Roztok se promyje 0,5 M vodným NaOH (1x), vodou (2x), suší se nad MgSO_4 a koncentruje se ve vakuu. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií (SiO_2 , 95:5 CH_2Cl_2 /2M NH_3 v MeOH) a získá se 0,40 g (70 %) žádané sloučeniny jako bílá pěna. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,39 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,00-3,60 (m, 8H), 3,16-2,62 (m, 10H), 2,20-1,40 (m, 5H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). MS (ESI): 636 (M+H).

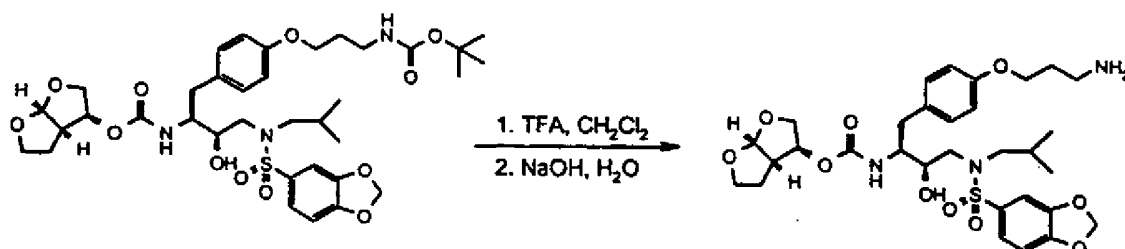
Příklad 46



(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-{3-[(terc-butoxykarbonyl)amino]propoxy}benzyl)-2-hydroxypropylkarbamát 221

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202 s výjimkou, že se použije terc-butyl-3-hydroxypropylkarbamát místo fenethylakoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,30 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (br s, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). MS (ESI): 750 (M+H).

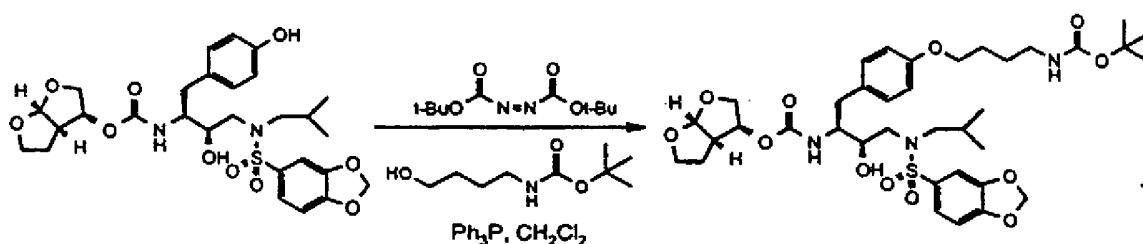
Příklad 47



(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-1-[4(3-aminopropoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 222

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,03-3,87 (m, 4H), 3,80 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,14-2,40 (m, 11H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

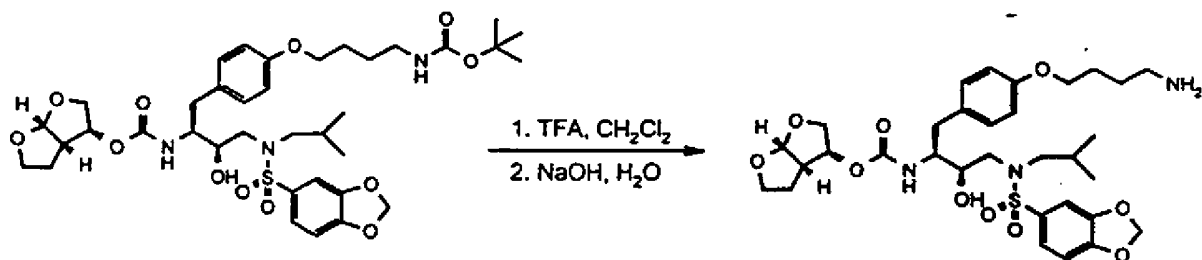
Příklad 48



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-(4-{4-[(tert-butoxykarbonyl)amino]butoxy}benzyl)-2-hydroxypropylkarbamát
223

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202 s výjimkou, že se použije terc-butyl-3-hydroxybutylkarbamát (připraven reakcí 4-amino-1-butanolu s di-terc-butyl-dikarbonátem v CH_2Cl_2) místo fenethylakoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,37 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,08 (q, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,08-3,63 (m, 9H), 3,30-2,72 (m, 9H), 1,96-1,40 (m, 16H), 0,97 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

Příklad 49

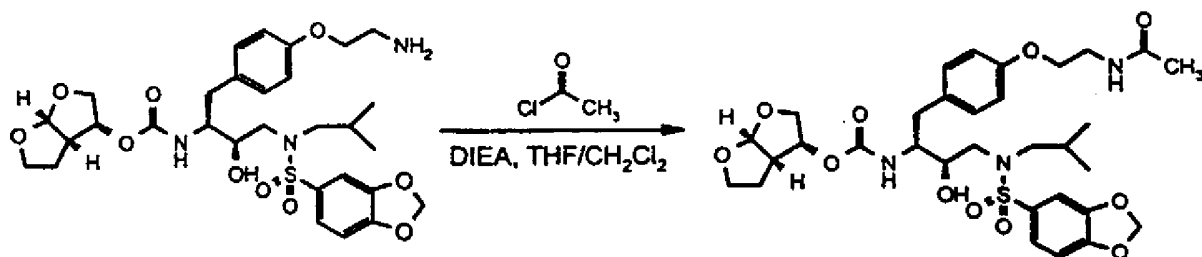


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(4-aminobutoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 224

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 202:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,30 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 3,97-3,71 (m, 7H), 3,66 (m, 2H), 3,22-2,60 (m, 11H), 1,87-1,53 (m, 6H), 1,43 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).
MS (ESI): 664 (M+H).

Příklad 50

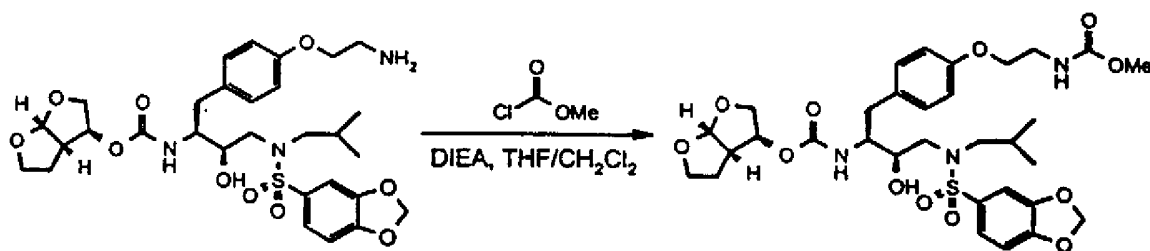


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-[2-(acetamino)ethoxy]benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 225

Roztok 21 mg (0,033 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamátu ve 2 ml 1:1 THF/ CH_2Cl_2 se zpracuje 9 μl (0,050 mmol)

N,N-diizopropylethylaminu a poté 2,6 μl (0,036 mmol) acetylchloridu. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 1,5 hodině se roztok koncentruje ve vakuu a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) a získá se žádaná sloučenina v 86% výtěžku jako bílá pěna. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,16-7,04 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,91 (br s, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,05-4,89 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,72-3,51 (m, 5H), 3,08 (dd, 1H), 3,01-2,83 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,86-1,45 (m, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). MS (ESI): 678 (M+H).

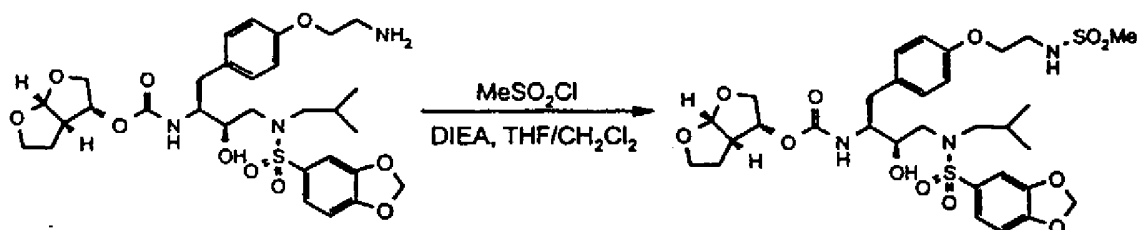
Příklad 51



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-{2-[(methoxykarbonyl)amino]ethoxy}benzyl)propylkarbamát 226

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 225, s výjimkou, že se použije methylchlorformiát místo acetylchloridu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,16-7,02 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,18-4,84 (m, 3H), 4,02-3,43 (m, 14H), 3,09 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,85-1,43 (m, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,92 (d, 3H). MS (ESI): 694 (M+H).

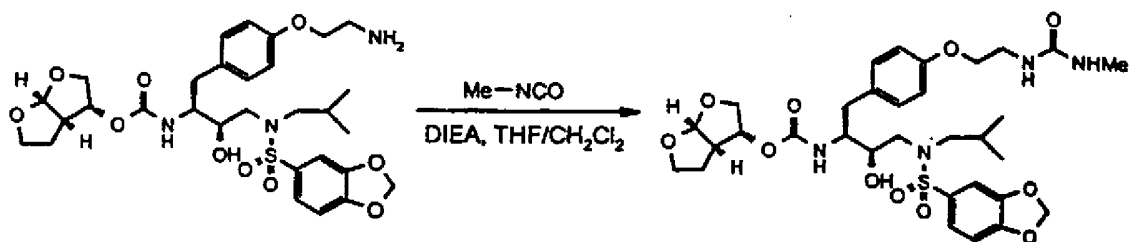
Příklad 52



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[(methylsulfonyl)amino]ethoxy)benzyl]propylkarbamát 227

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 225, s výjimkou, že se použije methansulfonylchlorid místo acetylchloridu. ^1H NMR (CDCl_3): ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,09-3,44 (m, 11H), 3,12-2,82 (m, 8H), 2,74 (m, 2H), 1,88-1,43 (m, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI): 714 (M+H).

Příklad 53

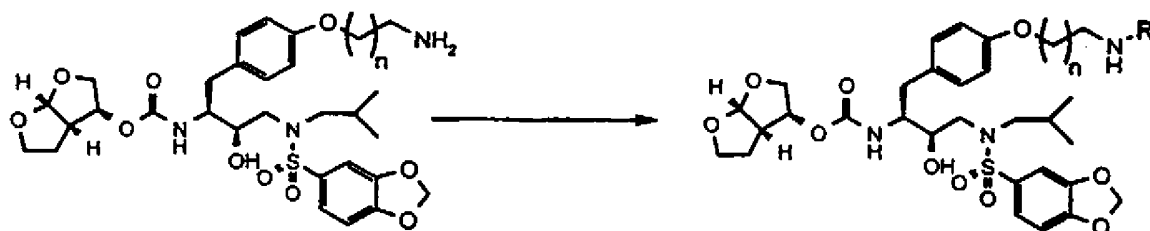


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[(methylamino)karbonyl]amino)ethoxy)benzyl]propylkarbamát 228

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 225, s výjimkou, že se použije methylizokyanát místo

acetylchloridu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,10–4,90 (m, 2H), 4,04–3,48 (m, 11H), 3,15–2,67 (m, 10H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,85 (m, 6H). MS (ESI): 693 (M+H).

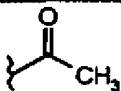
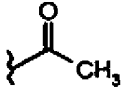
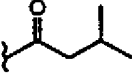
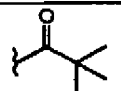
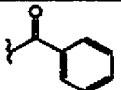
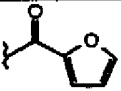
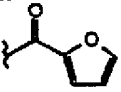
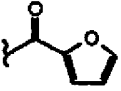
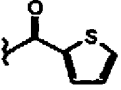
Příklad 54

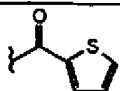
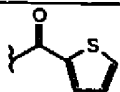
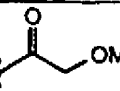
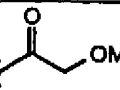
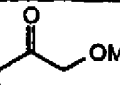
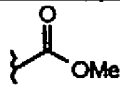
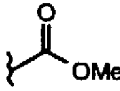
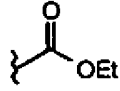
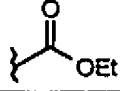
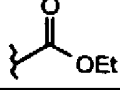
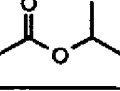
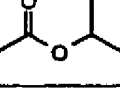
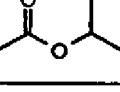
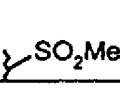
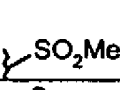
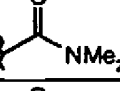
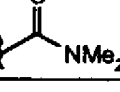


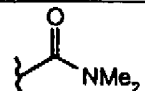
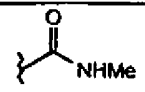
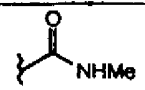
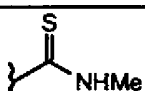
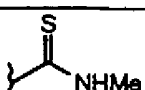
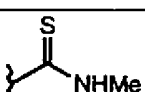
Obecný postup reakce kostry primárního aminu s různými elektrofilu (229–260):

Na roztok primárního aminu (0,02 M) v bezvodém CH_2Cl_2 se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ působí 1,5 ekvivalenty N,N -diizopropylethylaminu (vynecháno při reakci s izokyanáty a izothiokyanáty, příklady 56–60) a poté 1,05 ekvivalenty vhodného elektrofilu (chlorid kyseliny, chlorformiát, sulfonylchlorid, karbamoylchlorid, izokyanát, izothiokyanát). Vzniklý roztok se zahřívá za míchání při teplotě místnosti. Jakmile analýza pomocí TLC indikuje, že reakce proběhla kompletně (2 až 18 hodin) roztok se koncentruje ve vakuu a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ nebo hexan/ EtOAc) a získá se žádaný produkt.

Hmotnostní spektrální data pro sloučeniny 29-60:

Příklad	n	R	MS (ESI)
229	2		692 (M+H)
230	3		706 (M+H)
231	2		734 (M+H)
232	2		734 (M+H)
233	2		754 (M+H)
234	1		730 (M+H)
235	2		744 (M+H)
236	3		758 (M+H)
237	1		746 (M+H)

238	2		760 (M+H)
239	3		774 (M+H)
240	1		708 (M+H)
241	2		722 (M+H)
242	3		736 (M+H)
243	2		708 (M+H)
244	3		722 (M+H)
245	1		708 (M+H)
246	2		722 (M+H)
247	3		736 (M+H)
248	1		722 (M+H)
249	2		736 (M+H)
250	3		750 (M+H)
251	2		728 (M+H)
252	3		742 (M+H)
253	1		707 (M+H)
254	2		721 (M+H)

255	3		735 (M+H)
256	2		707 (M+H)
257	3		721 (M+H)
258	1		709 (M+H)
259	2		723 (M+H)
260	3		737 (M+H)

Protonová NMR data pro vybrané sloučeniny ze shora uvedené tabulky:

Příklad (sloučenina 231) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,80 (br s, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,15-2,65 (m, 8H), 2,13-1,90 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,95-0,78 (m, 12H).

Příklad (sloučenina 233) NMR (CDCl₃): δ 7,72 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,65 (br s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,63 (m, 5H), 3,14-2,66 (m, 7H), 2,07 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 235) NMR (CDCl₃): δ 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,02 (t, 2H),

3,91 (dd, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,73-3,52 (m, 5H), 3,08 (m, 1H),
3,01-2,82 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 1H),
1,63 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 236) NMR (CDCl₃): δ 7,38 (s, 1H), 7,29 (d,
1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,77 (d, 2H),
6,46 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,92
(m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,47 (q, 2H), 3,08 (dd,
1H), 2,92 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,62 (m, 1H),
1,48 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 237) NMR (CDCl₃): δ 7,50 (m, 1H), 7,43 (d,
1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (d, 1H),
6,80 (d, 2H), 6,43 (br s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H),
4,96 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,80 (m, 6H), 3,66
(m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 3,00-2,81 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 1,80
(m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (d,
3H).

Příklad (sloučenina 238) NMR (CDCl₃): δ 7,47 (d, 1H), 7,42 (d,
1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 6,85 (t, 1H),
6,79 (d, 2H), 6,51 (br s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,61
(d, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,80 (m,
3H), 3,70-3,52 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 5H), 2,81-
2,67 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,62
(m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 241) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,12 (s,
1H), 7,08 (d, 2H), 6,89 (br s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (d,
2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,99 (q, 1H), 4,91 (d, 1H),
4,01-3,89 (m, 3H), 3,88-3,72 (m, 6H), 3,67 (m, 2H), 3,46 (q,
2H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,81-2,67
(m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,50 (m,
1H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 243) NMR (CDCl₃): δ 7,38 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,14-4,89 (m, 3H), 4,01 (m, 3H), 3,89 (m, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,11-2,90 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,93-1,52 (m, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 244) NMR (CDCl₃): δ 7,38 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,12-4,90 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,07-3,61 (m, 12H), 3,36-3,10 (m, 3H), 3,09-2,90 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 2H), 1,95-1,62 (m, 6H), 1,56 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 247) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,02-4,84 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,97-3,73 (m, 7H), 3,65 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 3,00-2,82 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,64 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 249) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,04-4,70 (m, 4H), 3,94 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,91 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,20 (d, 6H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 250) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,65 (br s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,10

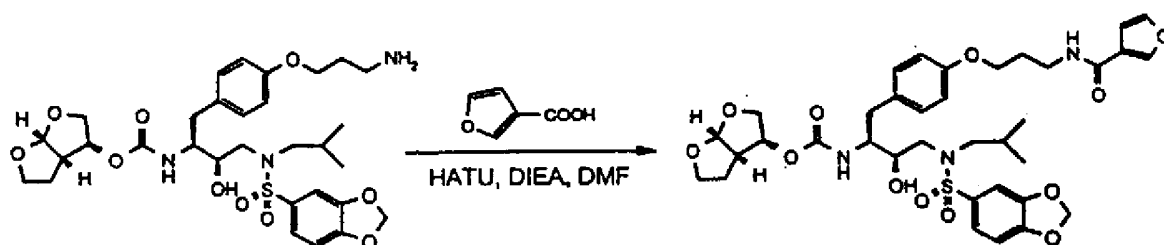
(dd, 1H), 2,91 (m, 5H), 2,73 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,62 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,20 (d, 6H), 0,89 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 252) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,53 (br s, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H), 3,04-2,82 (m, 8H), 2,81-2,65 (m, 2H), 1,87-1,54 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 254) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,01-3,88 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,15-2,82 (m, 12H), 2,81-2,65 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

Příklad (sloučenina 260) NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,98 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 10H), 2,80-2,62 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

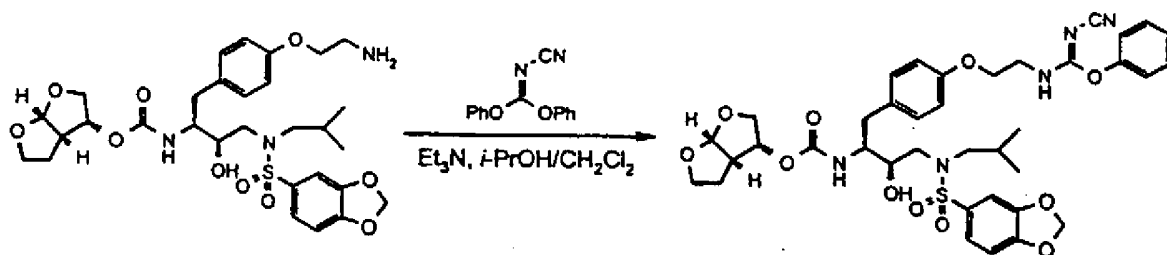
Příklad 55



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-[3-(3-füroyl-amino)propoxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 261

Roztok 44 mg (0,068 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(3-aminopropoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamátu, 15 mg (0,14 mmol) 3-furoové kyseliny a 36 μ l (0,20 mmol) N,N-diizopropylethylaminu ve 2 ml bezvodého DMF se zpracuje 52 mg (0,14 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu (HATU) a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 18 hodinách se roztok koncentruje ve vakuu a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO_2 , 97:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) a získá se 38 mg (75 %) žádané sloučeniny jako bílá pěna. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,34 (br s, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,55 (q, 2H), 3,17-2,63 (m, 8H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). MS (ESI): 744 (M+H).

Příklad 56

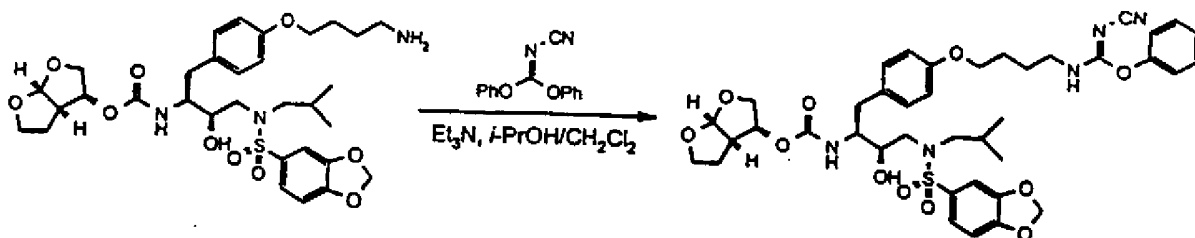


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(2-[(E a/nebo Z)-(kyanoimino)(fenoxy)methyl]amino)ethoxy]benzyl]-2-hydroxy-

propylkarbamát 262

Roztok 0,20 g (0,32 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamátu, 83 mg (0,35 mmol) difenylkvanokarbonimidátu a 66 μ l (0,47 ml) triethylaminu ve 12 ml 1:1 i-PrOH/CH₂Cl₂ se míchá při teplotě místnosti. Po 2,5 hodině se roztok koncentruje do sucha za sníženého tlaku a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) a získá se 0,24 g (96 %) žádané sloučeniny jako bílá pěna. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,47-7,21 (m, 4H), 7,20-7,02 (m, 5H), 6,88-6,63 (m, 3H), 6,42 (br s, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,20-3,50 (m, 11H), 3,09 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,72-1,43 (m, 2H), 0,90 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI): 780 (M+H).

Příklad 57

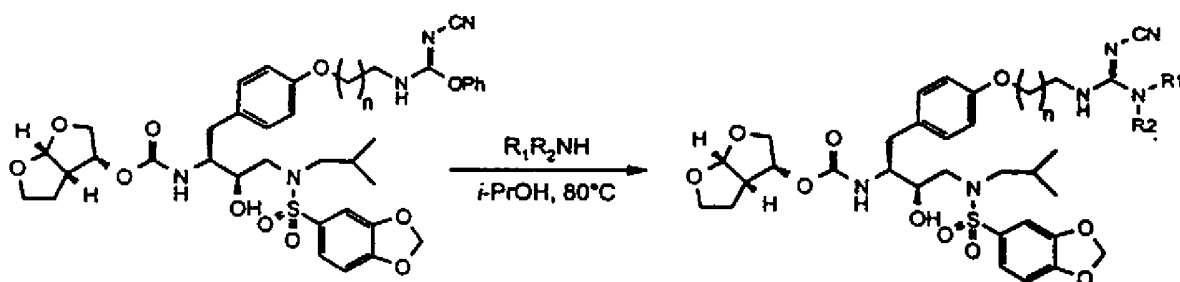


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(4-((E a/nebo Z)-(kvanimino)(fenoxy)methyl)amino)butoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 263

Podle příkladu 262 se (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(4-aminobutoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát převede na žádanou sloučeninu, která se získá v 96% výtěžku jako bílá

pěna. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52-7,26 (m, 4H), 7,25-7,07 (m, 5H), 6,97-6,67 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,10-3,40 (m, 11H), 3,22-2,73 (m, 7H), 2,00-1,55 (m, 7H), 0,96 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 808 (M+H).

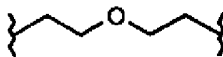
Příklad 58



Obecný postup pro přípravu kyanoguanidinů z imidokarbamátové kostry (264-269):

Na směs 0,05 mmol imidokarbamátového meziproduktu v 3 ml izopropanou se v zatavené zkumavce působí 10 až 20 ekvivalenty aminu (2M NH_3 v MeOH, 8M Me NH_2 v EtOH, 2 M Me $_2\text{NH}$ v THF, čistý morfolin). Po zahřívání se pevný materiál rozpustí a získá se čirý roztok. Směs se míchá při 80 °C po dobu 3 hodin a roztok se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ nebo $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{M NH}_3$ v MeOH) a získá se žádaná sloučenina jako bílá pěna.

Hmotová spektrální data pro sloučeniny 264-269

Příklad	n	R ₁	R ₂	MS (ESI)
264	1	H	H	703 (M+H)
265	1	Me	H	717 (M+H)
266	1			773 (M+H)
267	3	H	H	731 (M+H)
268	3	Me	H	745 (M+H)
269	3	Me	Me	759 (M+H)

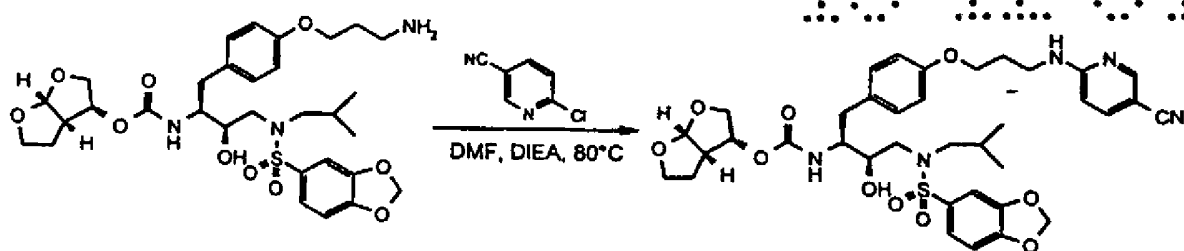
Protonová NMR data pro vybrané sloučeniny ze shora uvedené tabulky:

Příklad (sloučenina 265) ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,30 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,87 (br s, 1H), 5,65-5,42 (m, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,79 (m, 3H), 3,71-3,52 (m, 5H), 3,11-2,66 (10H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,86 (m, 6H).

Příklad (sloučenina 269) ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,29 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,06-4,87 (m, 3H), 3,91 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 3,49 (q, 2H), 3,15-2,65 (m, 13H), 1,89-1,54 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 0,86 (m, 6H).

Příklad 59

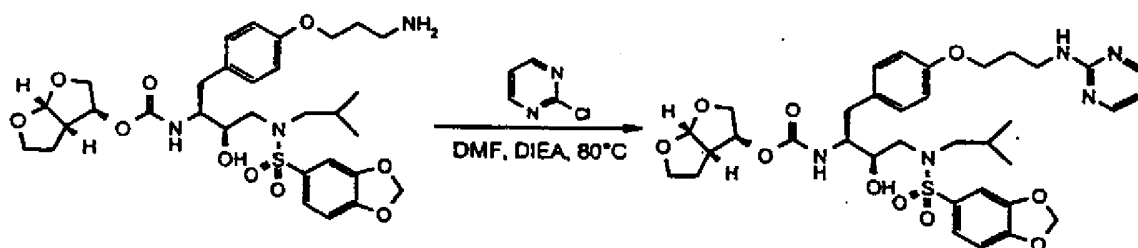
10.12.01



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-
 [(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]-1-(4-{3-[(5-
 kyan-2-pyridinyl) amino]propoxy}benzyl)-2-hydroxypropylkarbamát
 270

Roztok 35 mg (0,054 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-
 furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(3-aminopropoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzo-
 dioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]-2-hydroxypropylkarbamátu,
 22 mg (0,16 mmol) 2-chlor-5-kyanpyridinu a 38 μ l (0,22 mmol)
 N,N-diizopropylethylaminu v 0,5 ml bezvodého DMF se zahřívá za
 míchání na 80 °C. Po 6 hodinách se roztok ochladí na teplotu
 místnosti a koncentruje se do sucha ve vakuu. Zbytek se čistí
 mžikovou chromatografií (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) a získá se 33
 mg (80 %) žádané sloučeniny jako bílá pěna. ^1H NMR (CDCl_3): δ
 8,30 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09
 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,04 (s,
 2H), 5,62 (d, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,00 (t,
 2H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,71-3,49 (m, 5H), 3,18-2,65
 (m, 7H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,50 (m,
 1H), 0,90 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI): 752 (M+H).

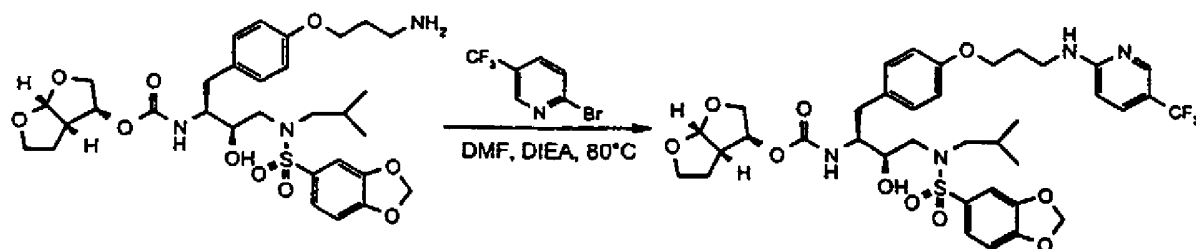
Příklad 60



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[3-(2-pyrimidinylamino)propoxy]benzyl]propylkarbamát 271

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 270, s výjimkou, že se použije 2-chlorpyridin místo 2-chlor-5-kyanpyridinu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,23 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,50 (t, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,71-3,52 (m, 5H), 3,09 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,13-1,71 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). MS (ESI): 728 (M+H).

Příklad 61

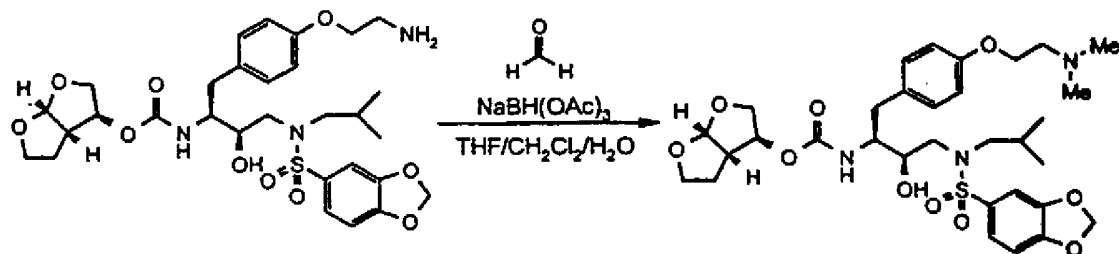


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[3-{[5-(trifluormethyl)-2-pyridinyl]amino}propoxy]benzyl]-propylkarbamát 272

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 270, s výjimkou, že se použije 2-brom-5-(trifluormethyl)pyridin místo 2-chlor-5-kyanpyridinu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,34 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 2H), 5,32 (br s, 1H), 5,07 (m, 2H), 4,15-3,66 (m, 9H), 3,60

(m, 2H), 3,22-2,70 (m, 7H), 2,13 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,77-1,48 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 795 (M+H).

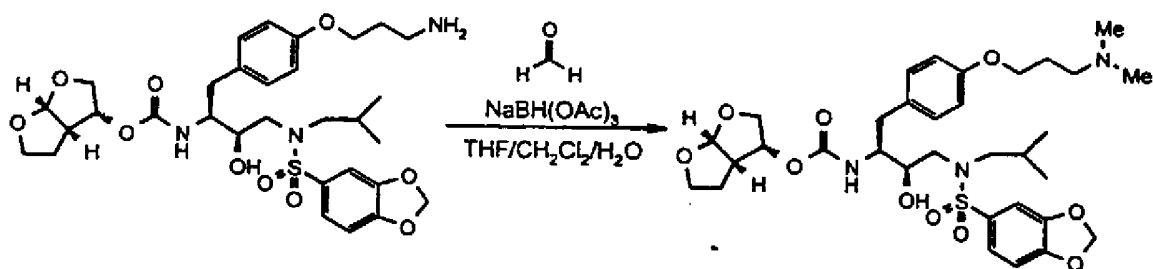
Příklad 62



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 273

Roztok 21 mg (0,033 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamátu ve 3 ml 8:2 THF/CH₂Cl₂ se zpracuje 13 µl (0,17 mmol) 37% vodného formaldehydu a poté 35 mg (0,17 mmol) NaBH(OAc)₃ a výsledný kalný roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se roztok filtruje k odstranění pevných látek a filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃ v MeOH) a získá se žádaná sloučenina jako bílá pěna v 68% výtěžku. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (q, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,92 (m, 5H), 2,74 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). MS (ESI): 664 (M+H).

Příklad 63

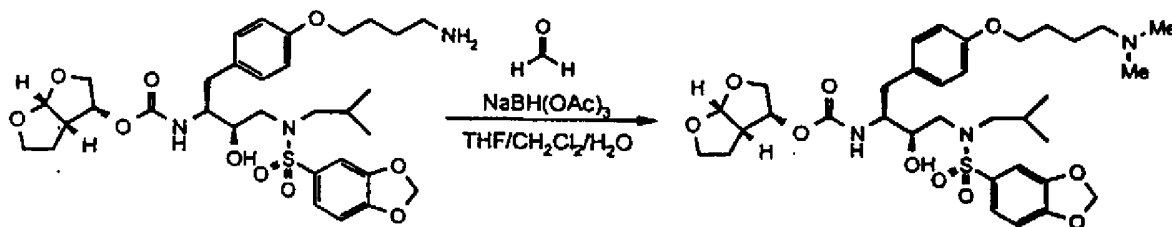


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-[3-(dimethylamino)propoxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 274

Podle příkladu 273 se (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(3-aminopropoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát podrobí reduktivní alkylationi s formaldehydem a získá se žádaná

sloučenina jako bílá pěna v 76% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 5,07 (q, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,08-3,63 (m, 9H), 3,18 (dd, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,10-1,50 (m, 5H), 0,97 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 678 (M+H).

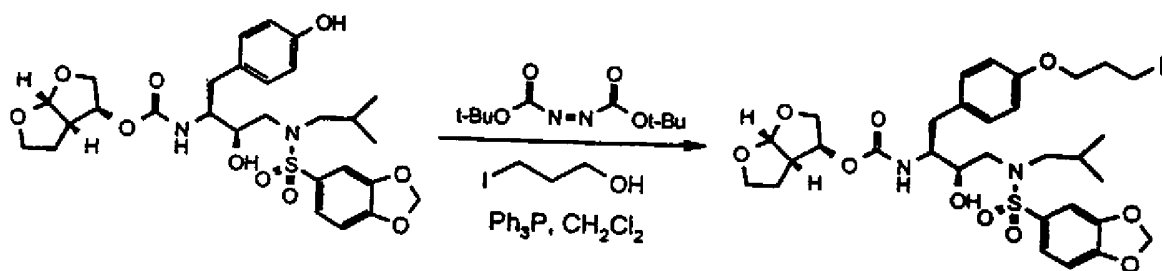
Příklad 64



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-[4-(dimethylamino)butoxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 275

Podle příkladu 273 se (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(4-aminobutoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát podrobí reduktivní alkylnací s formaldehydem a získá se žádaná sloučenina jako bílá pěna v 74% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,07 (q, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,06-3,60 (m, 9H), 3,17 (dd, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,95-1,50 (m, 7H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 692 (M+H).

Příklad 65

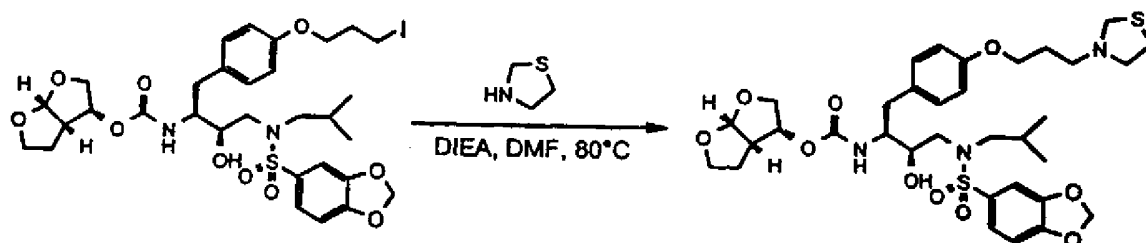


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(3-jodpropoxy)benzyl]propylkarbamát 276

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 12, s výjimkou, že se použije 3-jodpropanol místo fenethylalkoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,99 (q, 1H), 4,85 (d, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,09 (dd, 1H), 3,92 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,49

(m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). MS (ESI): 761 (M+H).

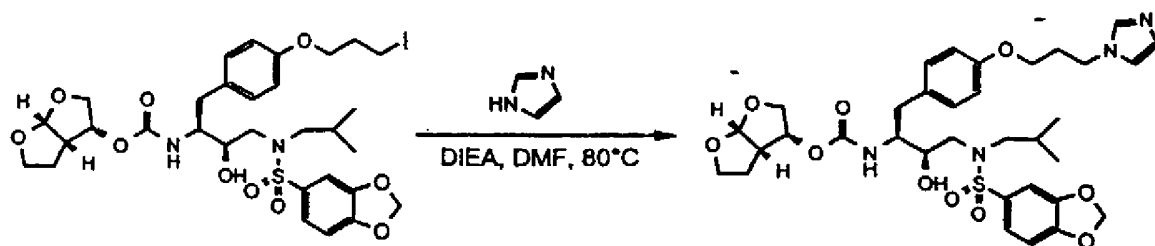
Příklad 66



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[3-(1,3-thiazolidin-3-yl)propoxy]benzyl]propylkarbamát 277

Roztok 35 mg (0,046 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro [2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izo-butyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(3-jodpropoxy)benzyl]-propylkarbamátu, 11 μ l (0,14 mmol) thiazolidinu, a 32 μ l (0,18 mmol) N,N-diizopropylethylaminu v 0,5 ml bezvodého DMF se zahřívá za míchání na 80 °C. Po 1,5 hod. TLC indikuje kompletní průběh reakce. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) a získá se 22 mg (67 %) žádané sloučeniny jako bílá pěna: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,55 (br s, 1H), 3,19-3,01 (m, 4H), 3,00-2,65 (m, 7H), 2,52 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,70-1,42 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). MS (ESI): 722 (M+H).

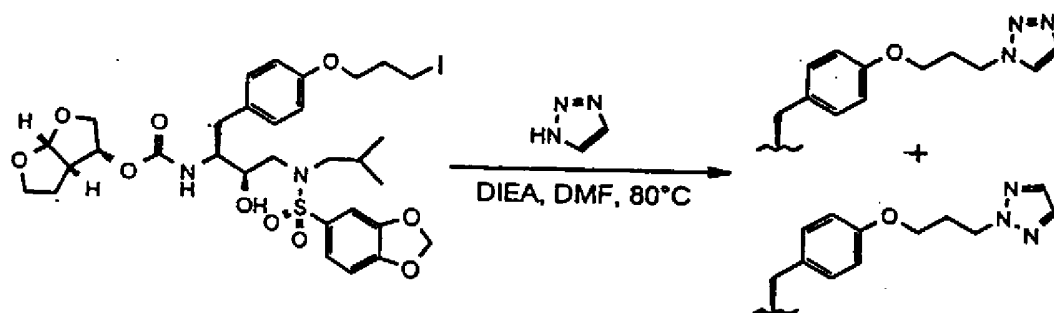
Příklad 67



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-(1H-imidazol-1-yl)propoxy]benzyl}propylkarbamát 278

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 66, s výjimkou, že se thiazolidin nahradí imidazolem. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,70 (d, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,07-3,68 (m, 8H), 3,22-2,73 (m, 8H), 2,25 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,77-1,55 (m, 2H), 0,93 (m, 6H). MS (ESI): 701 (M+H).

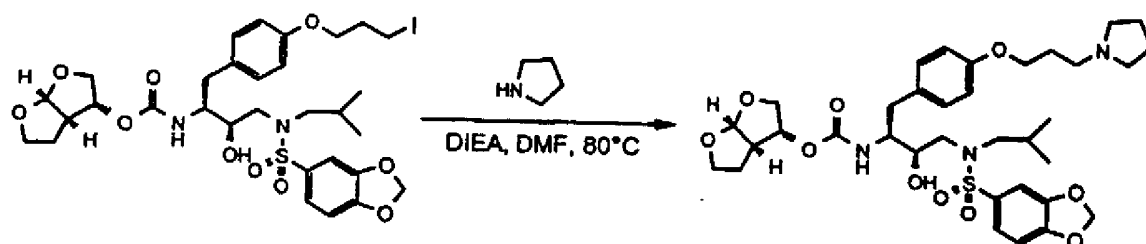
Příklad 68



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]benzyl}propylkarbamát a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propoxy]benzyl}propylkarbamát 279

Podle příkladu 66, reaguje (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(3-jodpropoxy)benzyl]-propylkarbamát s 1,2,3-triazolem a získá se směs v poměru přibližně 1:1 triazolových izomerů (jak bylo určeno ^1H -NMR a HPLC). MS (ESI): 702 (M+H).

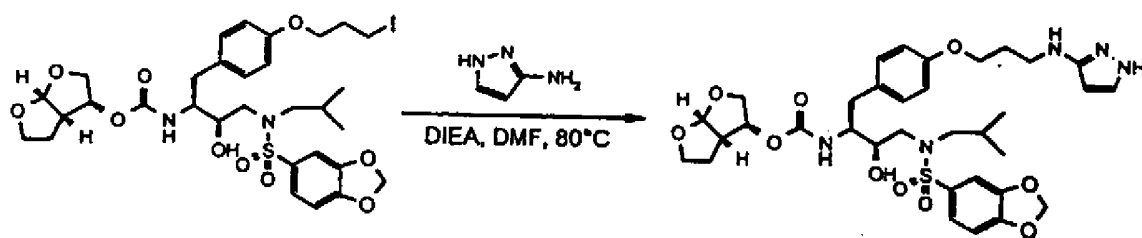
Příklad 69



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]benzyl]propylkarbamát 280

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 66, s výjimkou, že se thiazolidin nahradí pyrrolidinem. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,68 (d, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,93-3,62 (m, 6H), 3,15 (dd, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,88-2,61 (m, 8H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m, 5H), 1,78-1,50 (m, 2H), 0,96 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 704 (M+H).

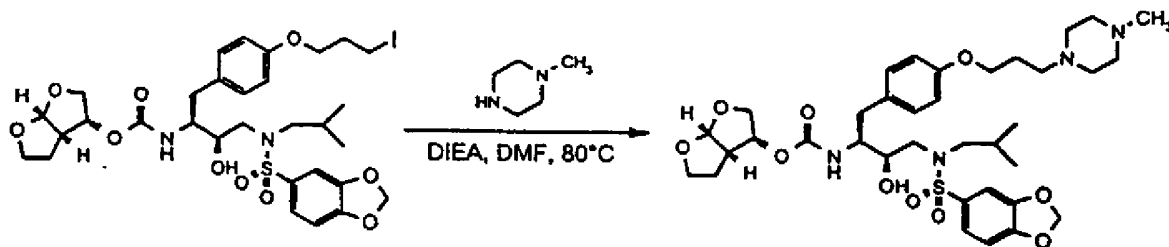
Příklad 70



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-(1H-pyrazol-3-ylamino)propoxy]benzyl}propylkarbamát 281

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 66, s výjimkou, že se thiazolidin nahradí 3-aminopyrazolem. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,28 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,58 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,99 (q, 1H), 4,80-4,20 (br s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,01-2,63 (m, 7H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI): 716 (M+H).

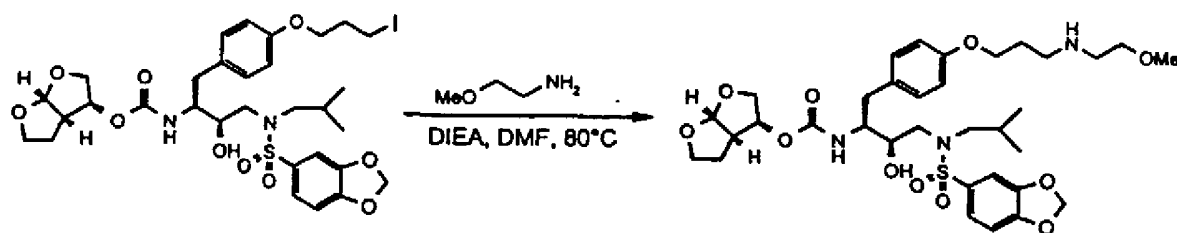
Příklad 71



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]benzyl}propylkarbamát 282

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 66, s výjimkou, že se thiazolidin nahradí 1-methylpiperazinem. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,37 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,68 (d, 1H), 5,14-4,92 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,86 (m, 3H), 3,72 (m, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,89-2,39 (m, 12H), 2,33 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 733 (M+H).

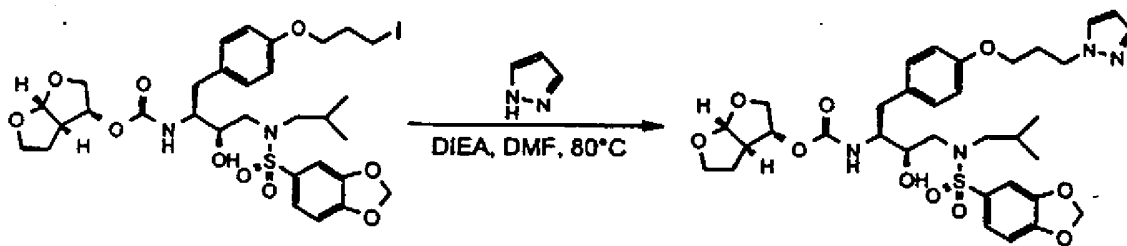
Příklad 72



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-[(2-methoxyethyl)amino]propoxy]benzyl}propylkarbamát 283

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 66, s výjimkou, že se thiazolidin nahradí 2-methoxyethylaminem. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,38 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,13-4,90 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,81 (m, 7H), 2,08-1,50 (m, 5H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). MS (ESI): 708 (M+H).

Příklad 73

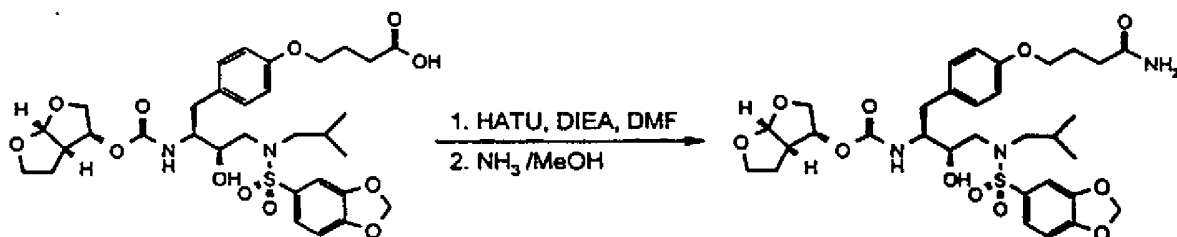


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-(1H-pyrazol-1-yl)propoxy]benzyl}propylkarbamát 284

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 66, s výjimkou, že se thiazolidin nahradí pyrazolem. ^1H NMR

(CDCl₃): δ 7,50 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,80 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 3,58 (br s, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,85-1,43 (m, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). MS (ESI): 701 (M+H).

Příklad 74



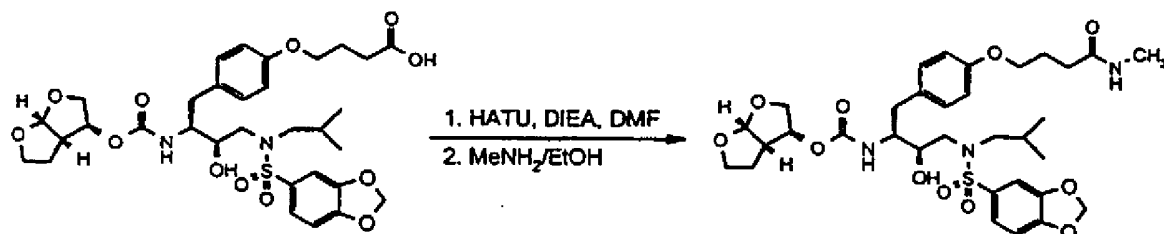
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(4-amino-4-oxobutoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát

285

Roztok 25 mg (0,037 mmol) 4-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)-fenoxy)butanové kyseliny a 19 μ l (0,11 mmol) N,N-diizopropylethylaminu v 1 ml bezvodého THF se zpracuje 28 mg (0,074 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfátu (HATU). Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 15 minut a potom se na něj působí 0,5 ml 2M NH₃ v MeOH. Po 20 minutách TLC indikuje kompletní průběh reakce. Roztok se koncentruje do sucha a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃ v MeOH a získá se 11 mg (44 %) žádané sloučeniny jako bílý prášek. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,30 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,56-5,34 (m, 2H), 4,97

(m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,00-2,64 (m, 7H), 2,40 (t, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). MS (ESI): 678 (M+H).

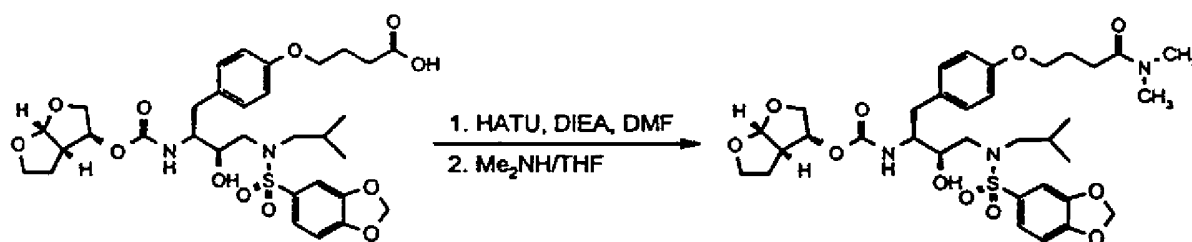
Příklad 75



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[4-(methylamino)-4-oxobutoxy]benzyl]propylkarbamát 286

Roztok 35 mg (0,052 mmol) 4-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)-fenoxy)butanové kyseliny a 27 μ l (0,16 mmol) N,N-diizo-propylethylaminu v 1 ml bezvodého DMF se zpracuje 49 mg (0,13 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorofosfátu (HATU). Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 15 minut a potom se na něj působí 0,5 ml 8M MeNH₂ v EtOH. Po 18 hodinách TLC indikuje kompletní průběh reakce. Roztok se koncentruje do sucha a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) a získá se 22 mg (61 %) žádané sloučeniny jako bílý prášek. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,13 (s, 2H), 5,67 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,24-2,71 (m, 11H), 2,40 (t, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 0,94 (m, 6H). MS (ESI): 692 (M+H).

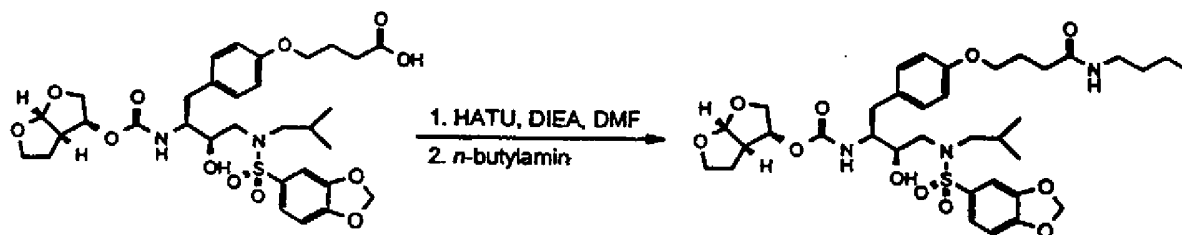
Příklad 76



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[4-(dimethylamino)-4-oxobutoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 287

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 286, s výjimkou, že $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ se nahradí 1 ml 2M $\text{Me}_2\text{NH}/\text{THF}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,36 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 0,92 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,10–2,88 (m, 11H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,79–1,50 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (d, 3H). MS (ESI): 706 (M+H).

Příklad 77



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[4-(butylamino)-4-oxobutoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 288

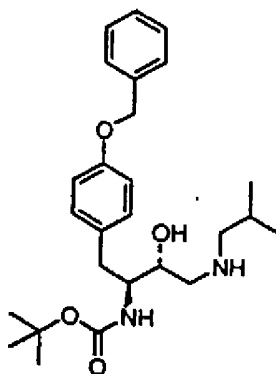
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 286, s výjimkou, že $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ se nahradí 60 μl n-butylaminu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,38 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,93 (d,

1H), 6,84 (d, 2H), 6,12 (s, 2H), 5,69 (d, 1H), 5,60 (br s, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,39-2,72 (m, 10H), 2,39 (t, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,60-1,27 (m, 5H), 0,93 (m, 9H). MS (ESI) : 734 (M+H).

Příklad 78

Stupeň 1:

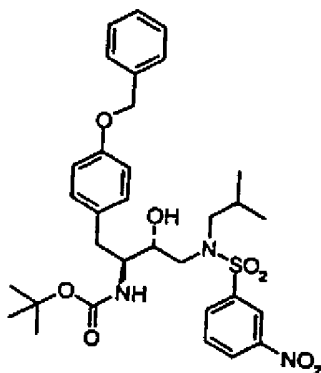
terc-Butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutylamino-2-hydroxypropylkarbamát



Izobutylamin (7,0 g, 94,7 mmol) se přidá k roztoku terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamátu (5,0 g, 13,5 mmol) (připraven podle odkazu Chen, P. a kol., Tetrahedron Letters 1997, 38, 3175-3178) v izopropanolu (70 ml). Směs se míchá při 85 °C po dobu 2 hodiny a poté se ochladí na 5 °C. Po kapkách se přidá voda (400 ml). Vzniklá suspenze se míchá 30 minut při 5 °C a poté se filtruje. Pevná látka se promyje vodou (3 x 100 ml) a suší se ve vakuu a získá se produkt uvedený v názvu (5,5 g, 92 %). ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,88 (6H, d), 1,34 (9H, s), 1,68 (1H, m), 2,38 (2H, d), 2,64 (2H, d), 2,80 (1H, m), 2,86 (1H, dd), 3,40 (1H, m), 3,70 (2H, br s), 4,63 (1H, d), 5,01 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,40 (5H, m).

Stupeň 2

terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl-[(3-nitrobenzen)sulfonyl]-amino-2-hydroxypropylkarbamát

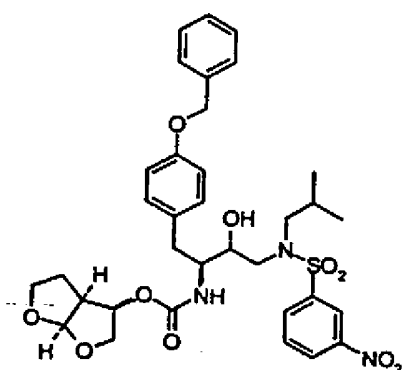


Roztok produktu ze stupně 1 (1,7 g, 3,8 mmol), 3-nitrobenzen-sulfonylchloridu (1,1 g, 4,8 mmol) a diizopropylethylaminu (1,0 g, 7,8 mmol) v CH_2Cl_2 (50 ml) se míchá při 20 °C po dobu 4 hodin. K reakční směsi se přidá voda (70 ml) a fáze se rozdělí. Vodná fáze se extrahuje s CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Spojené organické fáze se suší nad MgSO_4 a koncentrují. Zbytek se rozpustí v etheru (300 ml) a k roztoku se přidá silikagel (50 g). Směs se potom filtruje. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá hexan (300 ml), směs se míchá 3 hodiny při 20 °C a poté se bílá pevná látka odfiltruje a sušením se získá sloučenina uvedená v názvu (1,9 g, 80 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,88 (6H, d), 1,35 (9H, s), 1,86 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,99 (2H, d), 3,19 (2H, d), 3,77 (2H, m), 4,57 (1H, d), 5,03 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,40 (5H, m), 7,69 (1H, t), 8,08 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,62 (1H, s).

Stupeň 3

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl-[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl)karbamát



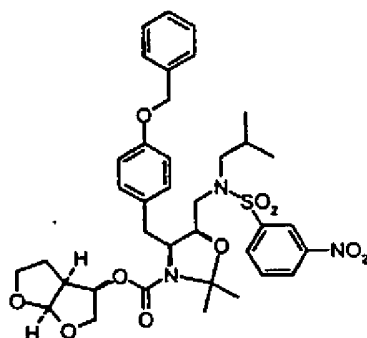
Kyselina trifluoroctová (15 ml) se přidá po kapkách k roztoku produktu ze stupně 2 (1,5 g, 5 mmol) v CH_2Cl_2 . Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 °C a potom se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 (200 ml) a přidá se 10% vodný roztok Na_2CO_3 (100 ml). Směs se míchá při 20 °C po dobu 15 minut. Fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje dalším CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se potom suší nad Na_2CO_3 a koncentrují se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v acetonitrilu (40 ml). Přidá se diizopropylethylamin (2,0 g, 15,3 mmol) a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-4-nitrofenylkakarbonát (2,0 g, 6,7 mmol) a roztok se míchá při 20 °C po dobu 12 hodin. Potom se přidá 25% vodný roztok hydroxidu amonného (6 ml) a směs se míchá další 0,5 hodiny. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v EtOAc (100 ml) a roztok se extrahuje 5% vodným roztokem uhličitanu sodného (10x75 ml) a promyje se solankou (1x 75 ml). Organická fáze se suší nad Na_2CO_3 a koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se přidá hexan (30 ml) a zbytek se míchá při 20 °C po dobu 1 hodiny. Potom se bílá pevná látka odfiltruje a sušením na vzduchu se získá sloučenina uvedená v názvu (1,5 g, 60 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,86 (3H, d), 0,88 (3H, d), 1,54 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,97 (4H, m), 3,14 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,68 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,94 (2H, m),

4,85 (1H, d), 5,00 (3H, s), 5,60 (1H, d), 6,88 (2H, d), 7,09 (2H, d), 7,35 (5H, m), 7,72 (1H, t), 8,07 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,61 (1H, s); MS: 684 (M^+).

Stupeň 4

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]-3-yloxykarbonyl-(4S,5R)-4-(4-benzyloxybenzyl)-5-izobutyl[(3-nitrobenzen) sulfonyl]-aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin



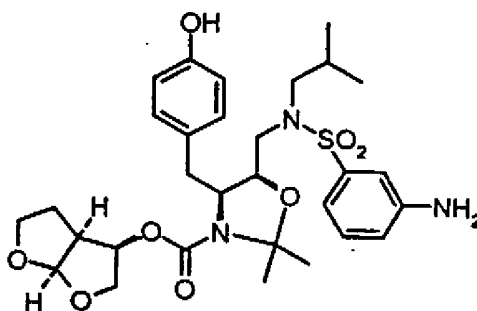
Roztok produktu ze stupně 3 (0,5 g, 0,7 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml) se přidá k 2,2-dimethoxypropanu (0,8 ml, 6,5 mmol) a kyselině p-toluensulfonové (40 mg, 0,2 mmol). Směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny, potom se ochladí na 20 °C a promyje se vodným roztokem Na_2CO_3 (10 ml). Organická fáze se suší nad MgSO_4 , filtruje se a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na SiO_2 za použití směsi hexan-EtOAc (1:1) jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (0,5 g, 95 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,83 (3H, d), 0,91 (3H, d), 1,33, 1,40 (3H, s)*, 1,50-1,57 (3H, s)*, 1,85 (2H, m), 1,97 (1H, m), 2,70 (3H, m), 3,10 (3H, m), 3,22 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,43 (1H, m), 3,80 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,21 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,65, 5,68 (1H, d)*, 6,87 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,38 (5H, m), 7,62 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,35 (1H, t), 8,54 (1H, s); MS: 724 (M^+).

* možná indikace pro rotamery.

Stupeň 5:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-(4S,5R)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin



Pd/C (10% Pd, typ Degussa) (0,5 g) se přidá do THF (10 ml) roztoku produktu ze stupně 4 (0,5 g, 0,7 mmol). Směs se hydrogenuje pod atmosférickým tlakem vodíku 12 hodin.

Katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje v hexanu. Bílá pevná látka se potom filtruje a promyje se hexanem (2x20 ml) a získá se sloučenina uvedená v názvu (210 mg, 50 %).

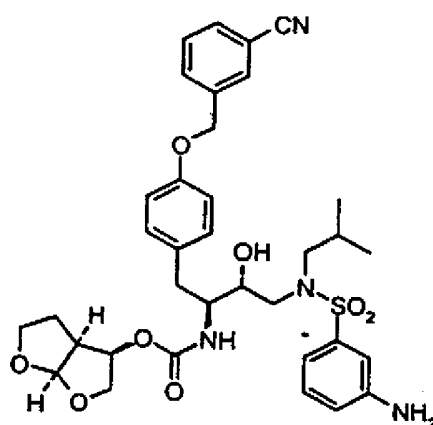
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,80 (6H, m), 1,22, 1,35 (3H, s)*, 1,45, 1,53 (3H, s)*, 1,75 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,50-3,30 (10H, m), 3,60 (2H, d), 3,80 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,74 (1H, dd), 5,52 (2H, d), 6,65 (3H, m), 6,90 (3H, m), 7,12 (1H, t), 9,22 (1H, s);

MS: 604 (M^+).

*možná indikace pro rotamery.

Stupeň 6

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(3-kyanbenzyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]-amino-2-hydroxypropylkarbamát 289



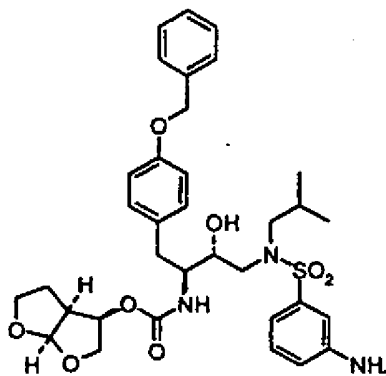
Cs_2CO_3 (134,4 mg, 0,4 mmol) a 3-(brommethyl)benzonitril (65 mg, 0,3 mmol) se přidají k produktu ze stupně 5 (200 mg, 0,3 mmol) v DMF (2 ml). Směs se míchá při teplotě 20 °C 4 hodiny, zředí se s Et_2O (50 ml) a filtruje se. Filtrát se promyje vodou (1x35 ml), suší se nad MgSO_4 a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 1,4-dioxanu (6 ml) a přidá se 4 M HCl v dioxanu (7,5 ml) a voda (0,2 g). Roztok se míchá při 20 °C po dobu 2 hodin a potom se zředí vodou (50 ml). Přidá se roztok 5% vodného Na_2CO_3 , dokud pH nedosáhne hodnot 12 až 14 a směs se extrahuje s CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické fáze se suší nad MgSO_4 a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na SiO_2 za použití směsi EtOAc-hexan (4:1) jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (85 mg, 45 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,83 (3H, d), 1,25 (2H, m), 1,34 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,36 (1H, t), 2,71 (3H, m), 2,93 (2H, m), 3,54 (4H, m), 3,66 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,95 (1H, d), 5,08 (2H, s), 5,47 (1H, d), 5,53 (2H, s), 6,73 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,84 (2H, d), 6,92 (1H, s), 7,10 (2H, d), 7,15 (2H, t), 7,57 (1H, t), 7,75 (2H, t), 7,85 (1H, s); MS: 679 (M^+).

Příklad 79

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-

benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 290

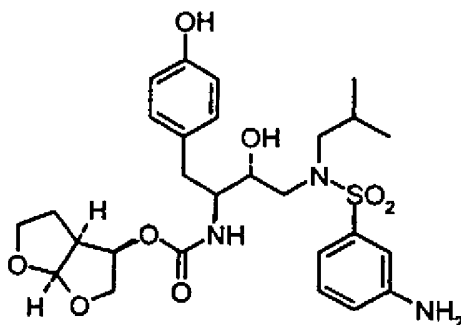


K (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamátu (100 mg, 0,15 mmol) v THF (3 ml) se přidá Pt/C (3 % Pt) (30 mg). Směs se hydrogenuje pod atmosférickým tlakem vodíku po dobu 12 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (60 mg, 65 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,82 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,22 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,81 (2H, m), 2,77 (2H, m), 2,97 (4H, m), 3,15 (1H, m), 3,64 (3H, m), 3,82 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,96 (1H, d), 5,02 (3H, d), 5,63 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,88 (2H, d), 6,96 (3H, m), 7,08 (3H, m), 7,12 (1H, m), 7,35 (4H, m); MS: 654 (M^+).

Příklad 80

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-hydroxybenzyl)-3-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 291

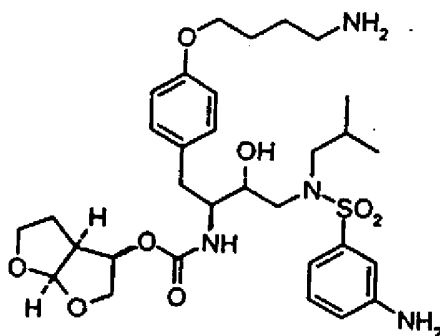


K (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamátu (300 mg, 0,44 mmol) v THF (8 ml) se přidá Pd/C (10% Pd, typ Degussa) (300 mg). Směs se hydrogenuje pod atmosférickým tlakem vodíku 12 hodin. Katalyzátor se odstraní filtrací přes celit a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (95 mg, 50 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,25 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,32 (1H, t), 2,72 (3H, m), 2,85 (1H, d), 2,95 (1H, m), 3,55 (4H, m), 3,71 (1H, t), 3,81 (1H, dd), 4,82 (1H, dd), 4,92 (1H, m), 5,48 (1H, d), 5,53 (2H, s), 6,56 (2H, d), 6,73 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,94 (3H, m), 7,14 (2H, m), 9,00 (1H, s).

Příklad 81

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(butylamin)benzyl)-3-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 292



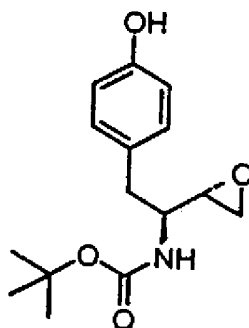
terc-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)karbamát (75,7 mg, 0,40 mmol) a trifenyfosfin (105 mg, 0,40 mmol) se smíchají v CH_2Cl_2 (5 ml) a směs se míchá při 0 °C po dobu 30 minut. Potom se přidá di-terc-butylazodikarboxylát (92,1 mg, 0,40 mmol) a následně (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-hydroxybenzyl)-3-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát (90 mg, 0,16 mmol). Směs se míchá při 20 °C 12 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na SiO_2 za použití směsi EtOAc-hexan (4:1) jako eluentu. Izolovaný meziprodukt se rozpustí v CH_2Cl_2 (16 ml). Přidá se TFA (4 ml). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a koncentrací se získá sloučenina uvedená v názvu (65 mg, 50 %) jako TFA sůl.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,20 (2H, m), 1,38 (1H, m), 1,60 (6H, m), 1,90 (1H, m), 2,38 (1H, t), 2,75 (3H, m), 2,92 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,72 (1H, t), 3,82 (1H, dd), 3,90 (1H, m), 4,37 (1H, t), 4,80 (1H, dd), 5,48 (1H, d), 6,77 (3H, m), 6,85 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,09 (2H, d), 7,16 (2H, dd), 7,65 (2H, br s) ; MS: 635 (M⁺).

Příklad 82

Stupeň 1:

terc-Butyl-(1S,2R)-1-(4-hydroxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamát



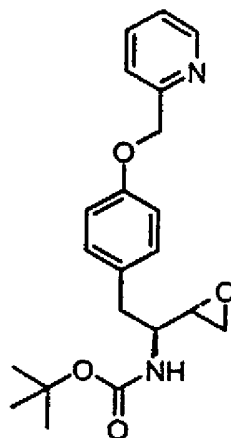
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% Pd, typ Degussa) (70 mg) se přidá k roztoku

terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamátu (700 mg, 1,9 mmol) (připraven podle odkazu Chen, P. a kol., Tetrahedron Letters 1997, 38, 3175-3178) v EtOH (12 ml) a EtOAc (3 ml). Směs se hydrogenuje pod atmosférickým tlakem vodíku 2 hodiny, filtruje se přes celit a koncentrací se získá sloučenina uvedená v názvu (530 mg, 100 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,25 (9H, s), 2,55 (4H, m), 2,82 (1H, m), 3,36 (1H, m), 6,60 (2H, d), 6,75 (1H, d), 6,95 (2H, d), 9,09 (1H, s).

Stupeň 2:

terc-Butyl-(1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethyloxy)benzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamát



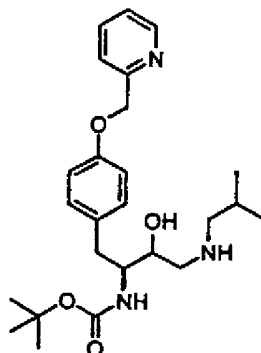
K Cs_2O_3 (1,60 g, 5,05 mmol) v DMF (10 ml) se přidá 2-pikolylchlorid (400 mg, 2,44 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 5 minut a přidá se terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-hydroxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamát (450 mg, 1,61 mmol). Směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 20 °C, zředí se Et_2O (50 ml) a filtruje se. Filtrát se promyje vodou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi EtOAc-hexan (3:2) jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (505 mg, 85 %).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,22 (9H, s), 2,45 (1H, s), 2,62 (1H, m), 2,74 (1H, dd), 2,84 (1H, m), 3,42 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,79 (1H, d), 6,87 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,28 (1H, dd), 7,44 (1H,

d), 7,78 (1H, t), 8,52 (1H, d); MS: 371 (M^+).

Stupeň 3

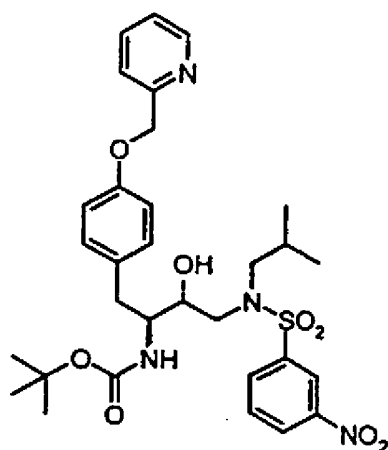
terc-Butyl-(1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethyloxy)benzyl)-3-izobutylamino-2-hydroxypropylkarbamát



Izobutylamin (610 mg, 8,33 mmol) se přidá k roztoku terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethyloxy)benzyl)-2,3-epoxypropylkarbamátu (440 mg, 1,20 mmol) v izopropanolu (10 ml). Směs se potom míchá při teplotě 85 °C po dobu 2 hodin, ochladí se na 5 °C, zředí se vodou (75 ml) a extrahuje se CHCl_3 (4x70 ml). Spojené organické fáze se suší nad MgSO_4 , filtrují se a koncentrací se získá produkt uvedený v názvu (320 mg, 60 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,87 (6H, d), 1,33 (9H, s), 1,67 (1H, m), 2,37 (2H, d), 2,65 (2H, d), 2,77 (1H, m), 2,85 (1H, dd), 3,41 (1H, m), 3,72 (2H, m), 4,63 (1H, d), 5,15 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,19 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,67 (1H, t), 8,57 (1H, d).

Stupeň 4:

terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethyloxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl karbamát

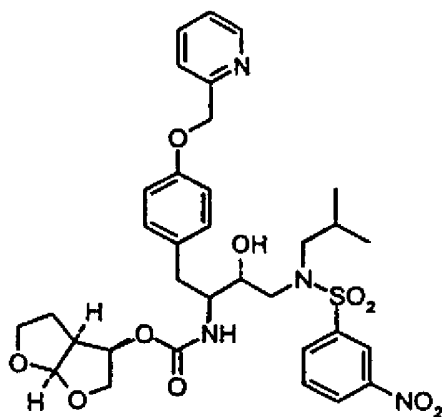


CH_2Cl_2 (10 ml) roztok terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutylamino-2-hydroxypropylkarbamátu (320 mg, 0,72 mmol), 3-nitrobenzensulfonylchloridu (200 mg, 0,90 mmol), a diizopropylethylaminu (186 mg, 1,44 mmol) se míchají při teplotě 20 °C po dobu 12 hodin. Přidá se voda (20 ml) a fáze se rozdělí. Vodná fáze se extrahuje s CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Spojené organické fáze se suší nad MgSO_4 a koncentrují. Zbytek se poté filtruje přes SiO_2 za použití směsi CH_2Cl_2 -aceton (3:2) jako eluentu. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se produkt uvedený v názvu (330 mg, 75 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (6H, d), 1,20 (9H, s), 1,93 (1H, m), 2,37 (1H, dd), 2,85 (1H, dd), 3,10 (2H, m), 3,42 (1H, d), 4,88 (1H, d), 5,08 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,29 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,82 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,43 (2H, s), 8,53 (1H, d).

Stupeň 5:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát



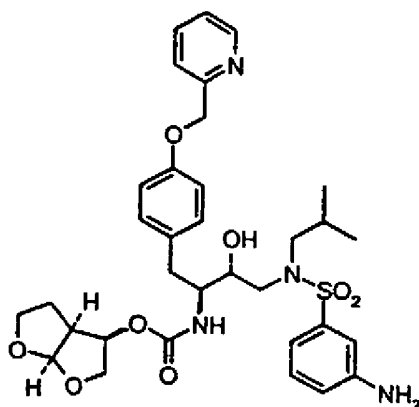
Kyselina trifluoroctová (4 ml) se přidá po kapkách k roztoku terc-butyl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamátu (330 mg, 0,52 mmol) v CH_2Cl_2 (8 ml). Směs se míchá při 20 °C po dobu 1,5 hodiny a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 (50 ml) a poté se přidá 10% vodný roztok Na_2CO_3 (50 ml). Směs se míchá při 20 °C po dobu 15 minut. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dalším CH_2Cl_2 (2x50 ml). Spojené fáze se poté suší nad Na_2CO_3 a koncentrují se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v acetonitrilu (7 ml). Přidá se diizopropylethylamin (269 mg, 2,08 mmol) a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-4-nitrofenylkarbonát (272 mg, 0,92 mmol) a roztok se míchá při 20 °C po dobu 12 hodin. Potom se přidá 25% vodný roztok hydroxidu amonného (2 ml) a směs se míchá další 0,5 hodiny. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v EtOAc (50 ml) a roztok se extrahuje 5% vodným roztokem Na_2CO_3 (10x25 ml) a promyje se solankou (1x75 ml). Organická fáze se suší nad Na_2CO_3 a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na SiO_2 za použití EtOAc jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (175 mg, 50 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,21 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, dd), 2,73 (1H, m), 2,85 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,64 (1H, t), 3,78 (1H, dd), 4,81 (1H, q), 4,97 (1H, d),

5,06 (2H, s), 5,46 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,17 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,78 (1H, t), 7,84 (1H, t), 8,19 (1H, d), 8,42 (2H, m), 8,53 (1H, d): MS: 685 (M^+).

Stupeň 6:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-aminobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 293



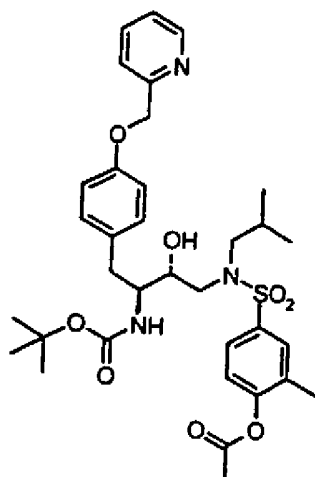
K (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-nitrobenzen)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát (170 mg, 0,25 mmol) v THF (7 ml) se přidá Pt/C (3 % Pt) (100 mg). Směs se hydrogenuje pod atmosférickým tlakem vodíku 12 hodin. Katalyzátor se odstraní přes celit a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na SiO_2 za použití EtOAc jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (75 mg, 46 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,21 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,36 (1H, t), 2,72 (3H, m), 2,97 (2H, m), 3,55 (4H, m), 3,65 (1H, t), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, m), 4,95 (1H, d), 5,06 (2H, s), 5,45 (1H, d), 5,53 (2H, br s), 6,72 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,83 (2H, d), 6,91 (1H, s), 7,08 (2H, d), 7,13 (1H, t), 7,17 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,77 (1H, t), 8,53 (1H, d); MS: 655 (M^+).

Příklad 83

Stupeň 1

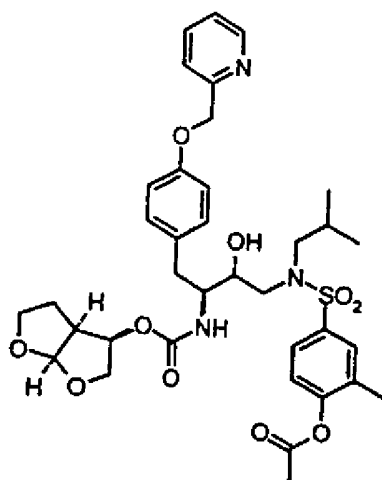
terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl-[(3-methyl-4-acetoxy)benzensulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát



K roztoku CH_2Cl_2 (15 ml) terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutylamino-2-hydroxypropylkarbamátu (630 mg, 1,42 mmol) se přidá (3-methyl-4-acetoxy)benzen-sulfonylchlorid (442 mg, 1,78 mmol) a diizopropylethylamin (367 mg, 2,84 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a koncentruje se. Ke zbytku se přidá voda (50 ml) a směs se míchá při teplotě 20 °C po dobu 30 minut a získá se sloučenina uvedená v názvu (675 mg, 75 %). MS: 656 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl-[(3-methyl-4-acetoxy)benzensulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 294

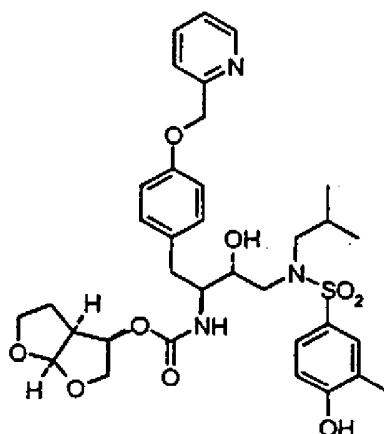


CH_2Cl_2 (15 ml) a TFA (7,5 ml) roztok terc-butyl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethoxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-methyl-4-acetoxyl)benzensulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamátu (650 mg, 1 mmol) se míchá při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny a poté se koncentruje. Zbytek se rozpustí v EtOAc (50 ml) a promyje se 2% vodným roztokem NaHCO_3 (3x25 ml). Organická fáze se suší nad MgSO_4 a filtruje se. Přidá se diizopropylethylamin (517 mg, 4 mmol) a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-4-nitro-fenylkarbonát (517 mg, 1,75 mmol) a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v CH_3CN (20 ml) a přidá se další diizopropylethylamin (517 mg, 4 mmol). Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a koncentruje se. Zbytek se rozpustí v EtOAc (150 ml), promyje se vodou (1x100 ml), 5% vodným Na_2CO_3 a solankou (1x100 ml). Organická fáze se suší nad MgSO_4 , filtruje se a koncentruje. Zbytek se chromatografuje na SiO_2 za použití EtOAc jako eluentu a získá se sloučenina uvedená v názvu (385 mg, 55 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,35 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,37 (1H, t), 2,76 (3H, m), 2,91 (1H, d), 3,04 (1H, dd), 3,56 (4H, m), 3,66 (1H, t), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 5,01 (1H, d), 5,07 (2H, s), 5,46 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,09 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,30 (2H, t), 7,46 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,78 (1H, t), 8,53 (1H, d); MS: 712 (M^+).

Příklad 84

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethyloxy)benzyl)-3-izobutyl-[(3-methyl-4-hydroxy)-benzensulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 295

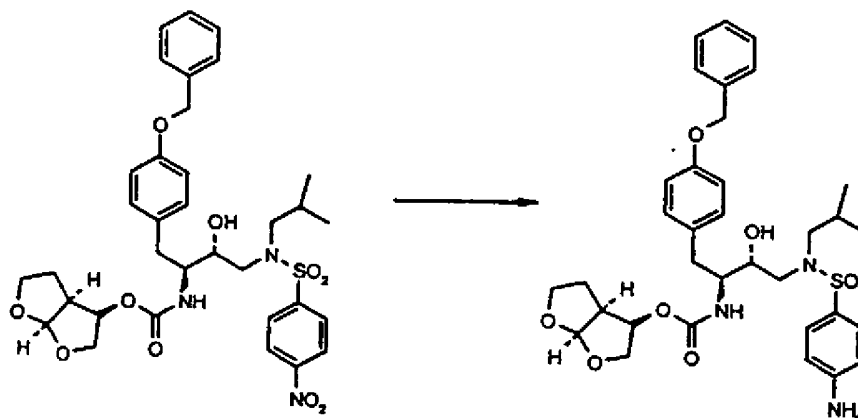


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-(2-pyridylmethyloxy)benzyl)-3-izobutyl[(3-methyl-4-acetoxy)-benzensulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát (180 mg, 0,25 mmol) se rozpustí v MeOH (3 ml) a přidá se K_2CO_3 (30 mg). Směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut, zředí se s EtOAc (50 ml) a promyje se vodou (3x50 ml). Organická fáze se suší nad $MgSO_4$, koncentruje se a suší se ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (115 mg, 70 %).

1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,18 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,37 (1H, t), 2,65 (3H, m), 2,91 (2H, m), 3,52 (4H, m), 3,65 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,79 (1H, dd), 5,06 (2H, s), 5,46 (1H, d), 6,84 (3H, m), 7,07 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,45 (2H, d), 7,78 (1H, d), 8,52 (1H, d), 10.31 (1H, s); MS: 670 (M^+).

Příklad 85

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 296



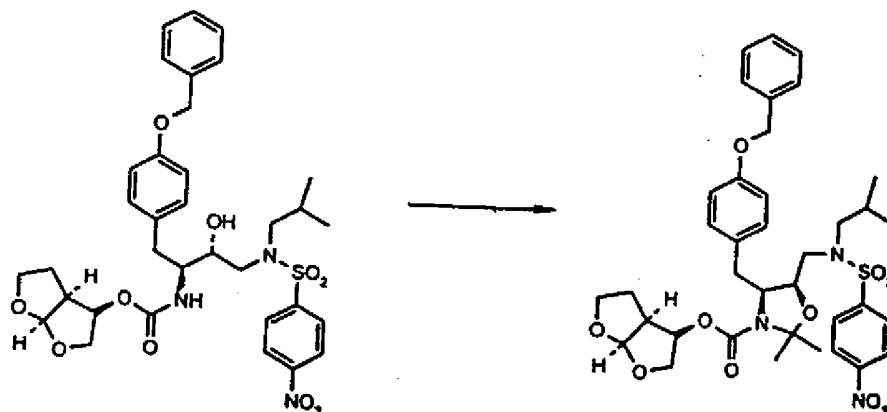
K míchanému roztoku (3S,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}propylkarbamátu (0,20 g, 0,29 mmol) ve 3 ml ethanolu se přidá 64 mg platiny (na aktivním uhlí, 3 % Pt). Směs se míchá při atmosférickém tlaku pod vodíkem 12 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexan (4:1) jako eluentu a získá se 0,10 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,89 (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,54-2,62 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,90 (2H, m), 3,22 (1H, d), 3,46 (1H, m), 3,52-3,59 (3H, m), 3,66 (1H, t), 3,83 (1H, dd), 4,80 (1H, q), 4,92 (1H, d, b), 4,99 (2H, s), 5,47 (1H, d), 5,94 (2H, s), 6,54 (2H, d), 6,81 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,35 (5H, m). MS: 655 (M⁺).

Příklad 86

Stupeň 1:

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-4-[4-(benzyloxy)benzyl]-5-({izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]-amino)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



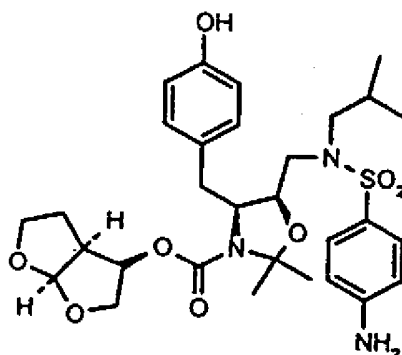
K roztoku (3S,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}propylkarbamátu (1,00 g, 1,5 mmol) v 20 ml dichlormethanu se přidá 2,2-dimethoxypropan (1,5 mg, 14,6 mmol) a kyselina p-toluensulfonová (0,09 g, 0,5 mmol). Roztok se zahřívá při zpětném toku 12 hodin a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetátu-hexany (3,5:6,5) jako eluentu a získá se 0,70 g (70 %) sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (CDCl_3): δ (0,85 (3H, d), 0,90 (3H, d), 1,35, 1,44 (3H, s)*, 1,55, 1,61 (3H, s)*, 1,84-2,00 (3H, m, b), 2,61-2,91 (4H, m), 2,91-3,08 (3H, m), 3,17, 3,33 (1H, d)*, 3,56 (1H, t), 3,80-3,86 (2H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,23-4,27 (2H, m), 5,02-5,16 (2H, s), 5,67 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,38 (2H, m), 7,45 (2H, d), 7,67 (2H, d), 8,25 (2H, d).

* možná indikace pro rotamery.

Stupeň 2:

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{[(4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino)methyl}-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



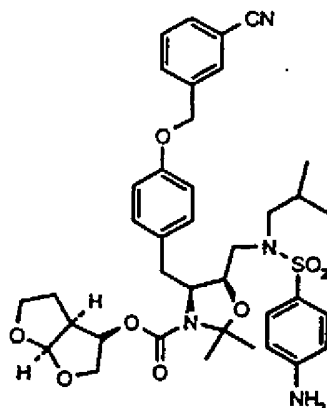
K míchanému roztoku (3S,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-4-[4-(benzyloxy)benzyl]-5-({izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu (0,18 g, 0,25 mmol) v 6 ml 2M roztoku amoniaku v methanolu se přidá 0,18 g palladia (na aktivním uhlí, 10% Pd, typ Degussa). Směs se míchá pod atmosférickým tlakem vodíku 12 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany (7:3) jako eluentu a získá se 81 mg (54 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,76 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,19, 1,33 (3H, s)*, 1,44, 1,50 (3H, s)*, 1,74 (2H, m), 1,89 (1H, m), 2,49-2,75 (6H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,19 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,80 (1H, m), 4,07 (1H, m), 4,74 (1H, q), 5,50, 5,54 (1H, d)*, 5,94 (2H, s, b), 6,54 (2H, d), 6,64 (2H, d), 6,93, 6,99 (2H, d)*, 7,13, 7,20 (2H, d)*, 9,20, 9,22 (1H, s)*. MS: 605 (M+).

* možná indikace pro rotamery.

Stupeň 3:

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{[(4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino)methyl}-4-{4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



K míchané směsi (3S,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-([[(4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino)methyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu (40 mg, 0,07 mmol) a uhličitanu cesného (22 mg, 0,07 mmol) v 1,5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 3-brommethylbenzonitril (13 mg, 0,07 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin a poté se zředí 25 ml etheru. Ether se extrahuje vodou (5x15 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany (8,5:1,5) jako eluentu a získá se 41 mg (85 %) sloučeniny uvedené v názvu.

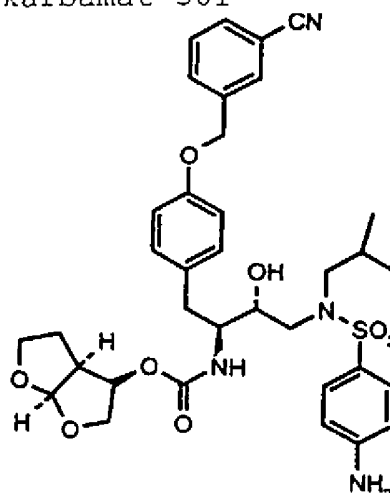
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,80-0,86 (6H, dd), 1,37 (3H, s), 1,48,1,55 (3H, s)*, 1,75 (2H, m), 1,94 (1H, m), 2,58-2,78 (6H, m), 2,92-3,09 (2H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,81 (1H, m), 4,14 (1H, m), 4,74 (1H, q), 5,17 (2H, s), 5,53, 5,57 (1H, d)*, 5,99 (2H, s, b), 6,58 (2H, d), 6,95 (2H, d), 7,11, 7,14 (2H, d)*, 7,22, 7,28 (2H, d)*, 7,60 (1H, t), 7,80 (2H, m, b), 7,91 (1H, s).

* možná indikace pro rotamery.

Stupeň 4:

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[[(4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]-1-{4-[(3-kyanbenzyl)-

oxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 301



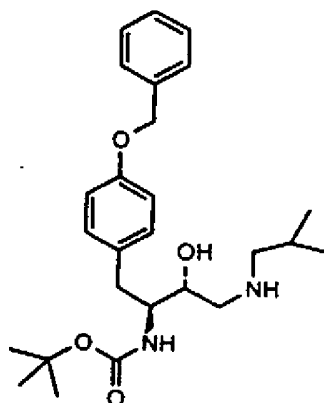
K míchanému roztoku (3S,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{{{(4-aminofenyl)sulfonyl}(izobutyl)amino}-methyl}-4-(4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu ve 3 ml dioxanu se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (1,5 ml) a voda (0,05 ml). Roztok se míchá 1 hodinu a poté se neutralizuje s 10% vodným Na₂CO₃. Roztok se extrahuje s dichlormethanem (3x15 ml). Organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany (8:2) jako eluentu a získá se 17 mg (61 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,18 (1H, m), 1,28 (1H, m), 1,89 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,54-2,60 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,22-3,29 (1H, dd), 3,42-3,48 (1H, m), 3,53-3,59 (3H, m), 3,65 (1H, t), 3,82 (1H, q), 4,80 (1H, q), 4,93 (1H, d, b), 5,07 (2H, s), 5,47 (1H, d), 5,94 (2H, s, b), 6,54 (2H, d), 6,83 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,56 (1H, t), 7,74 (2H, t), 7,85 (1H, s). MS: 680 (M⁺).

Příklad 81

Stupeň 1

terc-Butyl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-(izobutylamino)propylkarbamát

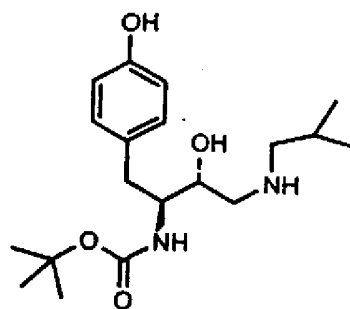


K roztoku terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamátu (3,2 g, 8,7 mmol) v 50 ml izopropanolu se přidá izobutylamin (4,6 g, 62,4 mmol). Směs se míchá při teplotě 85 °C po dobu 2 hodin a poté se ochladí na 5 °C a po kapkách se přidá do 250 ml vody. Vzniklá suspenze se míchá 30 minut při teplotě 5 °C a poté se filtruje. Pevná látka se promyje vodou (3x150 ml) a suší se za sníženého tlaku a získá se 2,4 g (61 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,91 (6H, d), 1,34 (9H, s), 1,77 (1H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,66-2,75 (2H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,77 (1H, m), 4,64 (1H, d), 5,01 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,27-7,31 (1H, m), 7,34-7,41 (4H, m).

Stupeň 2:

terc-Butyl-(1S,2R)-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)-3-(izobutylamino)propylkarbamát

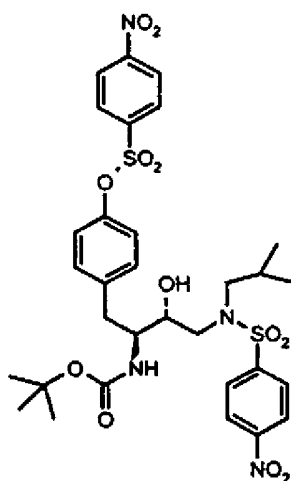


K míchanému roztoku terc-butyl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)-benzyl]-2-hydroxy-3-(izobutylamino)propylkarbamátu (0,5 g, 1,1 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (12 ml) se přidá 0,5 g palladia (na aktivním uhlí, 10% Pd, typ Degussa). Směs se míchá pod atmosférickým tlakem vodíku 12 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se 0,4 g (98 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,92 (6H, dd), 1,35 (9H, s), 1,83 (1H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,73-2,85 (4H, m), 3,49 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m, b), 4,66 (1H, d), 6,72 (2H, d), 7,05 (2H, d).

Stupeň 3:

4-((2S,3R)-2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-hydroxy-4-(izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino)butyl)fenyl-4-nitrobenzen-sulfonát



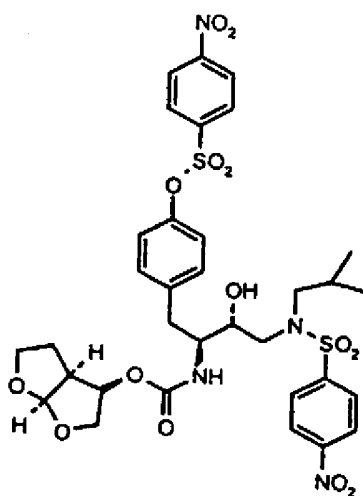
K roztoku terc-butyl-(1S,2R)-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)-3-(izobutylamino)propylkarbamátu (50 mg, 0,14 mmol) ve 3 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 4-nitrobenzensulfonylchlorid (38 mg, 0,17 mmol) a N-ethylendiizopropylamin (74 mg, 0,57 mmol). Po 2 hodinách se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetátu-hexany (2:3) jako eluentu a získá se 66 mg (87 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,77, 0,79 (6H, dd), 1,17 (9H, s), 1,91

(1H, m), 2,36-2,43 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 2,97-3,01 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 4,95 (1H, d), 6,67 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,13 (2H, d), 8,00 (2H, d), 8,07 (2H, d), 8,32 (2H, d), 8,38 (2H, d).

Stupeň 4:

4-((2S,3R)-2-(((3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxy)karbonyl)amino)-3-hydroxy-4-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}butyl)fenyl-4-nitrobenzensulfonát 297



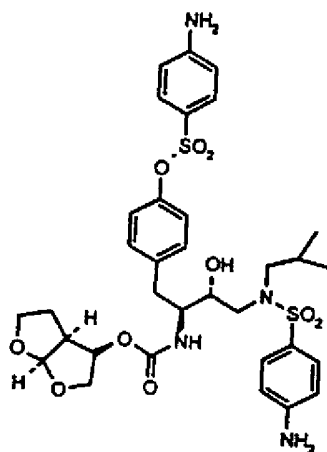
K roztoku 4-((2S,3R)-2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-hydroxy-4-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}butyl)fenyl-4-nitrobenzensulfonátu (0,21 mg, 0,29 mmol) v 10 ml dichlormethanu se přidá po kapkách kyselina trifluoroctová (2 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se znovu rozpustí v 50 ml dichlormethanu a přidá se 20 ml 5% vodného uhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí a extrahuje se dichlormethanem (2x20 ml). Spojené organické fáze se suší nad uhličitanem sodným, filtrují se a koncentrují se za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí v 10 ml acetonitrilu. Přidá se N-ethyl-diizopropylamin (80 µl, 0,05 mmol) a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,11 g, 0,37 mmol) a roztok se míchá 12 hodin. Rozpouštědlo se

odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí v ethylacetátu (30 ml) a organická fáze se extrahuje vodou (20 ml) a poté 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 x 20 ml). Organická fáze se suší uhličitanem sodným, filtruje se a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany jako eluentu a získá se 0,12 g (55 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0,84 (3H, d), 0,90 (3H, d), 1,46 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,99 (1H, m), 2,47 (1H, t), 2,87-2,97 (2H, m), 3,04-3,10 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,44-3,47 (1H, dd), 3,62-3,68 (4H, m), 3,79 (1H, m), 3,89 (1H, q), 4,91 (1H, q), 5,57 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,20 (2H, d), 8,02-8,05 (4H, d+d), 8,36-8,42 (4H, d+d). MS: 778 (M^+).

Příklad 82

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(4-aminobenzyl)(izobutyl)amino]-1-[4-[(4-aminobenzyl)oxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 298



K míchanému roztoku 4-((2S,3R)-2-(((3S,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-3-hydroxy-4-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}butyl)fenyl-4-nitrobenzen-sulfonátu (0,12 g, 0,15 mmol) ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 36 mg platiny (na aktivním uhlí, 3 %

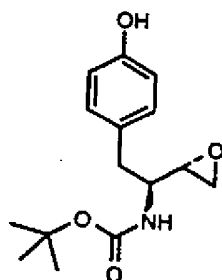
Pt). Směs se míchá pod atmosférickým tlakem vodíku 3 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany (9:1) jako eluentu a získá se 39 mg (35 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0,84 (3H, d), 0,90 (3H, d), 1,38-1,43 (1H, m), 1,53-1,59 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,47 (1H, t), 2,70-2,88 (4H, m), 2,98 (1H, m), 3,13, 3,21 (1H, dd), 3,31, 3,35 (1H, dd), 3,64-3,71 (4H, m), 3,73-3,82 (3H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,91 (1H, q), 5,57 (1H, d), 6,62, 6,66 (4H, d+d), 6,82 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,45 (2H, d). MS: 720 (M^+).

Příklad 83

Stupeň 1:

terc-Butyl-(1S)-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[(2S)-oxiranyl]-ethylkarbamát



K míchanému roztoku terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamátu ve směsi ethanol-ethylacetát (4:1) se přidá hydroxid palladia (na uhlí, 20% palladium). Směs se míchá pod atmosférickým tlakem vodíku 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se jednou ethanolem, methanolem a ethylacetátem. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se 0,5 g (kvantitativní výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,30 (9H, s), 2,59-2,75 (4H, m), 2,85 (1H, m), 3,35-3,46 (1H, m), 6,63 (2H, d), 6,78 (1H, d), 6,98 (2H,

d), 9,03, 9,12 (1H, s)*.

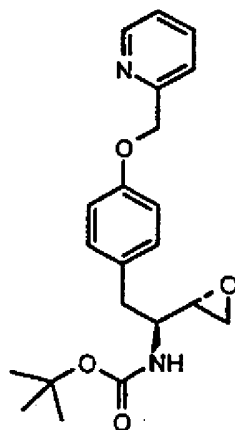
*možná indikace pro rotamery.

Stupeň 2:

Obecný postup pro alkylaci produktu z postupu 11

K míchané směsi terc-butyl-(1S)-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[(2S)-oxiranyl]ethylkarbamátu (0,25 g, 0,90 mmol) a uhličitanu cesného (0,73 g, 2,2 mmol) v 5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá žádaný alkylhalogenid [1] (0,90 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin a poté se zředí 125 ml etheru. Ether se extrahuje vodou (5x75 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany [2] jako eluentu a získají se následující sloučeniny [výtěžek: (3)]:

1. terc.Butyl-(1S)-1-[(2S)-oxiranyl]-2-[4-(2-pyridinylmethoxy)-fenyl]ethylkarbamát



[1]: Hydrochlorid 2-pikolylochloridu; [2]: bez čištění; [3]: 91 %.

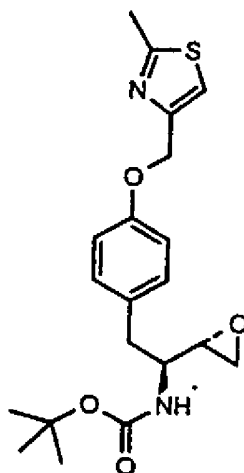
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,23 (9H, s), 2,56-2,63 (3H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 2,85 (1H, m), 3,40 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,79 (1H,

d), 6,87 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,29 (1H, m), 7,44 (1H, d),
7,77 (1H, t), 8,52 (1H, d).

Příklad 84

Stupeň 1

2. *terc*-Butyl-(1*S*)-2-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]-
fenyl}-1-[(2*S*)-oxiranyl]ethylkarbamát



[1]: 4-Chloromethyl-2-methylthiazolhydrochlorid*;

[2]: (6:4); [3]: 35%.

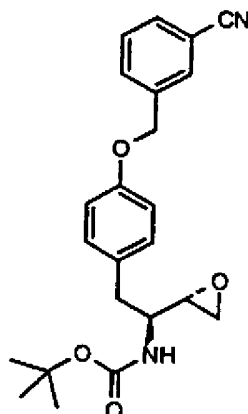
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,24 (9H, s), 2,57-2,63 (6H, m+s), 2,72,
2,76 (1H, dd), 2,84 (1H, m), 3,41 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,79
(1H, d), 6,87 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,46 (1H, s).

*k reakci přidán přebytek jodidu sodného.

Příklad 85

Stupeň 1:

3. *terc*-Butyl-(1*S*)-2-{4-[(3-kyanbenzyl)oxy]fenyl}-1-[(2*S*)-oxi-
ranyl]ethylkarbamát



[1]: 3-(Brommethyl)benzonitril; [2]: (1: 1); [3]: 75 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,23 (9H, s), 2,55-2,63 (3H, m), 2,72, 2,75 (1H, dd), 2,84 (1H, m), 3,41 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,79 (1H, d), 6,88 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,56 (1H, t), 7,74 (2H, t), 7,84 (1H, s).

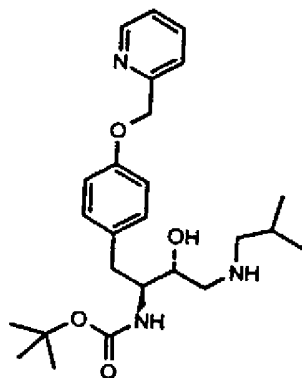
Příklad 83, stupeň 3:

Obecný postup pro otevření kruhu

K roztoku produktu z předchozího stupně (0,14 g, 1,2 mmol) v izopropanolu se přidá izobutylamin (0,4 g, 5,8 mmol). Směs se míchá při teplotě 85 °C po dobu 2 hodiny a poté se ochladí na 5 °C a poté se po kapkách přidá do 50 ml vody. Vzniklá suspenze se míchá 30 minut při teplotě 5 °C a poté se filtruje. Pevná látka se promyje vodou (3x25 ml) a suší se za sníženého tlaku a získají se následující sloučeniny

[výtěžek: (1)]:

1. terc. Butyl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-izobutylamino-1-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]propylkarbamát

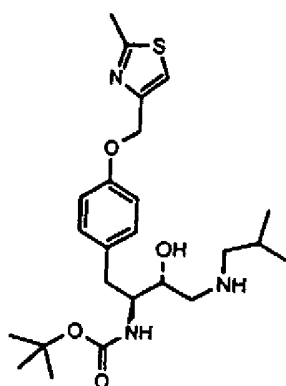


[1]: 82 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (6H, dd), 1,21 (9H, s), 1,59 (1H, m), 2,25 (2H, d), 2,39-2,42 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,85 (1H, dd), 3,34-3,43 (3H, m), 4,71 (1H, s, b), 5,08 (2H, s), 6,65 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,29 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,77 (1H, t), 8,52 (1H, d).

Příklad 84, stupeň 2:

terc-Butyl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-(izobutylamino)-1-(4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl)propylkarbamát



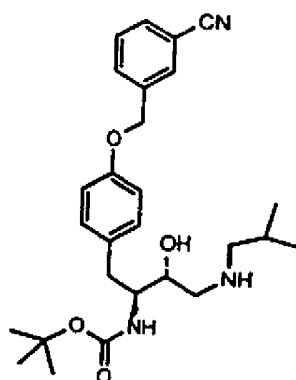
[1]: 66 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,81 (6H, d), 1,22 (9H, s), 1,60 (1H, m), 2,27 (2H, m), 2,40-2,55 (2H, m, b), 2,60 (3H, s), 2,86 (1H, d),

b), 3,35-3,42 (3H, m), 4,73 (1H, s, b), 4,99 (2H, s), 6,65 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,45 (1H, s).

Příklad 85, stupeň 2:

terc-Butyl-(1S,2R)-1-[4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl]-2-hydroxy-3-(izobutylamino)propylkarbamát



[1]: 88 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,80 (6H, d), 1,21 (9H, s), 1,59 (1H, m), 2,25 (2H, d), 2,43 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,86 (1H, dd), 3,34 (1H, m), 3,41 (1H, m), 4,70 (1H, s, b), 5,07 (2H, s), 6,64 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,55 (1H, t), 7,74 (2H, t), 7,84 (1H, s).

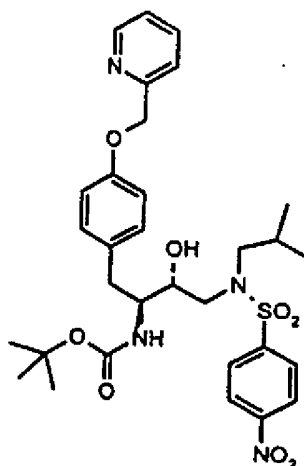
Příklad 83, stupeň 4:

Obecný postup pro sulfonylaci

K mechanému roztoku produktu z předchozího stupně (0,42 g, 0,96 mmol) v 20 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 4-nitrobenzensulfonylchlorid (0,25 g, 1,1 mmol) a N-ethyldiizopropylamin (0,15 g, 1,7 mmol). Směs se nechá reagovat pro daný počet hodin [1] a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku.

Zbytek se znovu rozpustí v dichlormethanu a extrahuje se vodou (3x50 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odstraní se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany [2] jako eluentu a získají se následující sloučeniny [výtěžek: (3)]:

1. *tert*-Butyl-(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)-sulfonylamino]-1-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]propylkarbamát

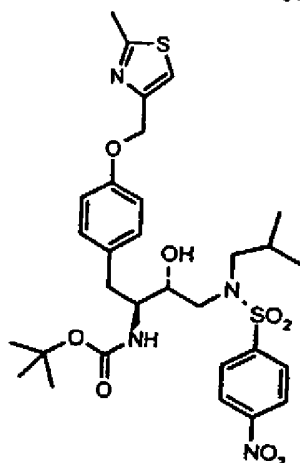


[1]: 6 hodin; [2]: (7: 3); [3]: 87 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,77, 0,80 (6H, dd), 1,20 (9H, s), 1,92 (1H, m), 2,36 (2H, d), 2,80-2,91 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 4,89 (1H, d), 5,07 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,29 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,76 (1H, m), 8,00 (2H, d), 8,32 (2H, d), 8,52 (1H, d).

Příklad 84, stupeň 3:

tert-Butyl-(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)-sulfonylamino]-1-[4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]-benzyl]propylkarbamát

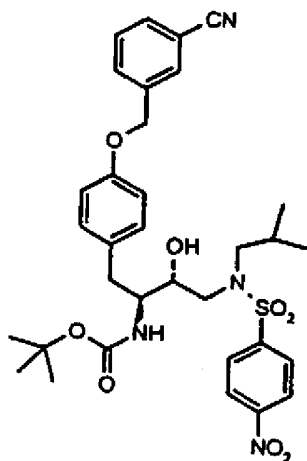


[1]: 12 hodin; [2]: (1: 1); [3]: 83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,79 (6H, dd), 1,21 (9H, s), 1,93 (1H, m), 2,34–2,40 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,80–2,91 (2H, m), 2,99–3,13 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,44 (1H, m), 4,89 (1H, d), 4,99 (2H, s), 6,63 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,45 (1H, s), 8,01 (2H, d), 8,33 (2H, d).

Příklad 85, stupeň 3

terc-Butyl-(1S,2R)-1-(4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl)-2-hydroxy-3-(izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino)propylkarbamát



[1]: 12 hodin; [2]: (1: 1); [3]: 95 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,78 (6H, d+d), 1,19 (9H, s), 1,92 (1H, m),

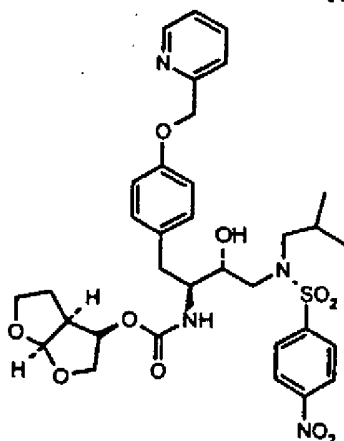
2,36 (2H, m), 2,80-2,91 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,42 (1H, m), 4,89 (1H, d), 5,07 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,55 (1H, t), 7,74 (2H, t), 7,83 (1H, s), 8,00 (2H, d), 8,31 (2H, d).

Příklad 83, stupeň 5

Obecný postup pro adici jednotek bisTHF

K roztoku produktu z předchozího stupně (0,36 g, 0,57 mmol) v 20 ml bezvodého dichlormethanu se přidá po kapkách kyselina trifluoroctová (5 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku; zbytek se znovu rozpustí v dichlormethanu a přidá se 30 ml 10% vodného uhličitanu sodného. Vodná fáze se oddělí a extrahuje se dichlormethanem (2x25 ml). Spojené organické fáze se suší uhličitanem sodným, filtrují se a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí v 10 ml acetonitrilu. Přidá se N-ethyldiizopropylamin (0,15 g, 1,1 mmol) a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-4-nitrofenylkarbonát (0,20 g, 0,68 mmol) a roztok se míchá 12 hodin. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí v ethylacetátu (50 ml) a organická fáze se extrahuje vodou (30 ml), poté 5% vodným roztokem uhličitanu sodného (5x50 ml). Organická fáze se suší uhličitanem sodným, filtruje se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany [1] jako eluentu a získají se následující sloučeniny [výtěžek: (2)]:

1. (3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}-1-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]propylkarbamát.

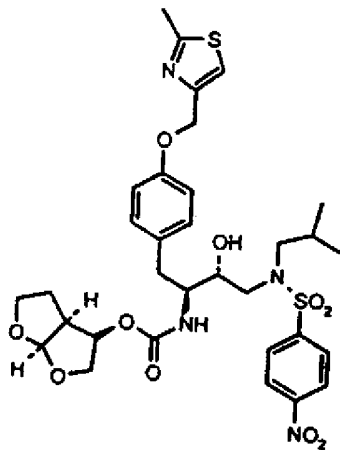


[1]: (9: 1->100%); [2]: Výtěžek: 77 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,32 (1H, t), 2,72 (1H, m), 2,84-2,89 (2H, dd, b), 2,95-3,00 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,33 (1H, d), 3,45 (2H, m, b), 3,50-3,57 (2H, m), 3,65 (1H, t), 3,80 (1H, q), 4,80 (1H, q), 4,98 (1H, d), 5,06 (2H, s), 5,46 (1H, d), 6,83 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,29 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,78 (1H, m), 8,01 (2H, d), 8,34 (2H, d), 8,52 (1H, d).

Příklad 84, stupeň 4:

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylkarbamát

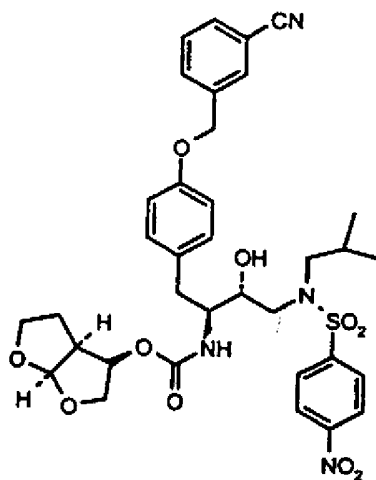


[1]: (8:2); [2]: 59 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,29-1,36 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,71-2,76 (1H, m), 2,85-2,89 (2H, dd), 2,95-3,01 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,33 (1H, d), 3,45 (2H, m, b), 3,50-3,58 (2H, m), 3,67 (1H, t), 3,80 (1H, q), 4,80 (1H, q), 4,98 (3H, s, b), 5,47 (1H, d), 6,83 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,47 (1H, s), 8,01 (2H, d), 8,34 (2H, d).

Příklad 85, stupeň 4:

(3S, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-1-{4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-2-hydroxy-3-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}propylkarbamát.



[1]: (2:8); [2]: 74 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,16-1,20 (1H, m), 1,27-1,37 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,32 (1H, t), 2,72 (1H, m), 2,86 (2H, dd), 2,94-3,00 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,33 (1H, d), 3,45 (2H, m, b), 3,50-3,58 (2H, m), 3,65 (1H, t), 3,80 (1H, q), 4,80 (1H, q), 4,98 (1H, d), 5,06 (2H, s), 5,46 (1H, d), 6,83 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,56 (1H,

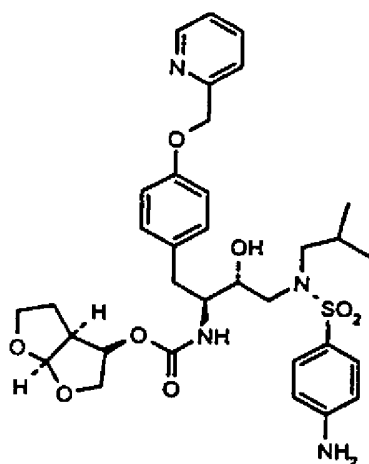
t), 7,74 (2H, t), 7,84 (1H, s), 8,00 (2H, d), 8,33 (2H, d).

Příklad 83, stupeň 6

Obecný postup pro redukci nitroskupiny

K míchanému roztoku produktu získaném z předchozího stupně (0,23 g, 0,34 mmol) v 4 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 70 mg platiny (na aktivním uhlí, 3 % Pt). Směs se míchá při atmosférickém tlaku vodíku po stanovený počet hodin [1]. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi ethylacetát-hexany [2] jako eluentu a získají se následující sloučeniny (výtěžek: [3]):

(3S, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3[[(4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]propylkarbamát 299



[1]: 12 hodin; [2]: (9: 1); [3]: 90 %*.

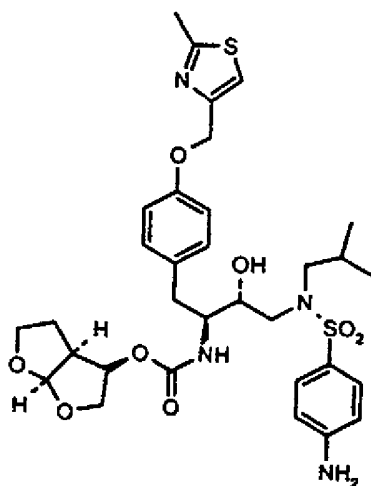
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20-1,16 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,89 (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,54-2,66 (2H, m), 2,71 (1H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,22, 3,25 (1H, dd), 3,40-3,59 (4H, m, b), 3,65 (1H, t), 3,82 (1H, m), 4,80 (1H,

q), 4,92, 4,95 (1H, dd), 5,06, 5,08 (2H, s), 5,46 (1H, d), 5,94 (1H, s), 6,54 (1H, d), 6,82 (3H, m), 7,08 (2H, d), 7,20 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,78 (1H, t), 8,52 (2H, d), 8,64 (s)*, 8.94 (s)*. MS: 657 (M^+), 673 (M^+) *.

*Poznámka: Získá se jako směs 3:1 vzhledem k hydroxylaminovému derivátu (stanoveno ^1H NMR).

Příklad 84, stupeň 5:

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[[(4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylkarbamát 300

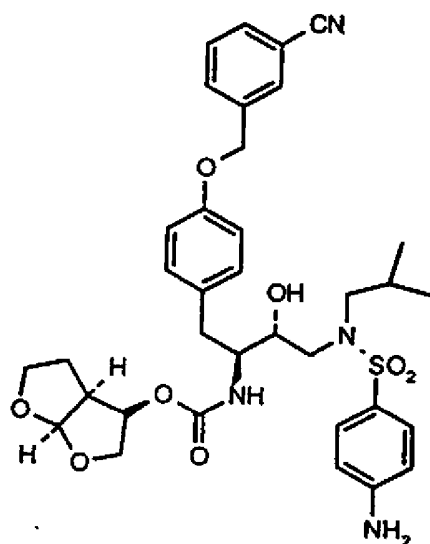


[1]: 77 hodin; [2]: (9:1); [3]: 53 %.

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,89 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,54-2,69 (5H, dd+s), 2,72 (1H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,22 (1H, d), 3,47 (1H, m), 3,53-3,60 (3H, m), 3,68 (1H, t), 3,82 (1H, dd) 4,80 (1H, q), 4,93 (1H, m), 4,98 (2H, s, b), 5,47 (1H, d), 5,94 (2H, s, b), 6,55 (2H, d), 6,83 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,47 (1H, s). MS: 676 (M^+).

Příklad 85, stupeň 5:

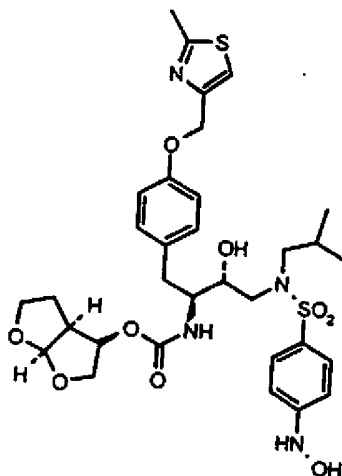
(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[[4-aminofenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]-1-{4-[(3-kyanbenzyl)-oxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 301



analytická data viz příklad 301 (cesta 1) shora

Příklad 86

(3S,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-[[4-(hydroxyamino)benzyl](izobutyl)amino]-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylkarbamát 302



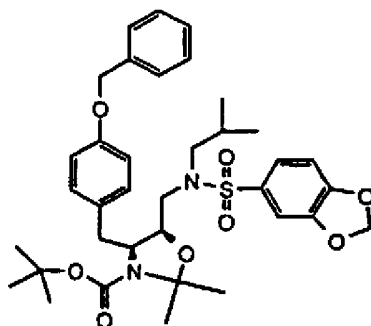
[1]: 3 hodiny; [2]: bez čištění; [3]: kvantitativní. -

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,74 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,15-1,20 (1H, m), 1,34 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,60-2,75 (7H, m+s), 2,87-2,96 (1H, m), 3,29 (1H, d, b), 3,42-3,56 (4H, m), 3,68 (1H, t), 3,82 (1H, dd), 4,80 (1H, q), 4,98, 4,95 (3H, s+d), 5,47 (1H, d), 6,82, 6,84 (4H, d+d), 7,07 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,48, 7,51 (3H, sd), 8,64 (1H, s), 8,94 (1H, s). MS: 676 (M^+).

Příklad 87

Stupeň 1:

terc-Butyl-(4S,5R)-5-([(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]methyl)-4-[4-benzyloxy)benzyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



Reakce se provede jak je popsáno pro analogické transformace popsané shora, vychází se z dříve popsaného terc-butyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamátu. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (3:1) jako eluentu a získá se 2,69 g (88 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 0,86 (3H, d), 0,98 (3H, d), 1,40, 1,45 (3H, s)*, 1,50, 1,55 (3H, s)*, 1,64 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,68 (3H,

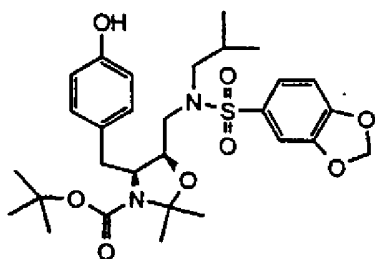
10.12.01

s), 1,99 (1H, m), 2,65-3,09 (5H, m), 3,24-3,32 (1H, m), 4,17-4,28 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,05 (2H, s), 6,82 (1H, d), 6,96 (2H, d), 7,05-7,18 (4H, m), 7,29-7,50 (5H, m). MS: 667 (M^+). $C_{36}H_{46}N_2O_8S$.

*: Možná indikace pro rotamery.

Stupeň 2:

terc-Butyl-(4S,5R)-5-[[1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]methyl]-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



Reakce se provede jak je popsáno shora, vycházejí z terc-butyl-(4S,5R)-5-[[1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]methyl]-4-[4-(benzyloxy)benzyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu a získá se 2,31 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu.

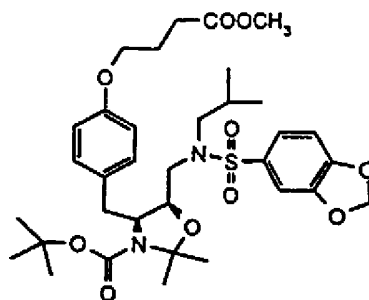
1H -NMR: ($CDCl_3$): δ 0,86 (3H, d), 0,98 (3H, d), 1,40, 1,45 (3H, s)*, 1,50, 1,55 (3H, s)*, 1,66 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,99 (1H, m), 2,63-3,09 (5H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 3,80 (1H, m), 4,14-4,27 (2H, m), 6,11 (2H, s), 6,77-6,87 (3H, m), 7,02-7,19 (4H, m). MS: 576 (M^+). $C_{29}H_{40}N_2O_8S$.

*: Možná indikace pro rotamery.

Stupeň 3:

terc-Butyl-(4S,5R)-5-[[1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]methyl]-4-{4-(4-methoxy-4-oxobutoxy)benzyl}-

2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



Reakce se provede jak je popsáno shora pro analogické transformace, vycházejí z 1,83 g (3,17 mmol) terc-butyl-(4S, 5R)-5-{[1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl] (izobutyl) amino]methyl}-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu, s tím, že se jako alkylační činidlo použije 4-jodbutyrát.

[2]: teplota místnosti; [3]: 5 hodin.

Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (2:1/1:1) jako eluentu a získá se 2,1 g (98 %) sloučeniny uvedené v názvu.

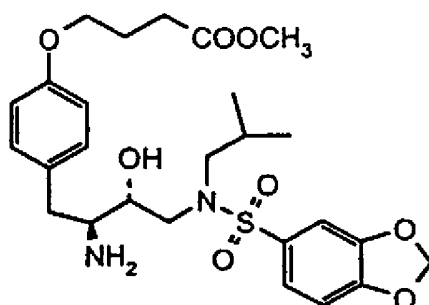
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 0,86 (3H, d), 0,98 (3H, d), 1,36, 1,38 (3H, s)*, 1,44, 1,49 (3H, s)*, 1,56 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,99 (1H, m) 2,14-2,19 (1H, m), 2,47-3,08 (7H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03-4,27 (4H, m), 6,10 (2H, s), 6,80-6,87 (3H, m), 7,06-7,19 (4H, m). MS: 677 (M^+).

$\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$.

*: Možná indikace pro rotamery.

Stupeň 4:

Methyl-4-(4-((2S,3R)-2-amino-4-((1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino)-3-hydroxybutyl) fenoxy)butanoát



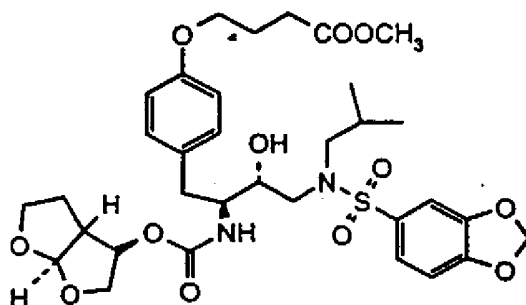
Reakce se provede jak je popsáno shora pro podobné transformace, vycházejí z terc-butyl-(4S,5R)-5-{{[1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl] (izobutyl) amino]methyl}-4-{4-(4-methoxy-4-oxobutoxy)benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu a získá se 1,6 g (96 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Produkt se použije v příštím stupni bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$: (Methanol- d_4): δ 0,86 (3H, d), 0,98 (3H, d), 1,99 (1H, m), 2,02-2,92 (3H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,67-3,17 (6H, m), 3,28-3,47 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 3,92-4,18 (2H, m), 6,14 (2H, s), 6,81-7,03 (4H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 7,39 (1H, d). MS: 537 (M^+). $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

Stupeň 5:

Methyl-4-(4-{{(2S,3R)-2-({[3R,3aS,6aR]-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yloxy]karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]-3-hydroxybutyl}fenoxy)butanoát 303



Reakce se provede jak je popsáno shora pro analogické

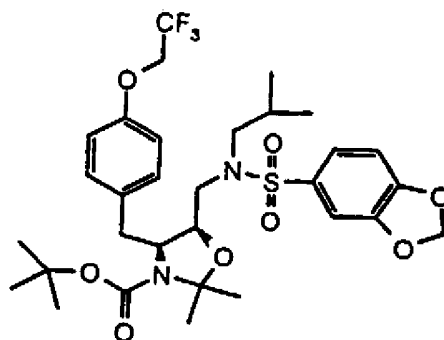
transformace, vycházejí z methyl-4-(4-((2S,3R)-2-amino-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)butanoátu. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (2:1/1:1/1:2) jako eluentu a získá se 0,91 g (44 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 0,94 (3H, d), 1,00 (3H, d), 1,25-1,35 (1H, m), 1,56-1,69 (2H, m), 1,89 (1H, m), 2,08-2,18 (3H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,75-2,82 (2H, m), 2,84-3,13 (4H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,61 (1H, s), 3,72 (3H, s), 3,78-3,97 (2H, m), 4,01-4,17 (3H, m), 4,90 (1H, d), 5,06 (1H, q), 5,70 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,83 (2H, d), 6,93 (1H, d), 7,13-7,19 (3H, m), 7,37 (1H, d). MS: 693 (M^+). $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$.

Příklad 88

Stupeň 1:

terc-butyl-(4S,5R)-5-([1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]methyl)-2,2-dimethyl-4-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



K roztoku terc-butyl-(4S,5R)-5-([1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu (0,25 g, 0,433 mmol) v 6 ml směsi dichlormethan-THF (2:1) se přidá tetrabutylamoniumhydrogensulfát (8,9 mg, 0,026 mmol), 40% vodný hydroxid sodný (0,136 ml) a 2,2,2-trifluorethyltrifluormethansulfonát (100 mg, 0,433 mmol). Směs se zahřívá při zpětném toku 2,5 hodiny. Potom se

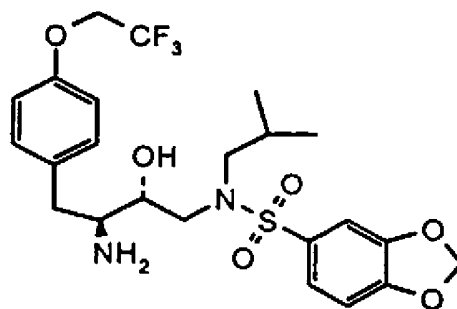
zředí 10 ml dichlormethanu a 10 ml vody a organická fáze se oddělí, suší se síranem sodným, filtruje se a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (2:1) jako eluentu a získá se 90 mg (32 %) sloučeniny uvedené v názvu.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 0,87 (3H, d), 0,96 (3H, d), 1,45, 1,48 (3H, s)*, 1,51, 1,57 (3H, s)*, 1,60 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,99 (1H, m), 2,68-3,19 (5H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 4,26-4,40 (4H, m), 6,09 (2H, s), 6,81-7,01 (4H, m), 7,17-7,29 (3H, m). MS: 659 (M^+). $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

*: Možná indikace pro rotamery.

Stupeň 2:

N-{(2R,3S)-3-Amino-2-hydroxy-4-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-fenyl]butyl}-N-izobutyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid



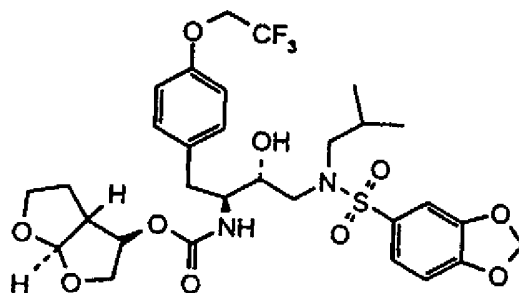
Reakce se provede jak je popsáno shora pro podobné transformace z terc-butyl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl]-2,2-dimethyl-4-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu a získá se 70 mg (99 %) sloučeniny uvedené v názvu. Použije se v příštím stupni bez čištění.

$^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,84 (3H, d), 1,99 (1H, m), 2,60-3,58 (11H, m), 4,72-4,84 (2H, m), 6,16 (2H, s), 6,93-7,18 (4H, m), 7,21-7,34 (3H, m). MS: 519 (M^+).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$.

Stupeň 3:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl]propylkarbamát 304



Reakce se provádí jak je popsáno shora pro podobné transformace z N-[(2R,3S)-3-amino-2-hydroxy-4-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenyl]butyl]-N-izobutyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (1:1) jako eluentu a získá se 43 mg (47 %) sloučeniny uvedené v názvu.

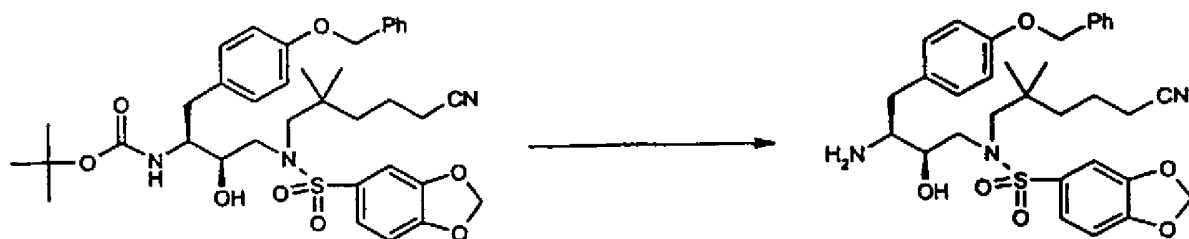
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ 0,86 (3H, d), 0,95 (3H, d), 1,31-1,39 (1H, m), 1,59-1,88 (4H, m), 2,79-2,86 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,64-4,06 (6H, m), 4,32-4,40 (2H, m), 4,75 (1H, d), 5,05 (1H, q), 5,70 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,89-6,99 (3H, m), 7,15-7,29 (3H, m), 7,36 (1H, d).

MS: 675 (M^+). $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$.

Příklad 89

Stupeň 1:

N-[(2R,3S)-3-Amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl]-N-(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid

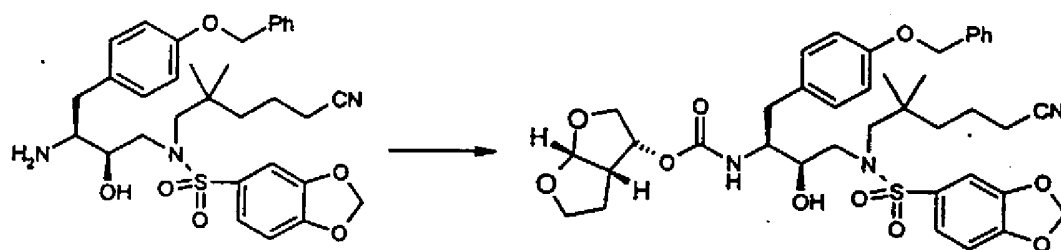


Na terc-butyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát se působí směsí kyselina trifluoroctová/dichlormethan jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,95 (6H, s), 1,15 (1H, br d), 1,2-1,6 (5H, m), 2,2 (1H, t), 2,42 (2H, br s), 2,6 (2H, br d), 2,9 (1H, d), 3,05 (1H, dd), 3,3 (1H, br s), 3,45 (2H, br d), 4,62 (1H, s), 5,0 (2H, s), 6,15 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,0 (1H, d), 7,06 (2H, d), 7,22-7,42 (7H, m); MS: 594 (MH^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 305

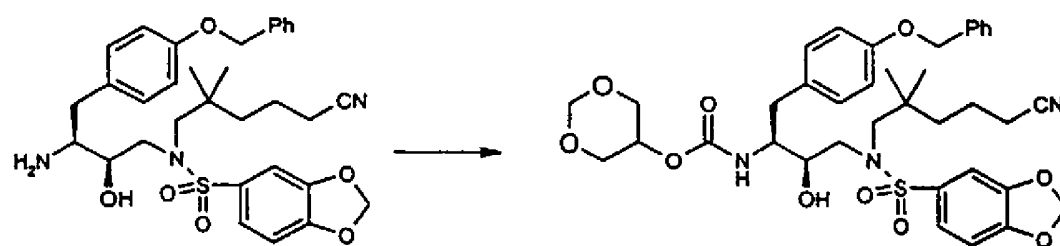


Na N-[(2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl]-N-(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid se působí [(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl] [4-nitro-

fenyl]karbonátem, diizopropylethylaminem a acetonitrilem jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,87 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,10-1,13 (1H, m), 1,32-1,38 (3H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 2,33 (1H, t), 2,4 (2H, t), 2,65-2,75 (2H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 3,3-3,4 (3H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,65 (1H, t), 3,7 (1H, dd), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, dd), 5,0 (2H, s), 5,03 (1H, d), 5,45 (1H, d), 6,15 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,04 (2H, d), 7,16 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,26-7,40 (6H, m); MS: 750 (MH^+).

Příklad 90

1,3-Dioxan-5-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 306

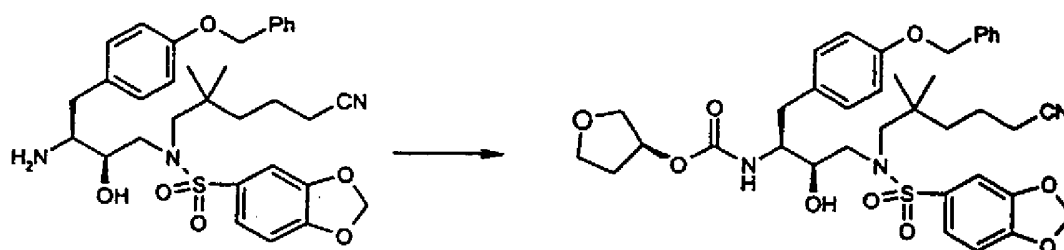


Na N-((2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl)-N-(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid se působí směsí 1,3-dioxan-5-yl-4-nitrofenylkarbamát/diizopropylamin/acetonitril jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,88 (3H, s), 0,89 (3H, s), 1,3-1,4 (2H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 2,4-2,5 (3H, m), 2,70-2,82 (2H, m), 2,95 (1H, dd), 3,3-3,4 (3H, m), 3,5 (1H, d), 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (1H, d), 3,89 (1H, d), 4,25 (1H, s), 4,65 (1H, d), 4,8 (1H, d), 4,97 (1H, d), 5,0 (2H, s), 6,15 (2H, s), 6,84 (2H, d), 7,0 (1H, d), 7,15

(2H, d), 7,2 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,26-7,40 (6H, m); MS: 724 (MH⁺).

Příklad 91

(3S)-Tetrahydro-3-furanyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl-sulfonyl)(5-kyan-2,2-dimethylpentyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)-benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 307



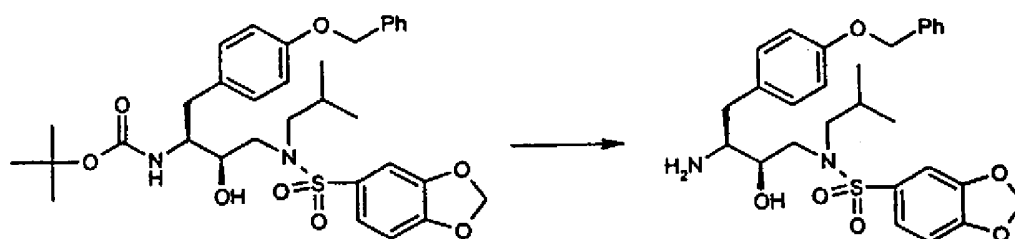
Na N-((2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl)-N-((5-kyan-2,2-dimethylpentyl)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid se působí směsí 1-(((3S)-tetrahydro-3-furanyloxy)karbonyl)oxy)-2,5-pyrrolidindion/diizopropylamin/acetonitril jak bylo popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,88 (3H, s), 0,90 (3H, s), 1,3 (2H, dd), 1,5-1,6 (2H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 2,0-2,2 (1H, m), 2,37 (1H, t), 2,4 (2H, t), 2,75-2,85 (3H, m), 2,9 (1H, dd), 3,30-3,45 (3H, m), 3,55 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), 3,7 (2H, dd), 4,9 (1H, s), 4,98 (1H, d), 5,0 (2H, s), 6,15 (2H, s), 6,8 (2H, d), 7,0 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,24 (1H, s), 7,25-7,42 (6H, m); MS: 708 (MH⁺).

Příklad 92

Stupeň 1:

N-((2R,3S)-3-Amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl)-N-

izobutyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid 308

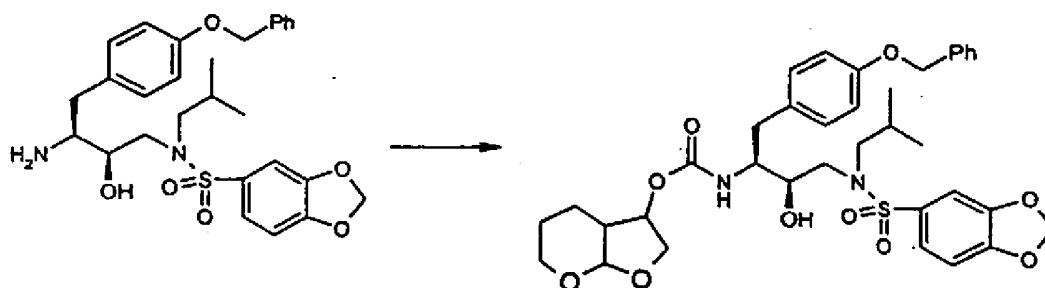


Na terc-butyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl)(izobutyl)-amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát se působí kyselinou trifluoroctovou jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,90 (3H, d), 0,94 (3H, d), 1,8-2,0 (2H, m), 2,3 (1H, dd), 2,70-2,85 (3H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,4-3,5 (2H, m), 4,7 (1H, d), 5,03 (2H, s), 6,18 (2H, s), 6,9 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,1 (2H, d), 7,24 (1H, s), 7,25-7,43 (5H, m);

MS: 527 (MH^+).

Stupeň 2:

Hexahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát

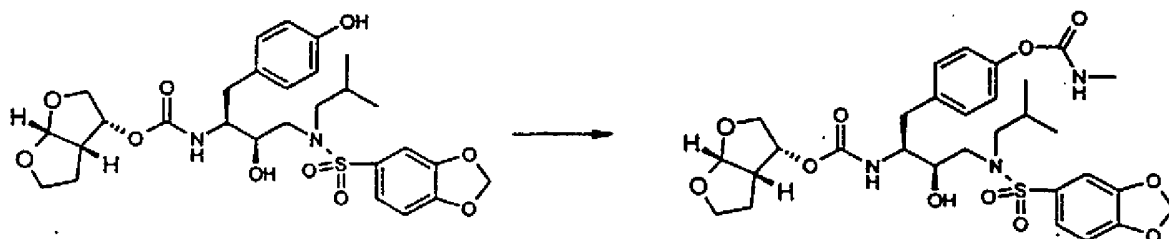


Na N-[(2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl]-N-izobutyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid se působí soustavou hexahydro-4H-furo[2,3-b]pyran-3-yl-4-nitrofenylkarbonát/diizopropylethylamin/acetonitril jak je popsáno shora a po chromatografii na silikagelu (dichlormethan/methanol, 49:1) se získají diastereomery uvedené v názvu jako pevné pěny.

Diastereomer A: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,2 (1H, br s), 1,6 (2H, br s), 1,9 (1H, br s), 2,1 (1H, br s), 2,4 (1H, br s), 2,75 (1H, dd), 2,8-3,0 (3H, m), 3,2-3,3 (3H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 3,7 (1H, d), 4,0 (1H, t), 4,8-4,9 (2H, m), 5,0 (3H, br s), 6,15 (2H, s), 6,8 (2H, d), 7,0-7,2 (4H, m), 7,21-7,42 (7H, m); MS: 719 (M+23) Diastereomer B: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,0 (1H, br s), 1,3 (1H, br s), 1,5 (1H, br s), 1,95 (2H, br s), 2,4 (1H, t), 2,7 (2H, td), 2,9 (1H, d), 2,97 (1H, dd), 3,2-3,3 (3H, m), 3,5 (1H, br s), 3,55 (1H, br s), 3,64 (2H, br s), 4,0 (1H, dd), 4,9 (1H, s), 4,95-5,05 (4H, m), 6,15 (2H, s), 6,8 (2H, d), 7,0-7,2 (4H, m), 7,22 (1H, s), 7,25-7,40 (6H, m); MS: 719 (M+23).

Příklad 93

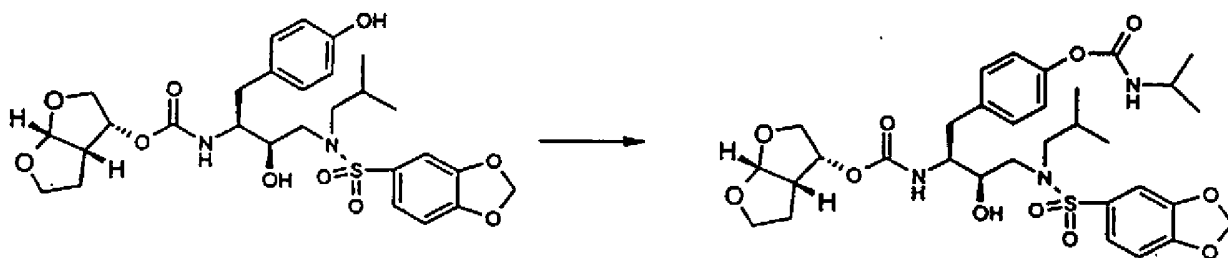
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-[[[(methylamino)karbonyl]oxy]benzyl]propylkarbamát 309



Směs (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (80 mg), methylizokyanátu (0,5 ml), dichlormethanu a diizopropylaminu (0,05 ml) se míchá při teplotě okolí 1 hodinu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí chromatografií (silikagel, hexany/ethylacetát, 3:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna (57 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,17 (1H, dd), 1,30-1,45 (1H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,42 (1H, t), 2,6 (3H, d), 2,62-2,80 (3H, m), 2,99 (2H, dd), 3,15-3,20 (1H, m), 3,50-3,63 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, dd), 5,04 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,05 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,2 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,5 (1H, kvartet), 8,08 (1H, d); MS: 650 (MH^+).

Příklad 94

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-(((izopropylamino)karbonyl)oxy)benzyl)propylkarbamát 310



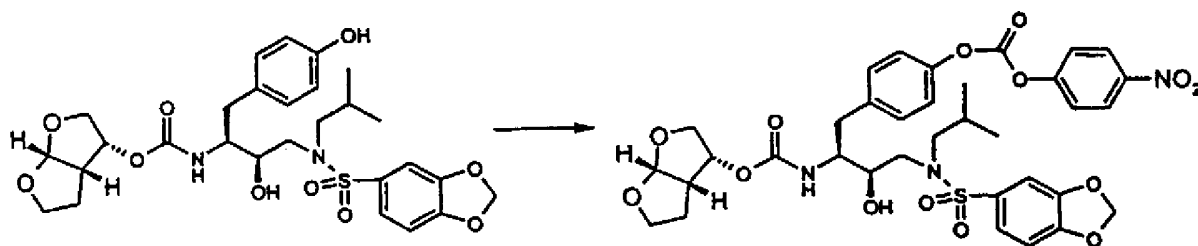
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamát se zpracuje soustavou izopropylizokyanát/triethylamin/dichlormethan jak je popsáno v příkladu 93 a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,76 (3H, d), 0,82 (3H, d), 0,98 (3H,

d), 1,1 (3H, d), 1,35-1,42 (1H, m), 1,90-1,95 (1H, m), 2,4 (1H, t), 2,65-2,80 (3H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 3,50-3,63 (6H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, dt), 5,05 (1H, br d), 5,45 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,92 (2H, d), 7,0 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,22 (1H, s), 7,3 (2H, d), 7,58 (1H, d); MS: 678 (MH^+); $C_{32}H_{43}N_3O_{11}S$.

Příklad 95

Stupeň 1:

4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-((1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)-amino)-3-hydroxybutyl)fenyl-4-nitrofenylkarbonát



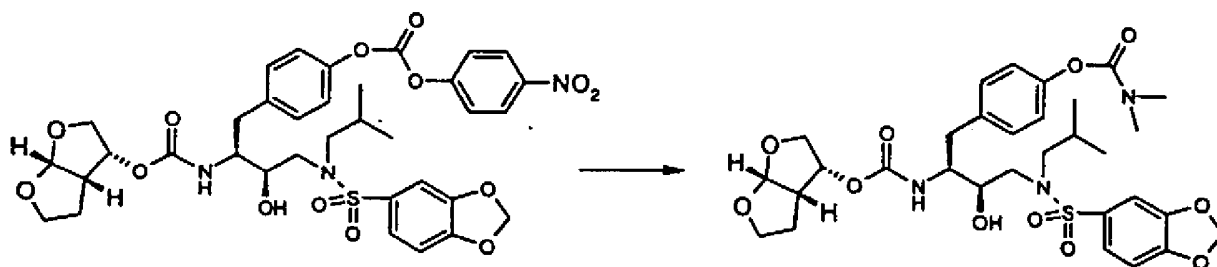
K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-((1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino)-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (0,5 g, 0,84 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se při 0 °C přidá pyridin (0,16 ml, 0,158 g, 2,0 mmol) a 4-nitrofenylchlorformiát (0,22 g, 1,09 mmol) a směs se míchá při teplotě okolí 1 hodinu. Přidá se dichlormethan a směs se promyje soustavou 15% kyselina citronová/voda (2x), soustavou nasycený hydrogenuhličitan sodný/voda, suší se (síran sodný), odpaří se a čistí se chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol, 49:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna (0,5 g, 79% výtěžek). 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d),

10.12.01

1,16 (1H, dd), 1,3-1,4 (1H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,42 (1H, t), 2,65-2,80 (3H, m), 3,0 (2H, dd), 3,3-3,4 (1H, m), 3,5-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, dt), 5,1 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 7,05 (1H, d), 7,2-7,4 (7H, m), 7,7 (2H, d), 8,35 (2H, d).

Stupeň 2

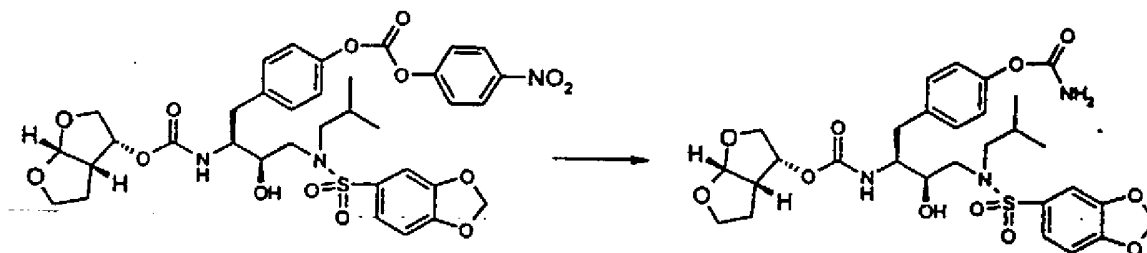
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-(4-[(dimethylamino)karbonyl]oxy)benzyl)-2-hydroxypropylkarbamát 311



K roztoku 4-[(2S,3R)-2-({[(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl}fenyl-4-nitrofenyl)-karbonátu (60 mg) v tetrahydrofuranu (0,5 ml) se přidá směs 2M dimethylamin/tetrahydrofuran (0,5 ml) a směs se míchá při teplotě okolí 30 minut. Přidá se ethylacetát a směs se promyje nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou (4x), suší se (síran sodný), odpaří se a čistí se chromatografií (silikagel, hexany/ethylacetát, 3:7) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,1-1,2 (1H, m), 1,2 (1H, br kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,2 (1H, t), 2,6-2,8 (3H, m), 2,81 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,0 (1H, br s), 3,2-3,3 (2H, m), 3,4-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, br s), 5,5 (1H, d), 6,1 (2H, s), 6,9 (2H, d), 7,0 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,19 (1H, s), 7,22 (2H, br d); MS: 664 (MH^+); $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$.

Příklad 96A

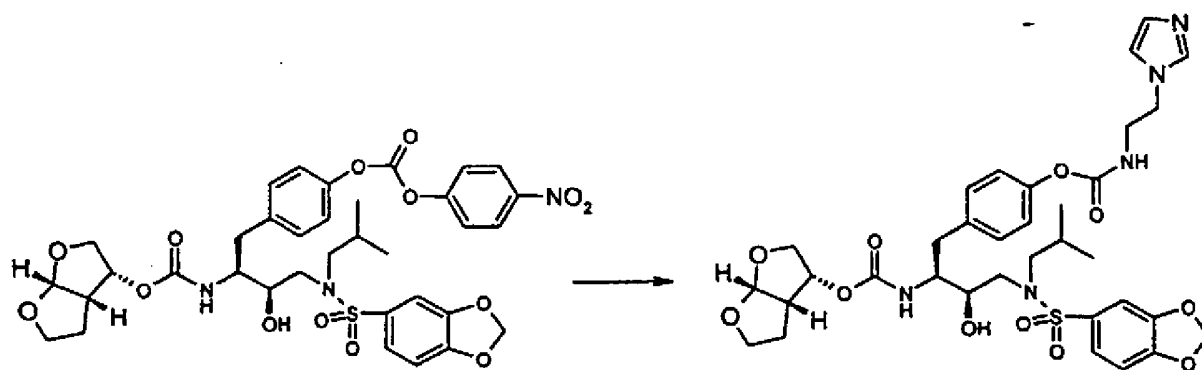
(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-{4-[(aminokarbonyl)oxy]benzyl}-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 312



4-[(2S,3R)-2-({[(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl}amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl]fenyl-4-nitrofenylkarbonát se zpracuje koncentrovaným hydroxidem amonným jak je popsáno v příkladu 311 a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (3H, d), 0,86 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,4 (1H, br kvintuplet), 1,85-1,95 (1H, m), 2,2 (1H, t), 2,65-2,80 (3H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,5-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,4 (1H, d), 6,18 (2H, d), 6,8 (2H, br d), 6,9 (2H, d), 7,0 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,2 (1H, s), 7,25-7,30 (2H, m); MS: 636 (MH^+).

Příklad 96B

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[[[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]amino]karbonyl]oxy}benzyl}-propylkarbamát 313

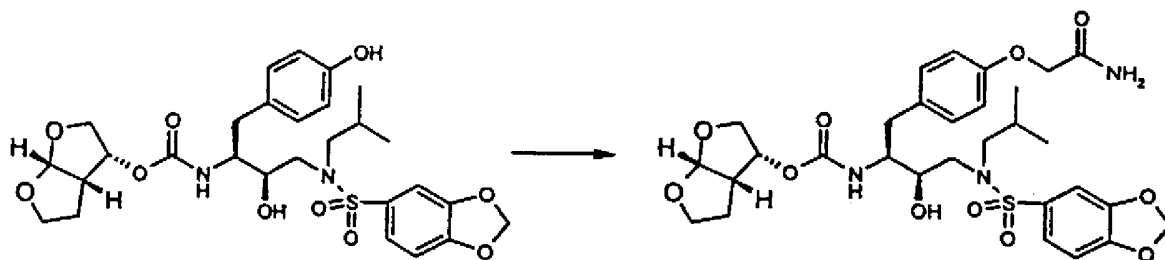


K roztoku 4-{{(2S,3R)-2-({[(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yloxy]karbonyl}amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl}fenyl-4-nitrofenyl-karbonátu (50 mg, 0,07 mmol) v 1,4-dioxanu (1 ml) se přidá 2-(1H-imidazol-1-yl)ethanamin (50 mg, 0,45 mmol, Synthetic Communications 1991, 21, 535-544) a směs se míchá při teplotě okolí 30 minut. Směs se zředí ethylacetátem a promyje se soustavou nasycený hydrogenuhličitanem sodný/voda (4 x), suší se (síran sodný), odpaří se a čistí se sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/2M ethanolický amoniak, 93:7) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (25 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,4 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,4 (1H, t), 2,55-2,80 (3H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,3-3,4 (3H, m), 3,5-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,03-4,07 (2H, m), 4,8 (1H, dt), 5,05 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,87 (1H, s), 6,9 (2H, d), 7,05 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,2 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,25-7,30 (2H, m), 7,6 (1H, s), 7,8 (1H, t); MS: 730 (MH^+).

Příklad 97

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(2-amino-2-oxoethoxy)benzyl]-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-

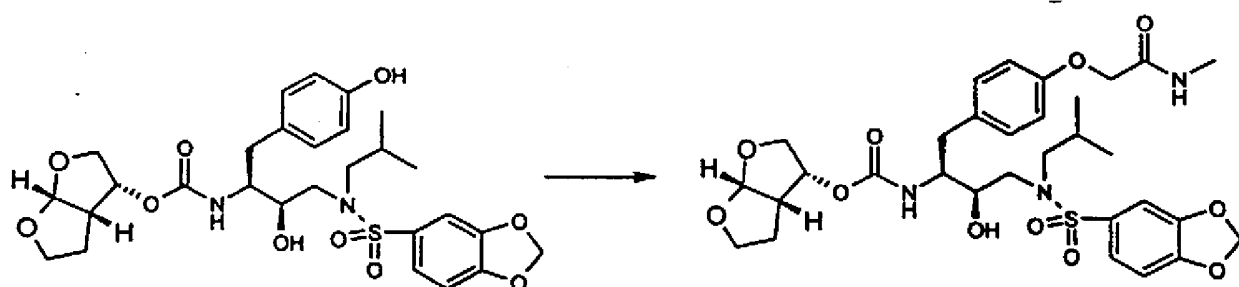
(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 314



K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (47 mg, 0,08 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (2 ml) se přidá uhličitan cesný (78 mg, 0,24 mmol) a 2-bromacetamid (22 mg, 0,16 mmol). Po 1 hodině při teplotě okolí se směs zředí ethylacetátem, promyje se vodou (3x), solankou, suší se (síran sodný) a odpaří se. Zbytek se čistí chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol, 97:3) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (45 mg). ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,4 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,6-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,95 (1H, dd), 3,25-3,30 (1H, m), 3,45 (1H, br s), 3,5-3,6 (3H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,3 (2H, s), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,8 (2H, d), 7,0-7,15 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,42 (1H, s); MS: 650 (MH^+).

Příklad 98

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[2-(methylamino)-2-oxoethoxy]benzyl]propylkarbamát 315

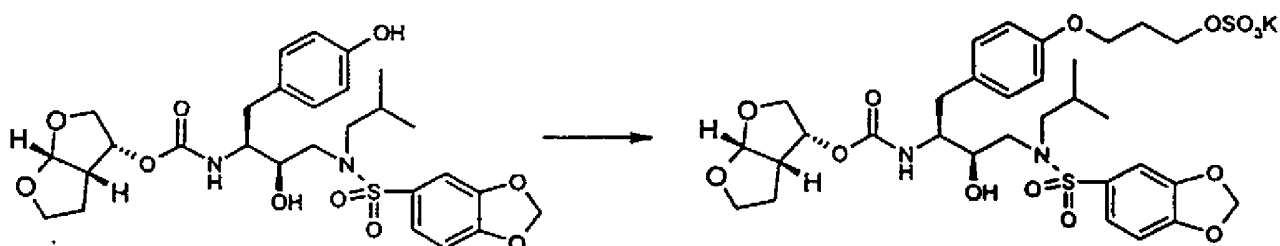


K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (60 mg, 0,1 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (1,5 ml) se přidá disperze 60% hydrid sodný/minerální olej (4 mg, 0,1 mmol). Směs se míchá 10 minut při teplotě okolí pod atmosférou dusíku a přidá se roztok N-methyl-2-bromacetamidu (17 mg, 0,11 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (0,5 ml). Po 2 hodinách se přidá další část disperze 60% hydrid sodný/minerální olej (4 mg, 0,1 mmol). Po 15 minutách se přidá kyselina octová (0,1 ml) a směs se zředí ethylacetátem, promyje se soustavou nasycený hydrogenuhličitán sodný/voda, suší se (síran sodný), odpaří se a čistí se sloupcovou chromatografií (silikagel, ethylacetát) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (10 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,15-1,22 (1H, m), 1,2 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,6 (3H, d), 2,65-2,80 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,95 (1H, dd), 3,2-3,3 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,6 (3H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,4 (2H, s), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,2 (2H, s), 6,8 (2H, d), 7,0-7,2 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,3 (1H, d), 8,0 (1H, br s); MS: 664 (MH^+).

Příklad 99

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[3-

(sulfoxy)propoxy}benzyl}propylkarbamát, draselná sůl 316



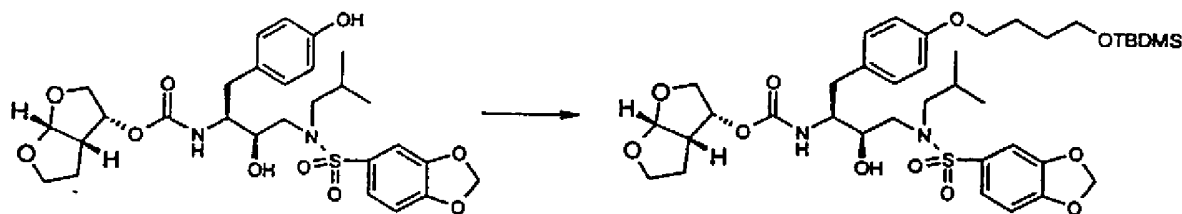
Směs (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (35 mg, 0,06 mmol), uhličitanu draselného (8,1 mg, 0,06 mmol, 1,3,2-dioxathian-2,2-dioxidu (8,9 mg, 0,065 mmol), J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7538-7539) a acetonitrilu se zahřívá na 82 °C pod atmosférou dusíku 36 hodin a poté se za horka filtruje. Filtrát se chladí při teplotě okolí 18 hodin a vzniklá pevná látka se filtruje a promyje se diethyletherem a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (25 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,25 (1H, dd), 1,4 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (3H, m), 2,2 (1H, t), 2,7-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 3,0 (1H, dd), 3,25-3,00 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,50-3,65 (3H, m), 3,7 (1H, t), 3,75-3,82 (3H, m), 3,9 (1H, t), 4,08 (1H, dd), 4,8 (1H, dt), 4,97 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,78 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,19 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,30 (1H, d); MS: 730 (MH^+).

Příklad 100

Stupeň 1

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(4-[(terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy)butoxy)benzyl]-2-hydroxypropyl-

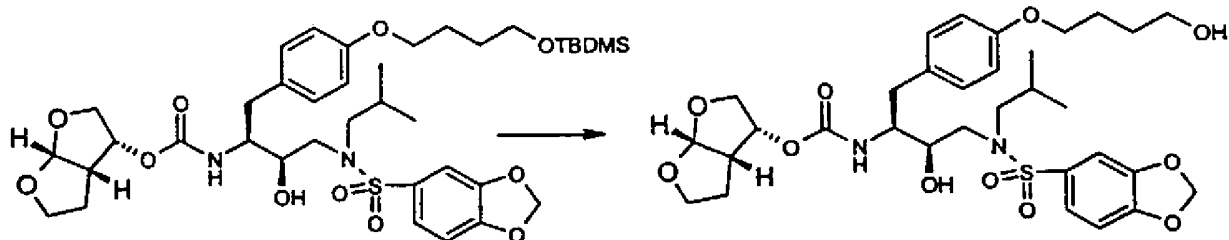
karbamát



K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (0,6 g, 1,01 mmol), trifenylfosfinu (0,4 g, 1,52 mmol) a 4-[[terc-butyl-(dimethyl)silyl]oxy]-1-butanolu (0,31 g, 1,52 mmol, J. Org. Chem. 1986, 51, 3388-3390) v bezvodém dichlormethanu (9 ml) se při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku pomalu přidá roztok diizopropylazodikarboxylátu (0,29 ml, 0,3 g, 1,52 mmol) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) a směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, hexany/ethylacetát, 1:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna (0,39 g). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,0 (6H, s), 0,78 (3H, d), 0,80 (3H, d), 0,82 (9H, s), 1,22 (1H, dd), 1,4 (1H, kvintuplet), 1,55 (2H, kvintuplet), 1,7 (2H, kvintuplet), 1,8-1,9 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,65-2,80 (3H, m), 2,9 (1H, d), 3,0 (1H, dd), 3,2-3,3 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,52-3,62 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 3,9 (2H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, br s), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,77 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,19 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,3 (1H, d); MS: 801 (M+23); $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{SSi}$.

Stupeň 2:

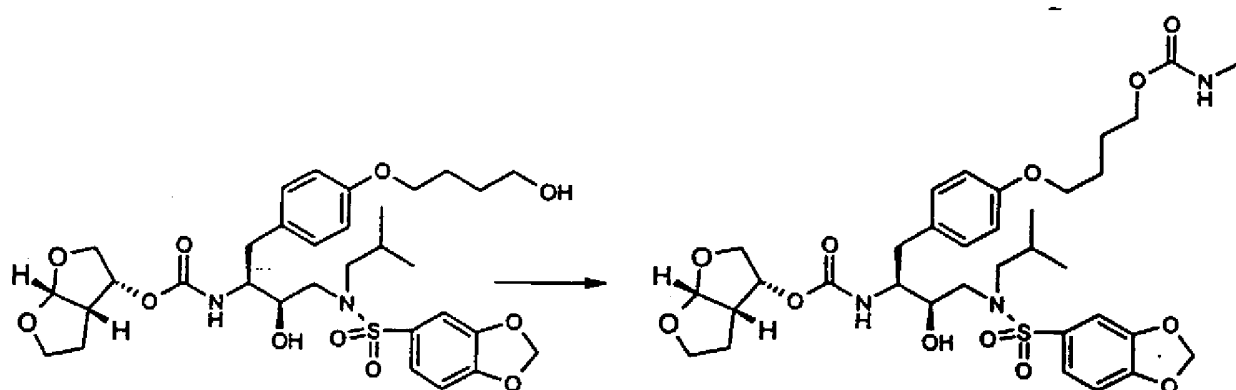
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(4-hydroxybutoxy)benzyl]propylkarbamát 317



K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(4-([terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy)butoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamátu (0,38 g, 0,48 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se při 0 °C přidá směs 1:1 1M tetra-n-butylamonium-fluorid/tetrahydrofuran a kyselina octová (1,2 ml) a směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a promyje se vodou (4x), suší se (siran sodný) a odpaří. Vzniklá pevná látka se trituruje s diethyletherem a filtruje se a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (0,24 g). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,38 (1H, q), 1,5 (2H, q), 1,65 (2H, q), 1,9-2,0 (1H, m), 2,18 (1H, t), 2,7-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,97 (1H, dd), 3,20-3,25 (1H, m), 3,38 (2H, t), 3,4-3,5 (1H, m), 3,52-3,62 (3H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 3,93 (2H, t), 4,2 (1H, br s), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,78 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,3 (1H, d); MS: 665 (MH⁺).

Příklad 101

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(4-((methylamino)karbonyl]oxy)butoxy)benzyl]propylkarbamát 318

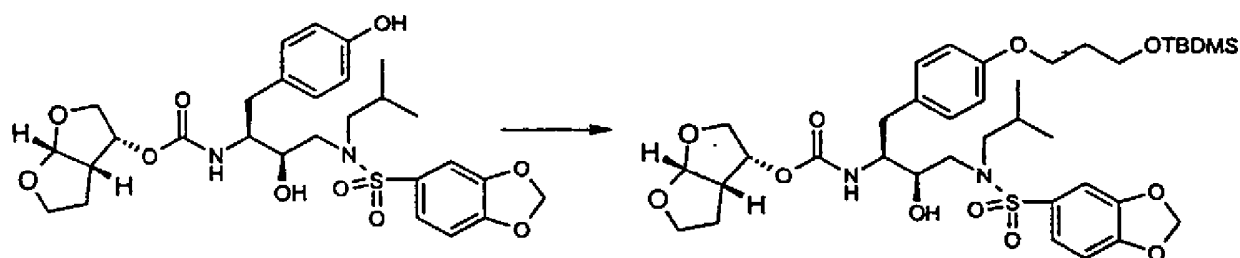


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(4-hydroxybutoxy)benzyl]propylkarbamát se zpracuje methylizokyanátem a dichlormethanem jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,4 (1H, q), 1,6-1,8 (4H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,38 (1H, t), 2,5 (3H, d), 2,7-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,98 (1H, dd), 3,3-3,4 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,6 (3H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 3,9 (2H, t), 3,95 (2H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, br s), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,78 (2H, d), 6,9 (1H, br s), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,3 (1H, s), 7,44 (M+23); $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{12}$.

Příklad 102

Stupeň 1:

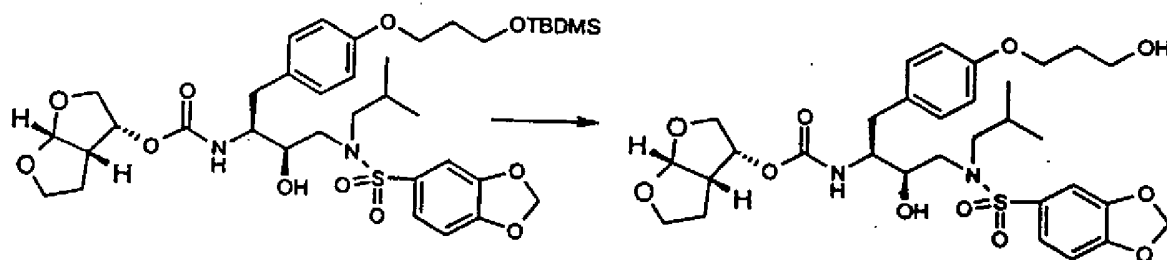
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(3-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamát se zpracuje s 3-([terc-butyl-(dimethyl)silyl]oxy)-1-propanolem (J. Org. Chem. 1986, 51, 3388-3390)/trifenylfosfinem/diizopropylazodikarboxylátem jak je popsáno ve stupni a (příklad 213) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,0 (6H, s), 0,78 (3H, d), 0,8 (9H, s), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,4 (1H, q), 1,8 (2H, q), 1,9-2,0 (1H, m), 2,38 (1H, dd), 2,6-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,98 (1H, dd), 3,2-3,3 (2H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,5-3,6 (3H, m), 3,7 (2H, t), 3,8 (1H, dd), 3,9 (2H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,75 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,18 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,28 (1H, d); MS: 765 (MH^+).

Stupeň 2

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(3-hydroxypropoxy)benzyl]propylkarbamát 319

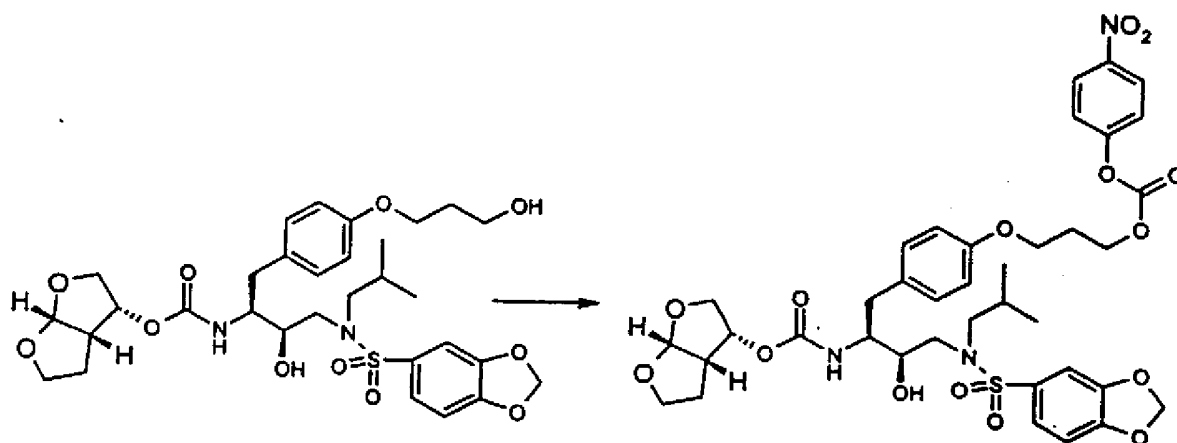


(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(3-[[teřc-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propoxy)benzyl]-2-hydroxypropyl-karbamát se zpracuje systémem 1M tetra-n-butylamoniumfluorid/tetrahydrofuran/kyselina octová jak je popsáno ve stupni b (přiklad 213) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,38 (1H, kvintuplet), 1,8 (2H, kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,38 (1H, t), 2,6-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,96 (1H, dd), 3,3 (1H, br s), 3,4-3,6 (6H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 3,9 (2H, t), 4,5 (1H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,78 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,3 (1H, d); MS: 651 (MH^+).

Přiklad 103

Stupeň 1

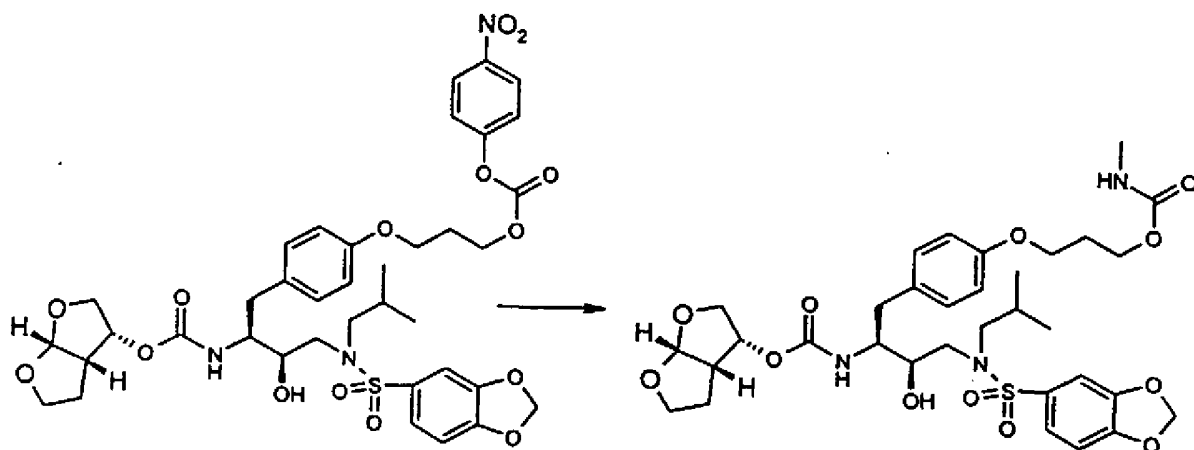
3-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)propyl-4-nitrofenyl-karbonát



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(3-hydroxypropoxy)benzyl]propylkarbamát se zpracuje 4-nitrofenylchlorformiátem jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,86 (3H, d), 0,92 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,38 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,2 (1H, t), 2,6-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,96 (1H, dd), 3,2-3,3 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,0 (2H, t), 4,37 (2H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,45 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,78 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,3 (1H, dd), 7,56 (2H, d), 8,25 (2H, d); MS: 816 (MH^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(3-[(methylamino)karbonyl]oxy)propoxy)benzyl]propylkarbamát 320

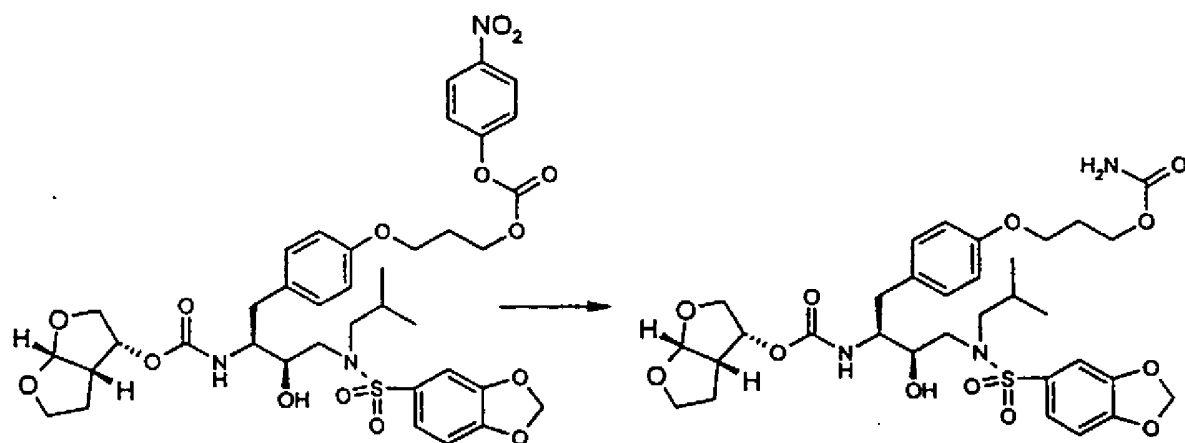


3-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)propyl-4-nitrofenylkarbonát se zpracuje systémem 2M methylamin/tetrahydrofuran jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu

jako bílá pevná látka. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,84 (3H, d), 1,1-1,2 (1H, m), 1,2 (1H, br kvintuplet), 1,9-2,0 (3H, m), 2,17 (1H, t), 2,45 (3H, d), 2,6-2,8 (3H, m), 2,83-3,00 (2H, m), 3,4-3,6 (5H, m), 3,7 (1H, br s), 3,8 (1H, br s), 3,9 (2H, br s), 4,0 (2H, br s), 4,8-4,9 (1H, m), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,17 (2H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,9 (1H, br s), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2-7,4 (3H, m); MS: 708 (MH^+).

Příklad 104

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-1-(4-(3-((aminokarbonyl)oxy)propoxy)benzyl)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yl-sulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 321



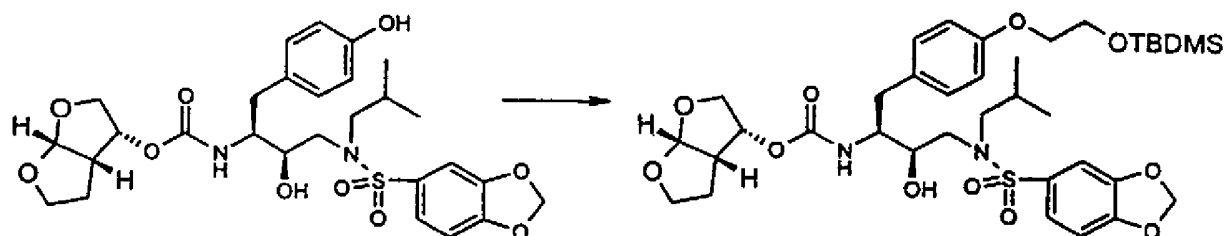
3-(4-((2S, 3R)-2-(((3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)propyl-4-nitrofenyl-karbonát se zpracuje koncentrovaným hydroxidem amonným jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2-1,3 (1H, m), 1,4 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (3H, m), 2,2 (1H, t), 2,6-2,8 (3H, m), 2,9 (1H, d), 2,97 (1H, dd), 3,2-3,3 (1H, m), 3,4-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 3,9 (2H,

t), 4,0 (2H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,17 (2H, s), 6,4 (2H, br s), 6,78 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2-7,3 (3H, m); MS: 694 (MH⁺).

Příklad 105

Stupeň 1:

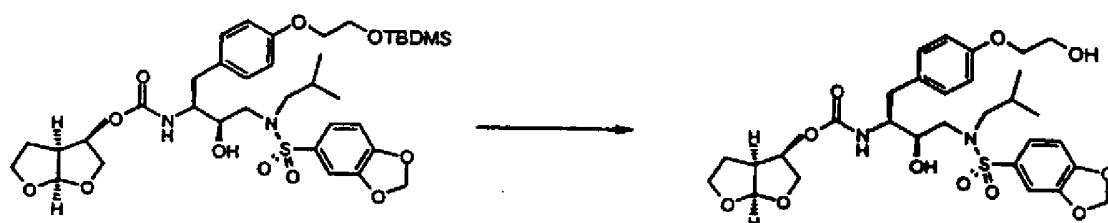
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(2-{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamát se zpracuje systémem 2-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-ethanol (J. Org. Chem. 1986, 51, 3388-3390)/trifenylphosfin/diizopropylazodikarboxylát jak je popsáno shora a získá se pevná pěna. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,0 (6H, s), 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 0,84 (9H, s), 1,2 (1H, dd), 1,37 (1H, kvintuplet), 1,9-2,0 (1H, m), 2,37 (1H, dd), 2,6-2,8 (2H, m), 2,9 (1H, d), 2,98 (1H, dd), 3,2-3,3 (1H m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 3,88 (2H, dd), 3,93 (2H, dd), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,45 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,78 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,18 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,28 (1H, d); MS: 751 (MH⁺).

Stupeň 2:

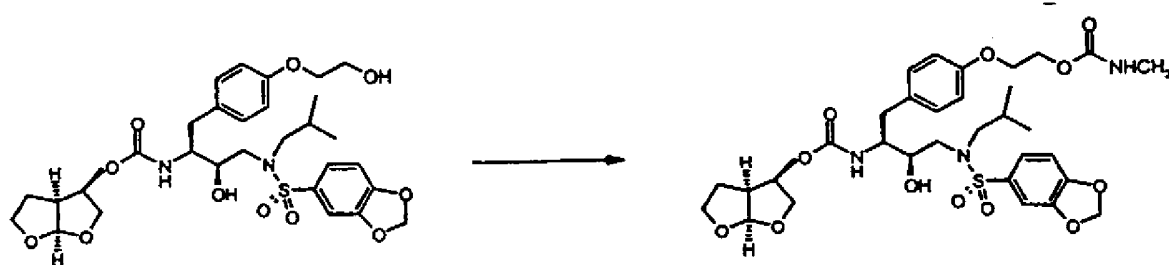
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy)benzyl]propylkarbamát 322



K míchanému roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(2-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamátu (160mg, 0,21 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se při 5 °C přidá během 2 minut směs tetrabutylamoniumfluoridu (0,3 ml, 1M v tetrahydrofuranu) a ledové kyseliny octové (0,3 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí a míchá se 18 hodin. Směs se zředí ethylacetátem (50 ml), promyje se vodou (25 ml) a poté nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (20 ml) a solankou (20 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu (135 mg, kvantitativní výtěžek) jako bílá pevná látka. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (6H, dd), 1,17-1,42 (2H, m), 1,92 (1H, m), 2,33 (1H, t), 2,64-2,78 (3H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,24-3,29 (1H, m), (7H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 3,86 (2H, t), 4,78-4,82 (2H, m), 4,99 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,73 (2H, d), 7,02-7,28 (6H, m); MS: 637 (MH^+).

Příklad 106

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[(methylamino)karbonyl]oxy)ethoxy]benzyl]propylkarbamát 323



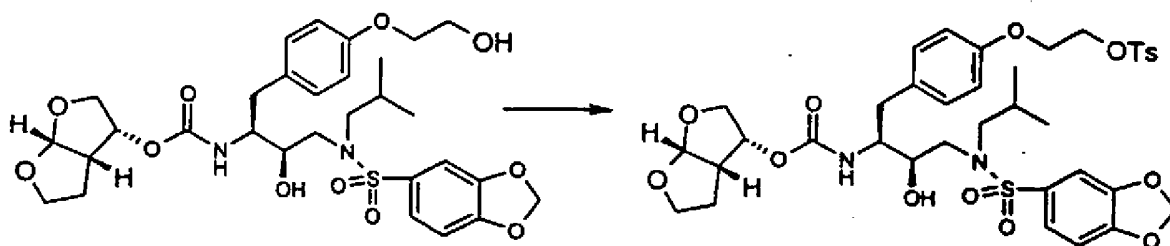
Zpracováním (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)aminol-2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy)benzyl]propylkarbamátu s methylizokyanátem v dichlormethanu jak je popsáno shora se získá sloučenina uvedená v názvu jako bílá pěna v 52% výtěžku.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,78 (6H, dd), 1,17-1,42 (2H, m), 1,92 (1H, m), 2,33 (1H, t), 2,60 (3H, d), 2,64-2,78 (3H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,70 (1H, t), 3,78-3,82 (1H, m), 3,97-4,04 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,80 (1H, q), 4,99 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, d), 6,74 (2H, d), 7,02-7,28 (6H, m), 8,07 (1H, m); MS: 694 (MH⁺).

Příklad 107

Stupeň 1:

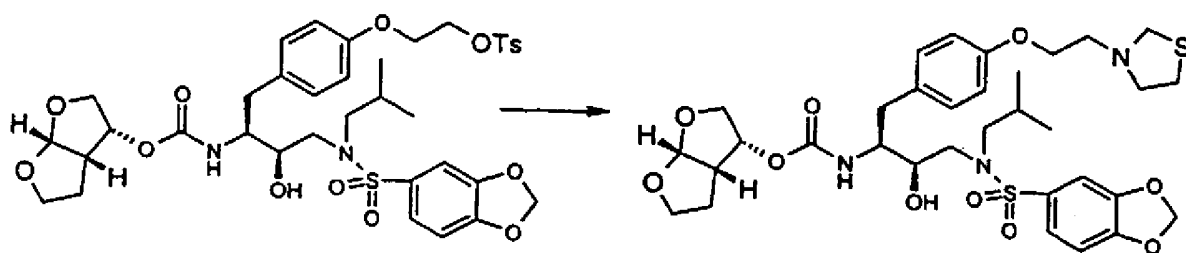
2-(4-[(2S,3R)-2-([(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl}fenoxy)ethyl-4-methylbenzen-sulfonát



K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-hydroxyethoxy)benzyl]propylkarbamátu (0,11 g, 0,18 mmol), triethylaminu (0,055 ml, 40 mg, 0,39 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (2 mg) v dichlormethanu se při 0 °C přidá p-toluensulfonylchlorid (38 mg, 0,2 mmol) a směs se míchá při teplotě okolí 4 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol, 98:2) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pěna (0,105 g). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,37 (1H, q), 1,9-2,0 (1H, m), 2,3 (1H, dd), 2,38 (3H, s), 2,6-2,8 (2H, m), 2,9 (1H, d), 2,97 (1H, dd), 3,2-3,3 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,0 (2H, d), 4,3 (2H, t), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,7 (2H, d), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,4 (2H, d), 7,8 (2H, d); MS: 791 (MH^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-(1,3-thiazolidin-3-yl)ethoxy)benzyl]propylkarbamát 324



Směs 2-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)ethyl-4-methylbenzensulfonátu (50 mg, 0,06 mmol), thiazolidinu (0,02 ml,

0,02 g, 0,25 mmol) a dimethylsulfoxidu (1 ml) se zahřívá na 70 °C pod atmosférou dusíku 2 hodiny. Směs se zředí vodou a extrahuje se ethyletherem (2x). Organická fáze se suší (síran sodný), odpaří se a zbytek se čistí chromatografií (silikagel, dichlormethan, 98:2) a získá se sloučenina uvedená v názvu (25 mg) jako pevná pěna. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 0,78 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, dd), 1,4 (1H, q), 1,9–2,0 (1H, m), 2,3 (1H, dd), 2,6–2,8 (7H, m), 2,8–3,0 (5H, m), 3,4–3,6 (4H, m), 3,7 (1H, t), 3,8 (1H, dd), 4,0 (2H, br s), 4,05 (2H, br s), 4,8 (1H, dt), 5,0 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,18 (2H, s), 6,8 (2H, d), 7,0–7,1 (3H, d), 7,18 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,3 (1H, d); MS: 708 (MH^+).

Příklad 108

Stupeň 1:

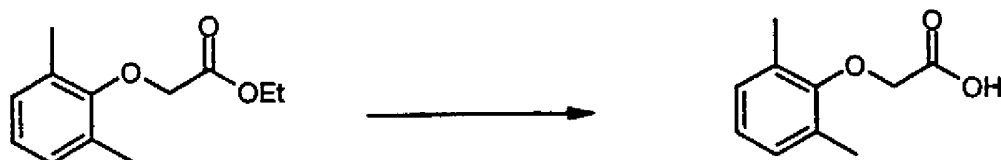
Ethyl-2',6'-dimethylfenoxyacetát



Směs 2,6-dimethylfenolu (5,18 g, 42,4 mmol), uhličitanu draselného (7,33 g, 53,0 mmol) a ethylbromacetátu (5,17 ml, 46,6 mmol) v acetonu (40 ml) se míchá při teplotě okolí 24 hodin. Reakční směs se filtruje a odfiltrovaná pevná látka se promyje acetonem. Filtrát se koncentruje ve vakuu, přenesse se do ethylacetátu (100 ml), promyje se 0,1N hydroxidem sodným (3x60 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se ve vakuu a získá se surová sloučenina uvedená v názvu (8,79 g, kvant.) jako světle žlutá kapalina. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,17 (3H, t), 2,18 (6H, s), 4,14 (2H, q), 4,40 (2H, s), 6,86–6,98 (3H, m).

Stupeň 2

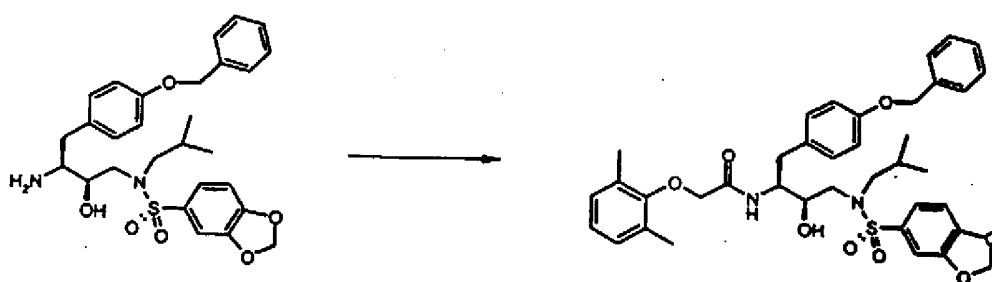
2',6'-Dimethylfenoxyoctová kyselina



K ledem chlazenému roztoku ethyl-2',6'-dimethylfenoxyacetátu (8,79 g, 42,4 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/voda (120 ml, 3:1) se přidá monohydrát hydroxidu lithného (3,55 g, 84,8 mmol). Směs se míchá 3 hodiny při 5 °C, tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu a vodný zbytek se zředí vodou (70 ml) a extrahuje se etherem (60 ml). Vodná vrstva se ochladí v ledové lázni a okyselí se na pH cca 2 s 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá sraženina se extrahuje do ethylacetátu (150 ml), promyje se vodou (50 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrací ve vakuu se získá sloučenina uvedená v názvu (6,76 g, 88 %) jako bílá pevná látka. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,28 (6H, s), 4,46 (2H, s), 6,93–7,01 (3H, m), 10,25 (1H, br).

Stupeň 3:

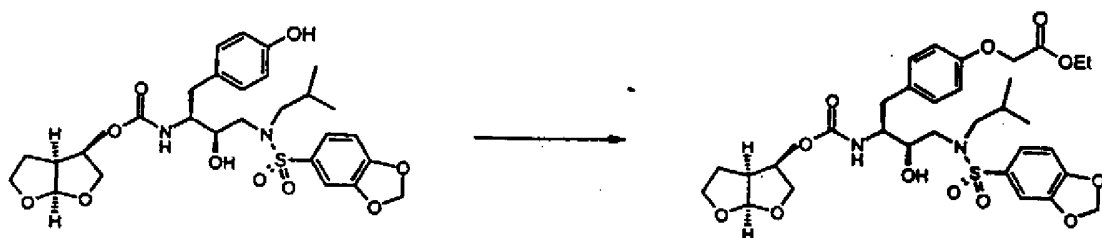
N-[(1S,2R)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropyl]-2-(2,6-dimethylfenoxy)acetamid 325



K míchanému roztoku N-[(2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl]-N-izobutyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu (360 mg, 0,68 mmol), 2',6'-dimethylfenoxyoctové kyseliny (160 mg, 0,89 mmol) a N,N-diizopropylethylaminu (0,47 ml, 2,7 mmol) v acetonitrilu (7 ml) se přidá O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (390 mg, 1,0 mmol). Směs se míchá při teplotě okolí 1,5 hodiny, poté se reakční směs koncentruje ve vakuu, přenesse se do ethylacetátu (60 ml), promyje se 0,1N hydroxidem sodným (3x50 ml) a solankou (40 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (60:40; hexan:ethylacetátu) a získá se sloučenina uvedená v názvu (450 mg, 95 %) jako bílá pěna. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (6H, dd), 1,94 (1H, m), 2,09 (6H, s), 2,63 (1H, dd), 2,72 (1H, dd), 2,83 (1H, dd), 2,93-3,02 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,88 (1H, d), 3,89-3,96 (1H, m), 4,06 (1H, d), 5,01 (2H, s), 5,07 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,82-7,12 (8H, m), 7,25-7,40 (7H, m), 7,86 (1H, d); MS: 689 (MH^+); $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

Příklad 109

Ethyl-(4-[(2S,3R)-2-([(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl)amino]-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)acetát 326

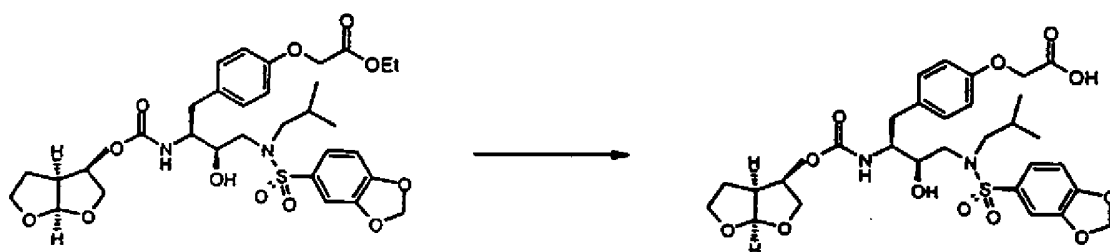


K míchané směsi (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-

hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (200 mg, 0,34 mmol) a uhličitanu cesnému (330 mg, 1,0 mmol) v N,N-dimethyl-formamidu (5 ml) se přidá ethylbromacetát (75 μ l, 0,67 mmol). Směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny, reakční směs se zředí ethylacetátem (50 ml), promyje se vodou (3x40 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (60:40; ethylacetát:hexan) a získá se sloučenina uvedená v názvu (162 mg, 71 %) jako bílá pěna. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (6H, dd), 1,16 (3H, t), 1,17-1,43 (2H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,64-2,78 (3H, m), 2,88-3,01 (2H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,70 (1H, t), 3,78-3,82 (1H, m), 4,10 (2H, q), 4,65 (2H, s), 4,81 (1H, q), 5,00 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,73 (2H, d), 7,02-7,07 (3H, m), 7,20-7,28 (3H, m); MS: 679 (MH^+).

Příklad 110

(4-((2S,3R)-2-(([(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxyl)octová kyselina 327



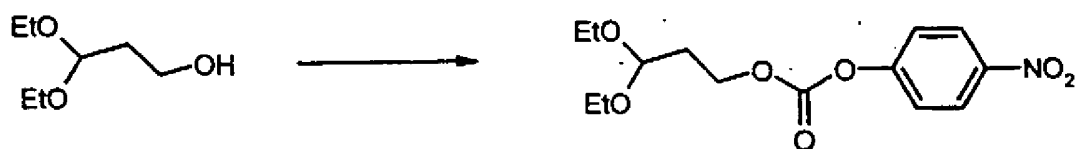
K ledem chlazenému roztoku ethyl-(4-((2S,3R)-2-(([(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)-fenoxyl)acetátu (107 mg, 0,16 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/voda (4 ml, 3:1) se přidá monohydrát hydroxidu

lithného (21 mg, 0,48 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí a míchá se 1 hodinu. Tetrahydrofuran se odpaří a zbytek se zředí vodou (30 ml). Vodná fáze se poté extrahuje etherem (30 ml), ochladí se v ledové lázni a okyselí se na pH cca 2 pomocí 1,0 N kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina se extrahuje do ethylacetátu (30 ml), promyje se vodou (20 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se ve vakuu a získá se bílá pevná látka. Triturací s 10% etherem v hexanu a filtrací se získá sloučenina uvedená v názvu (77 mg) jako směs 2:1 se sloučeninou odvozenou od ztráty bis-tetrahydrofuranového alkoholu a následným uzavřením kruhu v poloze 2-hydroxylové skupiny. Směs je potvrzena NMR, HPLC a hmotnostním spektrem. Data pro hlavní produkt: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0,78 (6H, dd), 1,17-1,45 (2H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,64-2,78 (3H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,70 (1H, t), 3,78-3,82 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,82 (1H, q), 5,00 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,71 (2H, d), 7,00-7,30 (6H, m), 12,85 (1H, br); 651 (MH^+) $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$ (vedlejší produkt MS: 521 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$).

Příklad 328

Stupeň 1:

3,3-Diethoxypropan-1-yl-4'-nitrofenylkarbonát

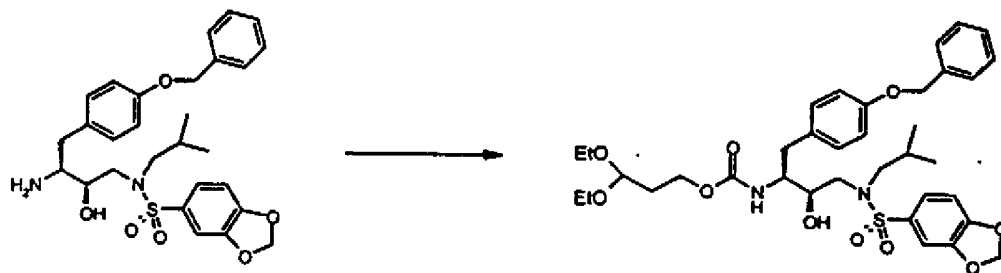


K ledem chlazenému roztoku 3,3-diethoxy-1-propanolu (1,5 g, 10,1 mmol) a pyridinu (1,0 ml, 12,2 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se přidá 4-nitrofenylchlorformiát (2,24 g, 11,1 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí. Směs se míchá 18

hodin, reakční směs se koncentruje ve vakuu, přenese se do ethylacetátu (60 ml), promyje se 5% vodnou kyselinou - citronovou (2x40 ml) a poté nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (3x40 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (20% ethylacetát v hexanu) a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,05 g, 33 %) jako olej. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,19 (6H, t), 2,05 (2H, q), 3,50 (2H, dq), 3,66 (2H, dq), 4,36 (2H, t), 4,66 (1H, t), 7,35 (2H, d), 8,25 (2H, d).

Stupeň 2

3,3-Diethoxypropyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropyl-karbamát 328

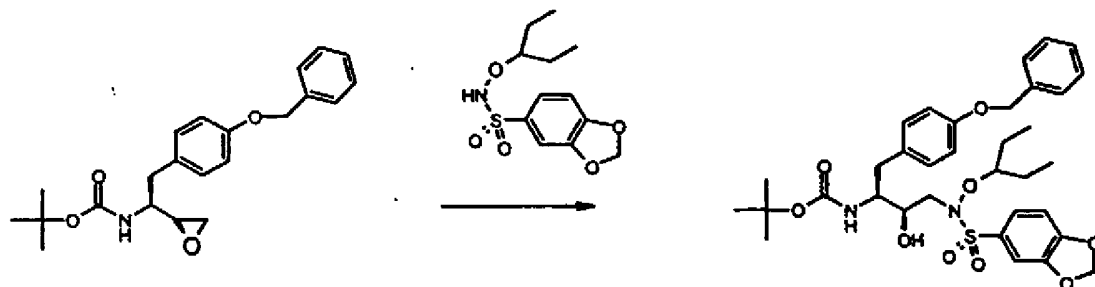


Na N-[(2R,3S)-3-amino-4-{4-(benzyloxy)fenyl}-2-hydroxybutyl]-N-izobutyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid se působí 3,3-diethoxypropan-1-yl-4'-nitrofenylkarbonátem jak je popsáno shora a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bílá pěna v 51% výtěžku. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (6H, dd), 1,33 (6H, dt), 1,65 (2H, q), 1,92 (1H, m), 2,46 (1H, t), 2,69-3,02 (4H, m), 3,27-3,58 (7H, m), 3,80 (2H, t), 4,43 (1H, t), 4,94 (1H, d), 4,99 (2H, s), 6,12 (2H, s), 6,83 (2H, d), 6,97 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,07 (2H, d), 7,23-7,39 (7H, m); MS: 701 (MH^+).

Příklad 112

Stupeň 1:

terc-Butyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (1-ethylpropoxy) amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát

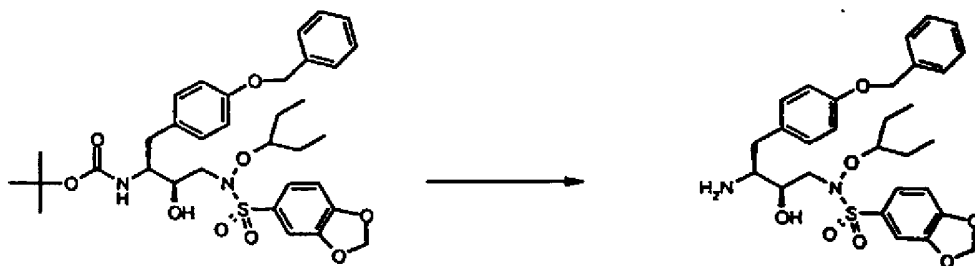


K roztoku terc-butyl-(1S)-2-[4-(benzyloxy)fenyl]-1-[(2S)-oxirany]ethylkarbamátu (2,66 g, 1,2 mmol) a N-(1-ethylpropoxy)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu (2,30 g, 9,0 mmol) v tetrahydrofuranu (12 ml) se přidá roztok terc-butyl fosfazanové báze P4 (1,44 ml, 1,44 mmol, 1M v hexanu). Směs se míchá při teplotě okolí 18 hodin, reakční směs se poté koncentruje ve vakuu a přenesse se do ethylacetátu (100 ml), promyje se 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou (2x40 ml), poté vodou (40 ml), nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (40 ml) a solankou (40 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (20% ethylacetát v hexanu) a získá se sloučenina uvedená v názvu (4,25 g, 90 %) jako bílá pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,79 (6H, dt), 1,11-1,74 (4H, m), 1,17 (9H, s), 2,37 (1H, t), 2,60-3,02 (3H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,50-3,61 (1H, m), 4,03 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,04 (1H, d), 6,15 (2H, s), 6,60 (1H, d), 7,03 (2H, d), 7,10 (1H, d), 7,17-7,38 (9H, m).

Stupeň 2:

N-[(2R,3S)-3-Amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl]-N-(1-ethylpropoxy)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid

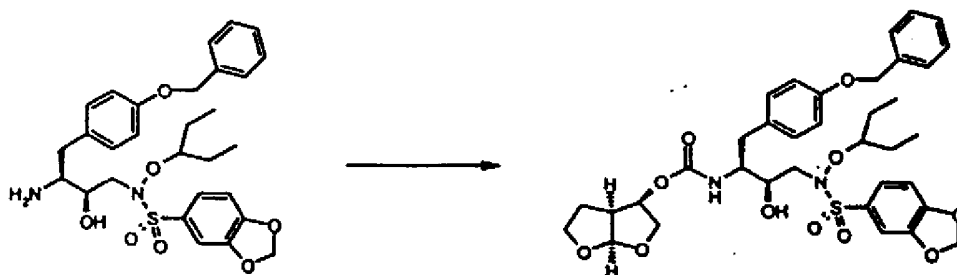
10.12.01



K ledem chlazenému roztoku terc-butyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (1-ethylpropoxy) amino]-1-[4-(benzyloxy)-benzyl]-2-hydroxypropylkarbamátu (1,5 g, 2,3 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se přidá kyselina trifluoroctová (10 ml). Směs se míchá při 5 °C po dobu 3 hodin, reakční směs se koncentruje ve vakuu, přenese se do ethylacetátu (80 ml), promyje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (2x50 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrací ve vakuu se získá sloučenina uvedená v názvu (1,27 g, kvant.) jako ne zcela bílá pěna. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,77 (6H, dt), 1,07-1,72 (4H, m), 1,82 (2H, br), 2,28 (1H, t), 2,58-3,05 (4H, m), 3,43-3,53 (1H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,86 (1H, br s), 5,01 (2H, s), 6,16 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,12-7,40 (8H, m).

Stupeň 3:

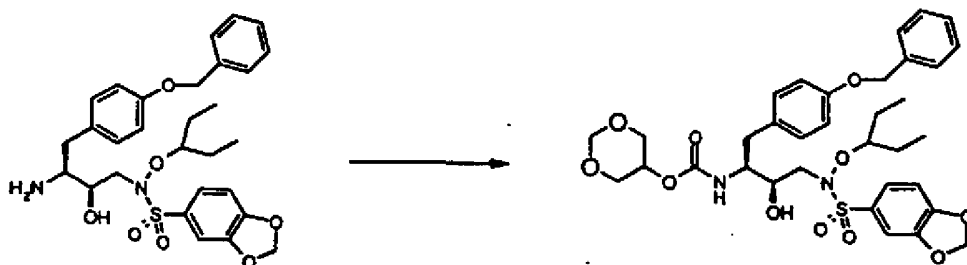
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (1-ethylpropoxy) amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 329



Zpracováním N-((2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl)-N-(1-ethylpropoxy)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu s [(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl][4-nitrofenyl]-karbonátem jak je popsáno shora se získá sloučenina uvedená v názvu jako bílá pěna v 66% výtěžku. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,82 (6H, t), 1,11-1,74 (6H, m), 2,32 (1H, t), 2,69-2,94 (4H, m), 3,45-3,66 (5H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,99-4,03 (1H, m), 4,78 (1H, q), 5,00 (2H, s), 5,16 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,16 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,03 (2H, d), 7,11-7,38 (9H, m); MS: 713 (MH^+); $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$.

Příklad 113

1,3-Dioxan-5-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(1-ethylpropoxy)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 330

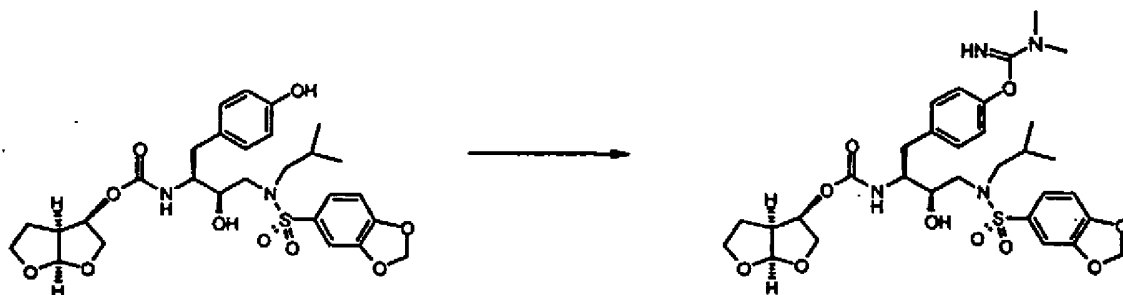


Zpracováním N-((2R,3S)-3-amino-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl)-N-(1-ethylpropoxy)-1,3-benzodioxol-5-sulfonamidu s 1,3-dioxan-5-yl-4'-nitrofenylkarbonátem jak je popsáno shora se získá sloučenina uvedená v názvu jako bílá pěna v 65% výtěžku. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,79 (6H, dt), 1,11-1,74 (4H, m), 2,39 (1H, t), 2,60-3,00 (3H, m), 3,45-3,63 (4H, m), 3,76-3,85 (2H, m), 4,02-4,04 (1H, m), 4,25 (1H, br s), 4,66 (1H, d), 4,74 (1H, d), 4,99 (2H, s), 5,09 (1H, d), 6,16 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,12 (1H, d), 7,26-7,39 (7H, m); MS:

687 (MH⁺).

Příklad 114

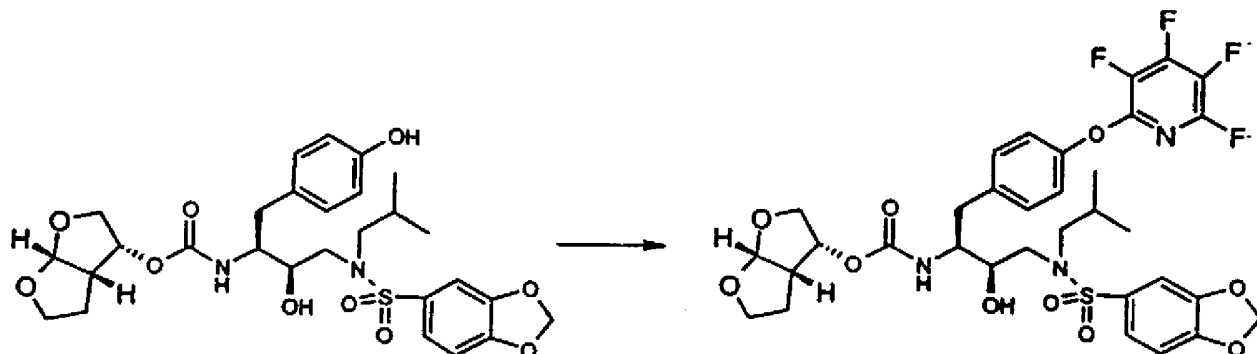
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-[(dimethylamino)(imino)mehtoxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 331



K ledem chlazenému roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu (100 mg, 0,17 mmol) a bromkyanu (36 mg, 0,34 mmol) v acetonu (2 ml) se přidá během 1 hodiny roztok triethylaminu (30 μ l, 0,21 mmol) v acetonu (1 ml). Směs se míchá při 5 °C další 2 hodiny, reakční směs se koncentruje ve vakuu, přenesse se do ethylacetátu (40 ml), promyje se vodou (2x25 ml), poté solankou (25 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentrací se získá surový kyanát (100 mg) jako olej. Kyanát se rozpustí v čerstvém acetonu (3 ml) a ochladí se na 5 °C. Přidá se dimethylamin (3 kapky, 2 M v tetrahydrofuranu) a reakční směs se míchá 30 minut. Aceton se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (90:10:2; chloroform:methanol:voda) a získá se sloučenina uvedená v názvu (45 mg, 40 %) jako bílá pevná látka. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,78 (6H, dd), 1,18-1,45 (2H, m), 1,92 (1H, m), 2,44 (1H, t), 2,65-2,78 (3H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 2,88 (6H, s), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,61 (4H, m), 3,69 (1H, t), 3,77-3,82 (1H, m), 4,82 (1H, q), 5,05 (1H, d), 5,47 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,95

(2H, d), 7,03 (1H, d), 7,17-7,31 (5H, m); MS: 663 (MH⁺).

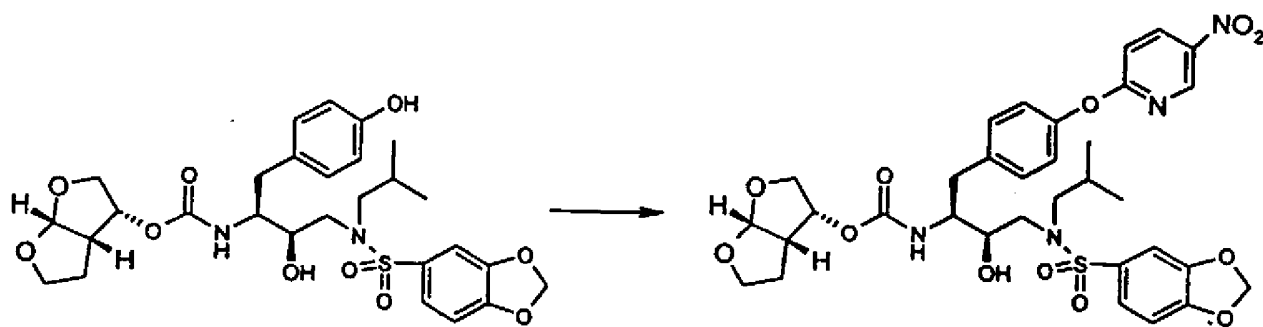
Příklad 115



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(3,4,5,6-tetrafluor-2-pyridinyl)oxy]benzyl}propylkarbamát 332

Směs 59 mg (0,1 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu, 51 mg (0,3 mmol) pentafluorpyridinu a 65 mg (0,2 mmol) uhličitanu cesného v 0,5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Směs se zředí s ethylacetátem a extrahuje se vodou. Odpařením rozpouštědla a chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát/hexan) se získá sloučenina uvedená v názvu (32 mg) jako bílá pěna. ¹H NMR: δ 0,85 (96H, dd), 1,55 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,8 (1H, m), 2,78 (2H, m), 2,9-3,2 (5H, m), 3,7 (3H, m), 3,8 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,95 (2H, m), 5,62 (1H, d), 6,04 (2H, s), 6,85 (1H, d), 6,95 (2H, d), 7,17 (1H, s), 7,2 (2H, d), 7,34 (1H, d). MS: 742 (M+H).

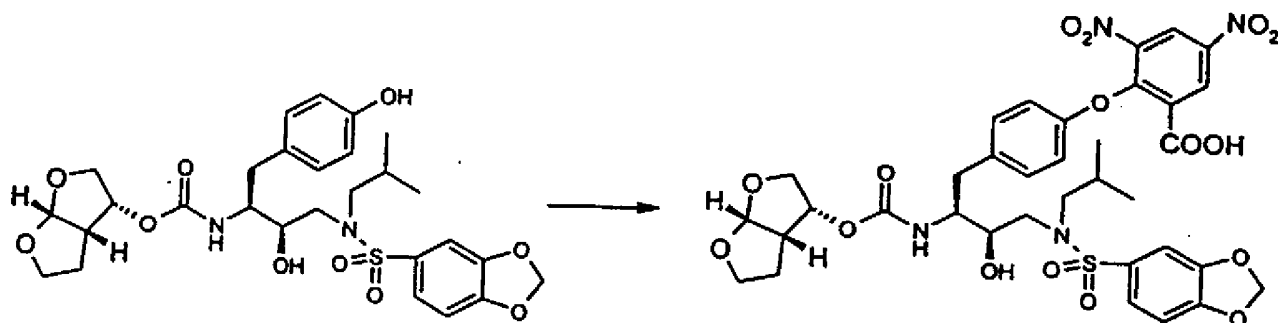
Příklad 116



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(5-nitro-2-pyridinyl)oxy]benzyl}propylkarbamát 333

Směs 59 mg (0,1 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)-amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu, 42 mg (0,3 mmol) 2-chlor-5-nitropyridinu a 65 mg (0,2 mmol) 2-chlor-5-nitropyridinu a 65 mg (0,2 mmol) uhličitanu cesného v 5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Směs se zředí s ethylacetátem a extrahuje se vodou. Odpařením rozpouštědla a chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát/hexan) se získá sloučenina uvedená v názvu (38 mg) jako bílá pěna. $^1\text{H-NMR}$: δ 0,83 (6H, dd), 1,7 (2H, m), 1,8 (2H, m), 2,8-3,2 (7H, m), 3,7 (3H, m), 3,8-4 (4H, m), 5,0 (2H, m), 5,62 (1H, d), 6,03 (2H, s), 6,85 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,02 (2H, d), 7,18 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,4 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,90 (1H, d). MS: 715.

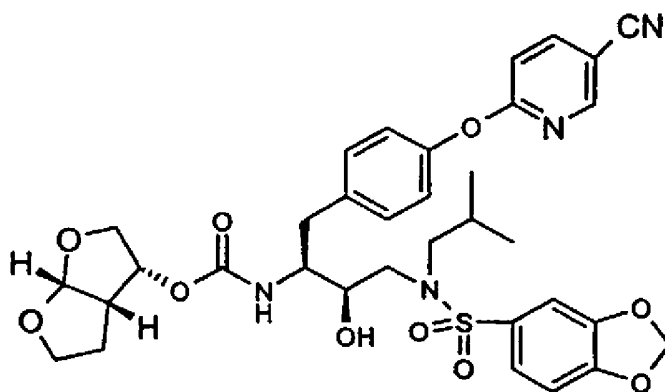
Příklad 117



2-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxy)karbonyl}amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl}fenoxy)-3,5- dinitrobenzoová kyselina 334

Směs 59 mg (0,1 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)-amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu, 50 mg 2-fluor-3,5-dinitrobenzoové kyseliny a 65 mg (0,2 mmol) uhličitanu cesného v 10,5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Směs se zředí ethylacetátem a extrahuje se 1N HCl. Odpařením rozpouštědla a chromatografií na silikagelu (5% methanolický amoniak v dichlormethanu) se získá sloučenina uvedená v názvu (25 mg) jako žlutá pěna. ^1H NMR: δ 0,82 (6H, dd), 1,42 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,90 (2H, m), 2,46 (1H, dd), 2,8 (1H, dd), 2,82-3,02 (5H, m), 3,2 (1H, m), 3,6-3,95 (6H, m), 4,94 (1H, q), 5,58 (1H, d), 6,02 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,75 (2H, d), 6,82 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,3 (1H, d), 7,45 (1H, s), 8,6 (2H, ss).

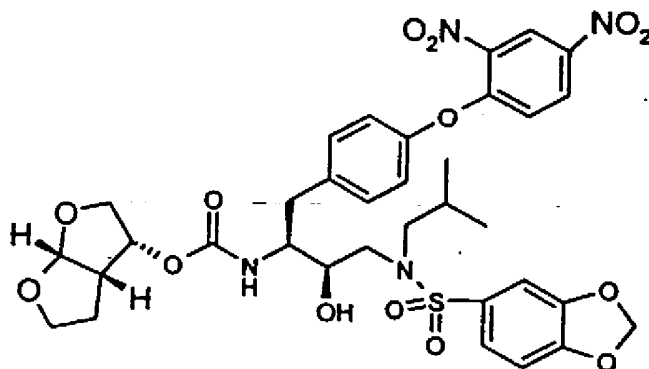
Příklad 118



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-1-[4-[(5-kyan-2-pyridinyl)oxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 335

Směs 59 mg (0,1 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)-amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu, 120 mg 2-chlor-5-kyanpyridinu a 65 mg (0,2 mmol) uhličitanu cesného v 0,5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a extrahuje se vodou. Odpařením rozpouštědla a chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát-hexany) se získá sloučenina uvedená v názvu (16 mg). ^1H NMR: δ 0,88 (6H, dd), 1,55-1,8 (3H, m), 2,8-3,2 (7H, m), 3,65 (2H, m), 3,8 (2H, m), 3,95 (1H, m), 5,0 (2H, m), 5,6 (1H, d), 6,05 (2H, s), 6,82 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,0 (2H, d), 7,1-7,4 (4H, m), 7,9 (1H, d), 8,4 (1H, bs). MS: 695 (M+H).

Příklad 119



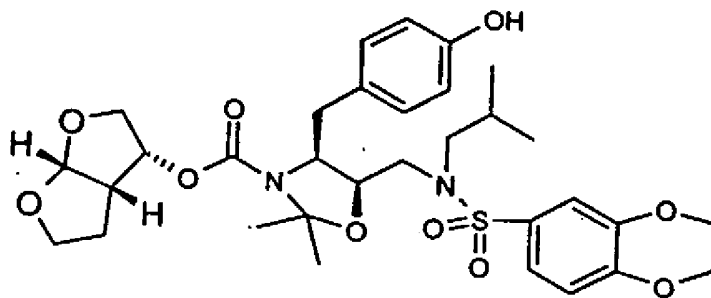
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(2,4-dinitro-fenoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 336

Směs 100 mg (0,17 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu, 24 mg 2-chlor-5-kyanpyridinu a 27 mg triethylaminu v 0,5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a extrahuje se 1N HCl a vodou. Odpařením rozpouštědla a chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát-hexany) se získá sloučenina uvedená v názvu (140 mg) jako žlutá pevná látka. ^1H NMR: δ 0,9 (6H, dd), 1,6-1,8 (3H, m), 2,8-3,2 (9H, m), 3,7 (3H, m), 3,8-4 (4H, m), 5,0 (2H, m), 5,6 (1H, d), 6,05 (2H, s), 6,85 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,05 (2H, d), 7,25 (1H, s), 7,3 (3H, m), 8,3 (1H, dd), 9,0 (1H, d). MS: 759 (M+H).

Příklad 120

Stupeň 1:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

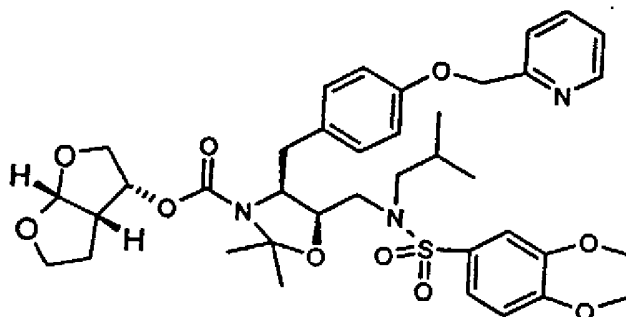


250 mg (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-benzyloxybenzyl)propylkarbamátu, 2 ml 2,2-

dimethoxypropanu, 0,5 g p-toluensulfonové kyseliny v 50 ml dichlormethanu se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny a poté se extrahuje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného. Chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát/hexany) se získá 220 mg žádané sloučeniny jako olej, který se rozpustí v methanolu a hydrogenuje se (při 0,3515 MPa) na 5% palladiu na uhlíku. Filtrací a odpařením těkavých podílů se získá žádaná sloučenina jako olej.

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]methyl]-2,2-dimethyl-4-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

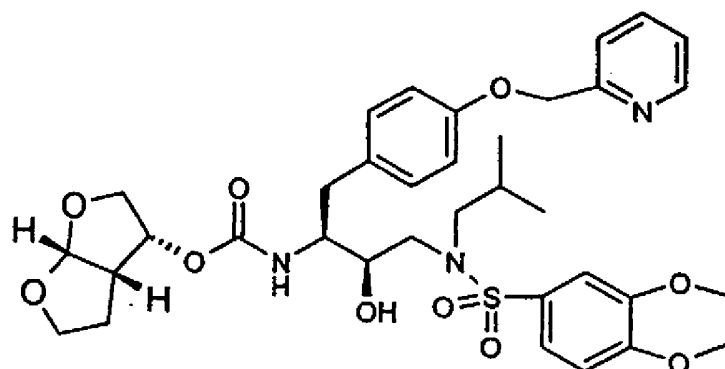


0,1 g (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]methyl]-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu, 0,03 g o-pikolylochloridu-hydrochloridu a 0,15 g uhličitane cesného se suspenduje v 0,5 ml dimethylformamidu a zahřívá se na 60 °C po dobu 3 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a promyje se vodou. Chromatografií na silikagelu (9:1 ethylacetát/hexany) se získá 72 mg žádaného materiálu.

Stupeň 3:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]-2-

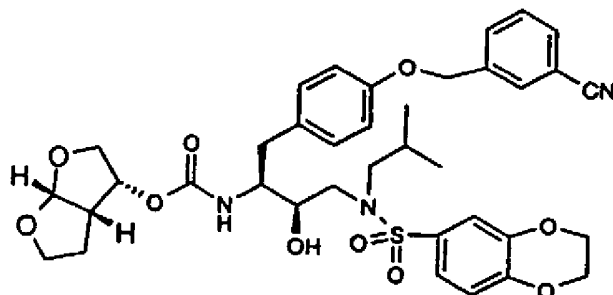
hydroxy-1-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]propylkarbamát 337



70 mg (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,SR)-5-([(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)(izobutyl)-amino]methyl)-2,2-dimethyl-4-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu se rozpustí v 15 ml izopropanolu a 5 ml konc. kyseliny chlorovodíkové. Po 2 hodinách se reakční směs zpracuje 3N hydroxidem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Odpařením rozpouštědla se získá 67 mg žádaného produktu. ^1H NMR: δ 0,83 (6H, dd), 1,4-1,8 (4H, m), 2,6-3,2 (7H, m), 3,6 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,9 (2H, m), 4,25 (4H, bs), 4,95 (1H, d), 5,0 (1H, m), 5,6 (1H, d), 6,9 (2H, d), 6,95 (2H, d), 7,1 (2H, d), 7,2 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,7 (1H, t), 8,58 (1H, d).

Příklad 121

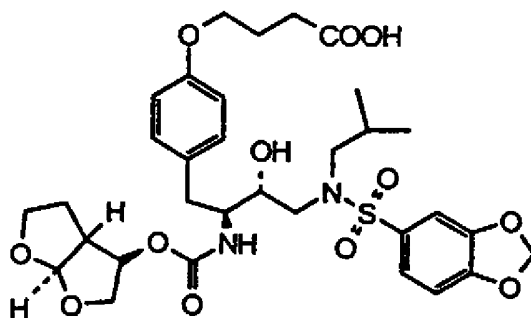
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-{4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-3-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 338



49 mg (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu, 20 mg m-kyanbenzylchloridu, 20 mg uhličitanu cesného a 0,5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Směs se zředí ethylacetátem a extrahuje se vodou. Chromatografií na silikagelu (1:1 ethylacetát/hexan) se získá sloučenina uvedená v názvu jako bílá pevná látka (26 mg). ^1H NMR: δ 0,87 (6H, dd), 1,58 (2H, m), 1,8 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,9 (4H, m), 3,1 (1H, m), 3,62 (3H, m), 3,8 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,25 (4H, m), 4,95 (2H, m), 5,0 (2H, s), 5,62 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,92 (1H, d), 7,1 (2H, d), 7,2 (2H, m), 7,45 (1H, t), 7,6 (2H, m), 7,75 (1H, s). MS: 722 (M+H)

Příklad 122

4-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)butanová kyselina 339



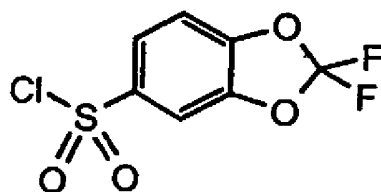
K 0 °C roztoku methyl 4-(4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenoxy)butanoátu (0,9 g, 0,144 mmol) v 8 ml THF-H₂O se přidá monohydrát hydroxidu lithného (30 mg, 0,715 mmol). Ledová lázeň se odstaví a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Potom se směs opatrně okyselí na pH 2 použitím 1N

HCl a zředí se 50 ml dichlormethanu. Organická vrstva se promyje vodou a poté se suší síranem sodným, filtruje se a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem a filtrací se získá 85 mg (87 %) sloučeniny uvedené v názvu. $^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6): δ 0,79 (3H, d), 0,83 (3H, d), 1,20-1,31 (2H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,80-1,98 (3H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 2,65-2,82 (3H, m), 2,85-3,06 (3H, m), 3,34-3,61 (4H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,82-3,98 (3H, m), 4,84 (1H, q), 5,01 (1H, d), 5,51 (1H, d), 6,17 (2H, s), 6,77 (2H, d), 6,88 (1H, d), 7,01-7,18 (3H, m), 7,23 (1H, d), 12,06 (1H, br s). MS: 679 (M^+). $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$.

Příklad 123

Stupeň 1:

2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-5-sulfonylchlorid



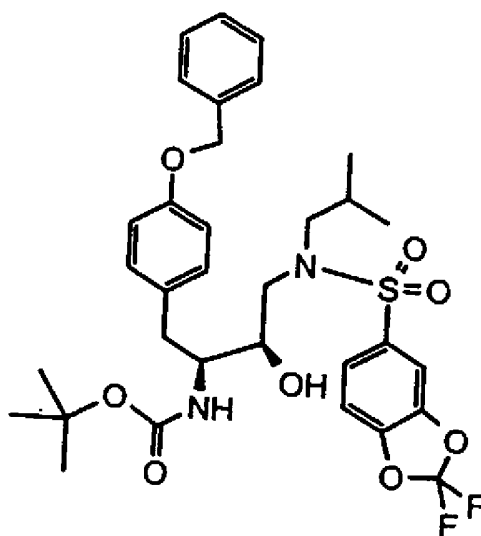
K roztok 2,37 g (10 mmol) 5-brom-2,2-difluor-1,3-benzodioxolu v 25 ml bezvodého etheru, ochlazeném na $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a během 10 minut přidají 4 ml (10 mmol) *n*-butyllithia (2,5 M v hexanech). Směs se míchá při $-30\text{ }^\circ\text{C}$ 1 hodinu, potom se přes směs přehání při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 5 minut plynný oxid siřičitý. Směs se poté zahřeje na $20\text{ }^\circ\text{C}$ a sraženina se filtruje a promyje se 20 ml hexanu. Pevná látka se suspenduje v 20 ml hexanů, přidá se 1,35 g (10 mmol) sulfurylchloridu a směs se míchá při $20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 48 hodin. Směs se potom filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 1,6 g (62 %) sloučeniny uvedené v názvu. Produkt se použije v příštím stupni bez čištění. ^1H -

10.12.01

NMR (CDCl₃): δ 7,27 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,88 (1H, d).

Stupeň 2:

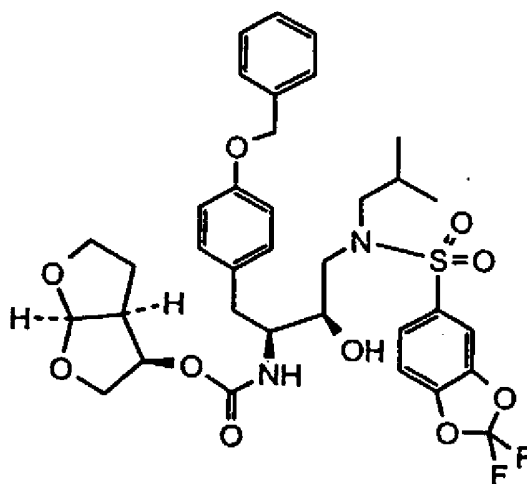
terc-Butyl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-3-[[2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát



Sulfonamid se připraví jak je popsáno pro terc-butyl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino)-2-hydroxypropylkarbamát. (Výtěžek 73%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,86 (3H, d), 0,88 (3H, d), 1,34 (9H, s), 1,84 (1H, m), 2,85 (4H, m), 3,09 (2H, d), 3,68 (1H, s (br)), 3,78 (2H, m), 4,57 (1H, d (br)), 5,02 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,13 (2H, d), 7,15-60 (8H, m).

Stupeň 3:

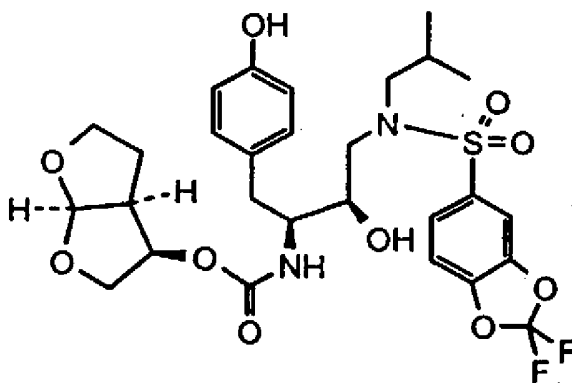
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-3-[[2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 340



Karbamat se připraví jak je popsáno pro (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát. (výtěžek 48%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,35 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,70-3,00 (5H, m), 3,04 (1H, dd), 3,40-3,60 (4H, m), 3,66 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 4,98 (1H, d), 4,99 (2H, s), 5,47 (1H, d), 6,82 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,20-7,45 (5H, m), 7,56 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,81 (1H, s). MS: 719 (M+1) $^+$.

Příklad 124

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[[[(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamát 341

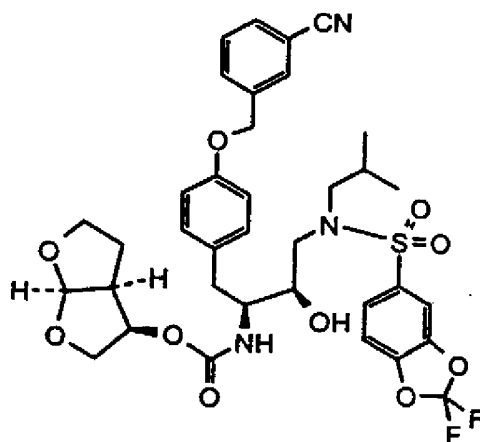


10.12.01

Debenzylace se provede jak je popsáno pro N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-, (4S,5R)-4-(4'-hydroxybenzyl)-5-izobutyl-[(3,4- methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin (výtěžek 100%). ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,25 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,30 (1H, t), 2,70-3,00 (5H, m), 3,02 (1H, dd), 3,40-3,60 (4H, m), 3,70 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,82 (1H, dd), 4,95 (1H, d), 5,47 (1H, d), 6,56 (2H, d), 6,92 (2H, d), 7,13 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,81 (1H, s), 9,00 (1H, s).

Příklad 125

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-{4-[(3-kyanbenzyl)oxylbenzyl]-3-[[2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-yl)sulfonyl](izobutyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát 342



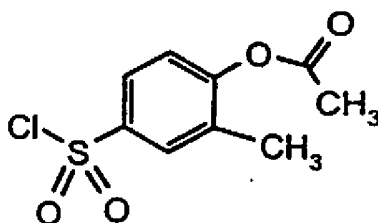
Alkylační stupeň se provede jak je popsáno pro N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-, (4S,5R)-4-[4-(3-kyanbenzyloxy)benzyl]-5-izobutyl[(3,4- methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin (výtěžek=84%). ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,21 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,65-3,00 (5H, m), 3,05 (1H, t), 3,40-3,60 (4H, m), 3,65 (1H, t (br)), 3,80 (1H, t (br)), 4,81 (1H, d (br)), 4,99 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,47 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,50-7,90

(7H, m). MS: 744 (M+1)⁺.

Příklad 126

Stupeň 1:

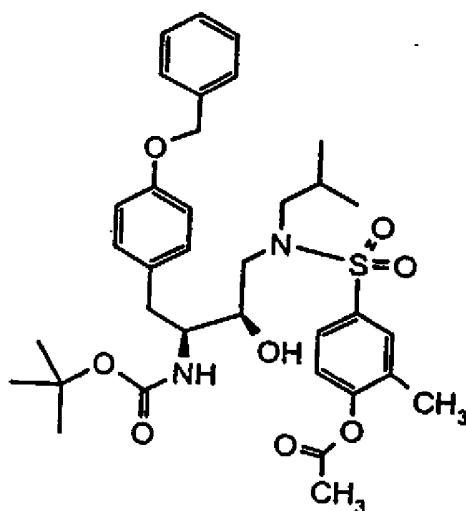
4-(Chlorosulfonyl)-2-methylfenylacetát



21 g (205 mmol) anhydridu kyseliny octové se přidá k míchané směsi 18,8 g (100 mmol) 3-methyl-4-hydroxysulfonové kyseliny ve 100 ml dichlormethanu. Směs se míchá 12 hodin a potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 100 ml etheru a k míchanému roztoku se přidá po malých dávkách 75 g (364 mmol) chloridu fosforečného. Po přidání se směs míchá 15 minut při 20 °C a poté se vlije do 500 g drceného ledu. Přidá se dalších 200 ml etheru a organická fáze se oddělí, extrahuje se studenou vodou a poté se suší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, přidá se 150 ml etheru a 150 ml hexanu a pevná látka se filtruje. Filtrát se opět koncentruje za sníženého tlaku a potom se přidá čistý hexan a směs se ochladí na 0 °C. Pevná látka se odfiltruje, promyje se studeným hexanem a suší se za sníženého tlaku a získá se 6,8 g (27 %) sloučeniny uvedené v názvu. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,29 (3H, s), 2,36 (3H, s), 7,27 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,91 (1H, s).

Stupeň 2:

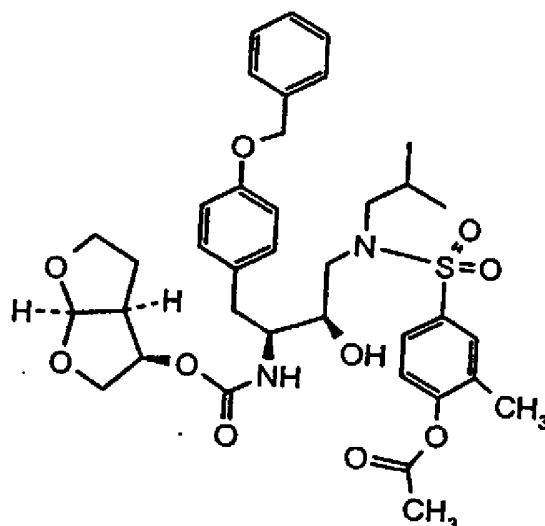
4-[[[(2R,3S)-4-[4-(Benzyloxy)fenyl]-3-[(terc-butoxykarbonyl)-amino]-2-hydroxybutyl](izobutyl)amino]sulfonyl]-2-methylfenylacetát



Sulfonamid se připraví jak je popsáno pro terc-butyl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxy-benzyl)-3-izobutyl[(3,4-methylen-dioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát (výtěžek 74 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,85 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,33 (9H, s), 1,84 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,80-3,15 (6H, m), 3,86 (1H, s (br)), 3,77 (1H, s (br)), 3,90 (1H, s), 4,59 (1H, d), 5,02 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,10-7,25 (8H, m), 7,59 (1H, d), 7,64 (1H, s).

Stupeň 3

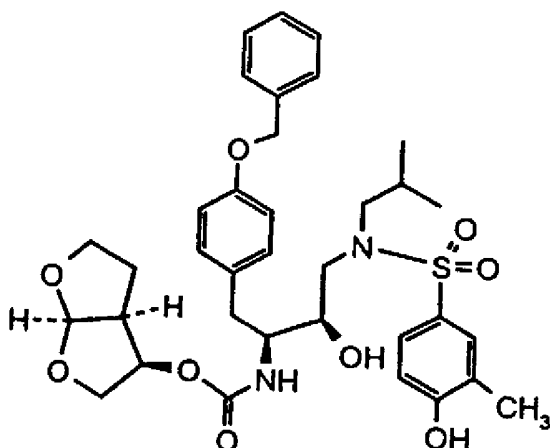
4-{{{(2R,3S)-3-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]karbonyl)amino)-4-[4-(benzyloxy)fenyl]-2-hydroxybutyl}-(izobutyl)amino]sulfonyl}-2-methylfenylacetát 343



Karbamát se připraví jak je popsáno pro (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]-amino-2-hydroxypropylkarbamát. (výtěžek=29%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,21 (2H, m), 1,32 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,36 (1H, t), 2,70-2,90 (3H, m), 2,93 (1H, d), 3,03 (1H, dd), 3,35 (1H, m), 3,45-3,60 (4H, m), 3,66 (1H, dd), 3,80 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,99 (3H, s), 5,46 (1H, d), 6,82 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,22-7,42 (5H, m), 7,61 (1H, d), 7,70 (1H, s).

Příklad 127

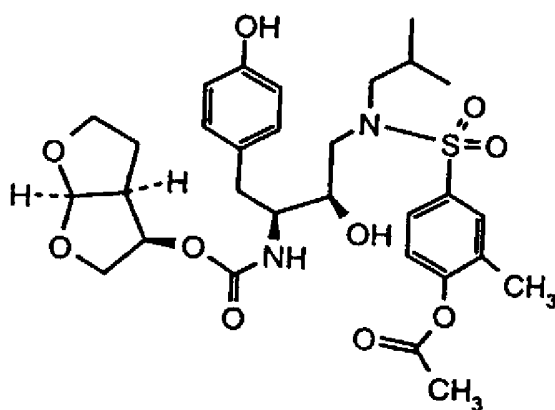
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-[[4-hydroxy-3-methylfenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]propylkarbamát 344



100 mg (0,14 mmol) produktu z předchozí přípravy se rozpustí v 10 ml methanolu. K roztoku se přidá 12 mg uhličitanu draselného a směs se míchá 30 minut při 20 °C. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v dioxanu. Potom se upraví pH na hodnotu 4 použitím kyseliny chlorovodíkové (4M v dioxanu), směs se filtruje a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Produkt se krystalizuje ze směsi hexan-ethylacetát (1:1) při teplotě -20 °C a získá se 75 mg sloučeniny uvedené v názvu (výtěžek = 79 %). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,35 (1H, t), 2,60-2,80 (3H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,66 (1H, dd), 3,81 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,94 (1H, d), 5,00 (2H, s), 5,47 (1H, d), 6,85 (3H, m), 7,06 (2H, d), 7,18 (1H, d), 7,30-7,50 (6H, m), 10,3 (1H, s). MS: 669 ($\text{M}+1$) $^+$.

Příklad 128

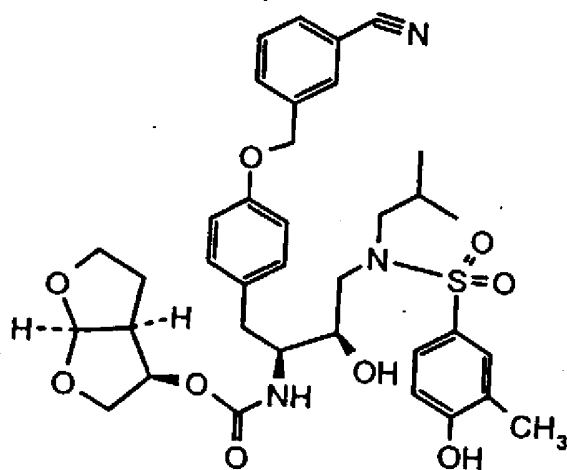
4-[[[(2R,3S)-3-([(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy]amino)-2-hydroxy-4-(4-hydroxyfenyl)butyl]-[izobutyl]amino]sulfonyl]-2-methylfenylacetát 345



Debenzylace se provede jak je popsáno pro N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-, (4S,5R)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin (výtěžek kvantitativní). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,85 (3H, d), 0,88 (3H, d), 1,45 (1H, m), 1,62 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,65 (1H, dd), 2,80-3,15 (6H, m), 3,60-3,70 (3H, m), (3H, m), 5,00 (1H, m), 5,21 (1H, d), 5,60 (1H, d), 6,65 (2H, d), 6,90-7,00 (3H, m), 7,15 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,62 (1H, s).

Příklad 129

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-{4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-2-hydroxy-3-[[4-hydroxy-3-methylfenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]propylkarbamát 346

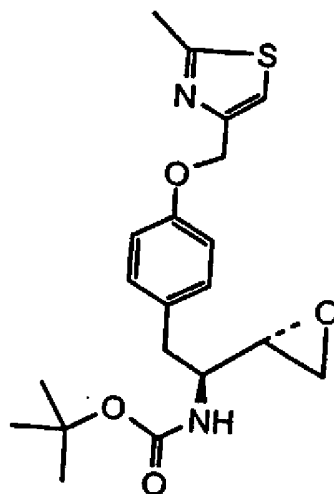


Alkylační stupeň se provede jak je popsáno pro N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-, (4S,5R)-4-[4-(3-kyanbenzyloxy)benzyl]-5-izobutyl[(3,4- methylendioxyfenyl)-sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin. Deacetylace se provede jak je popsáno pro (3R,3aS,6aR)hexahydrofuro[2,3 b]-furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-[[4-hydroxy-3-methylfenyl)sulfonyl](izobutyl)amino]propylkarbamát. Finální produkt se izoluje HPLC. (Kolona: Luna C1, rozpouštědlo: 75% až 100% MeOH/0,1% kyselina mravenčí, t_{ret} : 4,08 min) (výtěžek 6 %, celkem 2 stupně). MS: 694 (M+1).

Příklad 130

Stupeň 1:

terc-Butyl-(1S)-2-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]-fenyl}-1-[(2S)-oxiranyl]ethylkarbamát

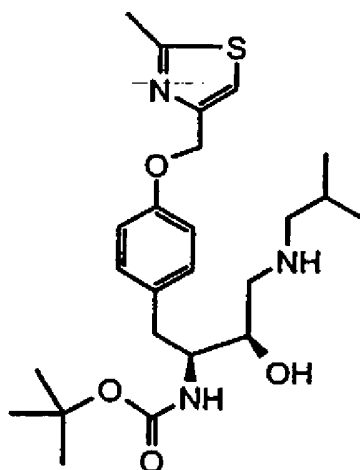


0,6 g (3,26 mmol) 4-chloromethyl-2-methylthiazol-hydrochloridu se přidá k míchanému roztoku 0,76 g (2,71 mmol) terc-butyl-(1S)-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[(2S)-oxiranyl]ethylkarbamátu v 15 ml dimethylformamidu. Poté se přidá 3,25 g (10 mmol) uhličitanu cesného a 550 mg (3,66 mmol) jodidu sodného a směs se míchá při teplotě 20 °C po dobu 24 hodin. Přidá se 200 ml ethylacetátu a směs se filtruje. Filtrát se extrahuje vodou (5

x 50 ml), organická fáze se suší bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (1:1) jako rozpouštědla a získá se 820 mg (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,36 (9H, s), 2,71 (3H, s), 2,75–2,95 (4H, m), 3,61 (1H, s (br)), 4,39 (1H, s (br)), 5,11 (2H, s), 6,91 (2H, d), 7,11 (2H, d), 7,12 (1H, s).

Stupeň 2:

terc-Butyl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-(izobutylamino)-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylkarbamát

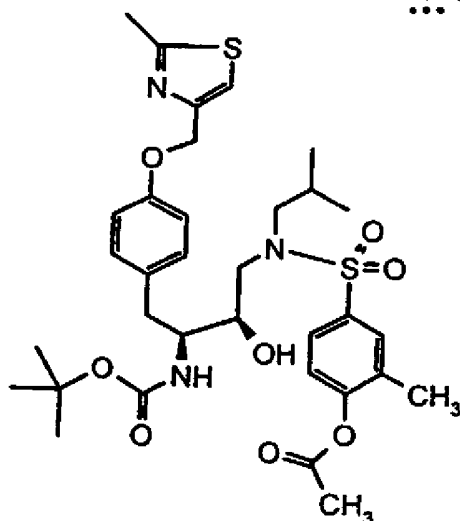


Otevření kruhu se provede jak je popsáno shora pro terc-butyl-(1R,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutylamino-2-hydroxypropylkarbamát (výtěžek=90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,94 (6H, d), 1,39 (9H, s), 1,74 (1H, m), 2,43 (2H, d), 2,70 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,80–3,00 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,79 (1H, m), 4,68 (1H, d), 5,16 (2H, s), 6,94 (2H, d), 7,17 (1H, s), 7,18 (2H, d).

Stupeň 3:

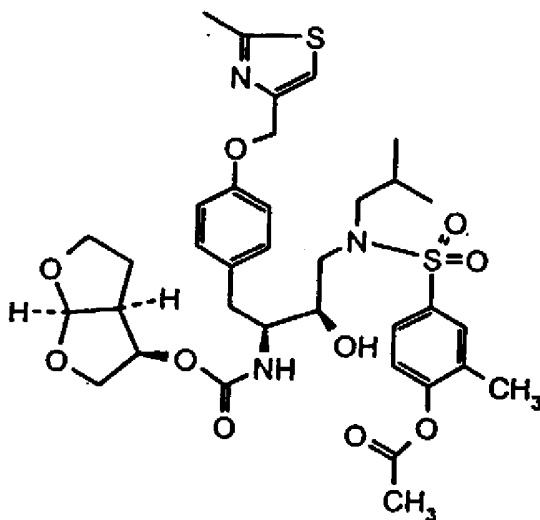
4-[[[(2R,3S)-3-[(terc-Butoxykarbonyl)amino]-2-hydroxy-4-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]fenyl}butyl)(izobutyl)amino]sulfonyl]-2-methylfenylacetát



Sulfonamid se připraví jak je popsáno pro terc-butyl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxy-benzyl)-3-izobutyl[(3,4-methylen-dioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát. (výtěžek=65 %)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,85 (3H, d), 0,87 (3H, d), 1,33 (9H, s), 1,82 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,80-3,00 (4H, m), 3,10 (2H, m), 3,68 (1H, s (br)), 3,77 (1H, s (br)), 3,91 (1H, s), 4,57 (1H, d), 5,10 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,12 (1H, s), 7,13 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,64 (1H, s).

Stupeň 4:

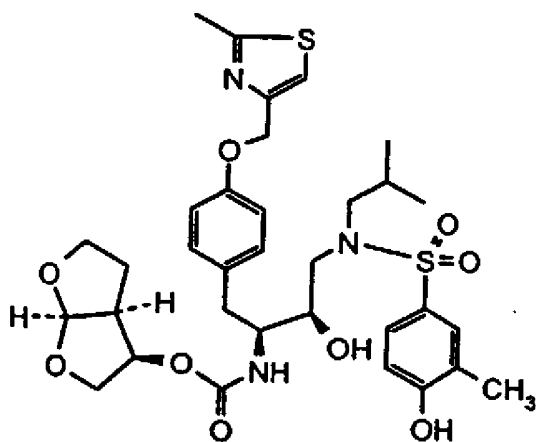
4-[[[(2R,3S)-3-([(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro][2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl]amino)-2-hydroxy-4-{4-[(2-mehtyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]fenyl}butyl](izobutyl)amino)sulfonyl]-2-methyl-fenylacetát 347



Příprava karbamátu se provede jak je popsáno pro (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino)-2-hydroxypropylkarbamát. (výtěžek=44 %) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,34 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36 (1H, t), 2,61 (3H, s), 2,70-3,10 (5H, m), 3,45-3,60 (3, m), 3,68 (1H, t), 3,79 (1H, t), 4,81 (1H, m), 4,99 (3H, sm), 5,46 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,70 (1H, s). MS: 732 (M+1) $^+$.

Příklad 131

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-2-hydroxy-3-[[(4-hydroxy-3-methylfenyl)sulfonyl] (izobutyl) amino]-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylkarbamát 348



Postup:

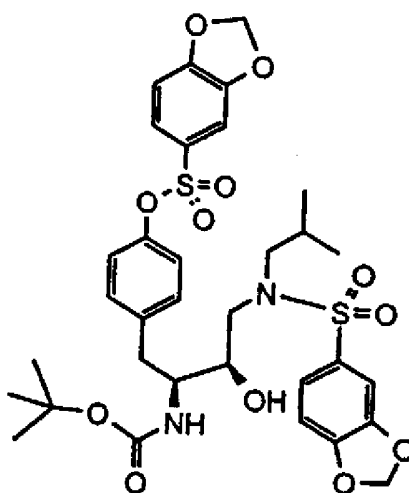
Deacetylační stupeň se provede jak je popsáno shora pro (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-[[(4-hydroxy-3-methylfenyl)sulfonyl] (izobutyl) amino]propylkarbamát. (výtěžek=94 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, s (br)), 0,81 (3H, s (br)), 1,20 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,36 (1H, t), 2,61 (3H, s), 2,65-3,00 (5H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,68

(1H, s (br)), 3,81 (1H, s (br)), 4,80 (1H, m), 4,99 (3H, s+m), 5,40 (1H, s (br)), 6,85 (4H, m), 7,07 (2H, m), 7,17 (1H, d), 7,35-7,50 (3H, m), 10,30 (1H, s). MS: 690 (M+1)⁺.

Příklad 132

Stupeň 1:

4-((2S,3R)-4-[(1,3-Benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonát

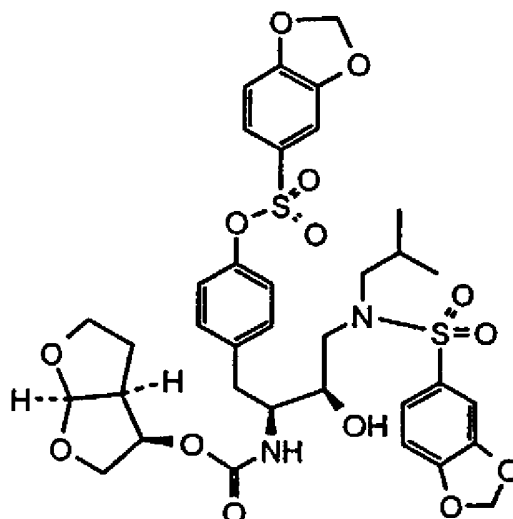


Reakce se provede jak je popsáno pro přípravu 4-((2S,3R)-2-[(terc-butoxykarbonyl)amino]-3-hydroxy-4-{izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino}butyl)fenyl-4-nitrobenzensulfonátu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,86 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,33 (9H, s), 1,81 (1H, m), 2,75-3,10 (6H, m), 3,68 (1H, s (br)), 3,76 (1H, s (br)), 3,95 (1H, s), 4,60 (1H, d), 6,07 (2H, s), 6,09 (2H, s), 6,80-6,95 (4H, m), 7,10-7,35 (6H, m).

Stupeň 2:

4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)amino)-4-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-3-hydroxybutyl)fenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonát 349

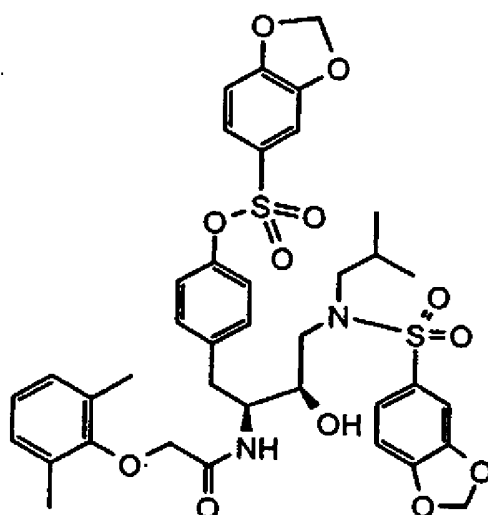


Reakce se provede jak je popsáno pro přípravu 4-((2S,3R)-2-(((3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxy)karbonyl)-amino)-3-hydroxy-4-(izobutyl[(4-nitrofenyl)sulfonyl]amino)-butyl)fenyl-4-nitrobenzensulfonátu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,35 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,41 (1H, t), 2,60-2,80 (3H, m), 2,98 (2H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 3,66 (1H, t), 3,80 (1H, t), 4,80 (1H, dd), 5,04 (1H, s), 5,47 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,19 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,04 (2H, m), 7,10-7,40 (6H, m). MS: 777 ($\text{M}+1$) $^+$.

Příklad 133

4-((2S,3R)-4-[(1,3-Benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-[(2,6-dimethylfenoxy)acetyl]amino)-3-hydroxybutyl)fenyl-1,3-benzodioxol-5-sulfonát 350

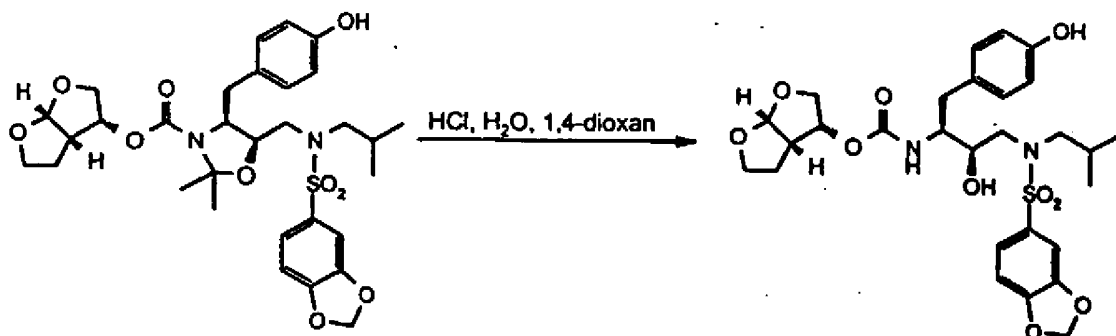


Kopulační reakce se provede jak je popsáno pro přípravu N-((1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropyl)-2-(2,6-dimethylfenoxy)acetamidu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,94 (1H, m), 2,07 (6H, s), 2,60-2,90 (3H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,96 (1H, m), 4,05 (1H, d), 5,10 (1H, d), 6,12 (4H, m), 6,85-7,05 (7H, m), 7,15-7,35 (6H, m), 7,93 (1H, d). MS: 783 ($\text{M}+1$) $^+$.

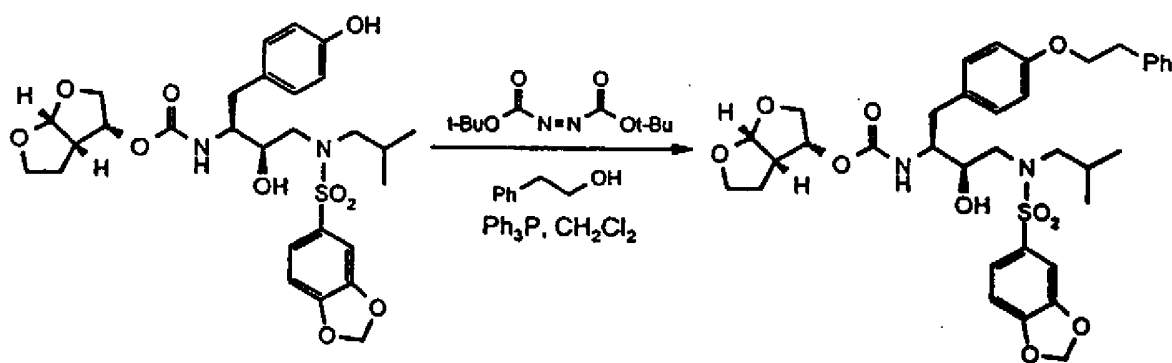
Příklad 134

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamát 351



Roztok 0,60 g (0,95 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]methyl]-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu v 5 ml dioxanu se zpracuje s 0,25 ml vody a poté 5 ml 4N HCl v 1,4-dioxanu a výsledný roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 1,5 hodině se roztok zředí 25 ml CH₂Cl₂ a pH se upraví na přibližně 12 přidáním 1N vodného NaOH. Směs se zředí vodou a extrahuje se s CH₂Cl₂ (3x). Spojené CH₂Cl₂ extrakty se promyjí vodnou solankou (3x), suší se nad MgSO₄ a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO₂, 8:2 EtAc/hexan) a získá se žádaná sloučenina jako bílá pevná látka v 81% výtěžku. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,91 (m, 5H), 2,81-2,62 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). MS (ESI): 593 (M+H).

Příklad 135

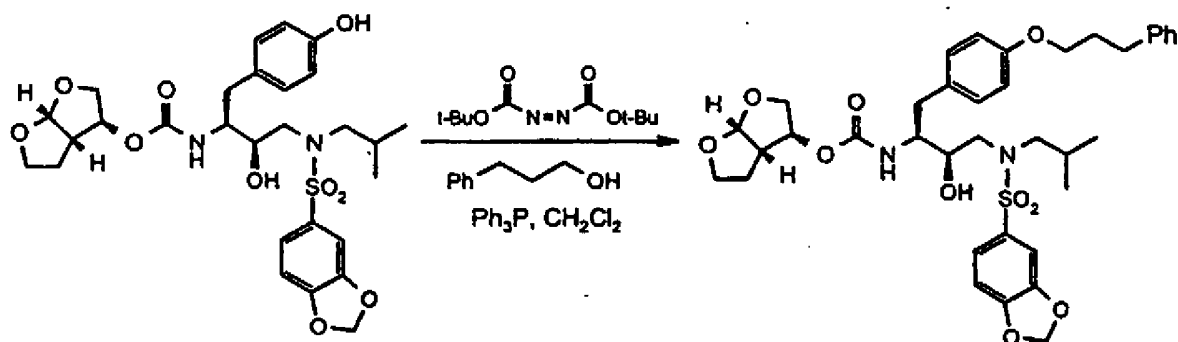


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(fenethyloxy)benzyl]propylkarbamát 352

K roztoku 66 mg (0,25 mmol) trifenylofosfinu a 30 µl (0,25 mmol)

fenethylakoholu ve 3 ml bezvodého CH_2Cl_2 se přidá 58 mg (0,25 mmol) di-terc-butylazodikarboxylátu. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti 5 minut a poté se zpracuje s roztokem 50 mg (0,084 mol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)propylkarbamátu ve 2 ml CH_2Cl_2 . Směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny, roztok se koncentruje do sucha a zbytek se čistí mžikovou chromatografií (SiO_2 , 4:6 hexan/EtOAc) a získá se žádaný produkt jako bílá pěna v 72% výtěžku. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,34-7,17 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,84-3,56 (m, 6H), 3,17-3,01 (m, 3H), 3,00-2,81 (m, 4H), 2,80-2,64 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,91 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). MS (ESI): 697 (M+H).

Příklad 136



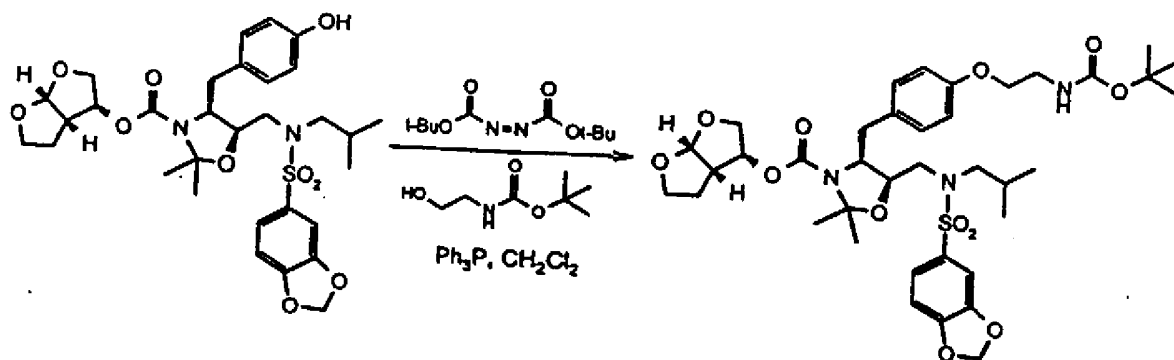
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-([3-fenylpropyl]oxy)benzyl]propylkarbamát 353

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 135 s výjimkou, že se použije 3-fenyl-1-propanol místo fenethylakoholu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,33-7,11 (m, 7H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H),

4,99 (q, 1H), 4,86 (d, 1H), 3,97-3,72 (m, 7H), 3,65 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,85-1,40 (m, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). MS (ESI): 711 (M+H).

Příklad 137

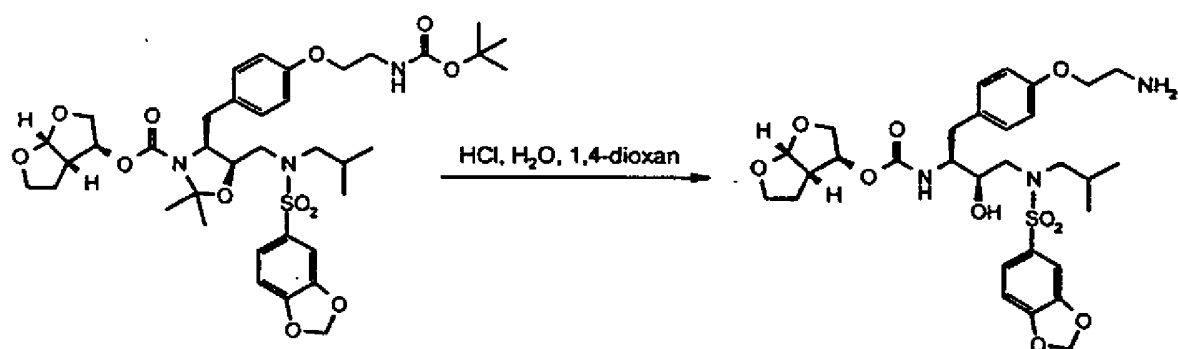
Stupeň 1:



(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-(4-[2-(terc-butoxykarbonylamino)ethoxy]benzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

Podle příkladu 135 (s výjimkou, že se použije N-(terc-butoxykarbonyl)ethanolamin místo fenethylakoholu), (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-karboxylát se převede na žádanou sloučeninu. MS (ESI): 798 (M+Na).

Stupeň 2:

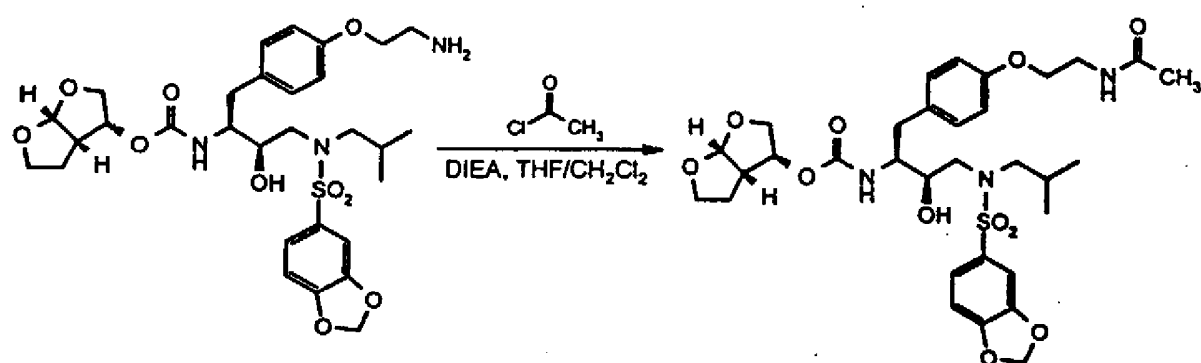


(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]propylkarbamát 354

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 134.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,39 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,00-3,60 (m, 8H), 3,16-2,62 (m, 10H), 2,20-1,40 (m, 5H), 0,90 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). MS (ESI): 636 (M+H).

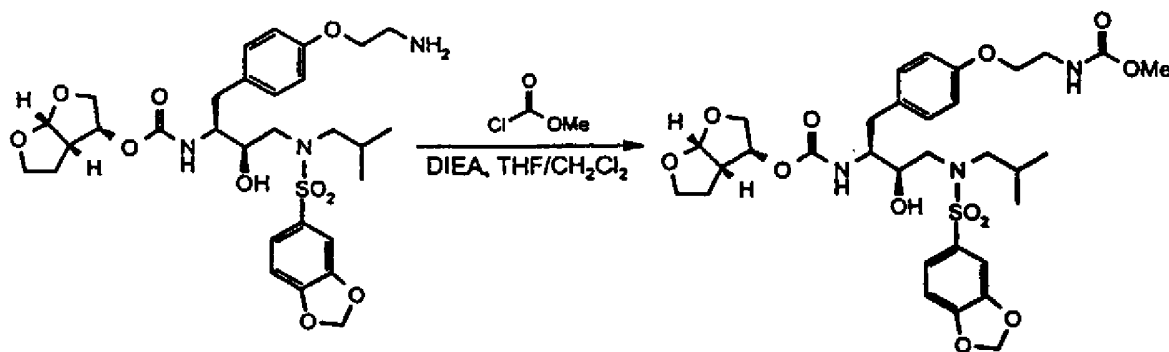
Příklad 138



(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[acetylamino]ethoxy)benzyl]propylkarbamát 355

Roztok 21 mg (0,033 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-propylkarbamátu ve 2 ml 1:1 THF/CH₂Cl₂ se zpracuje 9 µl (0,050 mmol) N,N-diizopropylethylaminu a poté 2,6 µl (0,036 mmol) acetylchloridu. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti. Po 1,5 hodině se roztok koncentruje ve vakuu a zbytek se podrobí mžikové chromatografii (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH a získá se žádaná sloučenina v 86% výtěžku jako bílá pěna. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H), 7,16-7,04 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,91 (br s, 1H), 5,01 (d, 1H), 5,05-4,89 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,72-3,51 (m, 5H), 3,08 (dd, 1H), 3,01-2,83 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,86-1,45 (m, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). MS (ESI): 678 (M+H).

Příklad 139

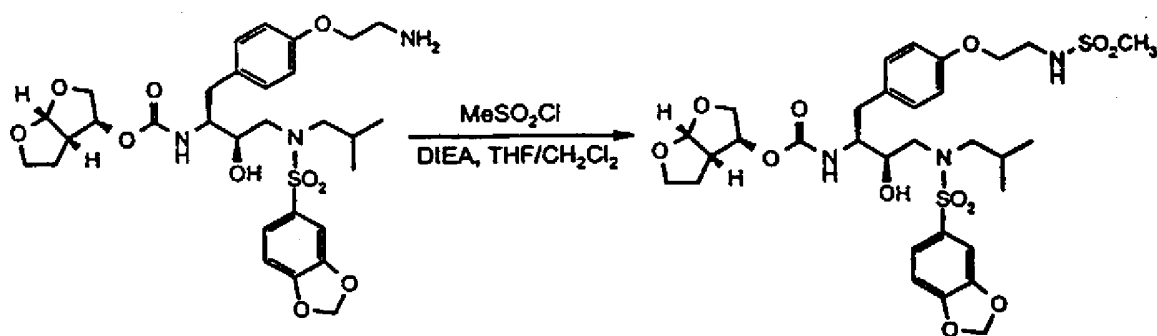


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[(methoxykarbonyl)amino]ethoxy)benzyl]propylkarbamát 356

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 138, s výjimkou, že se použije methylchlorformiát místo

acetylchloridu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,16–7,02 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,18–4,84 (m, 3H), 4,02–3,43 (m, 14H), 3,09 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 1,85–1,43 (m, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,92 (d, 3H). MS (ESI): 694 (M+H).

Příklad 140

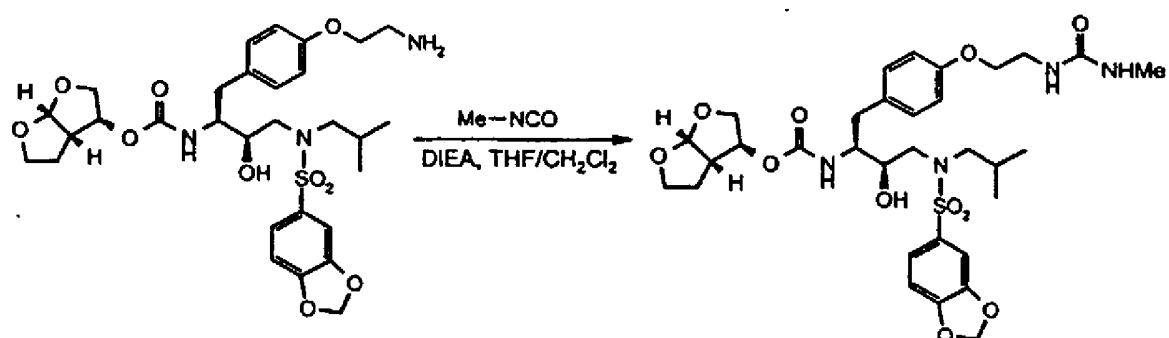


(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[(methylsulfonyl)amino]ethoxy)benzyl]propylkarbamát 357

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 138, s výjimkou, že se použije methansulfonylchlorid místo

acetylchloridu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,09–3,44 (m, 11H), 3,12–2,82 (m, 8H), 2,74 (m, 2H), 1,88–1,43 (m, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,81 (d, 3H). MS (ESI): 714 (M+H).

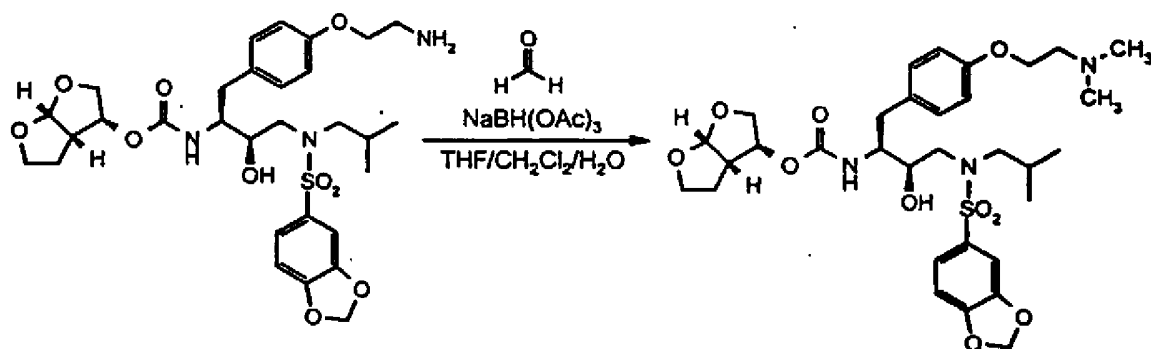
Příklad 141



(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-[[[methylamino]karbonyl]amino]ethoxy)benzyl]propylkarbamát 358

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 138, s výjimkou, že se použije metylizokyanát místo acetylchloridu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,29 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 5,10-4,90 (m, 2H), 4,04-3,48 (m, 11H), 3,15-2,67 (m, 10H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,85 (m, 6H). MS (ESI): 693 (M+H).

Příklad 142



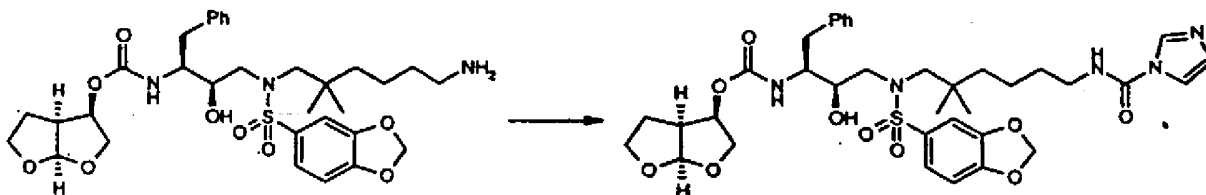
(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-

benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-
[dimethylamino]ethoxy)benzyl]propylkarbamát 359

Roztok 21 mg (0,033 mmol) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-
furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-
(izobutyl) amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]-
propylkarbamátu ve 3 ml 8:2 THF/CH₂Cl₂ se zpracuje 13 μ l (0,17
mmol) 37% vodného formaldehydu a poté 35 mg (0,17 mmol
NaBH(OAc)₃ a vzniklý zakalený roztok se míchá při teplotě
místnosti. Po 3 hodinách se roztok filtruje k odstranění
pevných látek a filtrát se koncentruje ve vakuu. Zbytek se
čistí mžikovou chromatografií (SiO₂, 95:5, CH₂Cl₂/2M NH₃ v MeOH)
a získá se žádaná sloučenina jako bílá pěna v 68% výtěžku. ¹H
NMR (CDCl₃): δ 7,29 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85
(d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (q,
1H), 4,89 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (m, 3H),
3,66 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,92 (m, 5H), 2,74 (m, 4H), 2,32
(s, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,90 (d,
3H), 0,84 (d, 3H). MS (ESI): 664 (M+H).

Příklad 143

(3R,3aS,6aR)-Hexahydro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-benzyl-3-
[6-(N'-karbonylimidazol-1-yl) amino-2,2-dimethylhexyl][(3,4-
methylenedioxyfenyl) sulfonyl) amino-2-hydroxypropyl) karbamát 360



K roztoku (3R,3aS,6aR)-hexahydro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-
1-benzyl-3-[6-amino-2,2-dimethylhexyl][(3,4-methylenedioxy-
fenyl) sulfonyl] amino-2-hydroxypropyl) karbamátu (0,12 g, 0,19

mmol) v dichlormethanu (1,5 ml) se přidá 1,1'-karbonyl-diimidazol (0,06 g, 0,37 mmol) a směs se míchá 30 minut při teplotě okolí. Směs se zředí dichlormethanem a promyje se systémem 5% kyselina citronová/voda (2x), nasycený hydrogenuhličitan sodný/voda, suší se (síran hořečnatý), odpaří a sušením ve vakuu se získá sloučenina uvedená v názvu (0,14 g) jako pevná pěna; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,90 (6H, s), 1,12 (1H, dd), 1,20-1,35 (4H, m), 1,5 (2H, br s), 2,4 (1H, t), 2,7-2,8 (2H, m), 2,9-3,0 (2H, m), 3,2 (2H, dd), 3,25-3,35 (3H, m), 3,4 (1H, kvartet), 3,5-3,6 (2H, m), 3,65 (1H, t), 3,75 (1H, kvartet), 3,8 (1H, dd), 4,8 (1H, kvartet), 5,1 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,15 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,0 (1H, d), 7,10-7,25 (7H, m), 7,3 (1H, d), 7,6 (1H, s), 8,2 (1H, s), 8,4 (1H, t); MS: 742 (MH^+); $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$.

Příklad 144

Stupeň 1:

terc-Butyl-N-(1S,2R)-1-benzyl-3-amino-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát



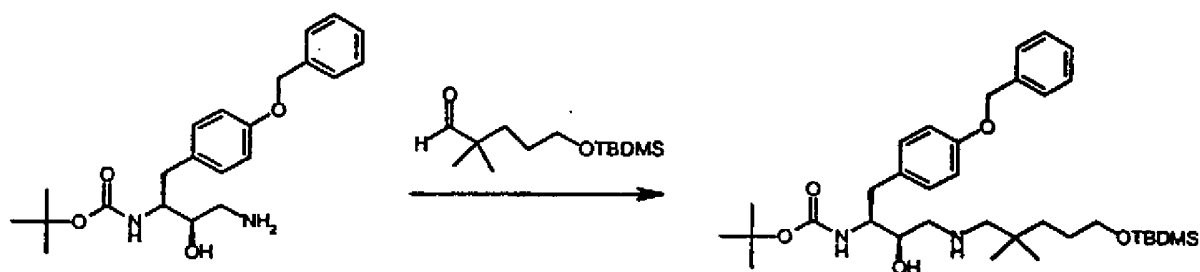
K míchanému roztoku amoniaku v methanolu (100 ml) se při 5 °C přidá epoxid (1,0 g, 2,8 mmol). Další hodinu se roztokem probublává kontinuálně plynný amoniak. Teplota reakční směsi se upraví na teplotu místnosti a směs se míchá 48 hodin. Methanol se odstraní ve vakuu a vzniklá pevná látka se

10.12.01

trituruje s etherem (50 ml), filtruje se a sušením se získá sloučenina uvedená v názvu (910 mg, 85 %) jako bílá pevná látka. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,22 (9H, s), 1,58 (2H, br), 2,41-2,53 (3H, m), 2,89 (1H, dd), 3,15-3,19 (1H, m), 3,33-3,45 (1H, m), 4,70 (1H, br), 5,00 (2H, s), 6,58 (1H, d), 6,83 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,25-7,39 (5H, m).

Stupeň 2:

terc-Butyl-N-(1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-3-[(5-terc-butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethyl)amino]-2-hydroxy-propylkarbamát



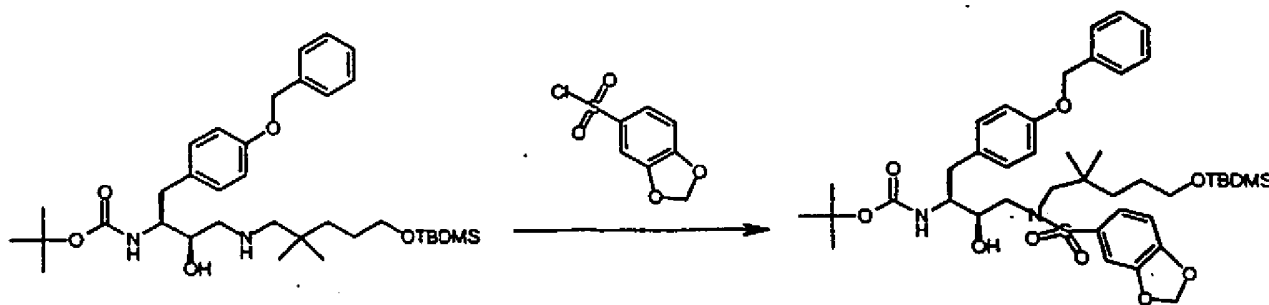
K míchané suspenzi shora uvedeného aminu (5,04 g, 13,0 mmol) v N,N-dimethylformamidu (35 ml), 1,2-dichlorethanu (35 ml) a ledové kyseliny octové (,5 ml) se přidá během 15 minut roztok 5-terc-butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethylpentanal (2,66 g, 10,9 mmol) v tetrahydrofuranu (35 ml). Potom se přidá triacetoxyborohydrid sodný (2,76 g, 13,0 mmol) a směs se míchá pod dusíkem 18 hodin. Reakční směs se koncentruje ve vakuu na přibližně 1/3 objemu, přidá se studený 2,5% hydroxid sodný (100 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2x100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou (2x50 ml), suší se (síran hořečnatý) a koncentruje se. Zbytek se trituruje s etherem a vzniklá pevná látka (aminový výchozí materiál) se odfiltruje. Filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se žádaný

surový produkt (6,80 g, 6,54 teorie) jako hustá pasta.

Materiál se použije bez dalšího čištění.

Stupeň 3:

terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-3-(5-terc-butyl-
dimethylsilyloxy-2,2-dimethylpentyl)[(3,4-methylen-
dioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl)karbamát

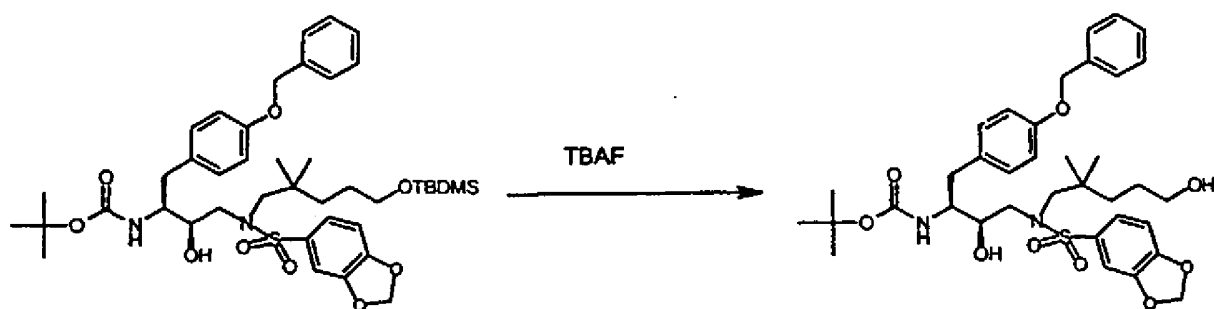


K míchanému roztoku surového aminu ze stupně 2 (6,80 g) a N,N-diizopropylethylaminu (3,7 ml, 21,8 mmol) v bezvodém dichlormethanu (70 ml) se při 5 °C přidá během 15 minut roztok 3,4-methylenedioxyfenylsulfonylchloridu (2,88 g, 13,0 mmol) v dichlormethanu (30 ml). Směs se zahřeje na teplotu okolí a míchá se 16 hodin. Reakční směs se koncentruje ve vakuu, přenesse se do ethylacetátu (100 ml), promyje se vodou (50 ml), 1N kyselinou chlorovodíkovou (2x50 ml), vodou (50 ml), nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (2x50 ml), suší se (síran hořečnatý a koncentruje se ve vakuu a získá se žádaný surový produkt (8,55 g) jako bílá pěna. Materiál se použije bez dalšího čištění.

Stupeň 4:

terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-3-(2,2-dimethyl-
5-hydroxypentyl)[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-
hydroxypropyl)karbamát

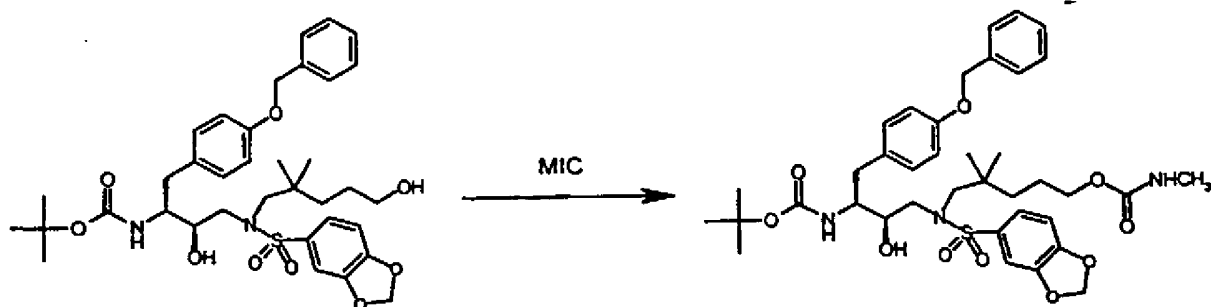
10.12.01



K míchanému roztoku surového produktu ze stupně 3 (8,5 g, 10,6 mmol) v tetrahydrofuranu (85 ml) se přidá během 15 minut tetrabutylamoniumfluorid (13,8 ml, 1M v tetrahydrofuranu). Směs se míchá 18 hodin, reakční směs se koncentruje ve vakuu, přidá se ether (100 ml) a promyje se vodou (3x50 ml). Ether se suší (síran hořečnatý) a koncentruje se na pěnu. Přenese se do čerstvého etheru (40 ml) a koncentruje se a míchá se při teplotě místnosti 120 hodin. Vzniklá sraženina se filtruje, propláchne se směsí ether/hexan (1:1, 25 ml) a sušením se získá sloučenina uvedená v názvu (3,2 g, 44 %) jako bílá pevná látka. Filtrát se koncentruje na pěnu (2,95 g). HPLC analýza vykazuje přibližně 65% produkt (neizoluje se). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,86 (6H, s), 1,11-1,23 (2H, m), 1,19 (9H, s), 1,30-1,35 (2H, m), 2,37 (1H, dd), 2,77-2,82 (2H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,25-3,33 (5H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 4,33 (1H, t), 4,89 (1H, d), 5,00 (2H, s), 6,11 (2H, s), 6,52 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,98-7,04 (3H, m), 7,22-7,38 (7H, m).

Stupeň 5:

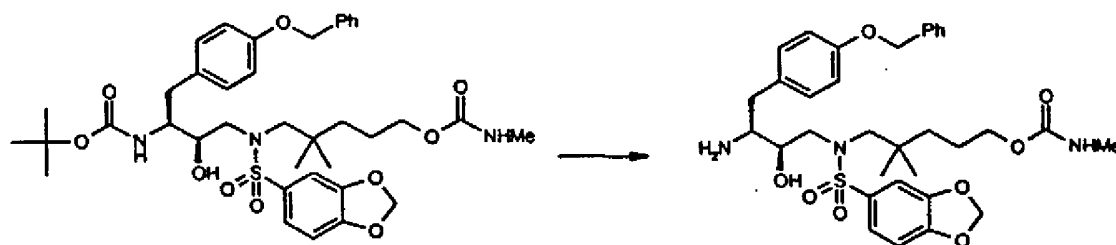
terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl]-3-(2,2-dimethyl-5-N'-methylkarbamoyloxypentyl)[(3,4-methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl)karbamát



K míchanému roztoku ze stupně 4.) (600 mg, 0,88 mmol) v dichlormethanu (6 ml) se přidá methylizokyanát (1,0 ml, 17,50 mmol). Směs se míchá při teplotě okolí 48 hodin, reakční směs se koncentruje ve vakuu a čistí se chromatografií na silikagelu (1:1; ethylacetát:hexan) a získá se sloučenina uvedená v názvu (570 mg, 88 %) jako bílá pěna. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,86 (6H, d), 1,18-1,23 (2H, m), 1,19 (9H, s), 1,43-1,49 (2H, m), 2,37 (1H, dd), 2,50 (3H, d), 2,77-2,82 (2H, m), 2,90-2,96 (1H, m), 3,28-3,31 (3H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,84 (2H, t), 4,91 (1H, d), 5,00 (2H, s), 6,11 (1H, d), 6,52 (1H, d), 6,81-6,86 (3H, m), 6,98-7,04 (3H, m), 7,23-7,38 (7H, m).

Stupeň 6:

N1-[(2R,3S)-3-Amino-4-[(4-benzyloxy)fenyl]butyl]-N1-[2,2-dimethyl-5-(N2-methylkarbamoyloxy)pentyl]-3,4-methylenedioxy-1-benzensulfonamid



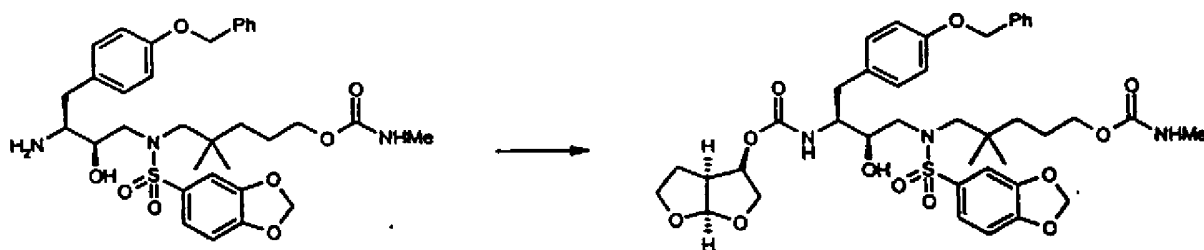
Zpracováním produktu ze stupně 5 systémem

kyselina/trifluorooctová/dichlormethan jak je popsáno shora se

získá sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,8 (6H, d), 1,2-1,3 (2H, m), 1,4-1,5 (2H, m), 2,2 (1H, dd), 2,55 (3H, d), 2,6-2,7 (2H, m), 2,9 (1H, d), 3,1 (1H, dd), 3,2-3,3 (3H, m), 3,5 (2H, br d), 3,85 (2H, t), 4,6 (1H, d), 5,05 (2H, s), 6,1 (2H, s), 6,9 (3H, br d), 7,0 (1H, d), 7,08 (2H, br d), 7,2-7,4 (7H, m); MS: 642 (MH^+).

Stupeň 7:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl-3-[2,2-dimethyl-5-(N'-methylkarbamoyloxy)-pentyl][(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl)karbamát 361

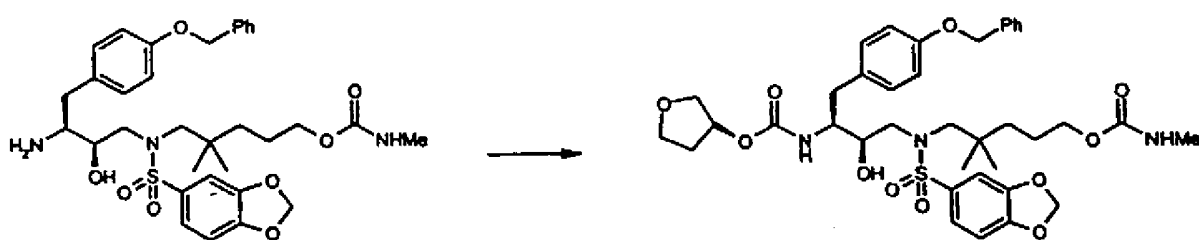


K roztoku produktu ze stupně 6 (0,11 g, 0,17 mmol) v acetonitrilu (3 ml) se přidá diizopropylethylamin (0,076 ml, 0,057 g, 0,44 mmol) a [(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl][4-nitrofenyl]karbonát (0,065 g, 0,22 mmol) a směs se míchá při teplotě okolí 24 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se systémem nasycený hydrogenuhličitán sodný/voda (4x), suší se (síran sodný), koncentruje se a chromatografuje (silikagel; hexany/ethylacetát) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,9 (6H, d), 1,1-1,3 (4H, m), 1,5 (2H, br s), 2,3 (1H, dd), 2,55 (3H, d), 2,7-2,8 (2H, m), 2,85 (2H, dd), 3,2-3,4 (4H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,82-3,90 (3H, m), 4,8 (1H, kvartet), 5,0 (2H, s), 5,05

(1H, br d), 5,5 (1H, d), 6,1 (2H, s), 6,8-6,9 (3H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 7,15-7,40 (7H, m); MS: 798 (MH⁺).

Příklad 145

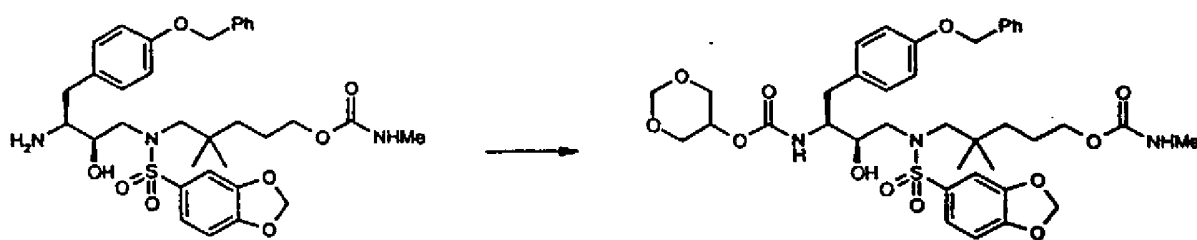
(3S)-Tetrahydro-3-furanyl-N-((1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl-3-[2,2-dimethyl-5-(N'-methylkarbamoyloxy)pentyl]][(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl)karbamát 362



Zpracováním produktu ze stupně 6 (příklad 361) s (3S)-tetrahydro-3-furanyl-N-sukcinimidylkarbonátem jak je popsáno ve stupni g (příklad 801) se získá sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,8 (6H, d), 1,05-1,10 (2H, m), 1,4-1,5 (2H, m), 1,7 (1H, br s), 1,95-2,05 (1H, m), 2,4 (1H, t), 2,55 (3H, d), 2,8 (2H, t), 2,9 (1H, dd), 3,2-3,35 (3H, m), 3,5-3,5 (4H, m), 3,8 (2H, br s), (4H, m), 5,7 (1H, s), 6,2 (2H, s), 6,8-6,9 (3H, m), 7,00-7,15 (4H, m), 7,2-7,4 (7H, m); MS: 756⁺(MH⁺).

Příklad 146

1,3-Dioxan-5-yl-N-((1S,2R)-1-[(4-benzyloxy)benzyl-3-[2,2-dimethyl-5-(N'-methylkarbamoyloxy)pentyl]][(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl)karbamát 363

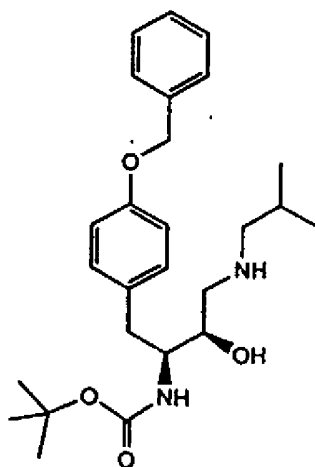


Zpracováním produktu ze stupně 6 (příklad 361) s 1,3-dioxan-5-yl-p-nitrofenylkarbonátem jak je popsáno ve stupni 7 (příklad 627) se získá sloučenina uvedená v názvu jako pevná pěna; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 0,8 (6H, s), 1,1-1,3 (2H, m), 1,4-1,5 (2H, m), 2,4 (1H, t), 2,55 (3H, d), 2,75-2,85 (2H, m), 2,9 (1H, dd), 3,20-3,35 (2H, m), 3,45 (1H, d), 3,6-3,9 (6H, m), 4,3 (1H, br s), 4,65 (1H, br d), 4,75 (1H, br d), 4,9-5,0 (3H, m), 5,7 (1H, s), 6,1 (2H, s), 6,75-6,85 (3H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,2-7,4 (8H, m); MS : 772 (MH^+).

Příklad 147

Stupeň 1:

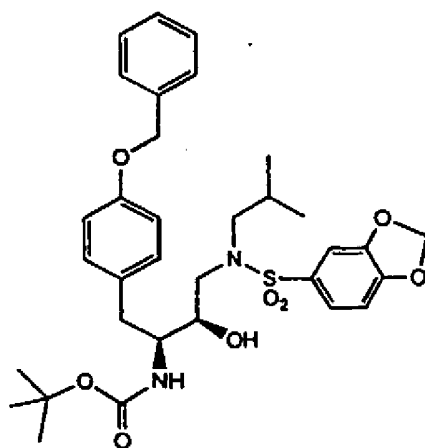
terc-Butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutylamino-2-hydroxypropyl-karbamát



Izobutylamin (10,0 g, 137 mmol) se přidá k roztoku terc-butyl-(1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-2,3-epoxydopropylkarbamátu (7,0 g, 18,9 mmol) (připraven podle postupu Chen, P. a kol., Tetrahedron Letters, díl 38, str. 3175-8, 1997) ve 100 ml izopropanolu. Směs se míchá při 85 °C po dobu 2 hodin, poté se ochladí na 5 °C a po kapkách se přidá 500 ml vody. Vzniklá suspenze se míchá 30 minut při 5 °C a poté se filtruje. Pevná látka se pomyje vodou (3x100 ml) potom se suší za sníženého tlaku a získá se 8,3 g (99 %) sloučeniny uvedené v názvu. ¹H-NMR: (CDCl₃): δ 0,88 (6H, d), 1,34 (9H, s), 1,68 (1H, m), 2,38 (2H, d), 2,64 (2H, d), 2,80 (1H, m), 2,86 (1H, dd), 3,40 (1H, m), 3,70 (2H, s (široký)), 4,63 (1H, d), 5,01 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,40 (5H, m).

Stupeň 2:

terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát

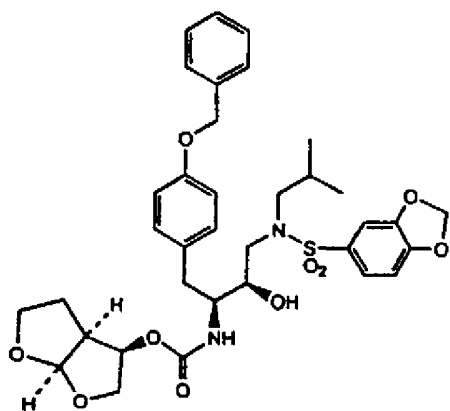


Roztok produktu ze stupně 1 (8,3 g, 18,8 mmol), 3,4-methylen-dioxysulfonylchloridu (5,0 g, 22,7 mmol) a diizopropylethylaminu (5,0 g, 38,7 mmol) se míchá při 20 °C po dobu 4 hodin. Přidá se 200 ml vody a fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (3x100 ml) a potom se organické fáze spojí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují

a koncentrují. Zbytek se rozpustí v 300 ml etheru, k roztoku se přidá 50 g silikagelu a směs se filtruje. Filtrát se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se smíchá s 300 ml hexanu. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 20 °C, poté se pevná látka filtruje a sušením se získá 10,9 g (93 %) sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,85 (3H, d), 0,88 (3H, d), 1,34 (9H, s), 1,82 (1H, m), 3,04 (2H, m), 3,68 (1H, s br), 3,75 (1H, s br), 3,86 (1H, s), 4,60 (1H, d), 5,02 (2H, s), 6,04 (2H, s), 6,88 (3H, m), 7,15 (3H, m), 7,35 (6H, m).

Stupeň 3:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 364



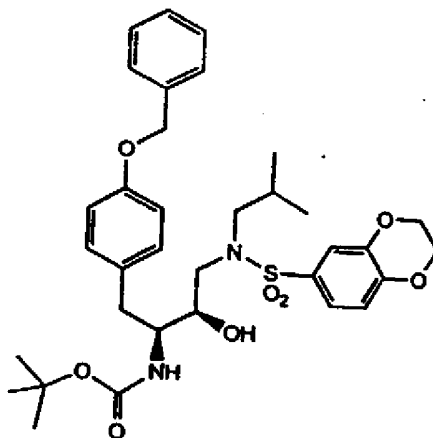
100 ml kyseliny trifluorctové se přidá po kapkách k roztoku produktu ze stupně 2 (10,2 g, 16,3 mmol) v 200 ml dichlormethanu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 °C a potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 200 ml dichlormethanu a přidá se 300 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá při 20 °C po dobu 15 minut. Fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje dalším

(2x100 ml) dichlormethanem. Organické fáze se spojí a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 150 ml acetonitrilu. Přidá se diizopropylethylamin (8,0 g, 62 mmol) a (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-4-nitrofenylkarbonát (8,0 g, 27,1 mmol) a roztok se míchá 12 hodin při 20 °C. Přidá se 10 ml 25% vodného roztoku hydroxidu amonného a směs se míchá další hodinu. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 500 ml etheru a roztok se extrahuje 5% roztokem uhličitanu sodného (10x100 ml). Organická fáze se suší bezvodým uhličitánem sodným, filtruje se a koncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 20 ml etheru a po vytvoření malého množství pevné látky se přidá 200 ml hexanu a směs se míchá při 20 °C po dobu 1 hodiny a potom se filtruje a suší a získá se 11,3 g sloučeniny uvedené v názvu (kvantitativní výtěžek). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,76 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,2 (1H, m), 1,35 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,70 (3H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,55 (3H, m), 3,66 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, m), 5,00 (3H, s (br)), 5,47 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,06 (3H, m), 7,20-7,40 (7H, m); MS: 682 (M⁺).

Příklad 148

Stupeň 1:

terc-Butyl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl-[(3,4-ethylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát

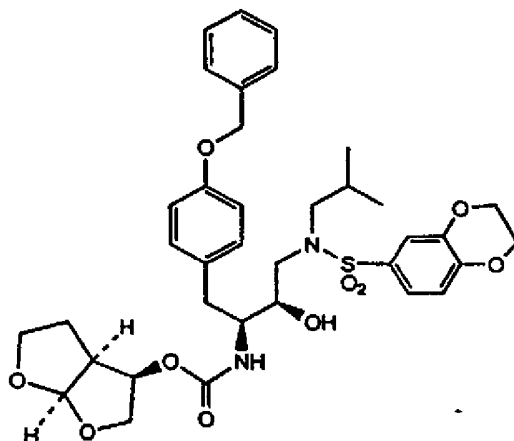


Reakce se provede jak je popsáno ve stupni 2 příkladu 147, s výjimkou, že se při reakci použije 3,4-ethylenedioxy-fenylsulfonylchlorid (výtěžek 83 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,86 (3H, d), 0,89 (3H, d), 1,34 (9H, s), 1,82 (1H, m), 2,85 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,69 (1H, s br), 3,76 (1H, s b), 3,91 (1H, s), 4,27 (4H, m), 4,61 (1H, d), 5,03 (2H, s), 6,89 (2H, d), 6,93 (91H, d), 7,14 (2H, d), 7,20-7,45 (7H, m).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyloxybenzyl)-3-izobutyl[(3,4-ethylenedioxyfenyl)-sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 365

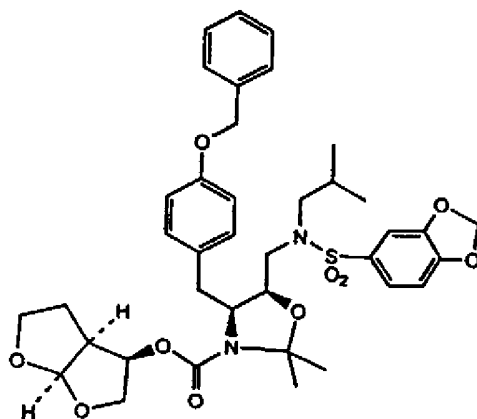


Reakce se provede jak je popsáno ve stupni 3, příklad 147, s výjimkou, že se při reakci použije produkt ze stupně 1, příklad 144 (43 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (3H, d), 0,84 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,35 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,37 (1H, t), 2,70 (3H, m), 2,95 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,58 (3H, m), 3,68 (1H, t), 3,82 (1H, m), 4,28 (4H, d), 4,82 (1H, m), 5,01 (3H, s+m), 5,48 (1H, d), 6,84 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,08 (2H, d), (7H, m); MS: 696 (M^+).

Příklad 149

Stupeň 1:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-(4-benzyloxybenzyl)-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxy-
fenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2- dimethyloxazolidin

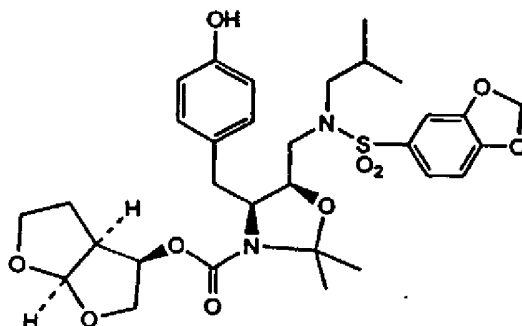


2,2-Dimethoxypropan (20 g, 192 mmol) a p-toluensulfonová kyselina (1,0 g, 5,8 mmol) se přidají k roztoku produktu příkladu 630 (11,3 g, 16,5 mmol) v 200 ml dichlormethanu. Roztok se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny a potom se ochladí na 20 °C. Směs se extrahuje 5% roztokem uhličitanu sodného, organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát (1:1) jako eluentu a získá se 7,78 g (60 %) sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,83 (3H, d), 0,91 (3H, d), 1,40, 1,48 (3H, s)*, 1,56, 1,64 (3H, s)*, 1,85 (2H, m), 2,0 (1H, m), 2,70 (3H, m), 2,80 (1H, m), 3,00 (3H, m), 3,40 (2H, m), 3,80 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,89 (1H, dd), 5,03 (2H, s), 5,65, 5,68 (1H, d)*, 6,00 (2H, s), 6,79 (1H, d), 6,89 (2H, d), 7,02 (2H, d), 7,10 (1H, m), 7,30–7,45 (6H, m).

*: možná indikace pro rotamery.

Stupeň 2:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-izobutyl-[(3,4-methylenedioxy-
fenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2- dimethyloxazolidin 366



8 g palladia (na aktivním uhlí, 10% Pd, typ Degussa) se přidá k míchanému roztoku produktu ze stupně 1 (7,7 g, 10,6 mmol) v 400 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá pod atmosférickým tlakem vodíku 12 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se míchá 2 hodiny v 200 ml hexanu, pevná látka se odfiltruje, promyje se hexanem (2x20 ml) a získá se 6,4 g (95 %) sloučeniny uvedené v názvu. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,83 (3H, d), 0,91 (3H, d), 1,41, 1,48 (3H, s)*, 1,56, 1,65 (3H, s)*, 1,85 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,60–3,10 (6H, m), 3,40 (2H, m), (6H, m), 4,90 (1H, dd), 5,05–5,30 (2H, m), 5,66, 5,69 (1H, d)*, 6,06 (2H, s), 6,75 (2H, d), 6,83 (1H, d), 6,97–7,15 (2H, m); MS: 632 (M^+).

*: možná indikace pro rotamery.

Příklad 150

Stupeň 1:

Obecný postup aralkylace N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-, (4S,5R)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidinu

0,5 mmol aralkylhalogenidu [1] se přidá k míchané směsi N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-, (4S,5R)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidinu (126 mg, 0,2 mmol) a uhličitanu cesného (250 mg, 0,76 mmol) ve 2 ml N,N-dimethylformamidu. Směs se míchá při stanovené teplotě [2] po určenou dobu [3] a potom se zředí 100 ml etheru při 20 °C. Směs se filtruje a filtrát se extrahuje vodou (10x20 ml). Organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje se a koncentruje za sníženého tlaku a získají se následující sloučeniny:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-, (4S,5R)-4-{4-[3-(4-fluorfenyl)-1-propyloxy]benzyl}-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin

[1]: 1-Chlor-3-(4-fluorenyl)propan; [2]: 60 °C; [3]: 6 hodin;
MS: 768 (M⁺).

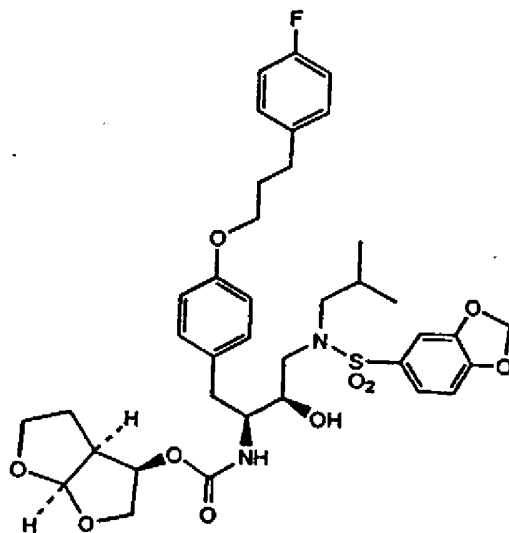
Stupeň 2:

Obecný postup deprotektce N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-oxykarbonyl-, (4S,5R)-4-(4-aralkyloxybenzyl)-5-izo-

butyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-di-
methyloxazolidinu (produkt ze stupně 1)

4 M HCl v dioxanu (7,5 ml) a vodě (0,2 g) se přidá k míchanému roztoku produktu ze stupně 1 v 15 ml dioxanu. Roztok se míchá 5 hodin, poté se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, promyje se 5% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a poté se organická fáze suší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se čistí buď filtrací ze silikagelové kaše a krystalizací (a) nebo chromatografií na silikagelu (b), za použití eluentů jak je indikováno [1] a získají se následující sloučeniny (výtěžek: [2]):

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-{4-[3-(4-fluorfenyl)-1-propyloxy]benzyl}-3-izobutyl[3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 366



[1]: b, hexan-EtOAc (1: 1) potom hexan-EtOAc (1: 2); [2] 36 %.

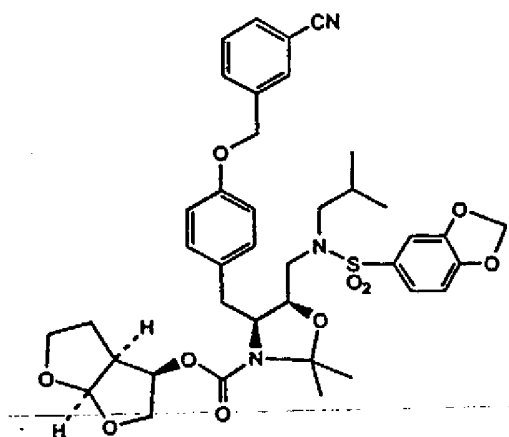
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,76 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,15 (1H, m), 1,31 (1H, m), 1,93 (3H, m), 2,34 (1H, t), 2,68 (5H, m), 2,85-3,00 (3H, m), 3,40-3,90 (8H, m), 4,81 (1H, dd), 4,98 (1H, d),

5,47 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,74 (2H, d), 7,04 (4H, m), 7,20 (4H, m), 7,27 (1H, d); MS: 728 (M^+).

Příklad 151

Stupeň 1:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-[4-(3-kyanbenzyloxy)benzyl]-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin

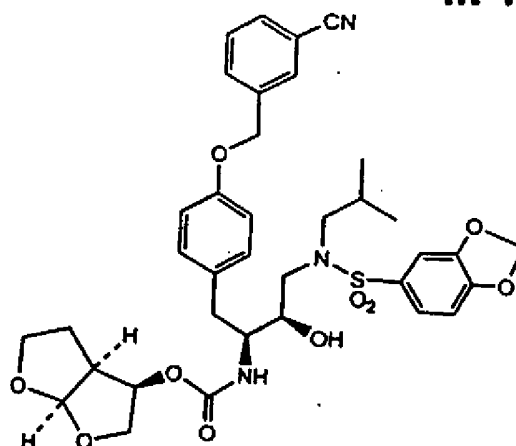


[1]: 3-Kyanbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 1 hodina; MS: 747 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(3-kyanbenzyloxy)benzyl]-3-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 367

10.12.01

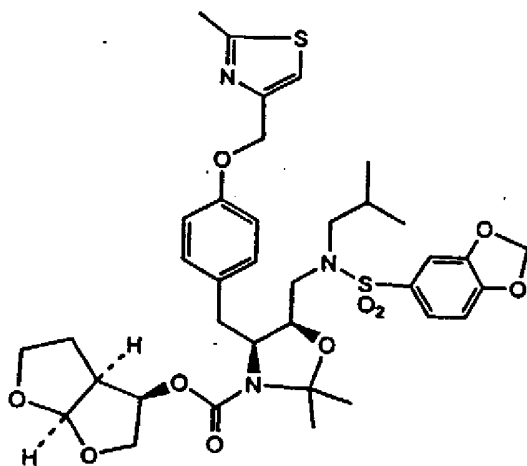


[1]: b, hexan-EtOAc (1:1) potom hexan-EtOAc (1:2); [2]: 46 %.
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m),
 1,31 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,41 (3H, m), 2,85-
 3,00 (3H, m), 3,40-3,60 (5H, m), 3,65 (1H, t), 3,80 (1H, dd),
 4,81 (1H, dd), 4,99 (1H, d), 5,07 (2H, s), 5,47 (1H, d), 6,13
 (2H, s), 6,83 (2H, d), 7,04 (3H, m), 7,20 (2H, m), 7,27 (1H,
 d), 7,56 (1H, t), 7,75 (2H, t), 7,85 (1H, s); MS: 707 (M⁺).

Příklad 152

Stupeň 1:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
 (4S,5R)-4-[4-(2-methylthiazolo-4-methyloxy)benzyl]-5-izobutyl-
 [(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyl-
 oxazolidin

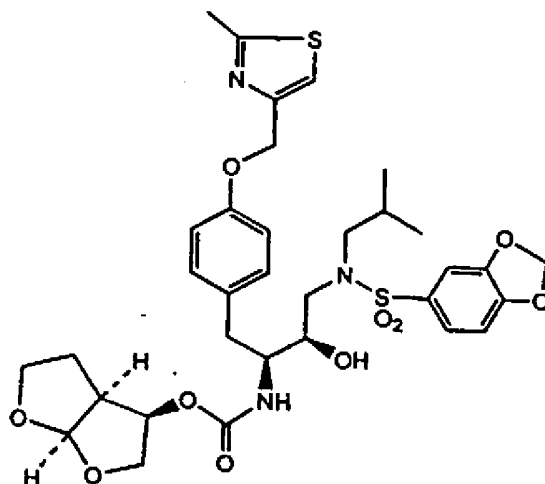


10.12.01

[1]: 4-Chloromethyl-2-methylthiazolhydrochlorid; [2]: 70 °C;
[3]: 5 hodin; MS: 743 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S, 2R)-1-[4-(2-methylthiazolo-4-methyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 368

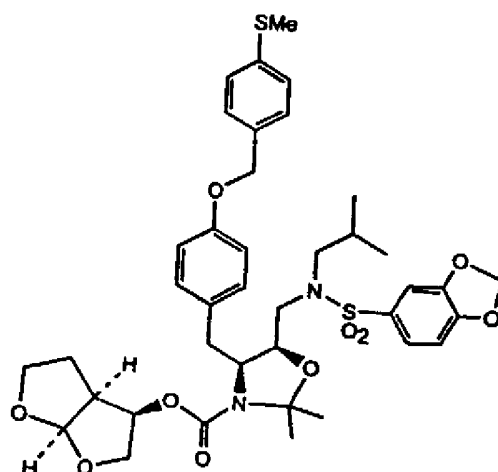


[1]: b, EtOAc (čistý); [2]: 36 %. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,76 (3H, d), 0,82 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,61 (3H, s), 2,65 (3H, m), 2,85-3,00 (3H, m), 3,40-3,60 (5H, m), 3,68 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 4,99 (3H, s br), 5,47 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,83 (2H, d), 7,06 (3H, m), 7,20 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,47 (1H, s); MS: 703 (M⁺).

Příklad 153

Stupeň 1:

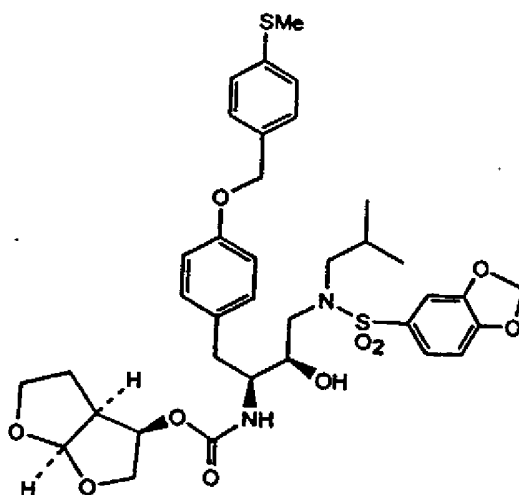
N-(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-oxykarbonyl-,
(4S, 5R)-4-[4-(4-methylthiobenzoyloxy)benzyl]-5-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin



[1]: 4-Methylthiobenzylchlorid; [2]: 40 °C; [3]: 4 hodiny; MS: 768 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(4-methylthio-benzyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 369



[1]: b, hexan-EtOAc (1:1) potom hexan-EtOAc (1:2); [2]: 17 %.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,42 (3H, s), 2,70 (3H, m), 2,85-3,00 (3H, m), 3,45 (1H, m), 3,55 (3H, m), 3,66 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 4,98 (3H, s+m), 5,47

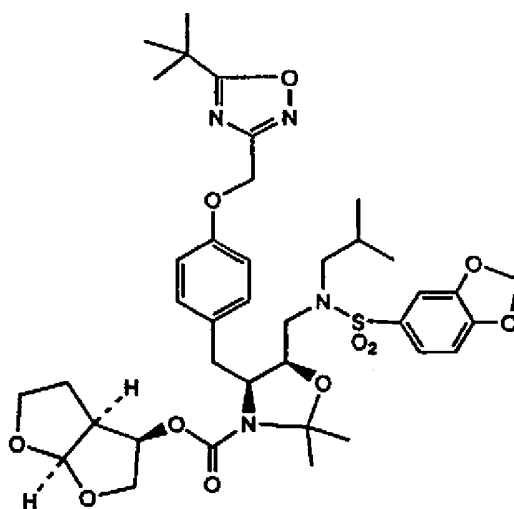
10.12.01

(1H, d), 6,12 (2H, s), 6,80 (2H, d), 7,05 (3H, m), 7,15-7,35 (6H, m); MS: 728 (M⁺).

Příklad 154

Stupeň 1:

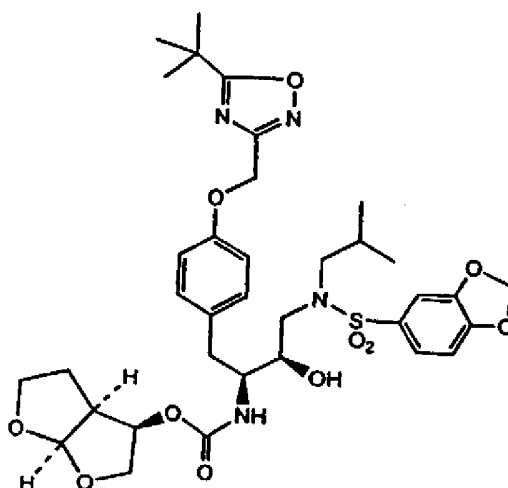
N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-[4-(5-terc-butyl-1,2,4-oxadiazolo-3-methyloxy)-
benzyl]-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]-
aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin



[1]: 5-terc-Butyl-3-chloromethyl-1,2,4-oxadiazol; [2]: 20 °C;
[3]: 12 hodin; MS: 770 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(5-terc-butyl-1,2,4-oxadiazolo-3-methyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl-karbamát 370



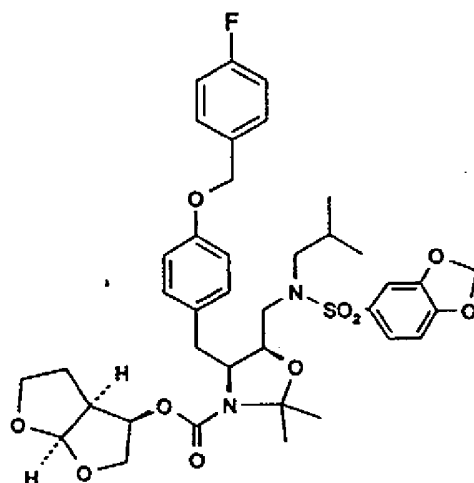
[1]: b, hexan-EtOAc (1:1) potom hexan-EtOAc (1:2); [2] 56 %. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,76 (3H, d), 0,83 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,36 (9H, s) 1,93 (1H, m), 2,37 (1H, t), 2,72 (3H, m), 2,90-3,02 (3H, m), 3,42-3,60 (4H, m), 3,68 (1H, t), 3,82 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 5,0 (1H, s br), 5,12 (2H, s), 5,47 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,10 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,28 (1H, d); MS: 730 (M^+).

Příklad 155

Stupeň 1:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-, (4S,5R)-4-[4-(4-flourbenzyloxy)benzyl]-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin

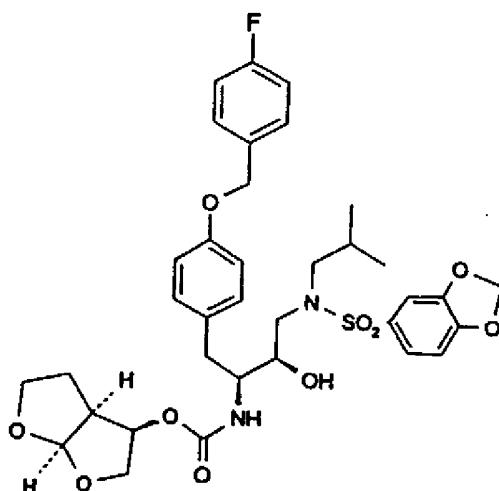
371



[1]: 4-Fluorbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 1 hodina; MS: 741 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(4-fluorbenzyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 371



[1]: a, hexan-EtOAc (1:1); [2]: 41 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,18 (1H, m), 1,31 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,62-2,74 (3H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,65 (1H, m), 3,80 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,97 (2H, s br), 4,99 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,81 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,06 (2H, d), 7,15

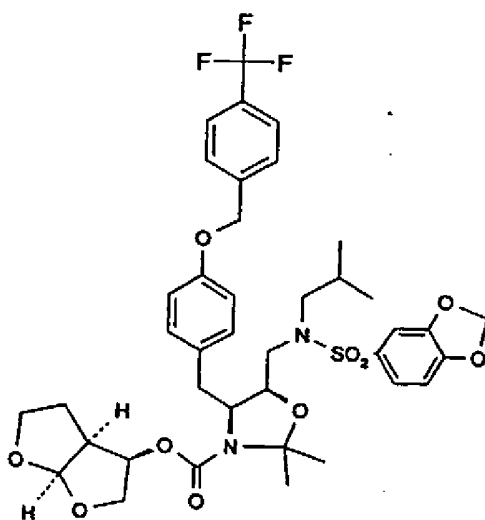
10.12.01

(1H, d), 7,18-7,23 (3H, m), 7,27 (1H, dd), 7,43 (2H, dd); MS: 701 (M⁺).

Příklad 156

Stupeň 1:

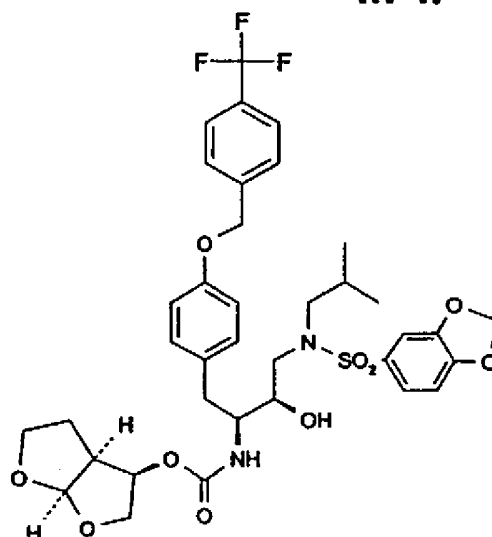
N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)benzyl]-5-izobutyl-
[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyl-
oxazolidin



[1]: 4-Trifluormethylbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 1 hodina;
MS: 791 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)benzyl]-3-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 372



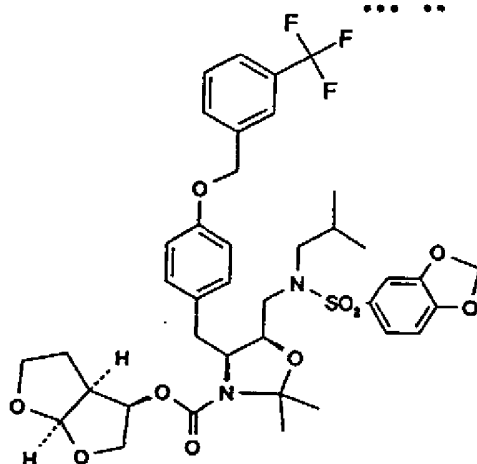
[1]: a, hexan-EtOAc (1:1); [2] : 47 %. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,16 (1H, m), 1,26 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,65-2,76 (3H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,54 (3H, m), 3,63 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,99 (1H, d), 5,12 (2H, s br), 5,44 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,83 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,07 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,60 (2H, d), 7,70 (2H, d); MS: 751 (M^+).

Příklad 157

Stupeň 1:

N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-[4-(3-trifluormethylbenzyloxy)benzyl]-5-izobutyl-
[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-dimethyl-
oxazolidin

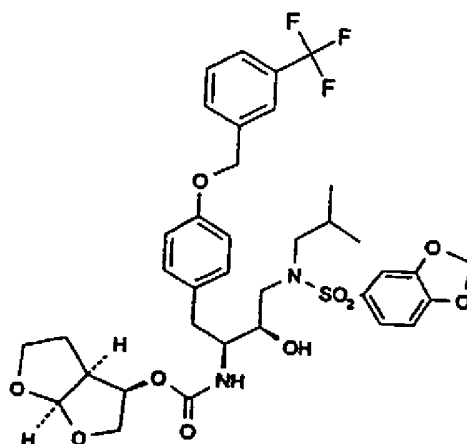
10.12.01



[1]: 3-Trifluormethylbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 1 hodina;
MS: 791 (M^+).

Supěň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(3-trifluormethylbenzyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 373



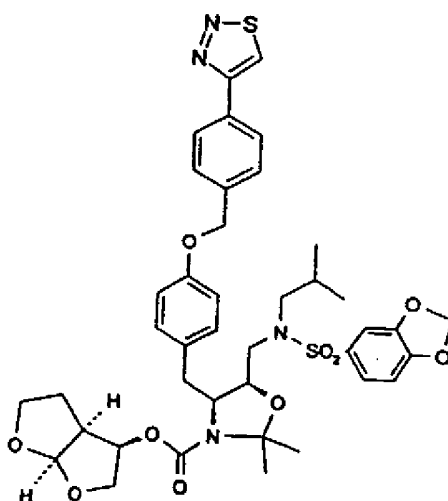
[1]: a, hexan-EtOAc (1:1); [2]: 47 %. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,15-1,22 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,65-2,75 (3H, m), 2,89-3,01 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,52-3,59 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,80 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,99 (1H, d), 5,11 (2H, s br), 5,45 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,84 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,07 (2H, d), 7,21

(2H, m), 7,27 (1H, dd), 7,58 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,74 (1H, s); MS: 751 (M^+).

Příklad 158

Stupeň 1:

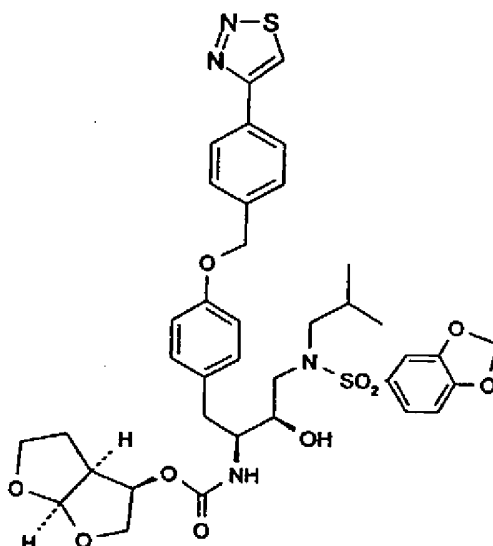
N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-benzyloxy)benzyl]-5-izo-
butyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-
dimethyloxazolidin



[1]: 4-[4-(Brommethyl)fenyl]-1,2,3-thiadiazol; [2]: 20 °C;
[3]: 1 hodina; MS: 807 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1[4-(1,2,3-thiadiazol-4-benzyloxy)benzyl]-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát 374

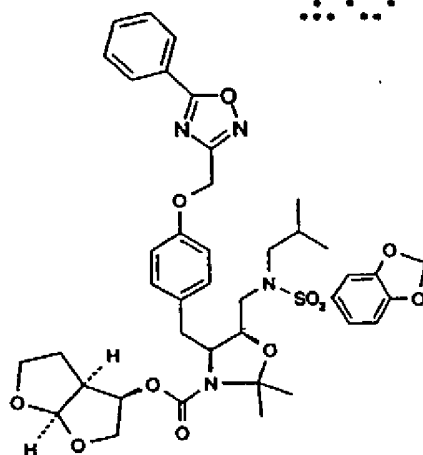


[1]: a, hexan-EtOAc (1:3); [2]: 54 %. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,83 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,31 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,37 (1H, t), 2,67-2,77 (3H, m), 2,91-3,03 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,53-3,61 (3H, m), 3,67 (1H, m), 3,81 (1H, dd), 4,82 (1H, dd), 5,00 (1H, m), 5,11 (2H, s br), 5,43 (1H, d), 6,14 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,04 (1H, d), 7,10 (2H, d), 7,22 (2H, m), 7,29 (1H, d), 7,58 (2H, d), 8,13 (2H, d), 9.59 (1H, s); MS: 767 (M^+).

Příklad 159

Stupeň 1:

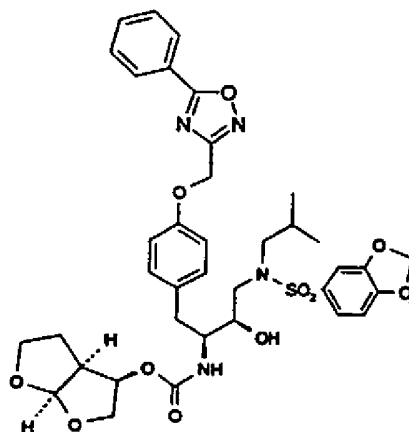
N-(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-,
(4S,5R)-4-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazolo-3-methyloxy)benzyl]-5-
izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]aminomethyl-2,2-
dimethyloxazolidin



[1]: 3-Chlormethyl-5-fenyl-1,2,4-oxadiazol; [2]: 20 °C;
[3]: 24 hodin; MS: 791 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazolo-3-methoxy)benzyl]-3-izobutyl-[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropyl-karbamát 375

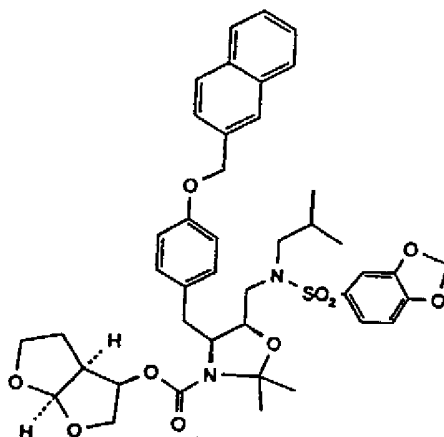


[1]: a, hexan-EtOAc (1:3); [2]: 53 %. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,77 (3H, d), 0,84 (3H, d), 1,18 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,38 (1H, t), 2,68-2,78 (3H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,46-3,60 (4H, m), 3,69 (1H, m), 3,81 (1H, dd), 4,82 (1H, dd), 5,01 (1H, m), 5,27 (2H, s br), 5,42 (1H, d), 6,14 (2H, s), 6,91 (2H, d), 7,05 (1H, d), 7,12 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,62 (2H, m), 7,71 (1H, m), 8,10 (2H, d); MS: 751 (M^+).

Příklad 160

Stupeň 1:

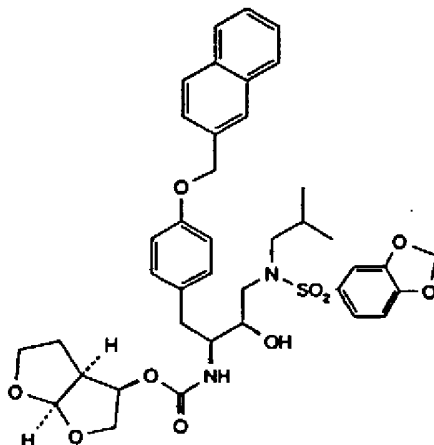
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-([(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl)-2,2-dimethyl-4-[4-(2-naftylmethoxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 2-(Brommethyl)naftalen; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 773 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-naftylmethoxy)benzyl]propylkarbamát 376



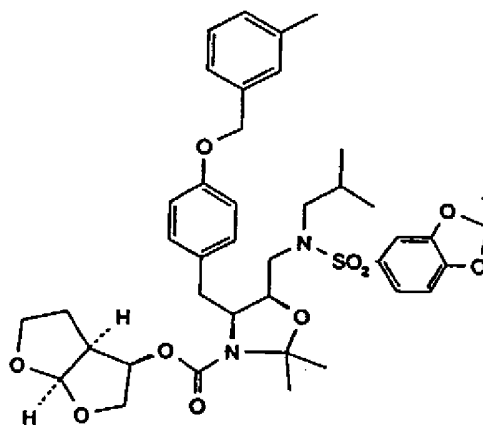
[1]: c, Et₂O; [2] (Vypočteno z produktu postupu 7): 92 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,16 (1H, m), 1,25 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,33 (1H, t), 2,64-2,73 (3H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,50-3,56 (3H, m), 3,62 (1H, m), 3,77 (1H, dd), 4,78 (1H, dd), 4,97 (1H, s br), 5,16 (2H, s), 5,40 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,01 (1H, d), 7,06 (2H, d), 7,19 (2H, m), 7,26 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,88 (3H, m); MS: 733 (M⁺).

Příklad 161

Stupeň 1:

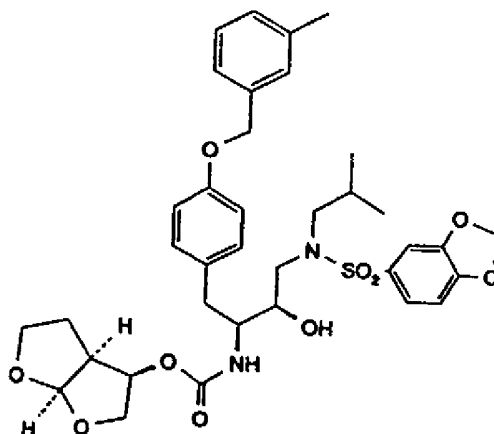
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl)-2,2-dimethyl-4-[4-[(3-methylbenzyl)oxy]benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 3-Brommethyltoluen; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 737 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[(3-methylbenzyl)oxy]benzyl]propylkarbamát 377



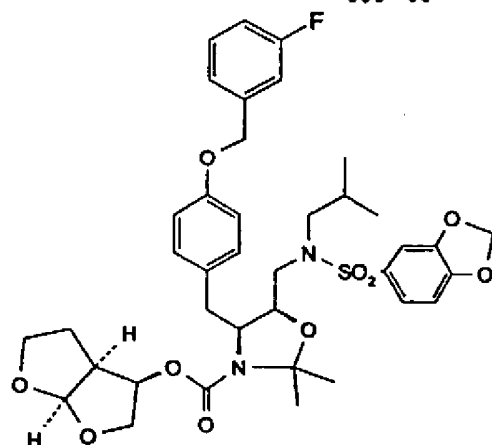
[1]: c, Et₂O; [2] : 72 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,16 (1H, m), 1,28 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,33 (1H, t), 2,64-2,73 (3H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,51-3,57 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,93 (2H, s), 4,97 (1H, s br), 5,45 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,79 (2H, d), 7,00-7,08 (4H, m), 7,14-7,22 (4H, m), 7,257,27 (1H, m); MS: 697 (M⁺).

Příklad 162

Stupeň 1:

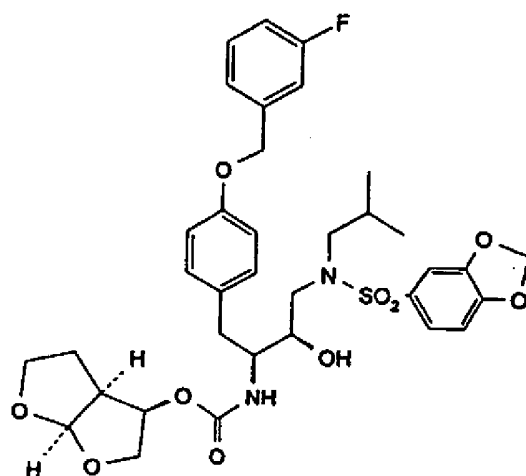
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]methyl]-4-{4-[(3-fluorobenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 3-Fluorbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 741 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(3-fluorbenzyl)oxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 378



[1]: c, Et₂O; [2] : 67 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,25-1,33 (1H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 2,33 (1H, t), 2,64-2,73 (3H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,51-3,58 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,98 (1H, d), 5,01 (2H, s), 5,45 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,81 (2H, d), (4H, m),

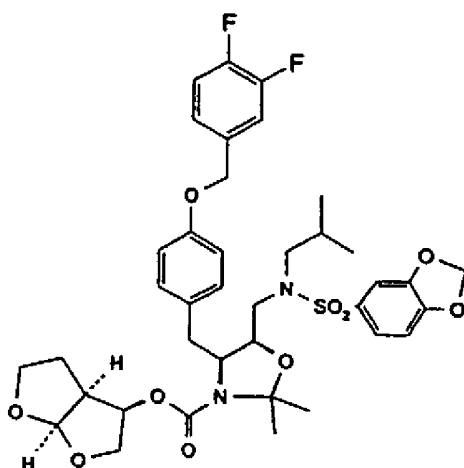
10.12.01

7,19-7,27 (4H, m), 7,34-7,40 (1H, m); MS: 701 (M^+).

Příklad 163

Stupeň 1:

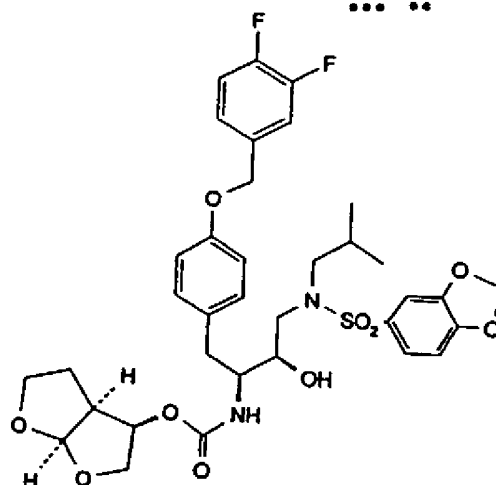
(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S, 5R)-5-[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]methyl]-4-{4-[(3,4-difluorbenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: α -Brom-3,4-difluortoluen; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 759 (M^+).

Stupeň 2:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl) amino]-1-{4-[(3,4-difluorbenzyl)oxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 379



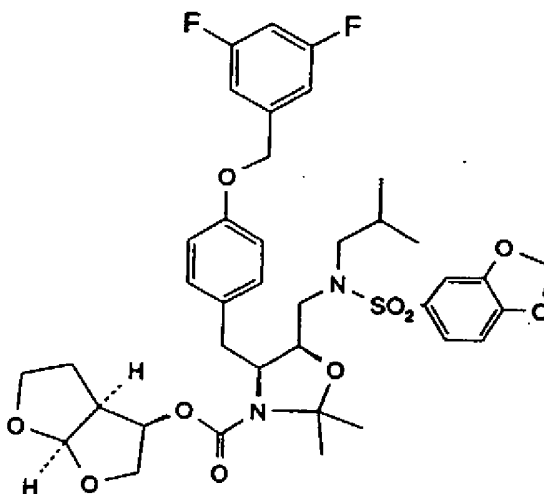
[1]: c, Et₂O; [2]: 65 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,17 (1H, m), 1,27-1,32 (1H, m), 1,88-1,92 (1H, m), 2,33 (1H, t), 2,64-2,73 (3H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,53 (3H, m), 3,63 (1H, m), 3,78 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,97 (3H, s br), 5,45 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,80 (2H, d), 7,00-7,07 (3H, m), 7,19-7,27 (3H, m), 7,35-7,46 (2H, m); MS: 719 (M⁺).

Příklad 164

Stupeň 1:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl]-4-{4-[(3,5-difluorobenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

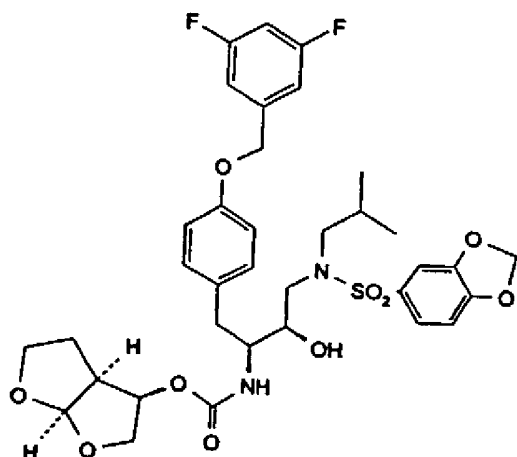


10.12.01

[1]: 3,5-Difluorbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 759 (M⁺).

Stupeň 2:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(3,5-difluorbenzyl)oxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 380



[1]: c, Et₂O ; [2]: 40 %.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,74 (3H, d), 0,80 (3H, d), 1,16-1,19 (1H, m), 1,30 (1H, m), (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,64-2,73 (3H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,51-3,58 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,98 (1H, d) 5,03 (2H, s), 5,45 (1H, d), 6,11 (2H, s), 6,81 (2H, d), (6H, m), 7,19-7,27 (2H, m); MS: 719 (M⁺).

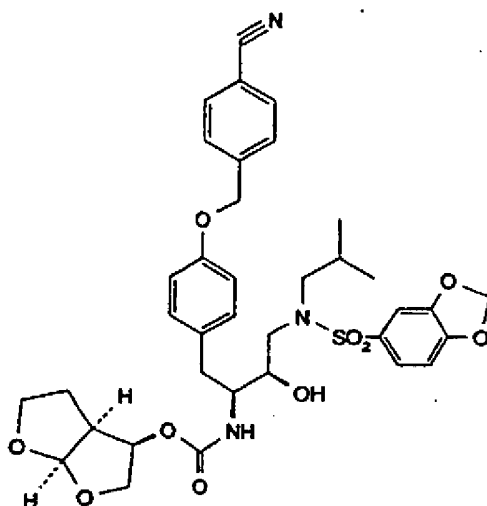
Příklad 165

Stupeň 1:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl]-4-{4-[(4-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-

CC(C)CN(CS(=O)(=O)c1ccc2c(c1)OCO2)CC(C(=O)N3C(C(C3)C)OC4COC(C4)OC5COC(C5)OC6COC(C6)OC7COC(C7)OC8COC(C8)OC9COC(C9)OC10COC(C10)OC11COC(C11)OC12COC(C12)OC13COC(C13)OC14COC(C14)OC15COC(C15)OC16COC(C16)OC17COC(C17)OC18COC(C18)OC19COC(C19)OC20COC(C20)OC21COC(C21)OC22COC(C22)OC23COC(C23)OC24COC(C24)OC25COC(C25)OC26COC(C26)OC27COC(C27)OC28COC(C28)OC29COC(C29)OC30COC(C30)OC31COC(C31)OC32COC(C32)OC33COC(C33)OC34COC(C34)OC35COC(C35)OC36COC(C36)OC37COC(C37)OC38COC(C38)OC39COC(C39)OC40COC(C40)OC41COC(C41)OC42COC(C42)OC43COC(C43)OC44COC(C44)OC45COC(C45)OC46COC(C46)OC47COC(C47)OC48COC(C48)OC49COC(C49)OC50COC(C50)OC51COC(C51)OC52COC(C52)OC53COC(C53)OC54COC(C54)OC55COC(C55)OC56COC(C56)OC57COC(C57)OC58COC(C58)OC59COC(C59)OC60COC(C60)OC61COC(C61)OC62COC(C62)OC63COC(C63)OC64COC(C64)OC65COC(C65)OC66COC(C66)OC67COC(C67)OC68COC(C68)OC69COC(C69)OC70COC(C70)OC71COC(C71)OC72COC(C72)OC73COC(C73)OC74COC(C74)OC75COC(C75)OC76COC(C76)OC77COC(C77)OC78COC(C78)OC79COC(C79)OC80COC(C80)OC81COC(C81)OC82COC(C82)OC83COC(C83)OC84COC(C84)OC85COC(C85)OC86COC(C86)OC87COC(C87)OC88COC(C88)OC89COC(C89)OC90COC(C90)OC91COC(C91)OC92COC(C92)OC93COC(C93)OC94COC(C94)OC95COC(C95)OC96COC(C96)OC97COC(C97)OC98COC(C98)OC99COC(C99)OC100COC(C100)OC101COC(C101)OC102COC(C102)OC103COC(C103)OC104COC(C104)OC105COC(C105)OC106COC(C106)OC107COC(C107)OC108COC(C108)OC109COC(C109)OC110COC(C110)OC111COC(C111)OC112COC(C112)OC113COC(C113)OC114COC(C114)OC115COC(C115)OC116COC(C116)OC117COC(C117)OC118COC(C118)OC119COC(C119)OC120COC(C120)OC121COC(C121)OC122COC(C122)OC123COC(C123)OC124COC(C124)OC125COC(C125)OC126COC(C126)OC127COC(C127)OC128COC(C128)OC129COC(C129)OC130COC(C130)OC131COC(C131)OC132COC(C132)OC133COC(C133)OC134COC(C134)OC135COC(C135)OC136COC(C136)OC137COC(C137)OC138COC(C138)OC139COC(C139)OC140COC(C140)OC141COC(C141)OC142COC(C142)OC143COC(C143)OC144COC(C144)OC145COC(C145)OC146COC(C146)OC147COC(C147)OC148COC(C148)OC149COC(C149)OC150COC(C150)OC151COC(C151)OC152COC(C152)OC153COC(C153)OC154COC(C154)OC155COC(C155)OC156COC(C156)OC157COC(C157)OC158COC(C158)OC159COC(C159)OC160COC(C160)OC161COC(C161)OC162COC(C162)OC163COC(C163)OC164COC(C164)OC165COC(C165)OC166COC(C166)OC167COC(C167)OC168COC(C168)OC169COC(C169)OC170COC(C170)OC171COC(C171)OC172COC(C172)OC173COC(C173)OC174COC(C174)OC175COC(C175)OC176COC(C176)OC177COC(C177)OC178COC(C178)OC179COC(C179)OC180COC(C180)OC181COC(C181)OC182COC(C182)OC183COC(C183)OC184COC(C184)OC185COC(C185)OC186COC(C186)OC187COC(C187)OC188COC(C188)OC189COC(C189)OC190COC(C190)OC191COC(C191)OC192COC(C192)OC193COC(C193)OC194COC(C194)OC195COC(C195)OC196COC(C196)OC197COC(C197)OC198COC(C198)OC199COC(C199)OC200COC(C200)OC201COC(C201)OC202COC(C202)OC203COC(C203)OC204COC(C204)OC205COC(C205)OC206COC(C206)OC207COC(C207)OC208COC(C208)OC209COC(C209)OC210COC(C210)OC211COC(C211)OC212COC(C212)OC213COC(C213)OC214COC(C214)OC215COC(C215)OC216COC(C216)OC217COC(C217)OC218COC(C218)OC219COC(C219)OC220COC(C220)OC221COC(C221)OC222COC(C222)OC223COC(C223)OC224COC(C224)OC225COC(C225)OC226COC(C226)OC227COC(C227)OC228COC(C228)OC229COC(C229)OC230COC(C230)OC231COC(C231)OC232COC(C232)OC233COC(C233)OC234COC(C234)OC235COC(C235)OC236COC(C236)OC237COC(C237)OC238COC(C238)OC239COC(C239)OC240COC(C240)OC241COC(C241)OC242COC(C242)OC243COC(C243)OC244COC(C244)OC245COC(C245)OC246COC(C246)OC247COC(C247)OC248COC(C248)OC249COC(C249)OC250COC(C250)OC251COC(C251)OC252COC(C252)OC253COC(C253)OC254COC(C254)OC255COC(C255)OC256COC(C256)OC257COC(C257)OC258COC(C258)OC259COC(C259)OC260COC(C260)OC261COC(C261)OC262COC(C262)OC263COC(C263)OC264COC(C264)OC265COC(C265)OC266COC(C266)OC267COC(C267)OC268COC(C268)OC269COC(C269)OC270COC(C270)OC271COC(C271)OC272COC(C272)OC273COC(C273)OC274COC(C274)OC275COC(C275)OC276COC(C276)OC277COC(C277)OC278COC(C278)OC279COC(C279)OC280COC(C280)OC281COC(C281)OC282COC(C282)OC283COC(C283)OC284COC(C284)OC285COC(C285)OC286COC(C286)OC287COC(C287)OC288COC(C288)OC289COC(C289)OC290COC(C290)OC291COC(C291)OC292COC(C292)OC293COC(C293)OC294COC(C294)OC295COC(C295)OC296COC(C296)OC297COC(C297)OC298COC(C298)OC299COC(C299)OC300COC(C300)OC301COC(C301)OC302COC(C302)OC303COC(C303)OC304COC(C304)OC305COC(C305)OC306COC(C306)OC307COC(C307)OC308COC(C308)OC309COC(C309)OC310COC(C310)OC311COC(C311)OC312COC(C312)OC313COC(C313)OC314COC(C314)OC315COC(C315)OC316COC(C316)OC317COC(C317)OC318COC(C318)OC319COC(C319)OC320COC(C320)OC321COC(C321)OC322COC(C322)OC323COC(C323)OC324COC(C324)OC325COC(C325)OC326COC(C326)OC327COC(C327)OC328COC(C328)OC329COC(C329)OC330COC(C330)OC331COC(C331)OC332COC(C332)OC333COC(C333)OC334COC(C334)OC335COC(C335)OC336COC(C336)OC337COC(C337)OC338COC(C338)OC339COC(C339)OC340COC(C340)OC341COC(C341)OC342COC(C342)OC343COC(C343)OC344COC(C344)OC345COC(C345)OC346COC(C346)OC347COC(C347)OC348COC(C348)OC349COC(C349)OC350COC(C350)OC351COC(C351)OC352COC(C352)OC353COC(C353)OC354COC(C354)OC355COC(C355)OC356COC(C356)OC357COC(C357)OC358COC(C358)OC359COC(C359)OC360COC(C360)OC361COC(C361)OC362COC(C362)OC363COC(C363)OC364COC(C364)OC365COC(C365)OC366COC(C366)OC367COC(C367)OC368COC(C368)OC369COC(C369)OC370COC(C370)OC371COC(C371)OC372COC(C372)OC373COC(C373)OC374COC(C374)OC375COC(C375)OC376COC(C376)OC377COC(C377)OC378COC(C378)OC379COC(C379)OC380COC(C380)OC381COC(C381)OC382COC(C382)OC383COC(C383)OC384COC(C384)OC385COC(C385)OC386COC(C386)OC387COC(C387)OC388COC(C388)OC389COC(C389)OC390COC(C390)OC3

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-[(4-kyan-benzyl)oxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 381



[1]: b, hexan-EtOAc (1:3); [2] : 47 %.

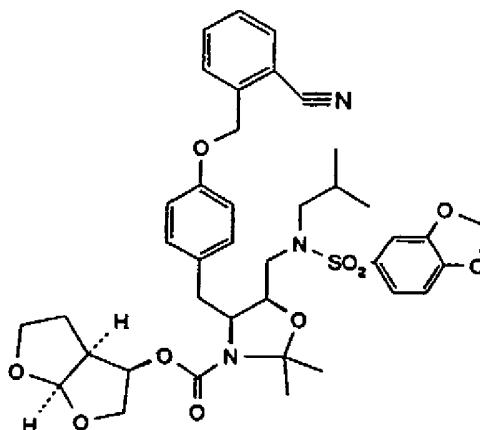
10.12.01

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,13-1,30 (2H, m), 1,87-1,94 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,62-2,73 (3H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,51-3,57 (3H, m), 3,61-3,64 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,99 (1H, d) 5,11 (2H, s), 5,45 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,82 (2H, d), 7,01-7,08 (3H, m), 7,19-7,28 (2H, m), 7,52 (2H, d), 7,81 (2H, d); MS: 708 (M^+).

Příklad 166

Stupeň 1:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl]-4-{4-[(2-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

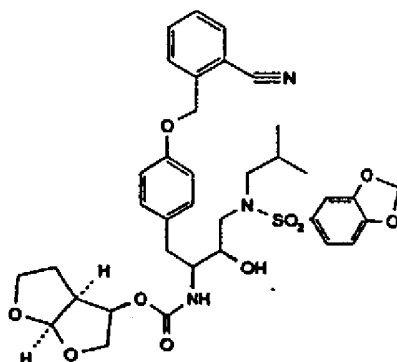


[1]: o-Kyanbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 748 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(2-kyan-

benzyl)oxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 382



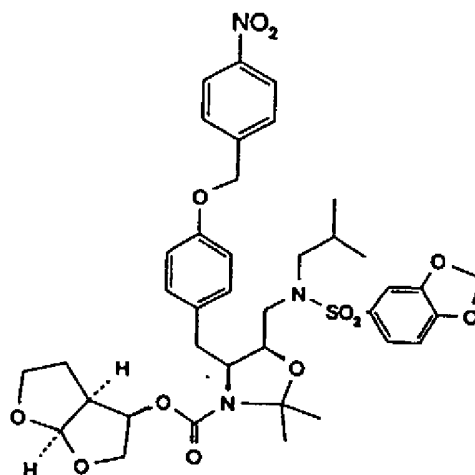
[1]: b, hexan-EtOAc (1:3); [2] : 47 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,31-1,37 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,65-2,74 (3H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,54 (3H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 5,00 (1H, d), 5,12 (2H, s), 5,45 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,01-7,28 (5H, m), 7,51 (1H, m), 7,62-7,71 (2H, m), 7,85 (1H, d); MS: 708 (M⁺).

Příklad 167

Stupeň 1:

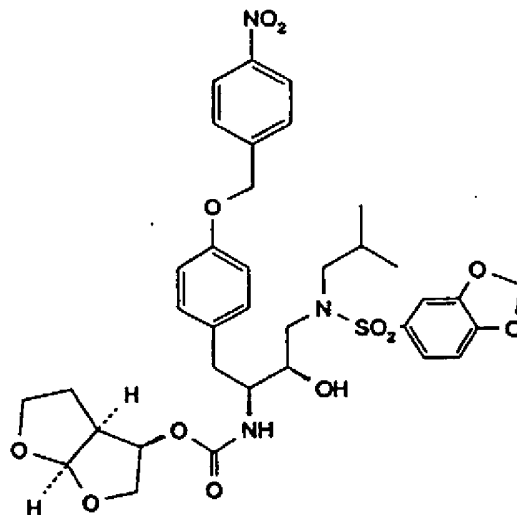
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl](izobutyl)amino]methyl}-2,2-dimethyl-4-{4-[(4-nitrobenzyl)oxy]benzyl}-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 4-Nitrobenzylbromid; [2]: 20 C; [3]: 3 hodiny; MS: 768 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(4-nitrobenzyl)oxy]benzyl}propylkarbamát 383



[1]: b, Hexan-EtOAc (1:2); [2]: 50 %.

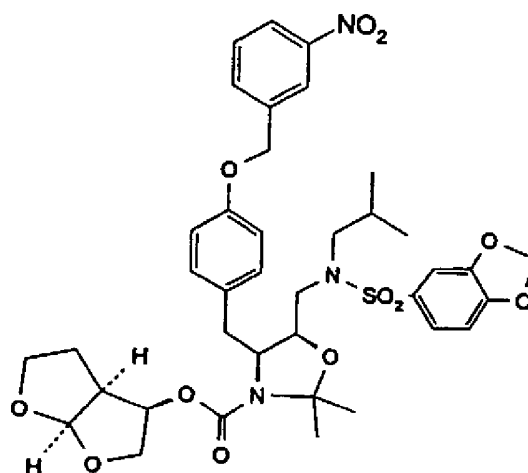
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,79 (3H, d), 0,85 (3H, d), 1,24-1,34 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,39 (1H, t), 2,75 (3H, m), 2,93-3,05 (2H,

m), 3,34 (1H, m), 3,50-3,68 (5H, m), 3,83 (1H, dd), 4,83 (1H, dd), 5,02 (1H, d), 5,22 (2H, s), 5,48 (1H, d), 6,16 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,05-7,13 (3H, m), 7,24 (2H, m), 7,31 (1H, d), 7,70 (2H, d), 8,24 (2H, d); MS: 728 (M^+).

Příklad 168

Stupeň 1:

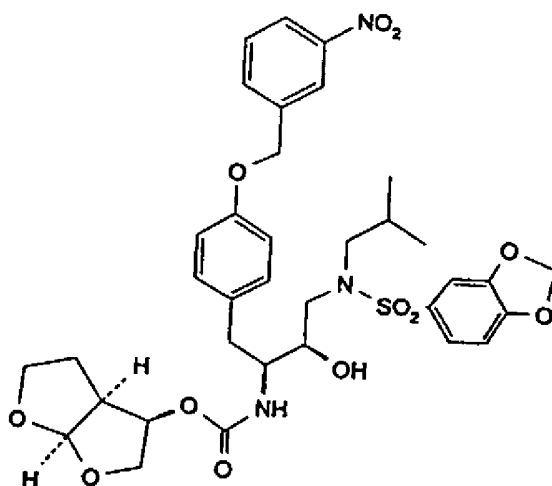
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-2,2-dimethyl-4-[4-[(3-nitrobenzyl)oxy]benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 3-Nitrobenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 3 hodiny; MS: 768 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-[(3-nitrobenzyl)oxy]benzyl]propylkarbamát 384



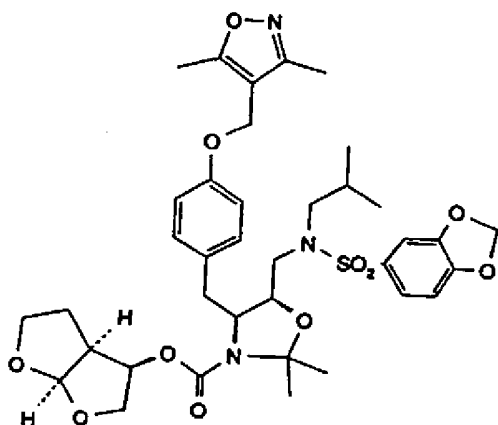
[1]: b, Hexan-EtOAc (1:2); [2]: 44 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,12-1,17 (1H, m), 1,24-1,30 (1H, m), 1,80-1,94 (1H, m), 2,34 (1H, t), 2,65-2,74 (3H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,51-3,57 (3H, m), 3,61-3,64 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,80 (1H, dd), 4,99 (1H, d), 5,17 (2H, s), 5,44 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,08 (2H, d), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26 (1H, dd), 7,64 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 8,25 (1H, s); MS: 728 (M^+).

Příklad 169

Stupeň 1:

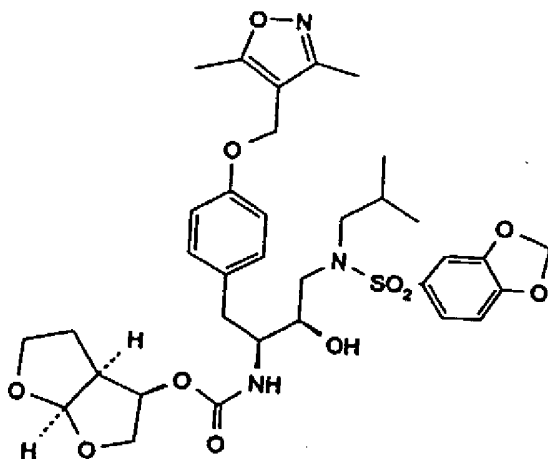
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl]-4-{4-[(3,5-dimethyl-4-izoxazolyl)methoxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 4-(Chloromethyl)-3,5-dimethylizoxazol; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 742 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(3,5-dimethyl-4-izoxazolyl)methoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 385



[1]: b, Hexan-EtOAc (1:3); [2] : 49 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,34 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,65-2,74 (3H, m), 2,93 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,52-3,57 (3H, m), 3,69 (1H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 4,78-4,83 (3H, m), 4,99-5,00

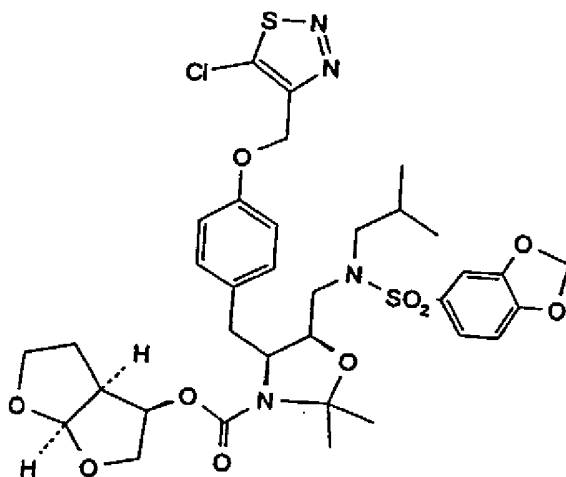
10.12.01

(1H, m), 5,48 (1H, m), 6,12 (2H, s), 6,81 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,07 (2H, d), 7,20-7,28 (3H, m); MS: 702 (M^+).

Příklad 170

Stupeň 1:

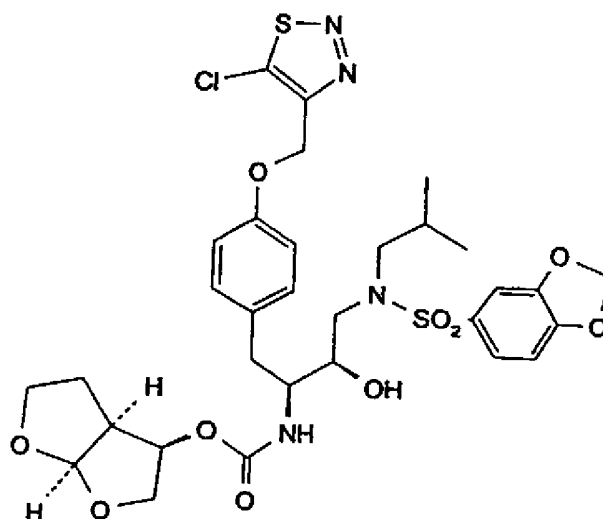
(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S, 5R)-5-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino)methyl]-4-{4-[(5-chlor-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methoxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 5-Chlor-4-(chlormethyl)-1,2,3-thiadiazol; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 765 (M^+).

Stupeň 2:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(5-chlor-1,2,3-thiadiazol-4-yl)methoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát



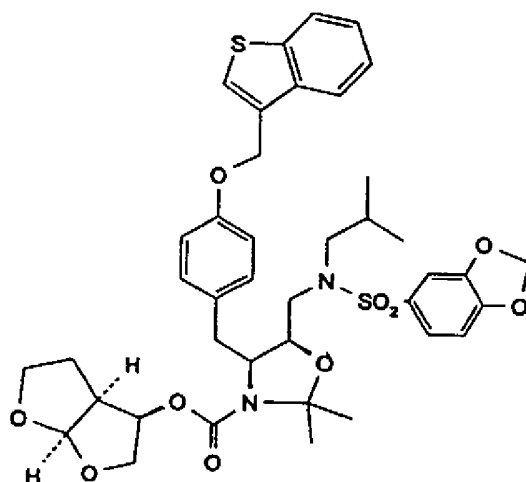
[1]: b, hexan-EtOAc (1:3); [2] : 38 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,94 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,67-2,74 (3H, m), 2,91-3,01 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,52-3,56 (3H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 5,00 (1H, d), 5,35 (2H, s), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,10 (2H, d), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m); MS: 725 (M^+).

Příklad 171

Stupeň 1:

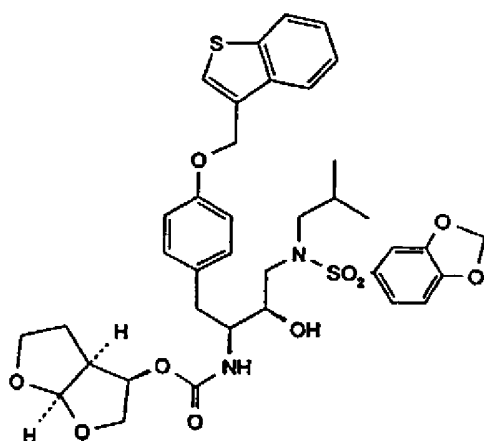
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-{4-(1-benzothien-3-ylmethoxy)benzyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 3-(Chloromethyl)-1-benzothiofen; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin.

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(1-benzothien-3-ylmethoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 387



[1]: b, Hexan-EtOAc (1:3); [2]): 8,9 %.

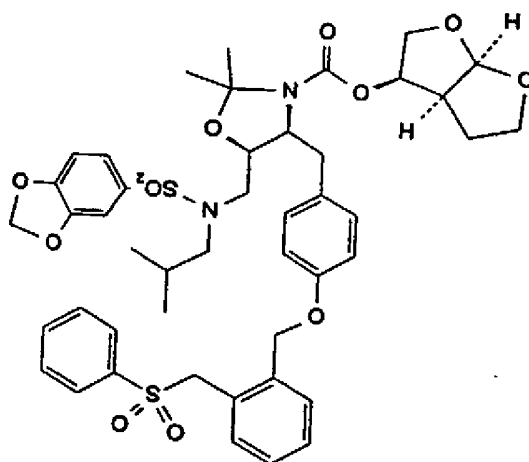
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,15-1,19 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,65-2,74

(3H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,27 (1H, m), 3,44-3,49 (1H, m), 3,52-3,58 (3H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 5,00 (1H, d), 5,24 (2H, s), 5,45 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,08 (2H, d), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,33-7,39 (2H, m), 7,80-7,83 (2H, m), 7,95-7,97 (1H, m); MS: 739 (M^+).

Příklad 172

Stupeň 1:

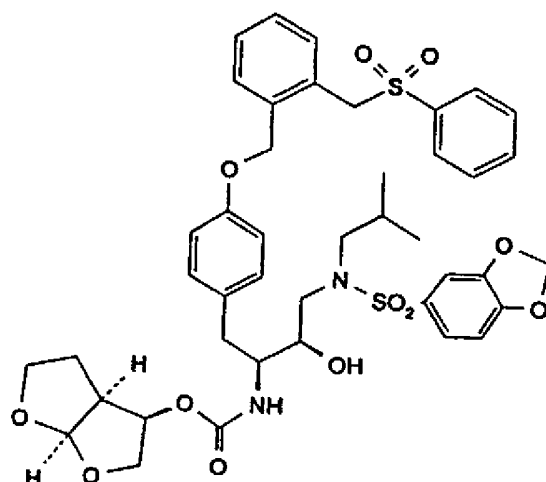
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-2,2-dimethyl-4-[4-((2-[(fenylsulfonyl)methyl]benzyl)oxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 1-(Brommethyl)-2-[(fenylsulfonyl)methyl]benzen; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin.

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-((2-[(fenylsulfonyl)methyl]benzyl)oxy)benzyl]propylkarbamát 388



[1]: b, Hexan-EtOAc (1:1); [2]: 16 %.

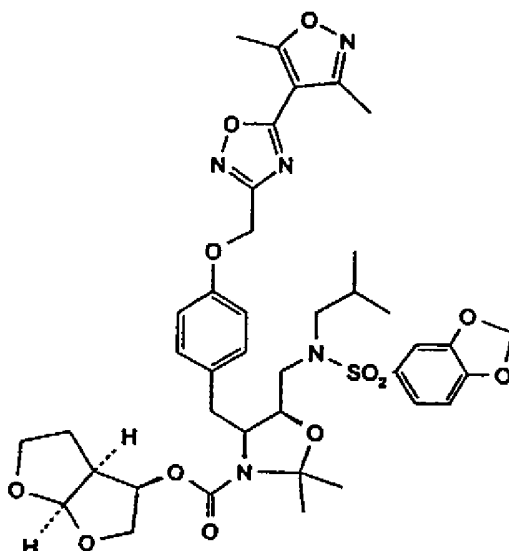
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,31 (1H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 2,35 (1H, t), 2,61-2,74 (3H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,52-3,56 (3H, m), 3,66 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,75 (2H, s), 4,79-4,84 (1H, m), 4,99-5,02 (3H, m), 5,45 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,79 (2H, d), (4H, m), 7,02 (2H, m), 7,23-7,32 (3H, m), 7,40 (1H, d), 7,54-7,61 (2H, m), 7,68-7,76 (3H, m); MS: 837 (M⁺).

Příklad 173

Stupeň 1:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-(4-{[5-(3,5-dimethyl-4-izoxazolyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy}-benzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

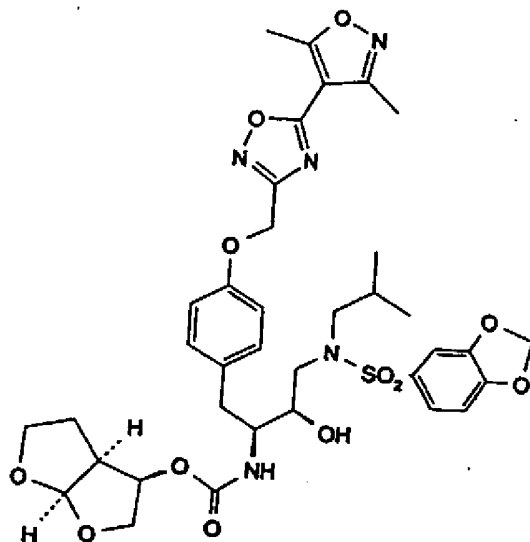
10.12.01



[1]: 3-(Chlormethyl)-5-(3,5-dimethyl-4-izoxazolyl)-1,2,4-oxadiazol; [2]: 20 °C; [3]: 1 hodina.

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-(4-{[5-(3,5-dimethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy]benzyl})-2-hydroxypropyl-karbamát 389



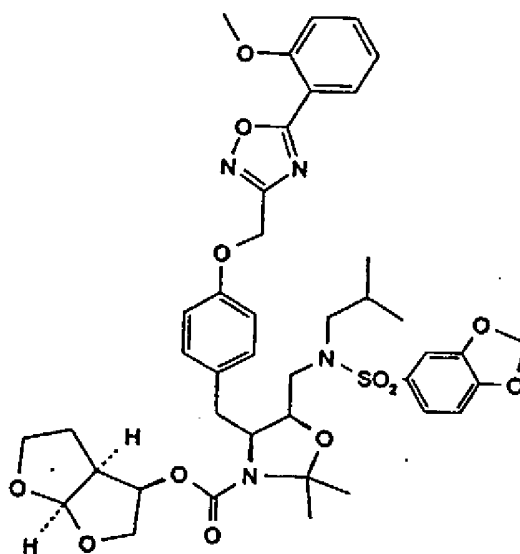
[1]: b, Hexan-EtOAc (1:3); [2]: 4 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,74 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,13-1,28 (2H, m), 1,90 (1H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 2,71 (6H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,46-3,53 (4H, m), 3,64 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,80 (1H, m), 5,01 (1H, m), 5,23 (2H, m), 6,11 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,02 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 7,19-7,22 (2H, m), 7,26 (1H, d); MS: 770 (M^+).

Příklad 174

Stupeň 1:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S, 5R)-5-{[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-(4-{[5-(2-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy}benzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát

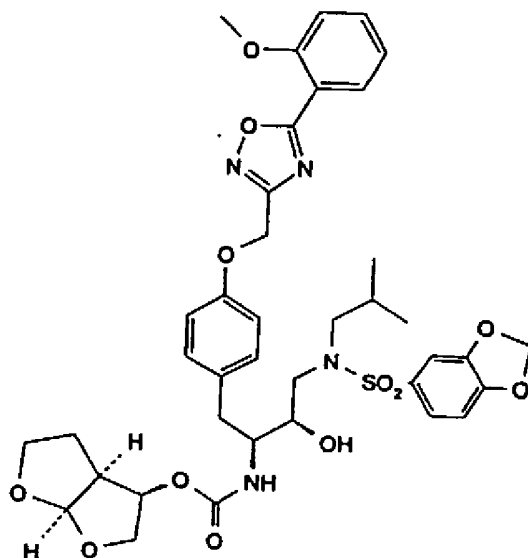


[1]: 3-(Chlormethyl)-5-(2-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol; [2]: 20 °C; [3]: 1 hodina.

Stupeň 2:

10.12.01

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-((1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino)-2-hydroxy-1-(4-([5-(2-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy)benzyl)propylkarbamát 390



[1]: b, Hexan-EtOAc (1:2); [2]: 24 %.

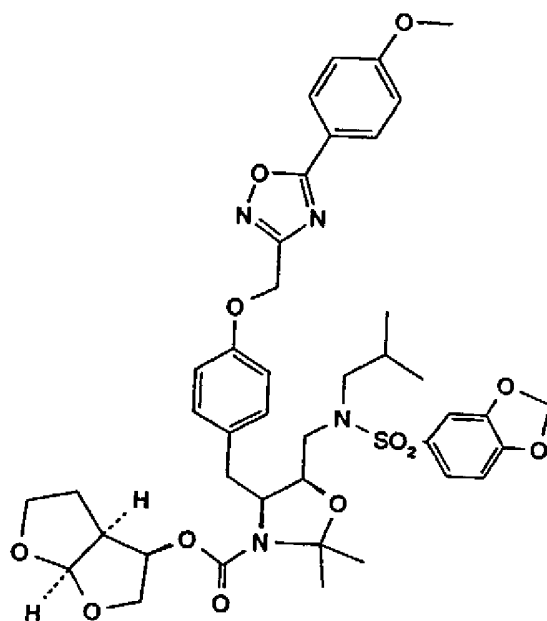
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,12-1,19 (1H, m), 1,26-1,37 (1H, m), 1,90-1,93 (1H, m), 2,28-2,38 (1H, m), 2,62-2,74 (3H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,51-3,55 (3H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,78 (1H, dd), 3,88 (3H, s), 4,79 (1H, dd), 5,00 (1H, d), 5,22 (2H, s), 5,40 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,08-7,12 (3H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,26 (2H, d), 7,63 (1H, t), 7,94 (1H, d); MS: 781 (M⁺).

Příklad 175

Stupeň 1:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S, 5R)-5-([(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino)methyl]-4-(4-([5-(4-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy)benzyl)-2,2-

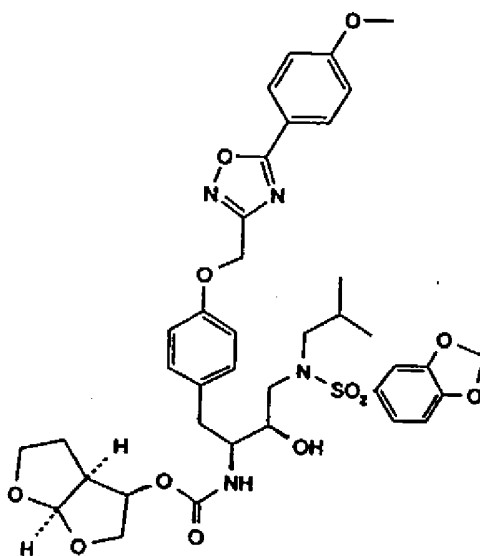
dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 3-(Chlormethyl)-5-(4-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol; [2]:
20 °C; [3]: 1 hodina.

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-[[5-(4-methoxyfenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]benzyl)-propylkarbamát 391



10.12.01

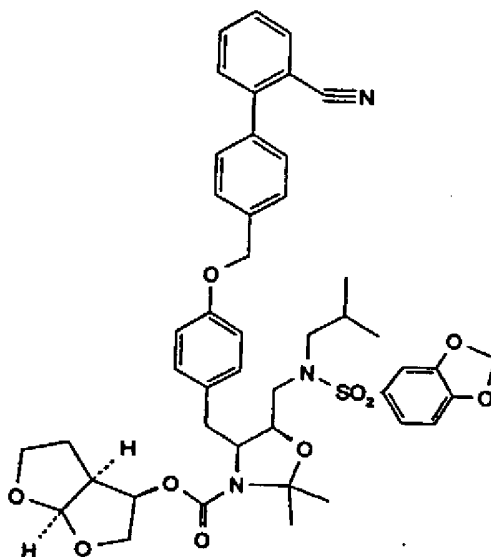
[1]: a, hexan-EtOAc (1:5); [2] : 44 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,12-1,19 (1H, m), 1,24-1,36 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,62-2,74 (3H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,46 (1H, m), 3,51-3,55 (3H, m), 3,66 (1H, m), 3,76-3,79 (1H, m), 3,82 (3H, m), 4,79 (1H, dd), 5,00 (1H, d), 5,20 (2H, s), 5,40 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,08-7,13 (3H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,26 (1H, d), 8,02 (2H, d); MS: 781 (M^+).

Příklad 176

Stupeň 1:

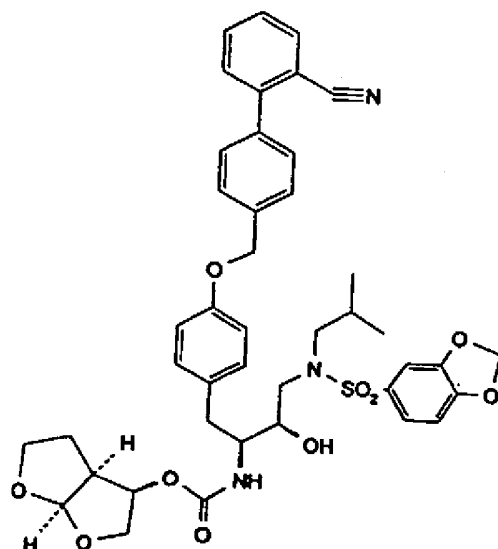
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (izobutyl)amino)methyl]-4-{4-[(2'-kyan [1,1'-bifenyl]-4-yl)methoxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 4'-(Brommethyl)[1,1'-bifenyl]-2-karbonitril ; [2]: 20 °C;
[3]: 3 hodiny; MS: 824 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(2'-kvan[1,1'-bifenyl]-4-yl)methoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 392



[1]: b, hexan-EtOAc (1:2); [2] : 54 %.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,19 (1H, m), 1,26-1,38 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,65-2,75 (3H, m), 2,90-3,01 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,52-3,56 (3H, m), 3,66 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 4,99 (1H, d), 5,08 (2H, s), 5,44 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,86 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,08 (2H, d), 7,20-7,22 (2H, m), 7,27 (1H, dd), 7,52-7,60 (6H, m), 7,75 (1H, t), 7,91 (1H, d); MS: 784 (M^+).

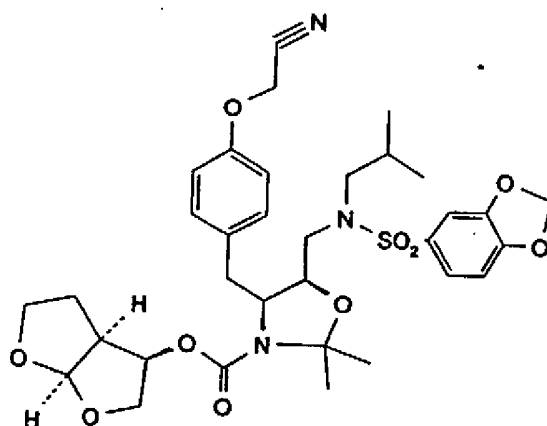
Příklad 177

Stupeň 1:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-([(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino)methyl]-4-[4-

10.12.01

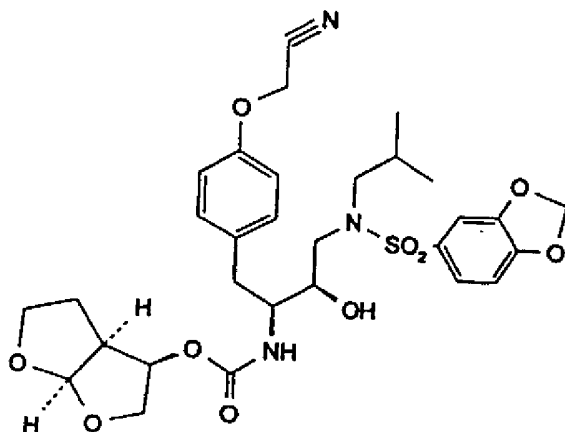
(kyanmethoxy)benzyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: Chloracetonitril; [2]: 20 °C; [3]: 3 hodiny; MS: 672 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-[4-(kyanmethoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 393



[1]: c, hexan-EtOAc (50:1); [2]: 48 %.

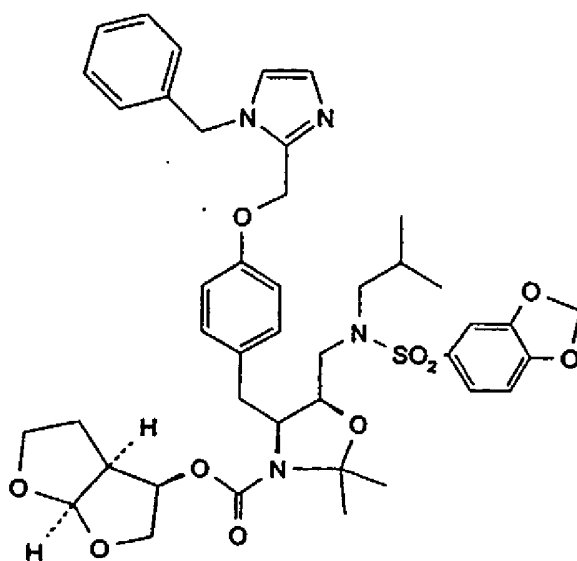
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,20 (1H, m), 1,36-1,41 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,31-2,37 (1H, m), 2,65-2,74 (3H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,78-3,82 (1H, m), 4,29-4,34 (2H, m), 4,79-4,84 (1H, m), 5,00 (1H, d), 5,46 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,76 (2H,

d), 7,01-7,07 (3H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,45 (1H, m); MS: 632 (M^+).

Příklad 178

Stupeň 1:

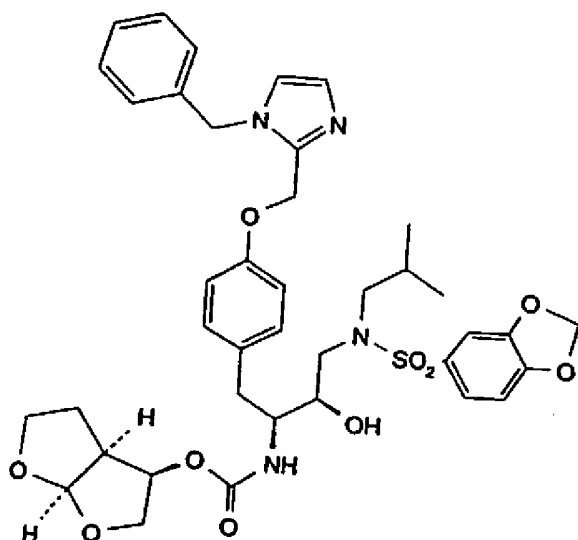
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]methyl}-4-{4-[(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 1-Benzyl-2-(chloromethyl)-1H-imidazol-hydrochlorid; [2]: 20 °C; [3]: 3 hodiny; MS: 803 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(izobutyl)amino]-1-{4-[(1-benzyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]benzyl}-2-hydroxypropylkarbamát 394



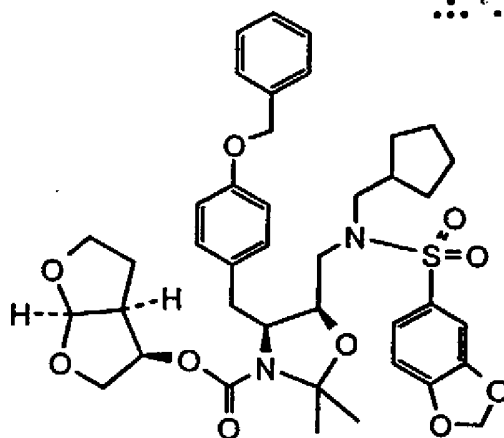
[1]: b, EtOAc-EtOH (1:1); [2]: 29 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,75 (3H, d), 0,81 (3H, d), 1,11-1,32 (2H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 2,65-2,74 (3H, m), 2,86-3,01 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,52-3,57 (2H, m), 3,62-3,66 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 4,95-5,05 (3H, m), 5,19 (2H, s), 5,45 (1H, d), 6,12 (2H, s), 6,80 (2H, d), 6,88 (1H, m), 7,02-7,06 (3H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,20-7,30 (6H, m); MS: 763 (M^+).

Příklad 179

Stupeň 1:

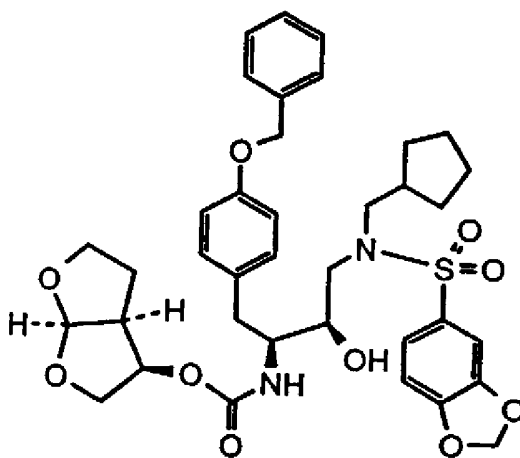
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-{[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]methyl}-4-[4-(benzyloxy)benzyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



Reakce se provede jak je popsáno pro N-(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloxykarbonyl-, (4S,5R)-4-(4-benzyl-oxybenzyl)-5-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)-sulfonyl]-aminomethyl-2,2-dimethyloxazolidin. (Výtěžek=67 %) ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,08 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,45-1,80 (5H, m), 1,48 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,85 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,65-3,45 (7H, m), 3,80 (3H, m), 3,95 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,88 (1H, dd), 5,03 (2H, s), 5,65 (1H, d), 6,01 (2H, s), 6,80-7,50 (12H, m).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 395



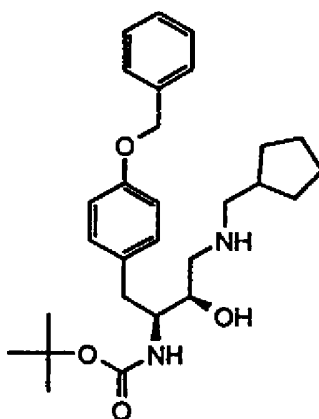
10.12.01

Karbamát se připraví jak je popsáno pro ~~(3R,3aS,6aR)-~~ hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-N-((1S,2R)-1-(4-benzyl-oxybenzyl)-3-izobutyl[(3,4-methylenedioxyfenyl)sulfonyl]amino-2-hydroxypropylkarbamát. (Výtěžek=79 %) ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,05 (1H, m), 1,20 (1H, m), 1,30-1,70 (8H, m), 2,19 (1H, m), 2,36 (1H, t), 2,70-2,95 (4H, m), 3,10 (1H, dd), 3,40-3,60 (4H, m), 3,65 (1H, t), 3,80 (1H, dd), 4,81 (1H, dd), 5,00 (3H, s+d), 5,46 (1H, d), 6,13 (2H, s), 6,83 (2H, d), 7,00-7,41 (11H, m). MS: 708 (M^+).

Příklad 180

Stupeň 1:

tert-Butyl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-3-[(cyklopentylmethyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát

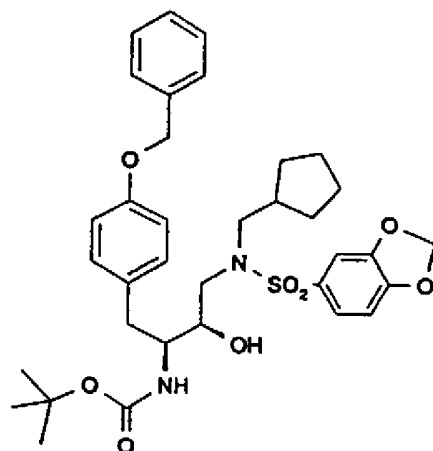


Reakce se provede jak je popsáno shora, s výjimkou, že se použije při reakci cyklopentylmethylamin. (Výtěžek=91 %) ^1H NMR: (CDCl_3): δ 1,08-1,23 (2H, m), 1,34 (9H, s), 1,48-1,59 (4H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,91-2,02 (1H, m), 2,45-2,54 (2H, m), 2,67 (2H, m), 2,77-2,82 (1H, m), 2,88 (1H, dd), 3,41 (1H, m), 3,73 (1H, m), 4,64 (1H, d), 5,01 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,12 (2H, d), 7,28-7,41 (4H, m).

Stupeň 2:

10.12.01

tert-Butyl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát

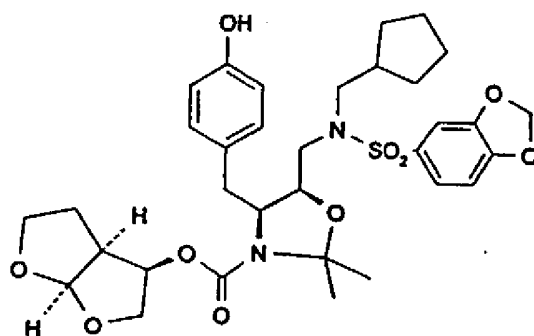


Reakce se provede jak je popsáno shora s výjimkou, že se pro reakci použije terc-butyl-(1S,2R)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-3-[(cyklopentylmethyl)amino]-2-hydroxypropylkarbamát.

(Výtěžek=88 %). Tato sloučenina se použije v příštím stupni bez dalšího čištění.

Stupeň 3:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]methyl]-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



Tato reakce se provede jak je popsáno shora, s výjimkou že se použije při reakci terc-butyl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-

10.12.01

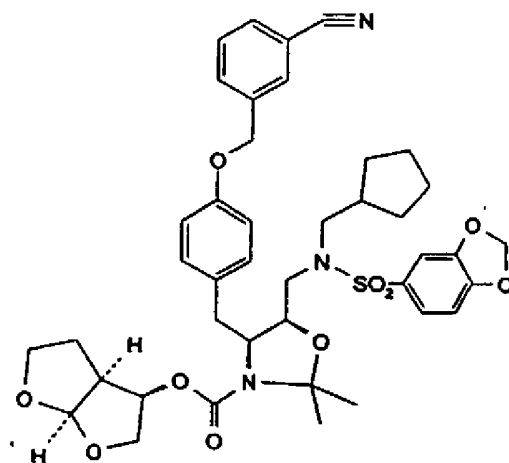
ylsulfonyl) (cyklopentylmethyl) amino]-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát. (Výtěžek: 59 %) ^1H NMR: (CDCl_3): δ 1,02-1,12 (1H, m), 1,20-1,33 (1H, m), 1,45-1,76 (5H, m), 1,47 (3H, s), 1,65 (3H, s), 1,87 (2H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 2,78-2,88 (2H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,17-4,21 (1H, m), 4,26-4,28 (1H, m), 4,87 (1H, dd), 5,66 (1H, dd), 6,04 (2H, s), 6,74 (2H, d), 6,82 (1H, d), 6,96 (2H, d), 7,02 (1H, d), 7,04-7,07 (1H, m), 7,11 (1H, dd).

Stupeň 4:

Obecný způsob aralkylace (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]-furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(cyklopentylmethyl)amino]methyl]-4-(4-hydroxybenzyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylátu

Tento postup se provede jak je popsáno shora za použití aralkylhalogenidu [1], míchání při stanovené teplotě [2] po určený počet hodin [3].

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)-(cyklopentylmethyl)amino]methyl]-4-{4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl}-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



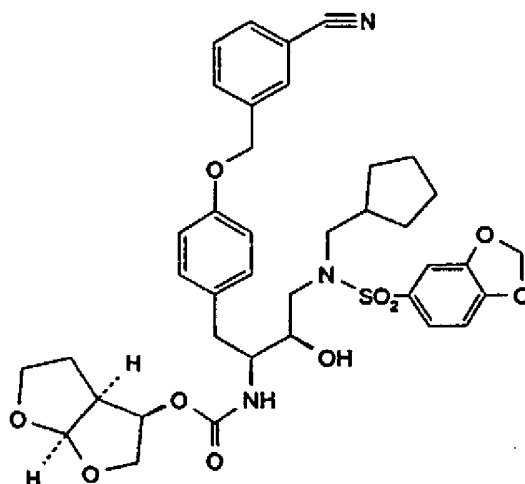
[1]: 3-Kyanbenzylbromid; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 774 (M⁺).

Stupeň 5:

Obecný postup odstranění chránicí skupiny

Tato reakce se provede jak je popsáno shora použitím systému HCl/dioxan.

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]-1-[4-[(3-kyanbenzyl)oxy]benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 396



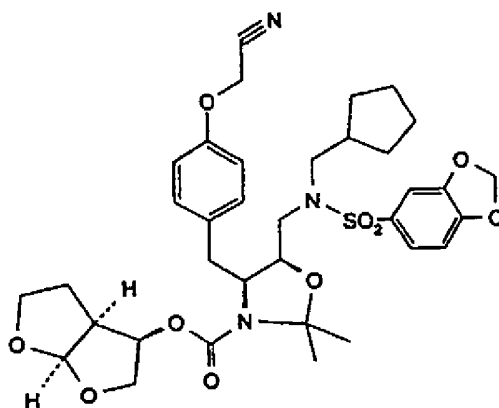
[1]: c, EtOAc-hexan; [2]: 60 %.

¹H-NMR: (DMSO): δ 1,10 (1H, m), 1,17-1,32 (2H, m), 1,35-1,72 (5H, m), 2,21 (1H, m), 2,39 (1H, m), 2,74-3,00 (4H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,46-3,62 (4H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 3,84 (1H, dd), 4,85 (1H, dd), 5,03 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,50 (1H, d), 6,16 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,05-7,13 (3H, m), 7,25 (2H, d), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,76-7,80 (2H, m), 7,88 (1H, s); MS: 734 (M⁺).

Příklad 181

Stupeň 1:

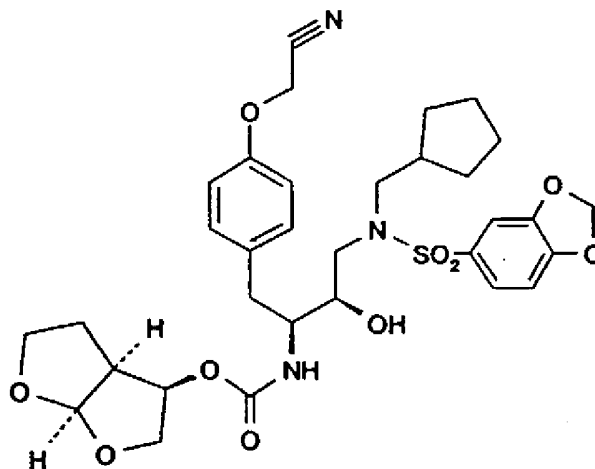
(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S, 5R)-5-[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (cyklopentylmethyl) amino]methyl]-4-[4-(kyanmethoxy)benzyl]-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: Chloroacetonitril; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 698 (M⁻).

Stupeň 2:

(3R, 3aS, 6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S, 2R)-3-[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl) (cyklopentylmethyl) amino]-1-[4-(kyanmethoxy)benzyl]-2-hydroxypropylkarbamát 397



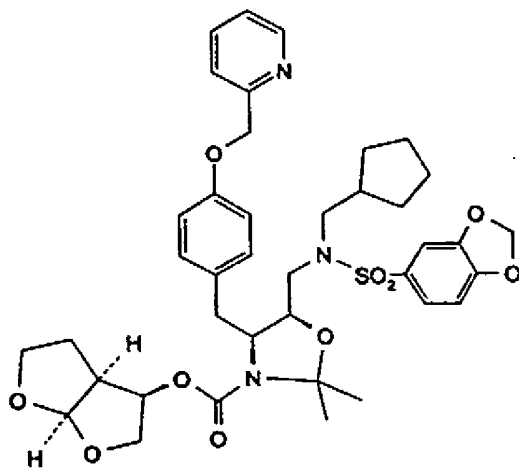
[1]: b, EtOAc-hexan (2:1); [2]: 77 %.

^1H NMR: (DMSO): δ 1,10 (1H, m), 1,24 (2H, m), 1,40-1,70 (7H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,35-2,43 (1H, m), 2,78-2,98 (4H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,48-3,51 (1H, m), 3,55-3,65 (3H, m), 3,73-3,78 (1H, m), 3,84 (1H, dd), 4,33 (2H, s), 4,85 (1H, dd), 5,02 (1H, d), 5,51 (1H, d), 6,16 (2H, s), 6,80 (2H, d), 7,05-7,12 (3H, m), 7,22-7,25 (1H, m), 7,31 (1H, dd), 7,36 (1H, m), 7,46 (1H, m); MS: 658 (M^+).

Příklad 182

Stupeň 1:

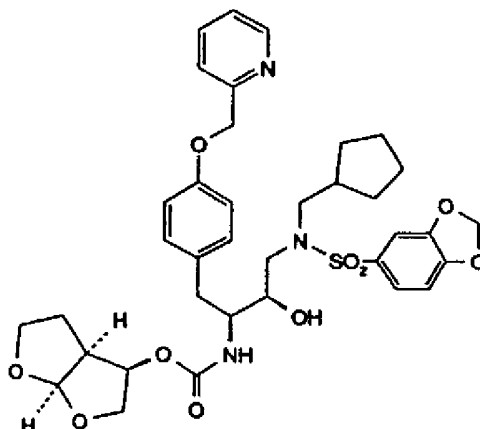
(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(4S,5R)-5-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]methyl]-2,2-dimethyl-4-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]-1,3-oxazolidin-3-karboxylát



[1]: 2-Pikolylchlorid HCl; [2]: 20 °C; [3]: 12 hodin; MS: 750 (M^+).

Stupeň 2:

(3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(cyklopentylmethyl)amino]-2-hydroxy-1-[4-(2-pyridinylmethoxy)benzyl]propylkarbamát 398



[1]: b, EtOAc; [2]: 47 %.

¹H NMR: (DMSO): δ 1,14 (1H, m), 1,24 (2H, m), 1,40-1,70 (7H, m), 2,22 (1H, m), 2,39 (1H, m), 2,74-2,96 (4H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,51-3,59 (4H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 3,83 (1H, dd), 4,84 (1H, dd), 5,01 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,27 (1H, d), 6,15 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,04-7,12 (3H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,48 (1H, d), 7,81 (1H, t), 8,55 (1H, d); MS: 710 (M⁺).

Příklad 183

Antivirová účinnost

Měřili jsme inhibiční konstanty sloučenin uvedených v tabulce I proti HIV-1 proteáze za použití způsobu, který popsal B. Maschera a kol., „Human Immunodeficiency Virus: Mutation in the Viral Protease that Confer resistance to Saquinavir Increase the Dissociation Rate Constant for the Protease-Saquinavir Complex“, J. Biol. Chem., 271, str. 33231-

35 (1996); a M. V. Toth a kol., Int. J. Peptide Protein res.
36, str. 544-50 (1990).

Zkouška na antivirovou aktivita u buněk MT4

Antivirová HIV aktivita a cytotoxicita vyvolaná sloučeninou se měří paralelně pomocí postupu založeném na propidium jodidu u lidských T-buněk transformovaných lymfotropním virem - buněčná linie MT4. Alikvotní díly testované sloučeniny se sériově zředí v médiu (RPMI 1640, 10% fetální sérum telat (FCS, a gentamycin) v 96 jamkové desce (Costar 3598) za použití Cetus Pro/Pette. Exponenciálně rostoucí MT4 buňky se sklídí a odstředí při 1000 otáčkách za minutu 10 minut v odstředivce Jouan (model CR 4 12). Buněčné pelety se znovu suspendují v čerstvém médiu (RPMI 1640, 20% FCS, 20% IL-2, a gentamycin) na hustotu 5×10^5 buněk na mililitr. Alikvoty buněk se infikují přidáním HIV-1 (kmen IIIb) zředěném aby se získala virová multiplicita infekce 100 x TCID₅₀. Podobné alikvoty buněk se zředí médiem za získání kontrolního vzorku. Buněčná infekce se nechá působit 1 hodinu při 37 °C v inkubátoru tkáňové kultury ve vlhké atmosféře 5% oxidu uhličitého. Po jedné hodině inkubace se suspenze virus/buňka zředí 6 díly čerstvého média a do každé jamky na desce obsahující zředěnou sloučeninu se přidá 125 µl buněčné suspenze. Desky se potom umístí do inkubátoru tkáňové kultury s vlhkým 5% oxidem uhličitým na 5 dnů. Na konci inkubační doby se do každé jamky na inkubační desce přidá 27 µl 5% Nonidet-40. Po důkladném promísení pomocí Costar multipipetového pipetěru se 60 µl směsi převede do 96 jamkové desky s filtračním dnem. Desky se analyzují pomocí automatického testovacího přístroje (Screen Machine, Idexx Laboratories). Při testu se použilo propidium jodidové barvivo pro odhad DNA v každé jamce.

Odkazy:

1. Averett, D. R. 1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. J. Virol. Methods 23: 263-276.
2. Schwartz, O., a kol. 1988. A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents. Aids Res. and Human Retroviruses, 4(6): 441-447.
3. Daluge, S.M., a kol. 1994. 5-chloro-2',3'-deoxy-3'-fluorouridine (935U83), a selective anti-human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile. Antimicro. Agents and Chemother., 38 (7): 1590-1603.

Antivirová účinnost u buněk MT-4 uvedená v tabulce 1 a 2 byla stanovena za použití shora uvedených technik. Výsledky jsou uvedeny v tabulce A.

Tabulka A. Antivirová účinnost sloučenin podle vynálezu.

Slouč. č.	IC ₅₀	Slouč. č.	IC ₅₀	Slouč. č.	IC ₅₀
5a	nt	26	A	48	B
5b	nt	27	D	49	B
5c	nt	28	E	50	C

5d	nt	29	C	51	B
5e	nt	30	C	52	B
5f	nt	31	B	53	B
5g	nt	32	C	54	B
6e	nt	33	C	55	A
10	D	34	D	56	C
11	D	35	C	57	B
12	E	36	C	58	E
13	D	37	C	59	nt
14	nt	38	A	60	nt
15	D	39	nt	61	nt
16	D	40	nt	67	D
17	D	41	nt	68	D
18	C	42	D	69	D
19	E	43	C	70	D
20	C	44	A	71	B
21	C	46	A	72	B
22	C	47	nt	73	C
23	C			74	D
24	C				
25	C				

V tabulce A se používá následující klasifikace:

A < 0,001 μM

0,010 > B > 0,001 μM

0,100 > C > 0,010 μM

D > 0,1 μM

nt = sloučenina nebyla testována

Antivirová aktivita proti rezistentním virům

K měření účinnosti vůči mutantním virům se použily dva viry odolné vůči inhibitoru multiproteázy, EP13 a D545701. Tyto viry obsahovaly následující mutace, vzhledem ke shodné sekvenci viru divokého typu:

D545701-14: Sekvence aminokyseliny proteázy: L10I, L19Q, K20R, E35D, M36I, S73N, M46I, I50V, I54V, I62V, L63P, A71V, V82A, L90M; sekvence aminokyseliny reverzní transkriptázy: E28K, K32E, V35I, T39S/T, E40D/V/Y/F, M41M/L, K43E, Y181Y/C

EP13: Sekvence aminokyseliny proteázy: M46I, L63P, A71V, V82F/L, I84V; Žádné mutace reverzní transkriptázy.

Referenční data pro následující inhibitory proteázy jsou (D545701-14; EP13):

Amprenavir™: >1000 nM; 600 nM

Indinavir™: 700 nM; 560 nM

Nelfinavir™: 690 nM; N/A

Ritonavir™: >1000 nM; > 600 nM

Saquinavir™: 900 nM; N/A

Zkoušky shora uvedených mutantních virů se provedly jak je uvedeno shora pro divoký typ viru a výsledky jsou uvedeny v tabulce B.

Tabulka B

Sloučenina č.	Divoký virus – IC_{50}	EP13 mutant IC_{50}	D545701-14 mutant - IC_{50}
52	C	B	B
53	B	B	B
54	C	B	B
55	nt	B	B
201	nt	nt	nt
202	A	A	B
203	A	B	C
204	B	B	B
205	B	C	C
206	B	C	C
207	B	B	B
208	C	nt	nt
209	B	B	B
210	B	B	C
211	B	B	B
212	B	B	C
213	B	B	B
214	B	B	B
215	B	B	B
216	B	B	B
217	B	B	B
218	nt	nt	nt
219	B	B	B
220	nt	nt	nt
221	B	B	B
222	C	nt	nt
223	B	B	B
224	C	nt	nt
225	C	nt	C

226	A	A	B
227	nt	nt	nt
228	C	nt	nt
229	C	B	B
230	C	B	B
231	B	B	B
232	B	B	nt
233	B	B	C
234	B	B	B
235	B	B	B
236	B	B	B
237	B	A	B
238	B	B	B
239	C	B	B
240	C	B	B
241	B	B	B
242	B	B	B
243	B	B	B
244	B	B	A
245	B	B	B
246	B	B	B
247	B	B	B
248	B	B	B
249	B	B	B
250	B	B	B
251	C	B	B
252	B	B	B
253	C	B	B
254	B	B	B
255	C	nt	nt
256	C	nt	nt
257	nt	nt	nt

258	C	nt	nt
259	C	B	B
260	B	B	B
261	B	B	B
262	B	B	B
263	B	B	B
264	C	C	nt
265	C	C	C
266	C	nt	nt
267	C	nt	nt
268	C	B	C
269	C	B	C
270	B	B	B
271	B	B	B
272	B	B	B
273	nt	nt	nt
274	C	B	C
275	C	B	C
276	nt	nt	nt
277	B	B	B
278	C	B	B
279	B	B	B
280	C	B	B
281	B	B	B
282	C	B	C
283	C	B	C
284	B	B	B
285	C	nt	nt
286	C	B	B
287	B	B	B
288	B	B	B
289	B	B	B

290	nt	nt	nt
291	nt	nt	nt
292	C	C	C
293	B	B	B
294	B	B	B
295	B	B	B
296	nt	nt	nt
297	C	C	nt
298	C	B	B
299	B	B	B
300	B	B	B
301	B	B	B
302	B	B	C
303	C	C	C
304	B	B	B
305	B	B	B
306	C	nt	nt
307	C	nt	nt
308	C	B	B
309	B	B	B
310	B	B	C
311	B	B	C
312	C	B	C
313	C	B	B
314	C	C	C
315	C	B	B
316	nt	nt	nt
317	B	B	B
318	B	B	B
319	B	B	B
320	B	B	B
321	B	B	B

322	B	B	B
323	B	B	B
324	B	B	B
325	C	nt	nt
326	B	C	C
327	nt	nt	nt
328	C	nt	nt
329	B	C	C
330	C	nt	nt
331	C	C	C
332	B	B	C
333	B	B	B
334	B	B	B
335	B	B	B
336	B	B	B
337	B	B	B
338	B	B	B
339	C	nt	nt
340	C	nt	nt
341	nt	nt	nt
342	C	C	C
343	nt	nt	nt
344	nt	nt	nt
345	nt	nt	nt
346	C	nt	nt
347	B	B	B
348	B	B	B
349	B	B	B
350	C	nt	nt
351	nt	nt	nt
352	A	A	B
353	A	A	B

354	C	nt	nt
355	C	C	C
356	B	B	A
357	C	B	C
358	C	C	C
359	C	C	C
360	nt	nt	nt
361	B	C	C
362	C	nt	nt
363	C	nt	nt
364	nt	nt	nt
365	B	B	B
366	B	B	B
367	A	A	B
368	A	A	B
369	B	nt	nt
370	A	B	B
371	C	B	C
372	B	B	C
373	B	B	C
374	B	B	B
375	B	B	C
376	B	C	C
377	B	B	C
378	B	B	C
379	B	B	B
380	B	B	C
381	B	B	B
382	B	B	B
383	B	B	B
384	B	B	B
385	B	B	C

386	B	B	C
387	B	B	B
388	B	B	B
389	B	B	B
390	B	B	C
391	B	B	B
392	B	B	B
393	C	C	C
394	B	B	B
395	B	B	B
396	B	B	B
397	C	B	B
398	nt	nt	nt
399	nt	nt	nt
400	nt	nt	nt

V tabulce B se používá následující klasifikace:

A < 0,001 μM

0,010 > B > 0,001 μM

0,100 > C > 0,010 μM

D > 0,1 μM

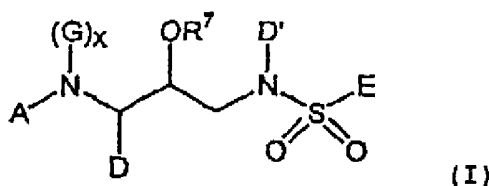
nt = sloučenina nebyla testována

I když byly popsána celá řada provedení předkládaného vynálezu, je zřejmé, že základní interpretaci lze pozměnit za získání dalších provedení, která používají produkty a postupy předkládaného vynálezu. Proto je logické, že rámec vynálezu je definován připojenými nároky přesněji než specifickými provedeními, která byla prezentována příklady.

10.12.01

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



a její farmaceuticky přijatelné soli;

kde:

skupina A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík; skupina Ht; skupina $-R^1\text{-Ht}$; $-R^1$ -alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, skupina $-\text{CN}$, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$, skupina $-\text{SO}_2\text{-N(R}^2)_2$, skupina $-\text{SO}_2\text{-R}^2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; $-R^1$ -alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; nebo R^7 ;

každá skupina R^1 je zvolena ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{C(O)-}$, skupina $-\text{S(O)}_2\text{-}$, skupina $-\text{C(O)-C(O)-}$, skupina $-\text{O-C(O)-}$, skupina $-\text{O-S(O)}_2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-S(O)}_2\text{-}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-}$ nebo skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-C(O)-}$;

každá skupina Ht je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová

skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $N(R^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$; kde jmenovaná aryllová nebo jmenovaná heterocyklická skupina je případně kondenzována ke skupině Q; a kde jakýkoliv člen jmenované skupiny Ht je případně substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-N(R^2)-C(O)O-R^2$, skupina $-C(O)-R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-Q$, methylenedioxy skupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, halogen, trifluormethylová skupina, nitroskupina, skupina Q, skupina $-OO$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ nebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina R^2 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, případně substituovaná s tříčlenným až sedmičlenným nasyceným, částečně nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémem; nebo pěti až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^{33})$; kde jakýkoliv ze jmenovaných kruhových systémů nebo skupina $N(R^{33})$ je případně substituována 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny kterou tvoří skupina $-X'-Y'$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(Y')_2$, skupina $-N(H)$ arylalkyl, $-N$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-arylalkyl, oxoskupina, $-O$ -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupina OH , alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-SO_2H$, $-SO_2$ -(alkylová

skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), skupina $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), $-\text{SO}_2-\text{N}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)₂, skupina $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), $-\text{N}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)₂, skupina $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{N}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)- $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku-OH, skupina -OH, skupina CN, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)₂, halogen nebo trifluormethylová skupina;

X' je skupina -O-, skupina -S-, skupina -NH-, skupina -NHC(O)-, skupina -NHC(O)O-, skupina -NHSO₂- nebo -N(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)-;

Y' je alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkenylová nebo alkynylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, kde jeden až pět atomů uhlíku v Y' je případně substituováno skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina NH, atom kyslíku, atom síry a skupina S(O)_n;

každá skupina R³³ je vybraná ze skupiny, kterou tvoří vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina

obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo pětičlenná až sedmičlenná nasycená nebo nenasyčená heterocyklická skupina, obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina NH, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$;

každá skupina R^3 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, skupina Ht, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; kde jakýkoliv člen uvedené skupiny R^3 , kromě vodíku, je případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)O(R^2)$, skupina $-N(R^2)-C(O)N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 nebo 2;

každá skupina G , pokud je přítomná je vybrána ze skupiny, kterou tvoří vodík, skupina R^7 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo když skupina G je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina G a skupina R^7 jsou navzájem vázány přímo nebo přes můstek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku za vzniku heterocyklického kruhu; nebo

když skupina G není přítomna (tj. když x ve skupině $(G)_x$ je 0), potom atom dusíku, ke kterému je vázáno G , je vázaný přímo ke skupině R^7 na $-OR^7$ s průvodním vytěsněním jedné skupiny $-ZM$ ze skupiny R^7 ;

skupina D je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je substituována skupinou Q , kde uvedená alkylová skupina je případně substituovaná jednou nebo více skupinami, vybranými ze

skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná skupinou Q , kde uvedená alkenylová skupina je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-S-Ht$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná s nebo kondenzována se skupinou Q ; nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná nebo kondenzována se skupinou Q ;

každá skupina Q je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří tři až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasyčený karbocyklický kruhový systém; nebo pěti až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; kde skupina Q obsahuje jeden substituent vybraný ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-OR^8$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-SR^8$, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(R^2)R^8$, skupina $-N(R^2)$ -arylalkyl a může být případně jedním nebo více dalšími substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^8$, skupina $-O$ -arylalkyl, skupina $-SR^8$, skupina $-S$ -arylalkyl, skupina $-N(R^2)R^8$, skupina $-N(R^2)$ -arylalkyl, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-SO_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-OH$, (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku)- OH , skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atom halogenu nebo trifluormethylová skupina; s tím, že když D je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná s Q a Q je fenylová nebo naftylová skupina, skupina Q není substituována skupinou $-OH$, skupinou $-O$ -(nesubstituovaný alkyl), skupinou -

NH_2 , skupinou $-\text{SH}$, skupinou $-\text{S}-$ (nesubstituovaný alkyl) nebo halogenalkylovou skupinou;

každá skupina R^8 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasyčená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $\text{N}(\text{R}^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $\text{S}(\text{O})_n$; kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasyčenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasyčenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $\text{S}(\text{O})_n$ nebo skupiny $\text{N}(\text{R}^2)$; alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, kde je 1 až 5 atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině nezávisle nahrazeno skupinou W, nebo kde je 1 až 5 atomů uhlíku ve jmenované alkylové, alkenylové nebo alkynylové skupině substituováno cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinou obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, arylovou skupinou obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, pěti až sedmičlennou nasycenou nebo nenasyčenou heterocyklickou skupinou obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny N, skupiny $\text{N}(\text{R}^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $\text{S}(\text{O})_n$, kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasyčenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasyčenému

heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$; a kde skupina R^8 je dále a případně substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina OH; -S(alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku); skupina $-NO_2$; skupina COOH; -(alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomů uhlíku) SO_2 -arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; skupina CN; trifluormethylová skupina; skupina $-N(R^2)_2$; atom halogenu; alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$; skupina $-CO-N(R^2)_2$; skupina R^7 ; cykoalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, skupiny $S(O)_n$, kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$; -O-cykoalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; -O-cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; -O-arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; -O-pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $S(O)_n$, kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému

nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému
 karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému
 nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému
 heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů,
 vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny
 $N(R^2)$; nebo skupina $-R^1$ -alkenylová skupina obsahující 2 až 6
 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně
 substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými
 ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OH$, alkoxy skupina obsahující
 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$, skupina $-CO-N(R^2)_2$,
 cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku,
 cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku,
 arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, pěti až
 sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina
 obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu
 dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny
 $S(O)_n$, kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina
 je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až
 sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo
 nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až
 sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo
 nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více
 heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$
 nebo skupiny $N(R^2)$, $-O$ -cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7
 atomů uhlíku, $-O$ -cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7
 atomů uhlíku, $-O$ -arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů
 uhlíku, $-O$ -pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená
 heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů
 vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu
 síry a skupiny $S(O)_n$, kde uvedená arylová nebo uvedená
 heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo
 kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně
 nasycenému nebo nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému
 nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému

nebo nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$;

kde skupina W je skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-S-$, skupina $-C(O)-$, skupina $-C(S)-$, skupina $-C(=NR^2)-$, skupina $-S(O)_2$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)O-$, skupina $-O-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)NR^2-$, skupina $-CONR^2$, skupina $-NR^2C(O)-$, skupina $-C(S)NR^2$, skupina $-NR^2C(S)-$, skupina $-NR^2-C(=N-CN)-NR^2-$, skupina $-NR^2C(=N-CN)O-$ nebo skupina $-C(O)O-$;

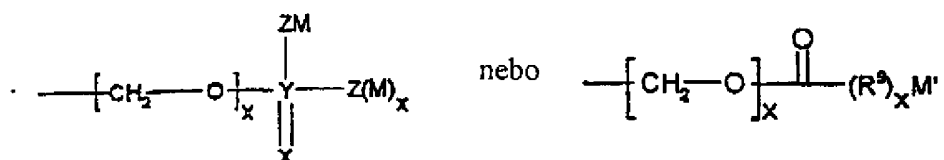
skupina D' je vybrána ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, alkenyloxyskupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, alkynylová skupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku nebo alkynyloxyskupina obsahující 2 až 15 atomů uhlíku, kde D' případně obsahuje jeden nebo více substituentů nezávisle vybraných ze skupiny, kterou tvoří skupina Ht, oxoskupina, atom halogenu, trifluormethylová skupina, skupina $-OCF_3$, nitroskupina, azidoskupina, skupina $-SH$, skupina $-SR^3$, skupina $-N(R^3)-N(R^3)_2$, skupina $-O-N(R^3)_2$, skupina $-(R^3)N-O-(R^3)$, skupina $-N(R^3)_2$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^3$, skupina $-C(O)-N(R^3)_2$, skupina $-S(O)_n-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-C(O)-R^3$, skupina $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, skupina $-C(O)-R^3$, skupina $-S(O)_n-R^3$, skupina $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$, skupina $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, skupina $-S-NR^3-C(O)R^3$, skupina $-C(S)N(R^3)_2$, skupina $-C(S)R^3$, skupina $-NR^3-C(O)OR^3$, skupina $-O-C(O)OR^3$, skupina $-O-C(O)N(R^3)_2$, skupina $-NR^3-C(S)R^3$, skupina $=N-OH$, skupina $=N-OR^3$, skupina $=N-N(R^3)_2$, skupina $=NR^3$, skupina $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, skupina $=NNR^3C(O)OR^3$, skupina $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, skupina $-NR^3-C(S)OR^3$, skupina $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, skupina $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, skupina $-OC(O)R^3$, skupina $-OC(S)R^3$, skupina $-OC(O)N(R^3)_2$, skupina $-C(O)N(R^3)-$

$N(R^3)_2$, skupina $-N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, skupina $-N(R^3)-OC(O)R^3$, skupina $-OC(S)N(R^3)_2$, nebo skupina $-PO_3-R^3$;

skupina E je vybraná ze skupiny, kterou tvoří Ht; skupina Ht-Ht; skupina Ht kondenzovaná se skupinou Ht; skupina $-O-R^3$; skupina $-N(R^2)(R^3)$; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nasycený karbocyklický kruh obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, který je případně substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nebo nenasycený karbocyklický kruh obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, který je případně substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht;

každá skupina R^4 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $-R^2$, skupina $-OR^2$, skupina $-OR^3$, skupina $-SR^2$, skupina $-SOR^2$, skupina $-SO_2R^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-OC(O)-R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-C(O)-NR^2(OR^2)$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, atom halogenu, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$, skupina $-NR^2-OR^2$, skupina $-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CN$;

každá skupina R^7 je nezávisle vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina



kde každé M je nezávisle vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, lithium, sodík, draslík, hořčík, vápník, barium, skupina $-N(R^2)_4$, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina R^6 ; kde 1 až 4 methylenové skupiny alkylové nebo

alkenylové skupiny, jiné než je methylenová skupina, která je vázána k Z, jsou případně nahrazeny heteroatomovou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde jakýkoliv atom vodíku ve jmenované alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 je případně nahrazen substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, hydroxyskupina, skupina $-O-$ (alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina;

M' je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde 1 až 4 methylenové skupiny alkylové nebo alkenylové skupiny, jsou případně nahrazeny heteroatomovou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde jakýkoliv atom vodíku ve jmenované alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 je případně nahrazen substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, hydroxyskupina, $-O-$ (alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina, skupina $-C(O)OR^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, trifluormethylová skupina nebo nitroskupina;

x je 0 nebo 1;

Z je atom kyslíku, atom síry, skupina $N(R^2)_2$ nebo když M není přítomno, vodík;

Y je fosfor nebo síra;

X je kyslík nebo síra; a

R^9 je skupina $C(R^2)_2$, kyslík nebo skupina $N(R^2)$; a kde když Y je atom síry, Z není atom síry; a

R^6 je pětičlenný až šestičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený karbocyklický nebo heterocyklický kruhový systém nebo osmičlenný až desetičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený bicyklický kruhový systém; kde jakýkoliv ze jmenovaných heterocyklických kruhových systémů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom dusíku, atom síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; a kde kterýkoliv ze jmenovaných kruhových systémů případně obsahuje 1 až 4 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-O-(alkyl \text{ obsahující } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$ nebo skupina $-O-C(O)-(alkyl \text{ obsahující } 1 \text{ až } 4 \text{ atomy uhlíku})$.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^8 je alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde jeden až dva atomy uhlíku v uvedené alkylové skupině jsou nahrazeny W, kde skupina R^8 je dále případně substituována jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OH$, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$; skupina $-CO-N(R^2)_2$; skupina R^7 ; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $S(O)_n$;

kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$; -O-cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; -O-cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; -O-arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; -O-pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $S(O)_n$; kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$; nebo $-R^1$ -alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, která je případně substituovaná jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina -OH, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $-NR^2-CO-N(R^2)_2$, skupina $-CO-N(R^2)_2$, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $S(O)_n$; kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému

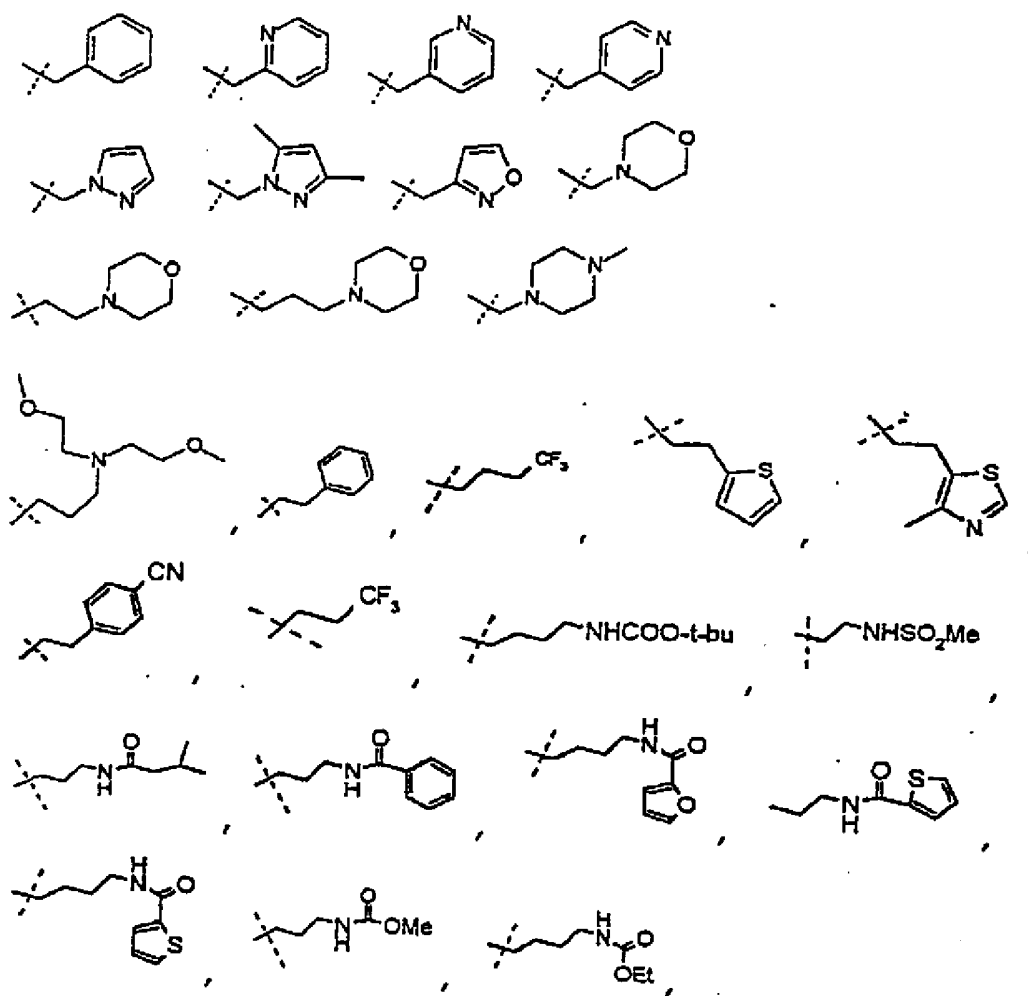
nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$; -O-cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; -O-cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; -O-arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo -O-pěti až sedmičlenná nasycená nebo nenasycená heterocyklická skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $S(O)_n$; kde uvedená arylová nebo uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná s nebo kondenzovaná k tří až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému karbocyklickému kruhovému systému nebo pěti až sedmičlennému nasycenému, částečně nasycenému nebo nenasycenému heterocyklickému kruhu obsahující jeden nebo více heteroatomů, vybraných z kyslíku, dusíku, síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$; a

skupina W je skupina -O-, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-NR^2-C(O)O-$, skupina $-O-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)NR^2-$, skupina $-NR^2C(O)-$, skupina $-C(=NR^2)-$, skupina $-C(O)NR^2-$, skupina $-NR^2-C(=N-CN)-NR^2-$, skupina $-NR^2C(=N-CN)O-$ nebo skupina $-C(O)O-$; a kde R^1 a R^2 a R^7 mají význam uvedený v nároku 1.

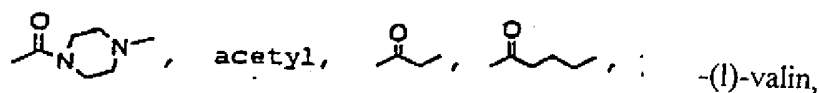
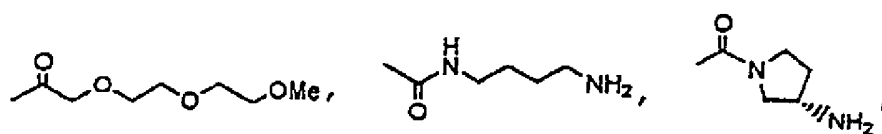
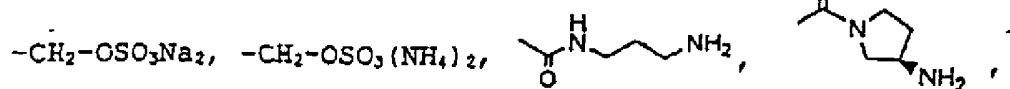
3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^8 je alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kde jeden až dva atomy uhlíku v uvedené alkylové skupině jsou substituovány arylovou skupinou obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo pěti až sedmičlennou nasycenou nebo nenasycenou heterocyklickou skupinou obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu dusíku, skupiny $N(R^2)$, atomu kyslíku, atomu síry a skupiny $S(O)_n$, kde uvedená arylová nebo

uvedená heterocyklická skupina je případně substituovaná tři až sedmičlenným nasyceným, částečně nasyceným nebo nenasyceným karbocyklickým kruhovým systémem, nebo pěti až sedmičlenným částečně nasyceným nebo nenasyceným heterocyklickým kruhem obsahujícím jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu kyslíku, atomu dusíku, atomu síry, skupiny $S(O)_n$ nebo skupiny $N(R^2)$.

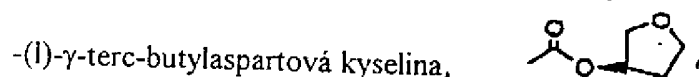
4. Sloučenina podle nároku 1, kde skupina R^8 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří:



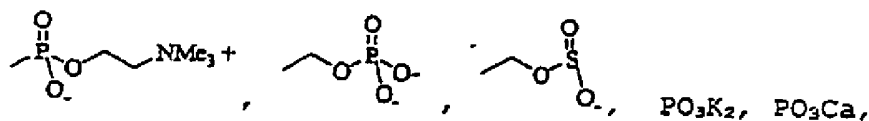
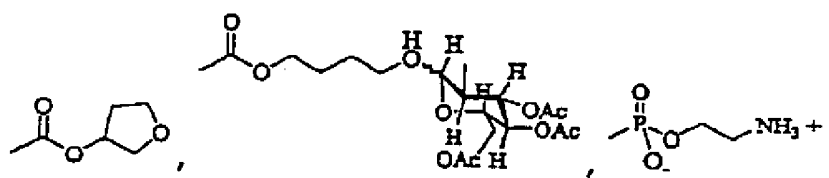
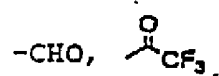
10.12.01



$-\text{(l)-glutamová kyselina}$, $-\text{(l)-aspartová kyselina}$,

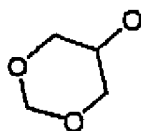
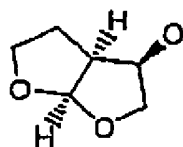


$-\text{(l)-3-pyridylalanin}$, $-\text{(l)-histidin}$,

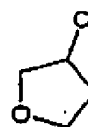


PO_3 -sperminová skupina, skupina PO_3 -(spermidin) $_2$ nebo skupina PO_3 -(meglamin) $_2$.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde A je skupina $\text{R}'\text{-CO}$, kde R' je skupina, vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,



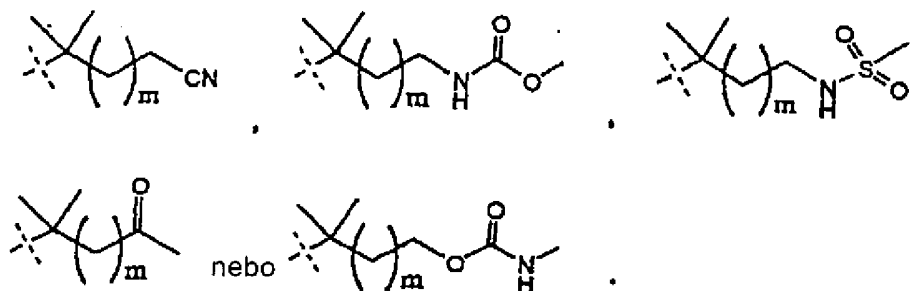
nebo



7. Sloučenina podle nároku 1, kde:

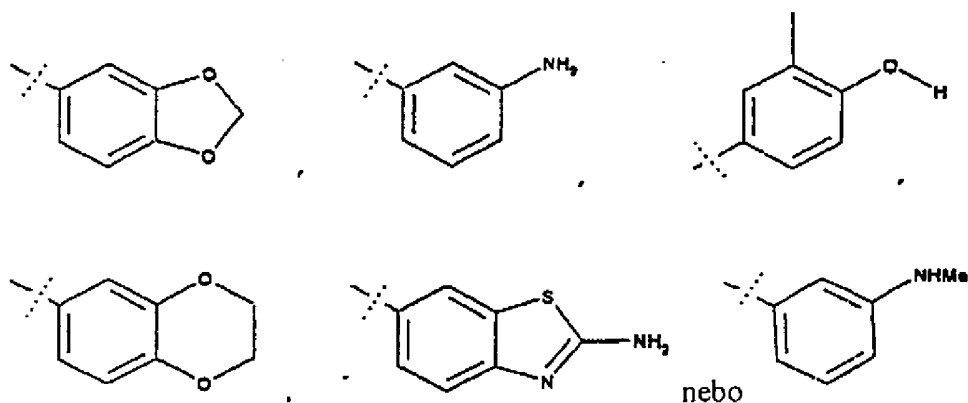
10.12.01

D' je skupina $-\text{CH}_2\text{R}'$, kde R' je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří izobutylová skupina,

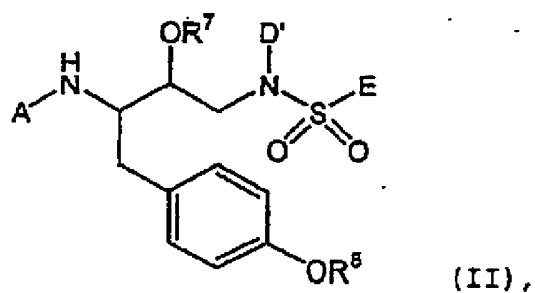


kde m je 0 až 3.

8. Sloučenina podle nároku 1, kde E je skupina vybraná z:

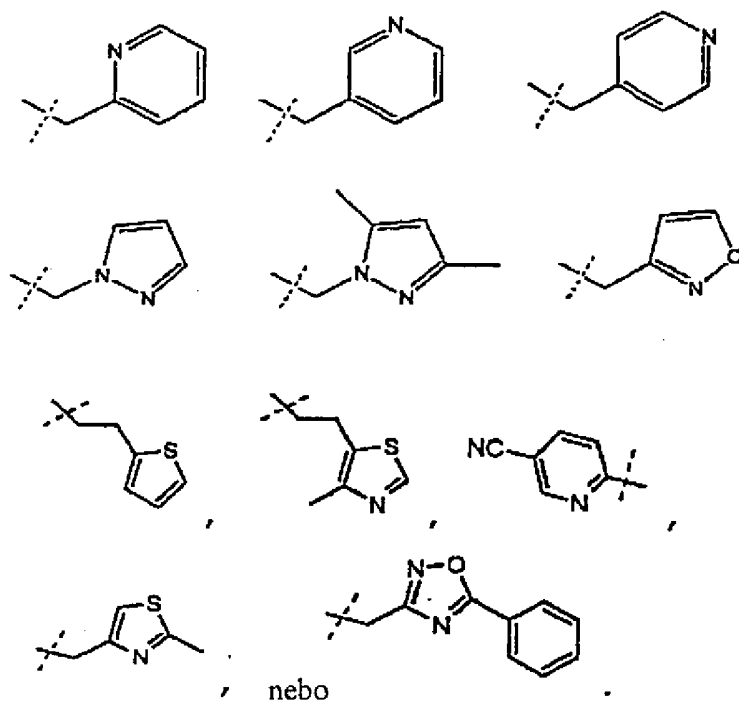


9. Sloučenina podle nároku 1, mající obecný vzorec II

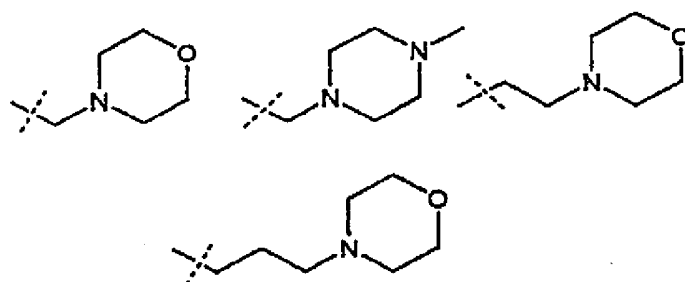


kde A, R', D', R⁸ a E mají význam uvedený v nároku 1.

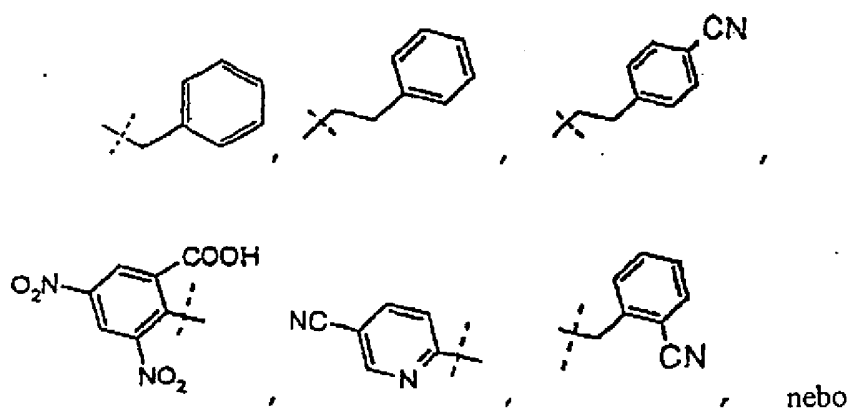
10. Sloučenina podle nároku 9, kde R⁸ je skupina vybraná z:



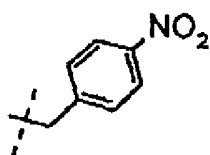
11. Sloučenina podle nároku 9, kde R^8 je skupina vybraná z:



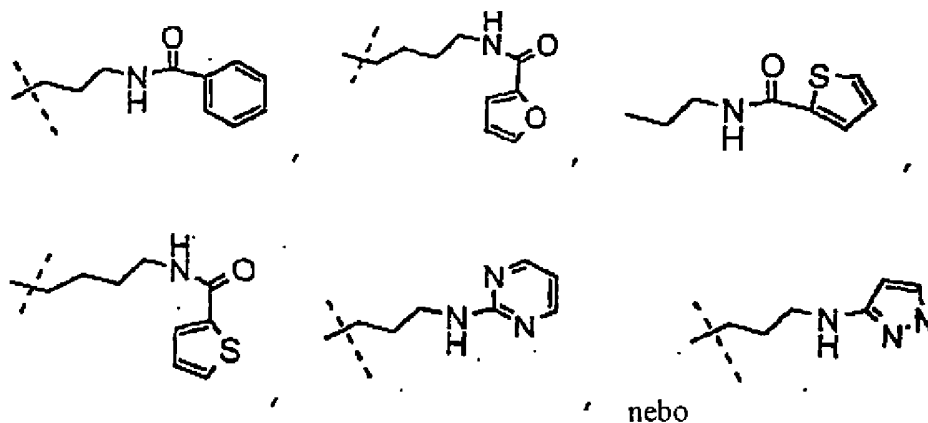
12. Sloučenina podle nároku 9, kde skupina R^8 je vybraná z:



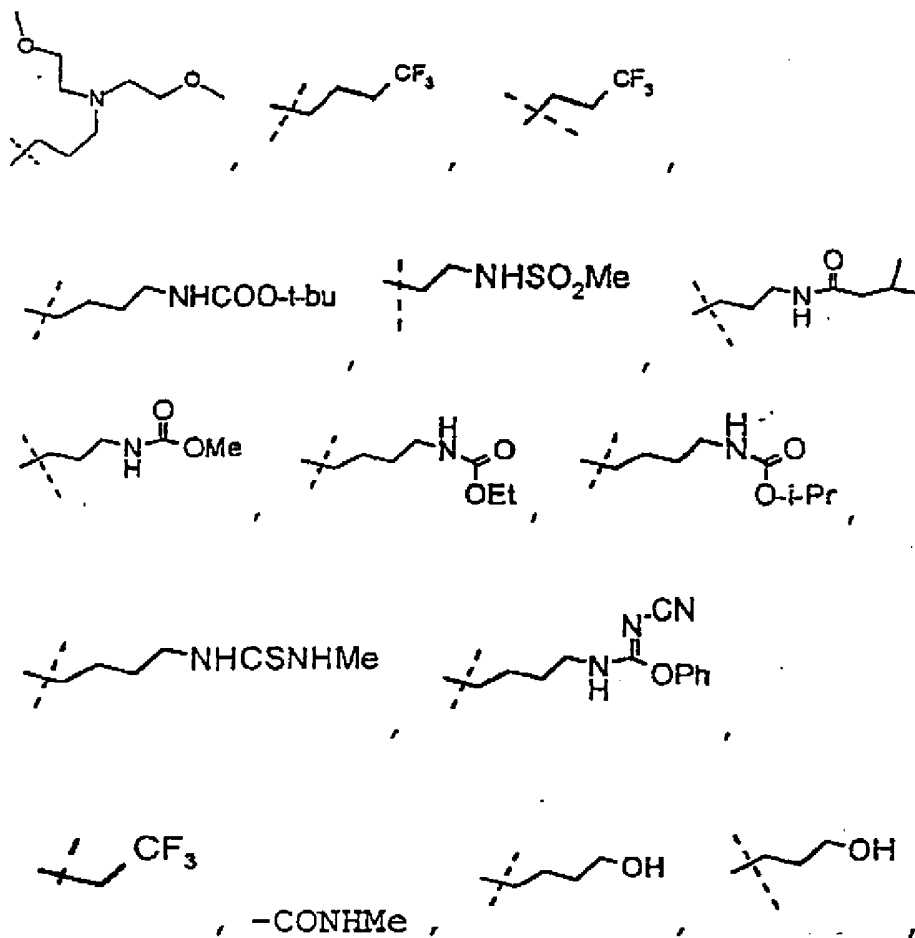
10.12.01

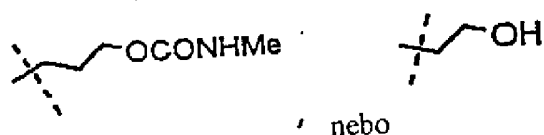


13. Sloučenina podle nároku 9, kde R^8 je skupina vybraná z:

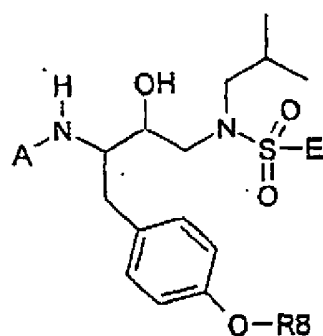


14. Sloučenina podle nároku 9, kde R^8 je skupina vybraná z:





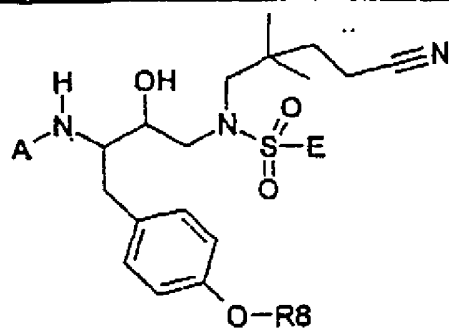
15. Sloučenina podle nároku 9, kde uvedená sloučenina je vybraná ze sloučenin následujících čísel: 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 31, 33, 35, 36, 38, 41, 43, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 202-204, 209, 213, 215, 217, 223, 227, 231, 233, 236, 237, 239, 243, 247, 250, 260, 263, 271, 281, 289, 293, 295, 304, 309, 317, 319, 320, 322, 334, 335, 348, 364, 367, 368, 375, 382, 383 a 396, kde uvedená sloučenina je jak je definováno dále:

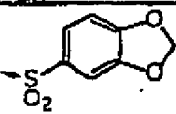
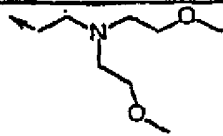
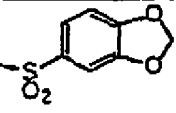
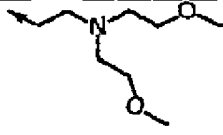
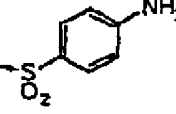
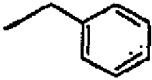
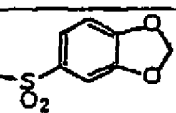
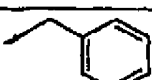
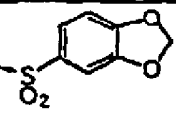
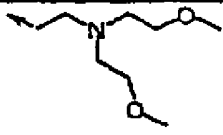
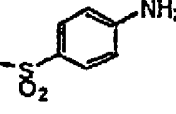
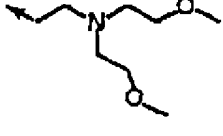


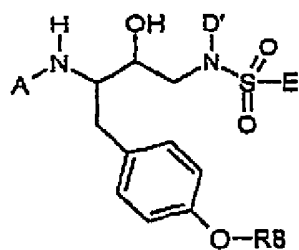
	A	SO ₂ E	R ⁸
18			
19			
20			
22			
24			
25			
26			
27			

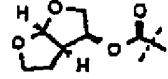
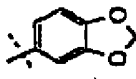
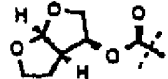
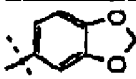
	A	$-\text{SO}_2\text{E}$	R^8
31			
33			
35			
36			
38			
41			
43			
48			
49			
51			
52			

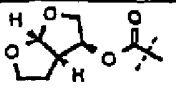
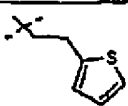
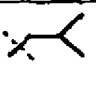
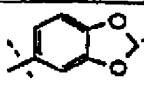
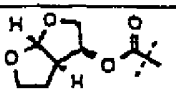
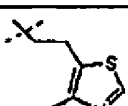
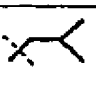
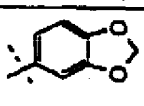
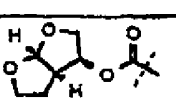
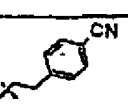
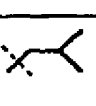
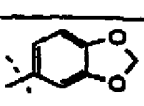
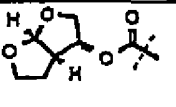
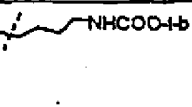
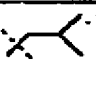
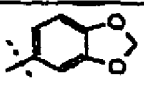
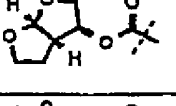
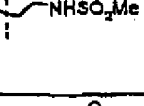
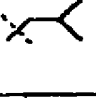
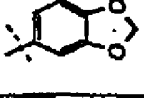
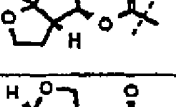
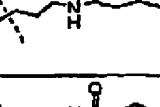
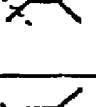
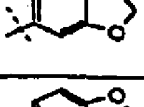
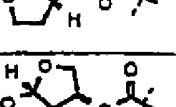
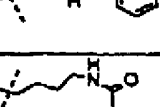
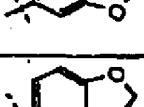
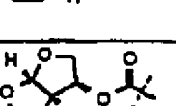
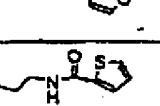
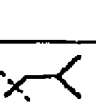
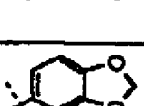
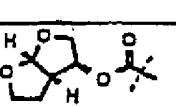
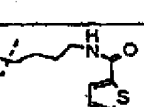
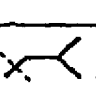
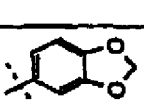
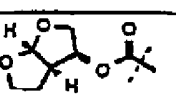
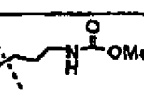
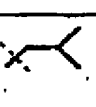
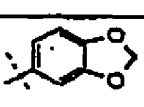
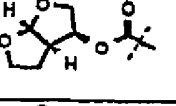
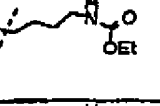
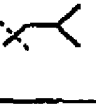
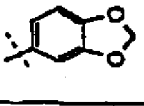
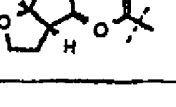
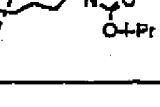
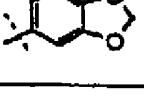
	A	$-\text{SO}_2\text{E}$	R^8
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			



	A	-SO ₂ E	R ⁸
68.			
69			
71			
72			
73			
74			

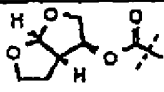
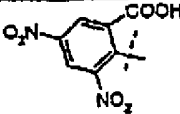
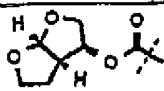
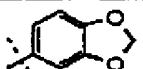
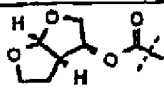
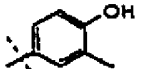
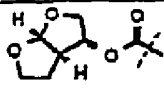
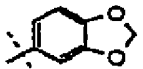
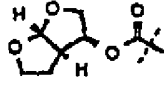
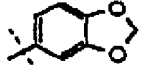
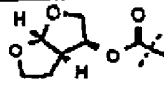
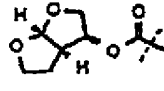
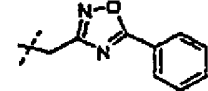
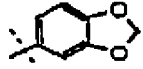
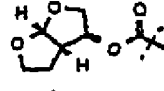
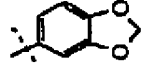
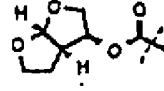
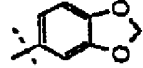
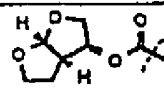


	A	R ⁸	D'	E
202				
203				

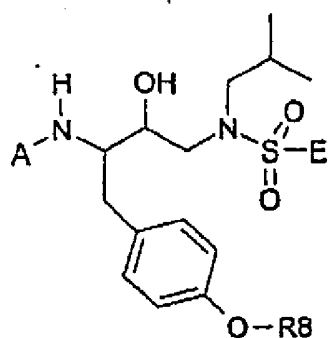
209				
213				
215				
223				
227				
231				
233				
236				
237				
239				
243				
247				
250				

260				
263				
271				
281				
289				
293				
295				

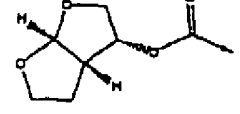
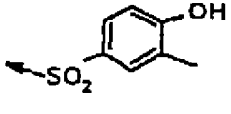
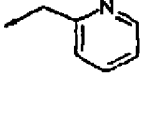
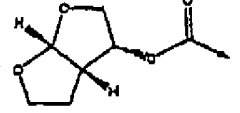
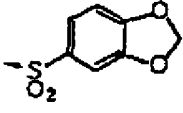
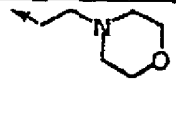
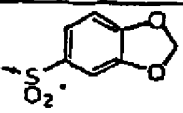
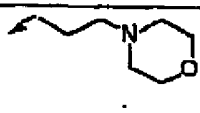
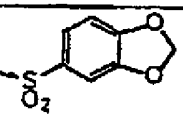
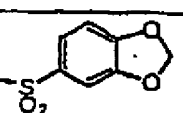
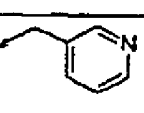
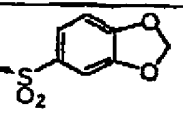
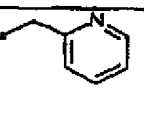
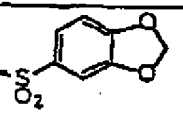
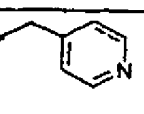
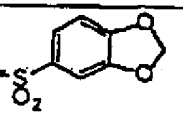
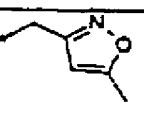
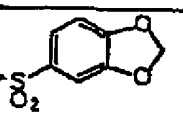
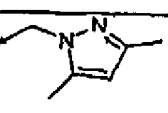
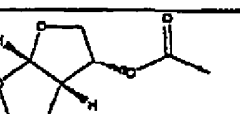
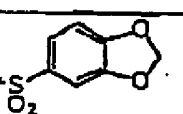
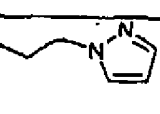
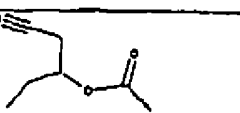
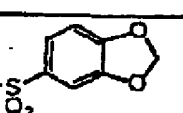
	A	R ^B	D'	E
309		-CONHMe		
317				
319				
320				
322				

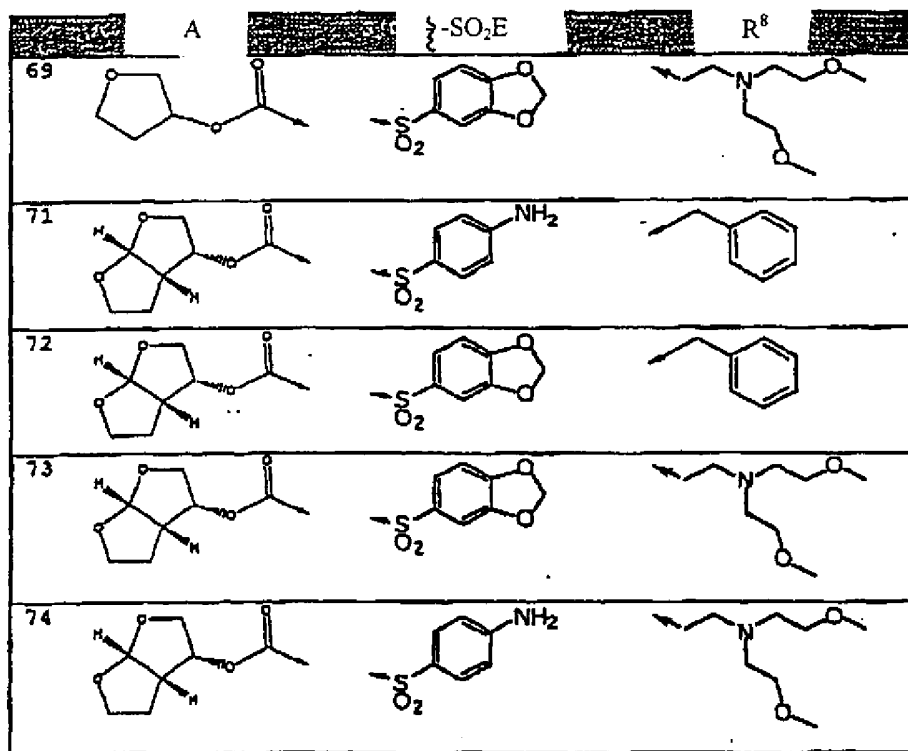
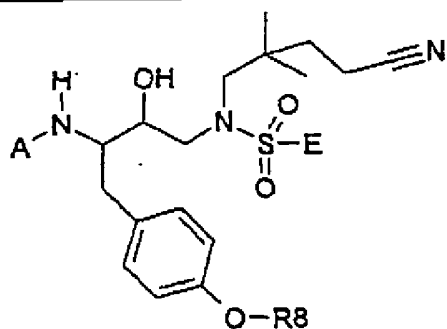
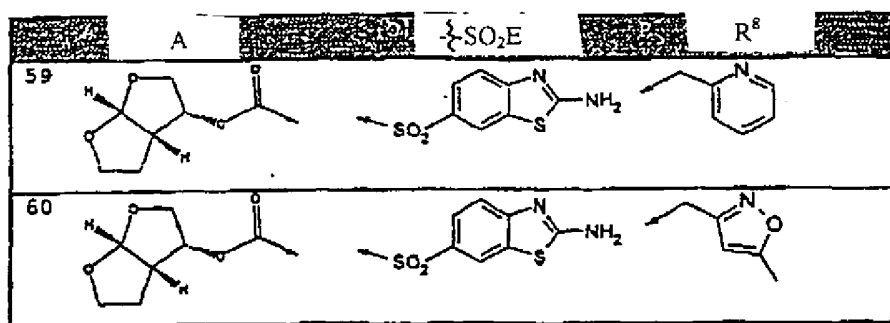
334				
335				
348				
364				
367				
368				
375				
382				
383				
396				

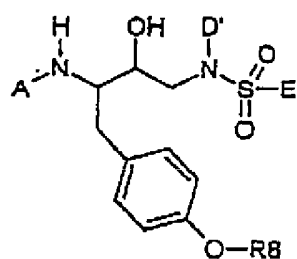
16. Sloučenina podle nároku 15, kde uvedená sloučenina je vybraná ze sloučenin následujících čísel: 26, 27, 31, 33, 35, 36, 38, 41, 43, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 69, 71, 72, 73, 74, 209, 215, 227, 233, 237, 281, 289, 295, 304, 309, 322, 335, 364, 368, 382 a 383, kde uvedená sloučenina má význam uvedený dále:



	A	-SO ₂ E	R ⁸
26			
27			
31			
33			
35			
36			
38			
41			

	A	SO_2E	R^8
43			
48			
49			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			



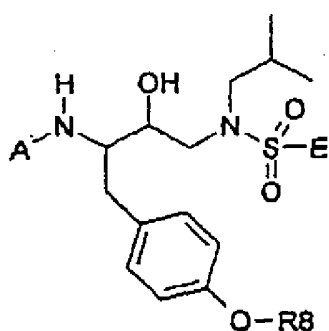


	A	R ⁸	D'	E
209				
215				
227				
233				
237				
281				
289				
295				

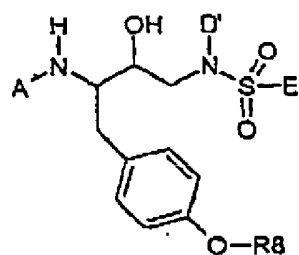
	A	R ⁸	D'	E
309		-CONHMe		

322				
335				
364				
367				
368				
382				
383				

17. Sloučenina podle nároku 16, kde uvedená sloučenina je vybrána ze sloučenin následujících čísel: 54, 209, 237, 281, 295, 309, 367 a 368, kde uvedená sloučenina má význam uvedený dále.



	A	SO_2E	R^8
54			



	A	R ^B	D'	E
209				
237				
281				
295				

	A	R ^B	D'	E
309		-CONHMe		
367				
368				
382				
383				

18. Prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17 v množství, které je dostatečné k inhibici aspartylproteázy a farmaceuticky přijatelný nosič.

19. Prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek je ve farmaceuticky přijatelné formě pro podání člověku.

20. Prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek dále obsahuje další antivirové činidlo.

21. Prostředek podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek obsahuje alespoň jedno další terapeutické činidlo vybrané ze souboru, který tvoří (1 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)cyklobutyl]guanin [(-)BHCG, SQ-34514]; oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]guanin; acyklické nukleosidy, jako acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir nebo penciclovir; acyklické nukleosidové fosfonáty, jako (S)-1-(3-hydroxy-2-fosfonymethoxypropyl)cytosin (HPMPC); inhibitory ribonukleotidové reduktázy jako 2-acetylpyridin 5-[(2-chloranilino)-thiokarbonyl)thiokarbonohydrazon, 3'-azido-3'-deoxythymidin; další 2',3'-dideoxynukleosidy, jako 2',3'-dideoxycytidin, 2',3'-dideoxyadenosin, 2',3'-dideoxyinosin nebo 2',3'-di-dehydrothymidin; ostatní inhibitory aspartylproteázy, jako indinavir, ritonavir, nelfinavir nebo [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[4-aminofenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(fenylmethyl)propyl]-tetrahydro-3-furanylester (amprenavir); oxathiolanové nukleosidové analogy, jako (-)-cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)cytosin (lamivudin) nebo cis-1-(2-

(hydroxymethyl)-1,3-(oxathiolan-5-yl)-5-fluorcytosin (FTC); 3'-deoxy-3'-fluoruridin; 5-chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridin; (-)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-methanol; ribavirin; 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanin (H2G); inhibitory tat, jako 7-chlor-5-(2-pyrrol)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)on (Ro5-3335) nebo 7-chlor-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amin (Ro24-7429); interferony jako α -interferon; inhibitory renální exkrece jako probenecid; inhibitory transpotru nukleosidu, jako dipyridamol; pentoxifillin; N-acetylcystein (NAC); procystein; α -trichosanthin; fosfonomravenčí kyselina; imunomodulátory, jako intert-leukin II nebo thymosin; stimulační faktory granulocytových makrofágových kolonií; erythropoetin; rozpustné CD₄ a jejich genetické deriváty; nenukleosidové reversní transkriptázové inhibitory (NNRTI), jako nevirapin (BI-RG-587), lovirid (α -APA) nebo delavuridin (BHAP); fosfonomravenčí kyselina; 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ony NNRTI jako (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on (L-743,726 nebo DMP-266); nebo chinoxalin NNRTI jako je izopropyl-(2S)-7-fluor-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)chinoxalinkarboxylát (HBY1293).

22. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 18 až 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený prostředek je v orálně dostupné dávkové formě.

23. Způsob léčení pacienta infikovaného virem který je závislý na aspartylproteáze v nezbytných časech jejich životního cyklu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá uvedenému pacientovi prostředek podle nároku 18.

24. Způsob léčení pacienta infikovaného HIV-I nebo HIV-II,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému pacientovi podá prostředek podle nároku 18.

25. Způsob podle nároku 23 nebo 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému pacientovi podá další terapeutické činidlo vybrané ze souboru, který tvoří (1 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)cyklobutyl]guanin [(-)BHCG, SQ-34514]; oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]guanin; acyklické nukleosidy, jako acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir nebo penciclovir; acyklické nukleosidové fosfonáty, jako (S)-1-(3-hydroxy-2-fosfonymethoxypropyl)cytosin (HPMPC); inhibitory ribonukleotidové reduktázy jako 2-acetylpyridin 5-[(2-chloranilino)thio-karbonyl]thiokarbonohydrazon, 3'-azido-3'-deoxythymidin; další 2',3'-dideoxynukleosidy, jako 2',3'-dideoxycytidin, 2',3'-dideoxyadenosin, 2',3'-dideoxyinosin nebo 2',3'-didehydrothymidin; ostatní inhibitory aspartylproteázy, jako indinavir, ritonavir, nelfinavir nebo [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[4-amino-fenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(fenyl-methyl)propyl]-tetrahydro-3-furanylester (amprenavir); oxathiolanové nukleosidové analogy, jako (-)-cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)cytosin (lamivudin) nebo cis-1-(2-(hydroxymethyl)-1,3-(oxathiolan-5-yl)-5-fluorcytosin (FTC); 3'-deoxy-3'-fluorthymidin; 5-chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridin; (-)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-methanol; ribavirin; 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanin (H2G); inhibitory tat, jako 7-chlor-5-(2-pyrrol)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)on (Ro5-3335) nebo 7-chlor-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amin (Ro24-7429); interferony jako α -interferon; inhibitory renální exkrece jako probenecid; inhibitory transpotru nukleosidu, jako dipyridamol; pentoxifillin; N-acetylcystein (NAC); procystein; α -

trichosanthin; fosfonomravenčí kyselina; imunomodulátory, jako intertyleukin II nebo thymosin; stimulační faktory granulocytových makrofágových kolonií; erythropoetin; rozpustné CD₄ a jejich genetické deriváty; nenukleosidové reversní transkriptázové inhibitory (NNRTI), jako nevirapin (BI-RG-587), lovirod (α -APA) nebo delavuridin (BHAP); fosfonomravenčí kyselina; 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ony NNRTI jako (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on (L-743,726 nebo DMP-266); nebo chinoxalin NNRTI jako je izopropyl-(2S)-7-fluor-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)chinoxalinkarboxylát (HBY1293), kde uvedené další činidlo se podá uvedenému pacientovi buď v oddělené dávkové formě nebo jako jedna dávka společně s uvedenou sloučeninou.

26. Způsob léčení pacienta, u kterého byla diagnózou určena nemoc AIDS, komplex příbuzný AIDS (ARC, AIDS-related complex), progresivní generalizovaná lymfadenopatie (PGL), Kaposiho sarkom, trombocytopenická purpura, neurologické stavy příbuzné AIDS, jako je AIDS dementní komplex, násobná skleróza nebo tropická paraperéza, stavy pozitivní na protilátky proti HIV a HIV-pozitivní stavy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedenému pacientovi podá prostředek podle nároku 18

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje další stupeň podání uvedenému pacientovi dalšího terapeutického činidla, vybraného ze souboru, který tvoří (1 alfa, 2 beta, 3 alfa)-9-[2,3-bis(hydroxymethyl)-cyklobutyl]guanin [(-)BHCG, SQ-34514]; oxetanocin-G (3,4-bis-(hydroxymethyl)-2-oxetanosyl]guanin; acyklické nukleosidy, jako acyclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir nebo penciclovir; acyklické nukleosidové fosfonáty, jako (S)-1-(3-hydroxy-2-fosfonylmethoxypropyl)cytosin (HPMPC); inhibitory ribonukleotidové reduktázy jako 2-acetylpyridin 5-[(2-chlor-

anilino)thiokarbonyl)thiokarbonohydrazon, 3'-azido-3'-deoxy-thymidin; další 2',3'-dideoxynukleosidy, jako 2',3'-dideoxycytidin, 2',3'-dideoxyadenosin, 2',3'-dideoxyinosin nebo 2',3'-didehydrothymidin; ostatní inhibitory aspartylproteázy, jako indinavir, ritonavir, nelfinavir nebo [3S-[3R*(1R*,2S*)]]-[3[[4-aminofenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(fenylmethyl)propyl]-tetrahydro-3-furanylester (amprenavir); oxathiolanové nukleosidové analogy, jako (-)-cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)cytosin (lamivudin) nebo cis-1-(2-(hydroxymethyl)-1,3-(oxathiolan-5-yl)-5-fluorcytosin (FTC); 3'-deoxy-3'-fluorthymidin; 5-chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridin; (-)-cis-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyklopenten-1-methanol; ribavirin; 9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl]-guanin (H2G); inhibitory tat, jako 7-chlor-5-(2-pyrrol)-3H-1,4-benzodiazepin-2-(H)on (Ro5-3335) nebo 7-chlor-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amin (Ro24-7429); interferony jako α -interferon; inhibitory renální exkrece jako probenecid; inhibitory transpotru nukleosidu, jako dipyridamol; pentoxifillin; N-acetylcystein (NAC); procystein; α -trichosanthin; fosfonomravenčí kyselina; imunomodulátory, jako intert-leukin II nebo thymosin; stimulační faktory granulocytových makrofágových kolonií; erythropoetin; rozpustné CD₄ a jejich genetické deriváty; nenukleosidové reversní transkriptázové inhibitory (NNRTI), jako nevirapin (BI-RG-587), lovirid (α -APA) nebo delavuridin (BHAP); fosfonomravenčí kyselina; 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-ony NNRTI jako (-)-6-chlor-4-cyklopropylethynyl-4-trifluormethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on (L-743,726 nebo DMP-266); nebo chinoxalin NNRTI jako je izopropyl-(2S)-7-fluor-3,4-dihydro-2-ethyl-3-oxo-1(2H)chinoxalinkarboxylát (HBY1293), kde uvedené další činidlo se podá uvedenému pacientovi buď v oddělené dávkové formě nebo jako jedna dávka společně s uvedenou sloučeninou.