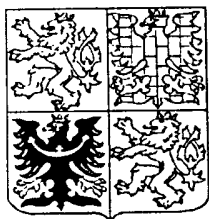


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 17.12.93
(32) 22.12.92
(31) 92/995621
(33) US
(40) 13.07.94

(21) 2813-93

(13) A3

5(51)

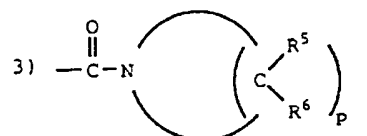
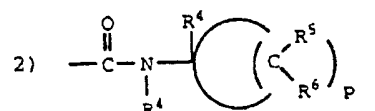
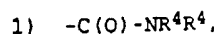
C 07 K 5/02
A 61 K 37/64

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, Indiana, US;

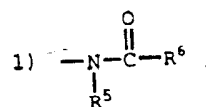
(72) Dressman Bruce Anthony, Indianapolis, Indiana, US;
Hammond Marlys, Pasadena, California, US;
Kaldor Stephen Warren, Indianapolis, Indiana, US;

(54) Inhibitor HIV proteázy vhodný pro ošetřování
AIDS způsob jeho přípravy a farmaceutický
prostředek který ho obsahuje

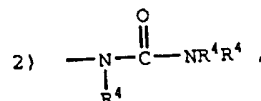
(57) Inhibitor HIV proteázy vhodný pro ošetřování AIDS obecného vzorce I, kde znamená R a R⁰ na sobě nezávisle H, C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₄alkyl, heterocyklC₁₋₄alkyl, nebo nenasyčený heterocyklC₁₋₄alkyl, nebo R a R⁰ s N, na který jsou vázány, vytvářejí popřípadě nenasyčenou heterocyklickou skupinu za podmínky, že N není kvarternizován. Z skupinu obecného vzorce (a), q 0,1,2,3 nebo 4, r 0,1,2 nebo 3, s 0,1 nebo 2, R² H, C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylthio, aminoskupinu, C₁₋₄alkylamino di(C₁₋₄alkyl) amino, karbamoyl nebo N-C₁₋₄alkylkarbamoyl, R¹ aryl popřípadě nenasyčenou heterocyklickou skupinu, C₅₋₇cykloalkyl, nebo skupinu-S-R_{1a}, kde znamená R_{1a} aryl, popřípadě nenasyčenou heterocyklickou skupinu nebo C₅₋₇cykloalkyl, X skupinu obecného vzorce (b), Y aryl nebo nenasyčenou heterocyklickou skupinu, Y₁ heterocyklickou skupinu, R_{3a} skupinu obecného vzorce (c) R_{3b} skupinu obecného vzorce (d), P 4 nebo 5, 1,3,4 nebo 5, R₄ na sobě nezávisle H, C₁₋₆alkylnebo hydroxy C₁₋₄alkyl a R⁵ a R⁶ na sobě nezávisle H, OH, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, aminoskupinu, C₁₋₄alkylaminoskupinu, hydroxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxykarbonyl, karboxyskupinu, N-C₁₋₄alkylkarbamoyl karbamoyl, N-C₁₋₄alkylkarbamoyl, aryl heterocyklickou nebo nenasyčenou heterocyklickou skupinu nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl.



(c)



(d)



Inhibitor HIV proteázy vhodný pro ošetřování AIDS, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin a jejich farmaceuticky vhodných solí, které inhibují preteasu kodovanou virem lidské nedostatečnosti imunity (HIV) typu 1 (HIV-1) nebo typu 2 (HIV-2). Tyto sloučeniny jsou užitečné pro ošetřování nebo pro předcházení infekcí HIV a pro ošetřování nebo prevenci následného získaného syndromu nedostatečnosti imunity (AIDS). Sloučeniny podle vynálezu, jejich farmaceuticky vhodné soli a farmaceutické prostředky, které je obsahují, se mohou používat samotné nebo ve směsi s jinými protivirovými činidly, s modulátory imunity, s antibiotiky nebo s vakcinami. Vynález se tedy týká ošetřování nebo prevence AIDS, způsobu ošetřování nebo prevence infekcí HIV a způsobu inhibice replikace viru HIV.

Dosavadní stav techniky

Retrovirus, označovaný jakožto vir lidské nedostatečnosti imunity, je příčinou komplexního onemocnění označovaného jakožto syndrom získané nedostatečnosti imunity (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS) a je členem rodu lentiviru retrovirů (M. A. Gonda, F. Wong-Staal, R. C. Gallo, "Sequence Homology and Morphological Similarity of HTLV III And Visna Virus, A Pathogenic Lentivirus" Sekvenční homologie a morfologická podobnost HTLV III a visna viru, patogenní lentivirus], Science, 227, str. 173, 1986; P. Sonigo, N. Alizon a kol., "Nucleotide Sequence of the Visna Lentivirus: Relationship to the AIDS Virus" [Nukleotidová sekvence visna viru: Vztah k viru AIDS], Cell, 42, str. 369, 1985). Komplexní onemocnění AIDS zahrnuje progresivní destrukci imunitního systému a degeneraci centrálního a periferního nervového systému. Vir HIV byl dříve znám a označován jakožto LAV, HTLV-III nebo ARV.

Běžnou charakteristikou replikace retroviru je post translační zpracování prekursorových polyproteinů virálně kóvanou proteasou ke generaci zralých virálních proteinů nutných pro virální povely a funkci. Přerušení tohoto procesu se jeví jakožto prevence produkce normálně infekčního viru. Nezpracované strukturální proteiny byly rovněž zjištěny v klonech neinfekčních HIV kmenů izolovaných od lidských pacientů. Výsledky vedou k poznání, že inhibice HIV proteasy představuje schůdný způsob pro ošetřování nebo prevenci AIDS a/nebo pro ošetřování nebo prevenci infekce virem HIV.

HIV genom kóduje strukturální proteinové prekursory, známé jakožto "gag and pol", které se zpracovávají na žádanou proteasu, reverzní transkriptasu a systém endonukleasa/integrasy. Proteasa dále štěpí "gag" a "gag-pol" proteiny za získání zralých strukturálních proteinů jádra viru.

Vyvíjí se značné úsilí zaměřené na kontrolu HIV prostřednictvím strukturálních proteinových prekursorů, které se zpracovávají k získání retrovirální proteasy, reverzní transkriptasy a systému endonukleasa/integrasy. Například běžně používaný terapeutický prostředek AZT je inhibitorem virální reverzní transkriptasy (H. Mitsuya, NS. Broder, "Inhibition of the In Vitro Infectivity in Cytopathic Effects of HTLV III" [Inhibice in vitro infekčnosti cytopatického působení HTLV III], Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, str. 1911, 1986).

Výzkumné úsilí se rovněž zaměřuje na inhibitory HIV proteasy. Například se v evropském patentovém spise číslo 346847 popisují sloučeniny, o nichž se uvádí, že jsou užitečné jakožto inhibitory HIV proteasy.

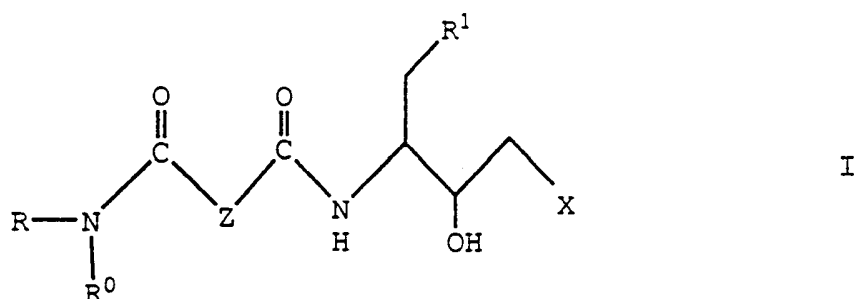
Na neštěstí jsou však známé inhibitory HIV proteasy spojeny s problémy toxicity, biologické dostupnosti nebo krátkého poločasu in vivo. Obzvláště se zdá, že biologická dostupnost při orálním podání je potřebnou charakteristikou inhibitoru HIV proteasy pro chronickou povahu onemocnění. Avšak peptidy a peptidová mimetika jsou notoricky neschopná orální absorpce. Proto nehledě na terapeutickou sílu spojenou s inhibitorem proteasy a vynaložené

isilí se ještě nezískalo schůdné terapeutické činidlo.

Vynález se proto týká nových inhibitorů HIV proteasy, které jsou užitečné pro ošetřování nebo prevenci infekce HIV a/nebo následného syndromu získané nedostatečnosti imunity (AIDS)

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je sloučenina obecného vzorce I

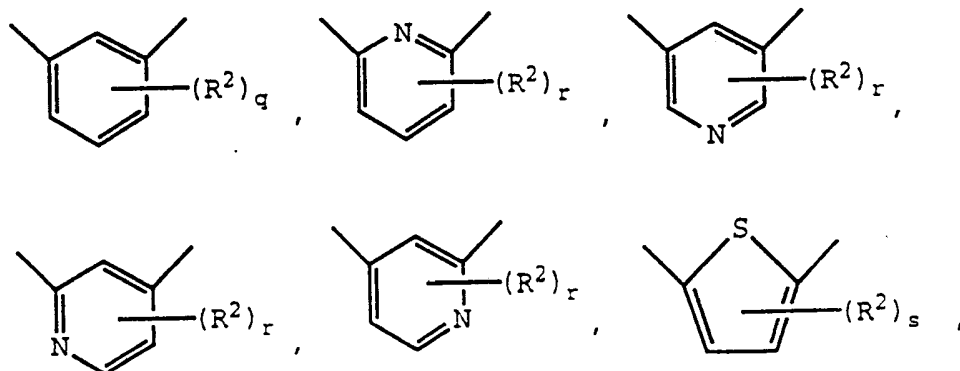


kde znamená

R a R⁰ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heterocyklalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo nenasycenou heterocyklalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo

R a R⁰ spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, vytvářejí heterocyklickou skupinu nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu za podmínky, že atom dusíku není kvarternizován,

Z skupinu obecného vzorce





q 0, 1, 2, 3 nebo 4,

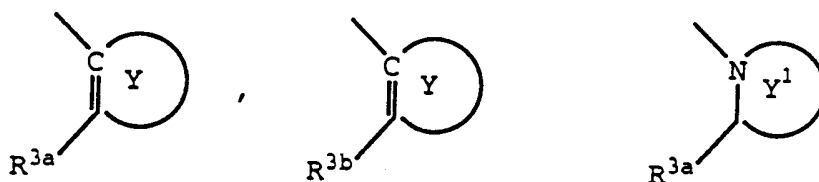
r 0, 1, 2 nebo 3,

s 0, 1 nebo 2,

R^2 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthio skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylamino skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, karbamoylovou skupinu nebo N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu,

R^1 skupinu arylovou, heterocyklickou skupinu nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-S-R^{1a}$, kde znamená R^{1a} skupinu arylovou, heterocyklickou skupinu nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku,

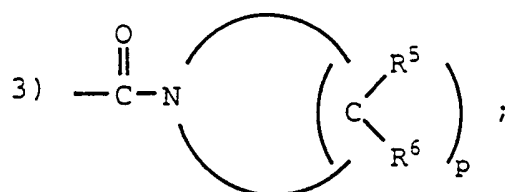
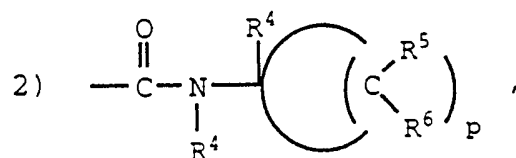
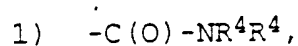
X skupinu obecného vzorce



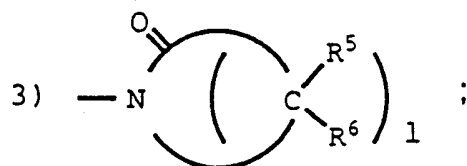
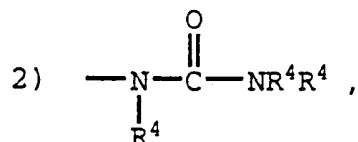
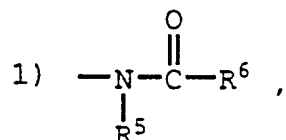
Y arylovou skupinu nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu,

Y^1 heterocyklickou skupinu,

R^{3a} skupinu obecného vzorce



3b skupinu obecného vzorce



4 nebo 5.

3, 4 nebo 5.

4 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

5 a R^6 na sobě nezávisle atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 a-

atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu.

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

Zde uváděné teploty jsou vždy míněny ve °C. Všechna jednotky jsou míněny hmotnostně s výjimkou kapalin, jejichž množství jsou uváděna v objemových jednotkách.

Výrazem "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek. butylová, terc.-butylová, pentylová, neo-pentylová a hexylová skupina. Výraz "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" zahrnuje ve své definici také významy výrazu "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku".

Výrazem "halogen" se míní atom chloru, fluoru, bromu nebo jodu.

Výrazem "halogenalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku s vázaným jedním až třemi atomy halogenu, jako je například skupina chlormethylová, 2-bromethylová, 1-chlorisopropylová, 3-fluorpropylová, 2,3-dibrombutylová, 3-chlorisobutylová, jod-terc.-butylová a trifluormethylová skupina.

Výrazem "hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku s vázanou hydroxylovou skupinou, jako je například skupina hydroxymethylová, 2-hydroxyethylová, 3-hydroxypropylová, 2-hydroxyisopropylová a 4-hydroxybutylová skupina.

Výrazem "alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným

řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, vázaná na zbytek molekuly prostřednictvím atomu síry. Jako typické příklady takové skupiny se uvádějí methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, isopropylthioskupina, butylthioskupina, sek.-butylthioskupina, terc.-butylthioskupina, pentylthioskupina a hexylthioskupina.

Výrazem "alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, vázaná na aminoskupinu. Jako typické příklady se uvádějí methylaminoskupina, ethylaminoskupina, propylaminoskupina, iso-propylaminoskupina, n-butylaminoskupina a sek.-butylaminoskupina.

Výrazem "dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu" se zde vždy míní dvě alkylové uhlovodíkové skupiny s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, vázané na společnou aminoskupinu. Jako typické příklady se uvádějí di-methylaminoskupina, ethylmethylaminoskupina, methylpropylaminoskupina, ethylisopropylaminoskupina, butylmethylaminoskupina a sek.-butylethylaminoskupina.

Výrazem "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, vázaná na zbytek molekuly prostřednictvím atomu kyslíku. Jako typické příklady takové skupiny se uvádějí methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina, sek.-butoxyskupina, terc.-butoxyskupina, pentoxyskupina a hexoxyskupina.

Výrazem "alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu" se zde vždy míní skupina s přímým nebo s rozvětveným alkoxyřetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, vázaná na karbonylový podíl. Jako typické příklady takové skupiny se uvádějí skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová a butoxykarbonylová skupina.

Výrazem "N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu" se zde vždy míní skupina s přímým nebo s rozvětveným alkylovým řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, vázaná na atom dusíku karbamoylového podílu. Jako typické příklady takové skupiny

se uvádějí skupina N-methylkarbamoylová, N-ethylkarbamoylová, N-propylkarbamoylová, N-isopropylkarbamoylová, N-butylkarbamoylová a N-terc.-butylkarbamoylová skupina.

Výrazem "cykloalkylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku" se zde vždy míní nasycená uhlovodíková skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyodílu, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém odílu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém odílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém odílu a skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_a-R^7$, kde znamená a 1, 2, 3 nebo 4 a R^7 hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyodílu, karbamoylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém odílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém odílu. Jako typické příklady takové skupiny se uvádějí skupina cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, methylcyklopentylová, 4-ethoxycyklohexylová, 5-karboxycykloheptylová a 6-chlorcyklohexylová skupina.

Výrazem "heterocyklická skupina" se zde vždy míní nesubstituovaná nebo substituovaná stabilní pětičlenná až sedmičlenná monocyklická skupina nebo sedmičlenná až desetičlenná bicyklická heterocyklické skupina, která je nasycená a která obsahuje atomy uhlíku a jeden až tři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každý heteroatom dusíku a síry může být popřípadě oxidován a každý heteroatom dusíku může být kvarternizován, přičemž je zahrnuta bicyklická skupina, ve které je kterákoliv ze shora definovaných heterocyklických skupin kondenzována na benzenové jádro. Heterocyklické jádro může být vázáno na kterémkoliv heteroatomu nebo na atomu uhlíku za

vytvoření stabilní struktury. Heterocyklické jádro je nesubstituováno nebo je substituováno jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu a skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_a-R^7$, kde znamená a 1, 2, 3 nebo 4 a R^7 hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, karbamoylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu.

Výrazem "nenasycená heterocyklická skupina" se zde vždy míní nesubstituovaná nebo substituovaná stabilní pětičlenná až sedmičlenná monocyklická skupina nebo sedmičlenná až desetičlenná bicyklická heterocyklická skupina, která má jednu nebo několik dvojných vazeb a která obsahuje atomy uhlíku a jeden až tři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž každý heteroatom dusíku a síry může být popřípadě oxidován a každý heteroatom dusíku může být kvarternizován, přičemž je zahrnuta bicyklická skupina, ve které je kterákoliv ze shora definovaných heterocyklických skupin kondenzována na benzenové jádro. Heterocyklické jádro může být vázáno na kterémkoliv heteroatomu nebo na atomu uhlíku za vytvoření stabilní struktury. Heterocyklické jádro je nesubstituováno nebo je substituováno jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alky-

lovém podílu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu a skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_a-R^7$, kde znamená a 1, 2, 3 nebo 4 a R^7 hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, karbamoylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu.

Jakožto příklady takových heterocyklických a nenasycených heterocyklických skupin se uvádějí skupina piperidinylová, piperazinylová, azepinylová pyrrolylová, pyrrolidinylová, pyrazolylová, pyrazolidinylová, imidazolylová, imidazlinylová, imidazolidinylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová, pyridazinylová, oxazolylová, oxazolidinylová, isoxazolylová, isoxazolidinylová, morfolinylová, thiazolylová, thiazolidinylová, isothiazolylová, chinuklidinylová, isothiazolidinylová, indolylová, chinolinylová, isochinolinylová, benzimidazolylová, thiadiazolylová, benzopyranylová, benzothiazolylová, benzoazolylová, furylová, tetrahydrofurylová, tetrahydropyranylová, thienylová, benzothiénylová, thiamofolinylová, thiamofolinylsulfoxidová, thiamofolinylsulfonová, oxadiazolylová, triazolylová, tetrahydrochinolinylová, tetrahydroisochinolinylová, 3-methylimidazolylová, 3-methoxypyridylová, 4-chlorchinolinylová, 4-aminothiazolylová, 8-methylchinolinylová, 6-chlorchinoxalinylová, 3-ethylpyridylová, 6-methoxybenzimidazolylová, 4-hydroxyfurylová, 4-methylisochinolinylová, 6,8-dibromchinolinylová, 4,8-dimethylnafytylová, 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová, N-methylchinolin-2-ylová, a 2-terc.-butoxykarbonyl-1,2,3,4-isochinolin-7-ylová skupina

Výrazem "heterocyklalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rovětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku s vázanou heterocyklickou skupinou. Výrazem "nenasycená heterocyklalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu" se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rově-

tveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku s vázanou nenasyčenou heterocyklickou skupinou. Jakožto typické heterocyklalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a nenasyčené heterocyklalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu se uvádějí skupina pyrrolylmethylová, chinolinylmethylová, 1-indolylet-hylová, 2-furylethylová, 3-thien-2-ylpropylová, 1-imidazolyli-so-propylová a 4-thiazoylbutylová.

Výrazem "arylová skupina" zde vždy míní fenylová nebo naftylová skupina, která je popřípadě substituovaná jedním, dvěma nebo třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnu-jícího atom halogenu, morfolinoalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, pyridylalkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alko-xyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylo-vou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v al-kylovém podílu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uh-líku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlí-ku v každém alkylovém podílu a skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_a-R^7$, kde znamená a 1, 2, 3 nebo 4 a R^7 hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, karbamoylovou skupinu, ami-noskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alky-lovém podílu.

Výrazem "arylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku mající arylový podíl. Jakožto typické aryl-alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu se pří-kladně uvádějí skupina 1-fenylmethylová, 2-fenylethylová, 3-naft-ylpropylová, 1-naftylisopropylová a 4-fenylbutylová skupina.

Výrazem "skupina chránící aminoskupinu" se zde vždy míní, jako ostatně obecně v organické chemii, skupina, která brání to-mu, aby se aminoskupina podílela na reakcích jiných funkčních

skupin v molekule, která se však může opět odstranit z aminoskupiny, když je to žádoucí. Jakožto příklady takových chránících skupin se uvádějí skupina formylová, tritylová, italinidoskupina, skupina trichloracetylová, chloracetylová, bromacetylová, jodacetylová; chránící skupiny urethanového typu, jako je například skupina benzyloxykarbonylová, 4-fenylbenzyloxykarbonylová, 2-methylbenzyloxykarbonylová, 4-methoxybenzyloxykarbonylová, 4-fluorbenzyloxykarbonylová, 4-chlorbenzyloxykarbonylová, 3-chlorbenzyloxykarbonylová, 2-chlorbenzyloxykarbonylová, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylová, 4-brombenzyloxykarbonylová, 3-brombenzyloxykarbonylová, 4-nitrobenzyloxykarbonylová, 4-kyanobenzyloxykarbonylová, 2-(4-xenyl)isopropoxykarbonylová, 1,1-difenyleth-1-yloxykarbonylová, 1,1-difenylprop-1-yloxykarbonylová, 2-fenylprop-2-yloxykarbonylová, 2-(p-tolyl)prop-2-yloxykarbonylová, cyklopentanyloxykarbonylová, 1-methylcyklopentanyloxykarbonylová, cyklohexanyloxykarbonylová, 1-methylcyklohexanyloxykarbonylová, 2-methylcyklohexanyloxykarbonylová, 2-(4-toluylsulfonyl)ethoxykarbonylová, 2-(methylsulfonyl)ethoxykarbonylová, 2-(trifenylfosfino)ethoxykarbonylová, fluorenylmethoxykarbonylová ("Fmoc"), 2-trimethylsilyl-ethoxykarbonylová, allyloxykarbonylová, 1-(trimethylsilylmethyl)-prop-1-enyloxykarbonylová, 5-benzisoxalylmethoxykarbonylová, 4-acetoxybenzyloxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, 2-ethinyl-2-propoxykarbonylová, cyklopropylmethoxykarbonylová, 4-(decyloxy)benzyloxykarbonylová, isobornyloxykarbonylová a 1-piperidyloxykarbonylová skupina; nebo například skupina benzoylmethylsulfonylová, 2-nitrofenylsulfenyllová a difenylfosfinoxidová skupina.

Druh používané skupiny ke chránění aminoskupiny nemá rozhodující význam, pokud je taková derivatizovaná aminoskupina stálá za podmínek následující reakce nebo následujících reakcí na jiných místech molekuly jakožto meziproduktu a pokud se může selektivně odstranit ve vhodné chvíli bez narušení zbylé molekuly včetně jiné chránící skupiny nebo jichých chránících skupin. Jakožto zvláště výhodné skupiny se uvádějí terc.-butoxykarbonylová skupiny (t-Boc) a benzyloxykarbonylová skupina (CbZ). Příklady

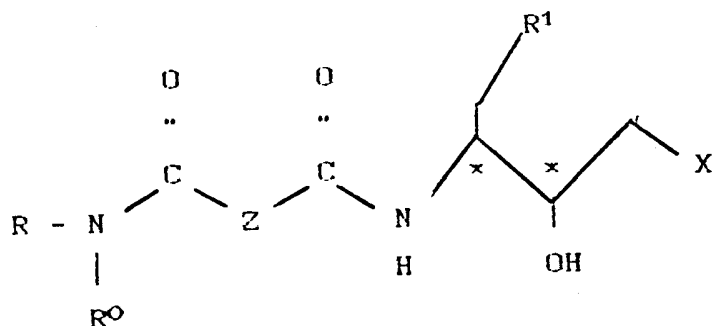
dalších vhodných chránících skupin jsou popsány v publikaci T.M. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (Chránící skupiny v organické syntéze), kapitola 7, John Wiley and Sons, New York, 1981 a J.W. Barton, *Protective Groups in Organic Chemistry* (Chránící skupiny v organické chemii), kapitola 2 (J.G.W. McOmie Ed., Plenum Press, New York, N.Y. 1973).

Druh používané skupiny ke chránění aminoskupiny nemá rozhodující význam, pokud je taková derivatizovaná aminoskupina stálá za podmínek následující reakce nebo následujících reakcí na jiných místech molekuly jakožto meziprojektu a pokud se může selektivně odstranit ve vhodné chvíli bez narušení zbylé molekuly včetně jiné chránící skupiny nebo jiných chránících skupin. Jakožto zvláště výhodné skupiny se uvádějí terc.-butoxykarbonylová skupiny (t-Boc) a benzyloxykarbonylová skupina (Cbz). Příklady dalších vhodných chránících skupin jsou popsány v publikaci T.M. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (Chránící skupiny v organické syntéze), kapitola 7, John Wiley and Sons, New York, 1981 a J.W. Barton, *Protective Groups in Organic Chemistry* (Chránící skupiny v organické chemii), kapitola 2 (J.G.W. McOmie Ed., Plenum Press, New York, N.Y. 1973).

Výrazem "skupina chránící karboxyskupinu" se míní skupiny, kterých se obecně používá k substituování karboxyskupiny k jejímu chránění za reagování jiných funkčních skupin sloučeniny. Jakožto příklady takových chránících skupin se uvádějí skupina methylová, p-nitrobenzylová, p-methylbenzylová, p-methoxybenzylová, 3,4-dimethoxybenzylová, 2,4-dimethoxybenzylová, 2,4,6-trimethoxybenzylová, pentamethylbenzylová, 3,4-methylenedioxybenzylová, benzhydrylová, 4,4'-dimethoxybenzhydrylová, 2,2',4,4'-tetramethoxybenzhydrylová, ter.-butylová, terc.-amylová, 4-methoxytritylová, 4,4'-dimethoxytritylová, 4,4',4"-trimethoxytritylová, 2-fenylprop-2-yllová, trimethylsilylová, terc.-butyldimethylsilylová, fenacylová, 2,2,2-trichlorethylová, n-(di(n-butyl)methylsilyl)ethylová, p-toluensulfonylethylová, 4-nitrobenzylsulfonylethylová, allylová, cinnamylová a 1-(trimethylsilmethyl)prop-1-en-3-yllová skupina. Jakožto výhodná skupina, chránící karboxyskupinu, se

uvádí skupina benzhydrilová. Další příklady takových chránících skupin jsou popsány v publikaci E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry" (Chránící skupiny v organické chemii), kapitola 5 (J.G.W. McOmie Ed., Plenum Press, New York, N.Y.1973) a T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Chránící skupiny v organické syntéze), kapitola 5, John Wiley and Sons, New York, N.Y. 1981.

Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň dvě asymetrická centra, označená hvězdičkou v následujícím obecném vzorci I



V důsledku těchto asymetrických center mohou být sloučeniny ve formě směsí diastereoisomerů racemických směsí a jednotlivých enantiomerů. Vynález zahrnuje všechny jednotlivé isomery a jejich směsi.

Jak shora uvedeno, týká se vynález také farmaceuticky vhodných solí sloučenin obecného vzorce I. Jakkoliv sloučeniny obecného vzorce I jsou obecně neutrální, mohou obsahovat dostatečně kyselé skupiny nebo dostatečně zásadité skupiny nebo jak zásadité tak kyselé skupiny, aby mohly reagovat s různými anorganickými zásadami, anorganickými nebo organickými kyselinami pro přípravu farmaceuticky vhodných solí.

Výrazem "farmaceuticky vhodné soli" se míní soli sloučenin shora uvedeného obecného vzorce, které jsou v podstatě netoxické pro živé organismy. Jakožto typické farmaceuticky vhodné soli se uvádějí soli, připravené reakcí sloučenin shora uvedeného obecného vzorce s farmaceuticky vhodnými minerálními nebo organickými kyselinami nebo s farmaceuticky vhodnými anorganickými zásadami. Takové soli jsou známy jakožto adiční soli s kyselinami nebo a-

liční soli se zásadami.

Jakožto příklady farmaceuticky vhodných minerálních kyselin, použitelných pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí příkladně kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, fosforečná a sírová. Jakožto příklady farmaceuticky vhodných organických kyselin, kterých lze použít pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí kyselina p-toluensulfonová, methansulfonová, šťavelová, p-bromfenylsulfonová, karboxylová, jantarová, citronová, bezoová a octová kyselina.

Jakožto takové farmaceuticky vhodné soli, připravené za použití minerálních nebo organických kyselin, se uvádějí příkladně pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprylát, akrylát, formát, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebekát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, gama-hydroxybutyrát, glykolát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát a mandelát. Výhodnými, farmaceuticky vhodnými adičními solemi s kyselinou, jsou soli s minerálními kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou a bromovodíkovou a s organickými kyselinami, například s kyselinou maleinovou a methansulfonovou.

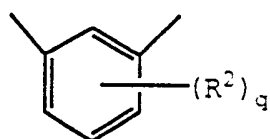
Adiční soli se zásadami se odvozují od anorganických zásad, jako jsou například amonium a hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhlíčitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Jakožto takové zásady, vhodné pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se příkladně uvádějí hydroxid sodný, draselný a amonný, uhličitan draselný a sodný, hydrogenuhlíčitan sodný a draselný, hydroxid vápenatý a uhličitan vápenatý. Obzvláště vhodnými jsou draselné a sodné soli.

Připomíná se, že zcela určitý aniontový nebo kationtový podíl v jakékoliv soli podle vynálezu nemá rozhodujícího významu.

pokud taková sůl jako celek je farmaceuticky vhodná a pokud aniontový nebo kationtový podíl nedodávají soli nežádoucí kvality. @LII 4

Výhodnými jsou sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, kde znamená

Y skupinu obecného vzorce

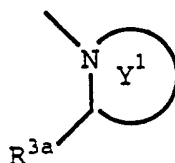
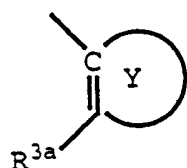


R^1 arylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-S-R^{1a}$, kde znamená R^{1a} arylovou skupinu.

R^2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku

q 0 nebo 1,

X skupinu vzorce



R^{3a} skupinu vzorce $-C(O)-NR^4R^4$, kde má R^4 shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Z těchto výhodných sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou obzvláště výhodnými sloučeniny, kde znamená

Y fenylovou skupinu.

Y^1 dekahydro-(4aS, 8aS-isochinolinyl)ovou skupinu a

R^3 $-C(O)NH$ (terc.-butyl)ovou skupinu

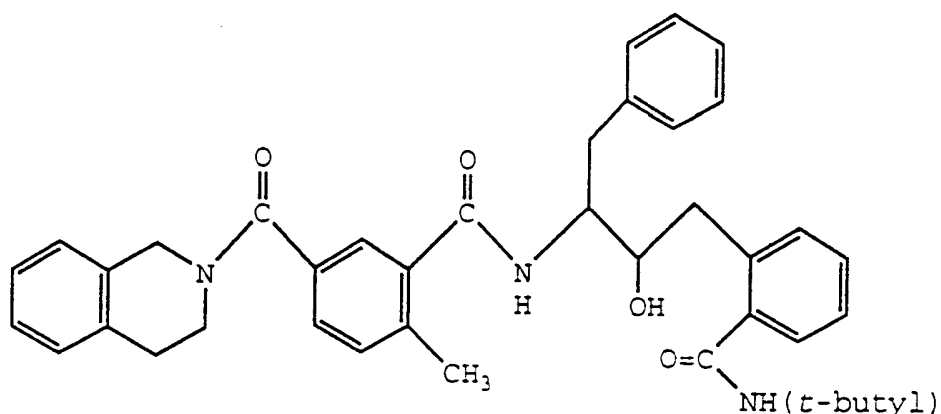
a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Z těchto výhodných sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I jsou především výhodnými sloučeniny, kde znamená

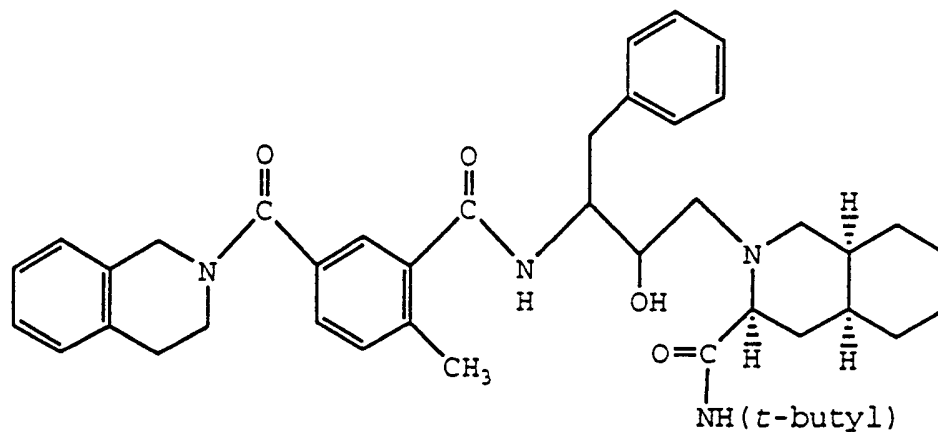
R a R^0 spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, heterocyklickou nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu za podmínky, že atom dusíku není kvarternizován

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

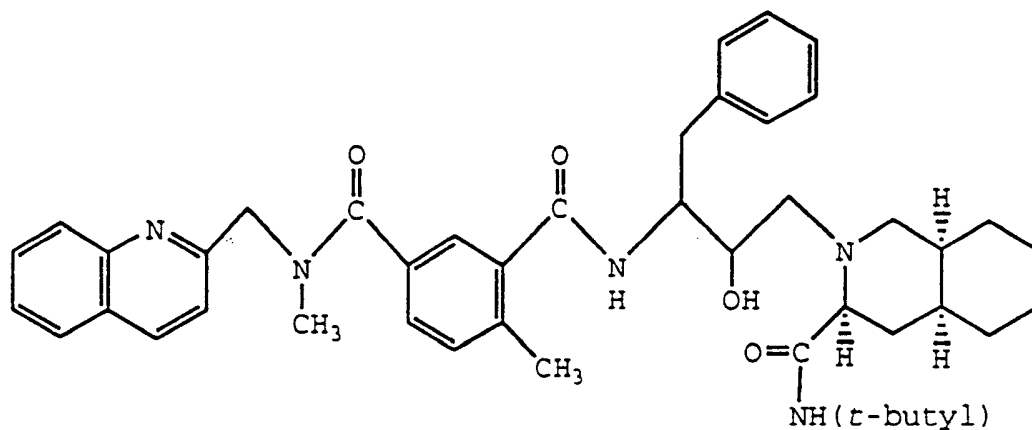
Nejvýhodnějšími jsou sloučeniny vzorce



[3'''S(3'''R*,4'''S*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2''''-N-terc.-butylkarbamido)fenyll-pentyl-4''-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin



[3S(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'aza-1'-oxo-5'-(3''-[1'''',2'''',3'''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-yl-carbonyl]-6''-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid a



[3S(3Rx,4aRx,8aRx,2'Sx,3'Rx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2'''-yl-propyl]-6"-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-t-butylkarboxamid

a jejich farmaceuticky vhodná sůl.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-brom]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naftylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-methyl]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naftylthiomethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-methyl]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenyllmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-methoxy]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-methylthiol]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-cyklohexylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-methylthiol]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-amino]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-oxo-1'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenyllmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4"-karbamoyl]fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

[3S-(3Rx,4aRx,8aRx,2'Sx,3'Rx)]-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylthiomet-

hyl-4E -aza-5'-oxo-5'-(3''-(1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(8'''-methyl-1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-chlor)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-methoxy)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-trifluormethyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-2'''-ylkarbonyl)-6''-methylthio)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6''-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6''-ethoxy)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-naft-1-ylthio-methyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6"-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-ethylaza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6"-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-4'''-chinolin-2''''-ylbutyl]-6"-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-4'''-chinolin-2''''-ylbutyl]-6"-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-8''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-naft-2-ylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6"-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6"-brom)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naft-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[2'R-(2'R*,3'S*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naft-2''''-yl)propyl-6"-methyl)-fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-naftylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-chinolin-2''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''(8''''-methylchinolin-2''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-aza-3'''-chinolin-2''''-yl)propyl-6"-chlor)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-aza-3'''-chinoxalin-2''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-aza-3'''-naft-2''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-4-methyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-pyrid-2''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-aza-3'''-chinolin-2''''-yl)propyl-6"-methyl)-fenyllpentyl-N-terc.-butylprolinbenzamid,

[3S-(3Rx,4aRx,8aRx,2'Sx,3'Rx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'aza-5'-oxo-5'-(3"--[1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-pyrid-2''''-yl-propyl]-6"-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-pyrid-3''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"--(1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-pyrid-4''''-yl)propyl-6"-methyl)fenyllpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(

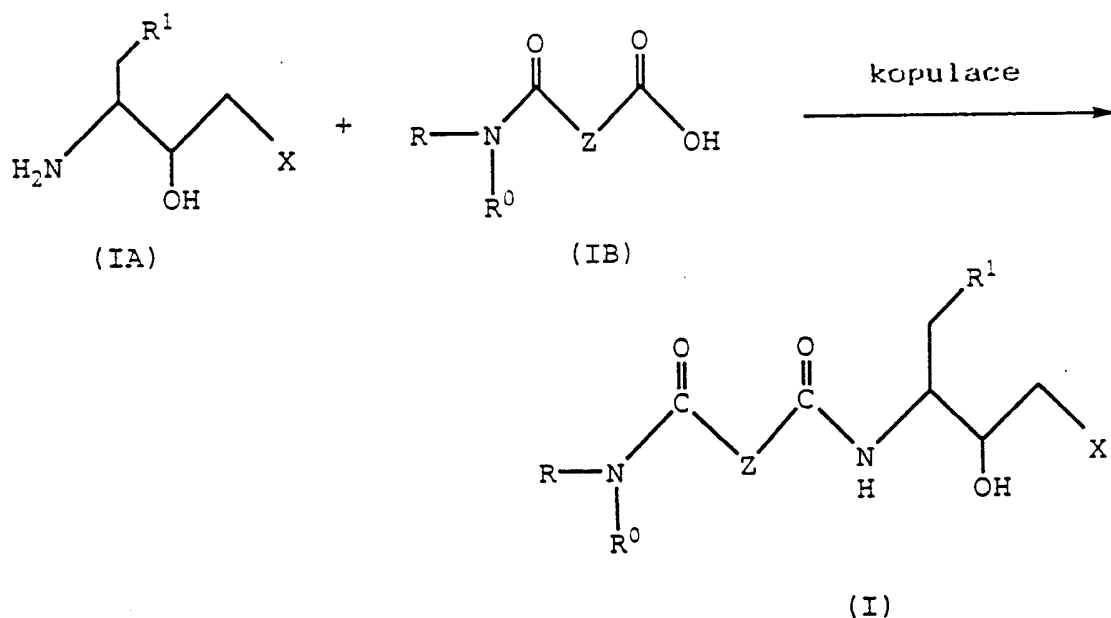
(3''-(1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-fenyl)propyl-6''-methyl)fenylpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

[2'R-(2'R^x,3'S^x)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-(1'''-oxo-2'''-N-methylaza-3'''-naft-2'''-yl)propyl-6''-methyl)fenylpentyl-N-terc.-butylbenzamid,

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou připravovat způsobem podle reakčního schéma I:

Reakční schéma I



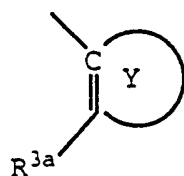
kde R, R⁰, R¹, X a Z mají shora uvedený význam.

Reakcí I.1 je standardní kopulační reakce, běžně používaná při syntéze peptidů, která se provádí reakcí vhodně substituovaného aminu obecného vzorce IA, se vhodně substituovanou karboxylovou kyselinou obecného vzorce IB, nebo s její aktivovanou formou v aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti kopulačního činidla. Jakožto typická aprotická rozpouštědla, používaná při této reakci, se uvádějí tetrahydrofuran, dimethylformamid a s výhodou směs těchto rozpouštědel. Reakce se provádí při teplotě přibližně -30 až přibližně 25 °C. Aminové reakční činidlo se používá obecně v ekvimolárních množstvích se zřetelem ke sloučenině karboxylové kyseliny

v přítomnosti ekvimolárního množství až mírného nadbytku kopulačního činidla. Jakožto typická kopulační činidla se uvádějí karbodiimidy, například dicyklohexylkarbodiimid (DCC) a N,N'-diethylkarbodiimid; imidazoly, například karbonyldiimidazol; jakož také činidla jako chlorid bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny (BOP-Cl) nebo N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ). Výhodným kopulačním činidlem pro tuto reakci je dicyklohexylkarbodiimid (DCC). Při reakci se také může používat promotorů, přičemž se jakožto výhodný promotor uvádí hydroxybenzotriazolhydrát (HOBT.H₂O).

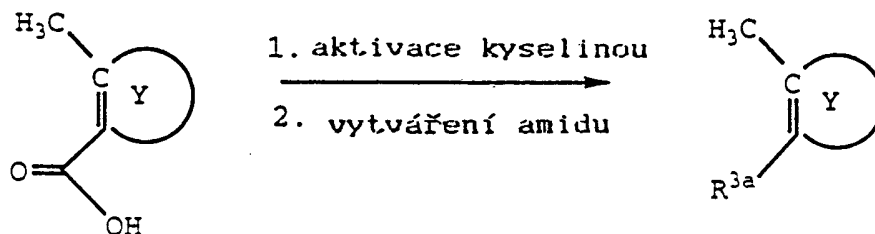
Jakmile je reakce ukončena, může se meziprodukt popřípadě izolovat o sobě známým způsobem. Například se meziprodukt může nechat vykrystalovat a oddělit se filtrací, nebo se může reakční rozpouštědlo odstranit extrakcí, odpařením nebo dekantací. Získaná sloučenina se může dále popřípadě čistit o sobě známými způsoby, jako jsou krystalizace nebo chromatografie na pevných nosičích, jako jsou silikagel nebo oxid hlinitý, před prováděním dalšího reakčního stupně.

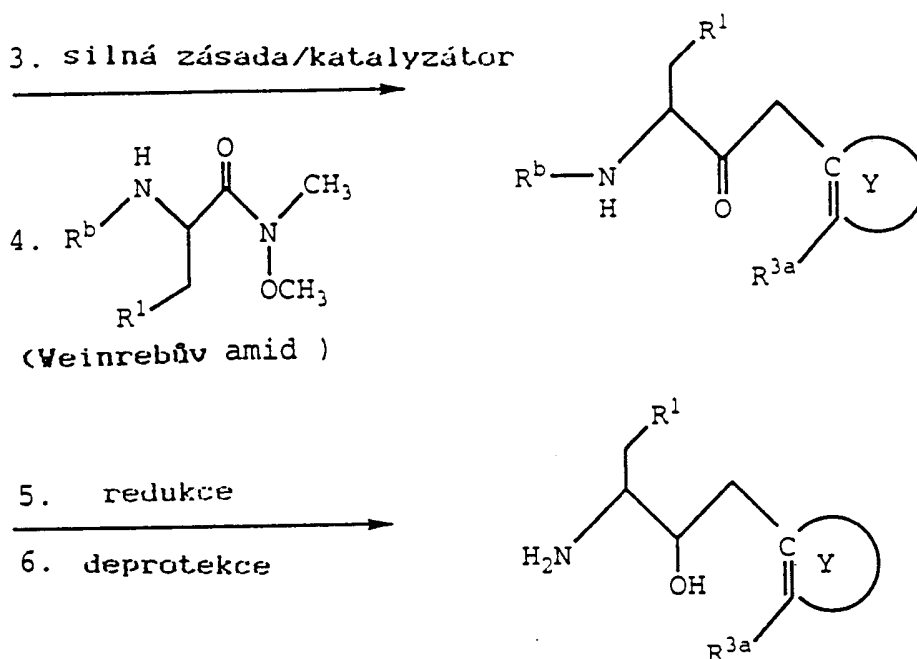
Sloučeniny obecného vzorce IA, kde znamená X skupinu obecného vzorce



se připravují způsobem podle reakčního schéma A.

Reakční schéma A





(deprotekci se vždy míní odstraňování chránicí skupiny)
kde znamená

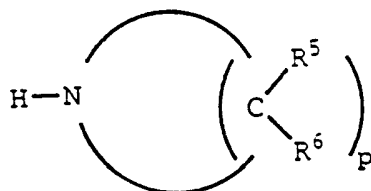
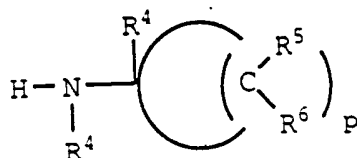
R^b skupinu chránicí aminoskupinu a
 R^1 , R^{3a} a Y mají shora uvedený význam.

Reakce podle reakčního schéma A se provádějí postupným sledem reakcí 1 až 6. Jakmile je reakce ukončena, může se meziproduct popřípadě izolovat o sobě známým způsobem. Například se meziproduct může nechat vykrystalovat a oddělit se filtrací, nebo se může reakční rozpouštědlo odstranit extrakcí, odpařením nebo dekantací. Získaný meziproduct se může dále popřípadě čistit o sobě známými způsoby, jako jsou krystalizace nebo chromatografie na pevných nosičích, jako jsou silikagel nebo oxid hlinitý, před prováděním dalšího reakčního stupně.

Reakce A.1 se zpravidla provádí aktivací, to znamená konverzí vhodně substituované kyseliny arylkarboxylové, heterocyklické karboxylové nebo nenasycené heterocyklické karboxylové na odpovídající acylchlorid nebo acylbromid reakcí s thionylchloridem, s thionylbromidem, s chloridem fosforitým, s bromidem fosforitým, s chloridem fosforečným nebo s bromidem fosforečným za podmínek o sobě známých ze stavu techniky. Vhodné sloučeniny kyseliny arylkarboxylové, heterocyklické karboxylové nebo nenasycené heterocyklické karboxylové kyseliny jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravovat o sobě známým způsobem.

Podle reakce A.2 se acylchlorid nebo acylbromid, připravený

podle stupně A.1. nechává reagovat s amoniakem nebo s primárním aminem nebo se sekundárním aminem obecného vzorce



kde R^4 , R^5 , R^6 a p mají význam, uvedený u obecného vzorce I, v nepolárním aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel v přítomnosti nebo v nepřítomnosti činidla vázajícího kyselinu za získání odpovídajícího amidu. Reakce se provádí při teplotě přibližně -20 až přibližně 25 °C. Jakožto typická rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí ethery a chlorované uhlovodíky, přičemž výhodnými rozpouštědly jsou diethylether, chloroform a methylenchlorid. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti činidla, vázajícího kyselinu, jako jsou terciární aminy, s výhodou triethylamin.

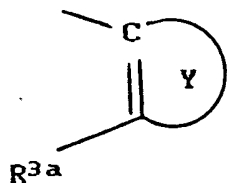
Podle reakce A.3 se amid, připravený podle stupně A.2, nechává reagovat se silnou zásadou v přítomnosti solubilizačního činidla k získání aniontu, který se pak nechává reagovat podle reakce A.4 s Weinrebovým amidem k získání ketonu. Reakce A.3 se provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě přibližně -78 až přibližně 0 °C. Jakožto typické zásady, používané při reakci A.3, se uvádějí lithiiumamidové zásady a alkyllithiové zásady, s výhodou alkyllithiové zásady s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu lithiumdialkylamidové zásady s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu. Jakožto typická solubilizační činidla, používaná při re-

akci A.3 se uvádějí tetramethylalkylendiaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu s výhodou tetramethylethylendiamin. Reakce A.4 se provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě přibližně -80 až přibližně -40 °C. Jakožto typická rozpouštědla, používaná při reakci A.3 a A.4 se uvádějí ethery, především tetrahydrofuran. Při reakci A.4 se aniontu obecně používá v množství přibližně ekvimolárním až v množství přibližně tří molárních nadbytků aniontu, s výhodou v množství přibližně dvou molárních nadbytků aniontu se zřetelem na Weinrebovo amidické činidlo.

Podle reakce A.5 se keton, připravený podle stupně A.3, redukuje na odpovídající alkohol za použití vhodného redukčního činidla. Reakce se provádí v protickém rozpouštědle při teplotě přibližně -25 až přibližně 25 °C. Jakožto typická redukční činidla, používaná pro tuto reakci se uvádějí natriumborhydrid, lithiumborhydrid, diisobutylaluminiumhydrid a natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, přičemž výhodným redukčním činidlem je natriumborhydrid. Jakožto typická protická rozpouštědla, používaná při této reakci, se uvádějí alkoholy, s výhodou ethanol.

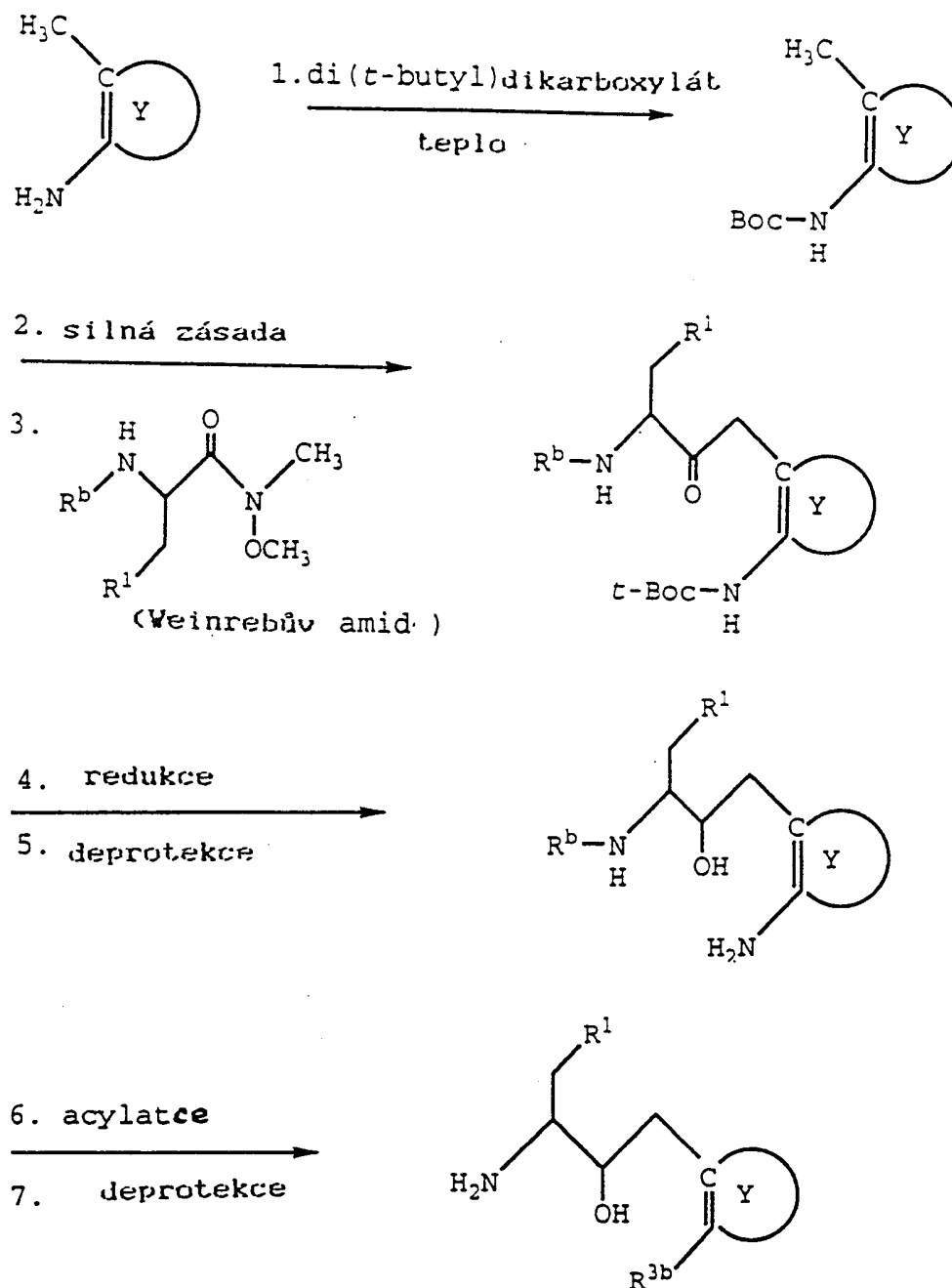
Reakcí A.6 je standardní reakce odstraňování chránicí skupiny z aminoskupiny, prováděná o sobě známým způsobem za získání aminu obecného vzorce IA. Tento amin se pak nechává reagovat způsobem, podrobně popsáním v odstavci v souvislosti s reakcí podle reakčního schéma I. Amin se může nechávat reagovat bez čištění avšak s výhodou se nejprve čištění provádí.

Sloučeniny obecného vzorce IA, kde znamená X skupinu obecného vzorce



se připravují způsobem podle reakčního schéma B.

Reakční schéma B



kde R^1 , R^b , R^3b a Y mají shora uvedený význam.

Reakce podle reakčního schéma B se provádějí postupným sledem reakcí 1 až 7. Jakmile je reakce ukončena, může se meziproduct popřípadě izolovat o sobě známým způsobem. Například se meziproduct může nechat vykrystalovat a oddělit se filtrací, nebo

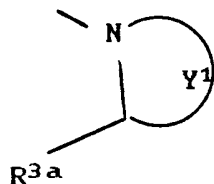
se může reakční rozpouštědlo odstranit extrakcí, odpařením nebo dekantací. Získaný meziprodukt se může dále popřípadě čistit o sobě známými způsoby, jako jsou krystalizace nebo chromatografie na pevných nosičích, jako jsou silikagel nebo oxid hlinitý, před prováděním dalšího reakčního stupně.

Při reakci B.1 se vhodně substituovaný arylamin, heterocyklický amin nebo nenasycený heterocyklický amin chrání za o sobě známých podmínek za použití v oboru o sobě známých skupin chránících aminoskupiny. Reakce B.2 až B.5 se provádějí v podstatě, jak je popsáno v případě reakcí podle schéma A.3 až A.6 s tou výjimkou, že podle reakčního schéma B je třeba ještě přídatvé reakce k odstranění chránící skupiny, reakce B.5, zavedené v reakci B.1. Jde o o sobě známou reakci k odstraňování chránící skupiny z aminoskupiny. Například se může t-Boc skupina v reakčním schéma B.1 odstranit silnou kyselinou, s výhodou trifluoroctovou kyselinou.

Podle reakce B.6 se meziprodukt acyluje vhodným acylhalogenidem, isokyanátem nebo chlorformátem, s výhodou v přítomnosti činidla, vázajícího kyselinu, jako jsou terciární aminy, s výhodou triethylamin. Reakce se provádí při teplotě přibližně -20 až přibližně 25 °C. Jakožto typická rozpouštědla, používaná pro tuto reakci, se uvádějí ethery a chlorované uhlovodíky, s výhodou diethylether, chloroform a methylenchlorid.

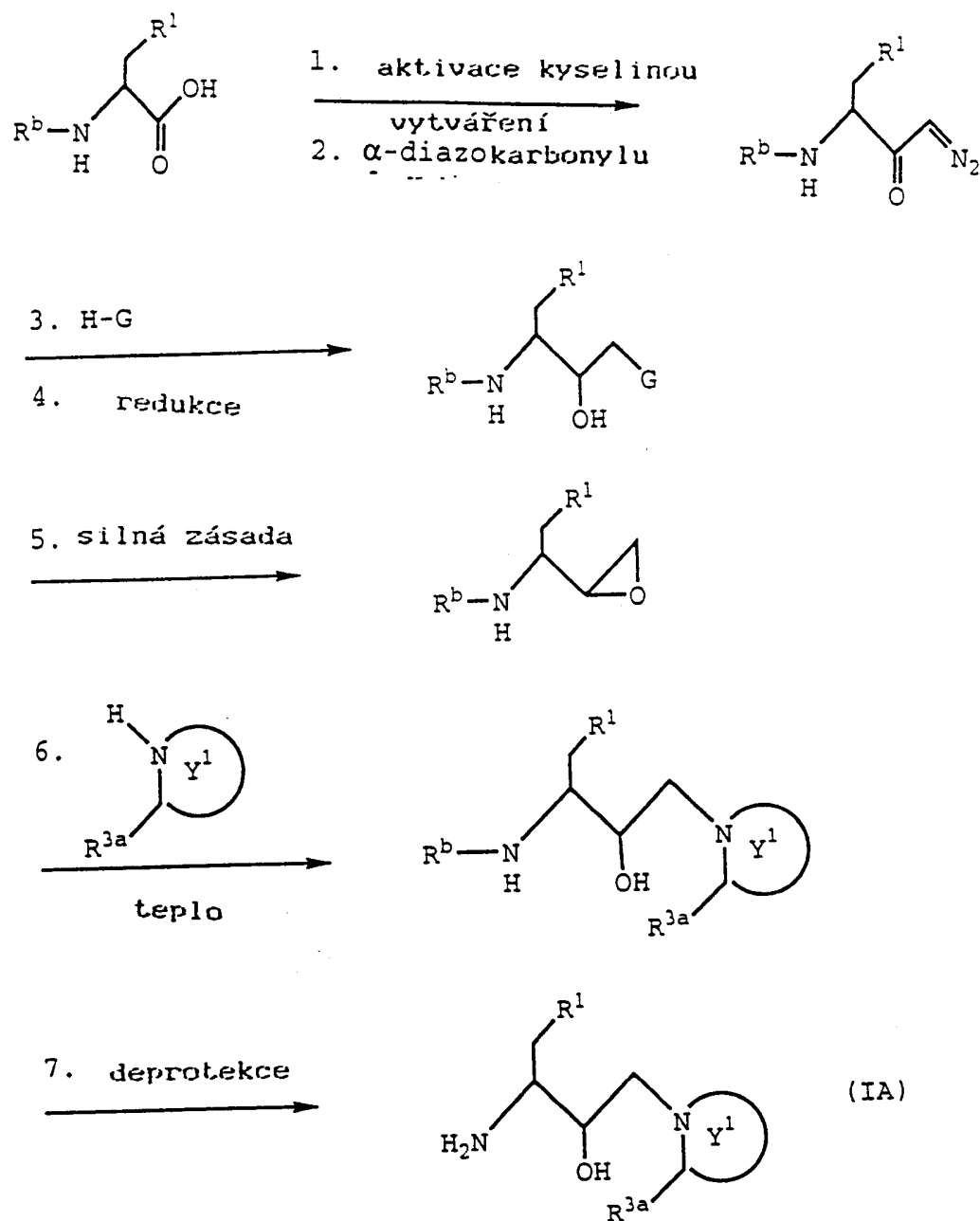
Reakce B.7 je standardní reakcí odstraňování chránící skupiny z aminoskupiny a provádí se o sobě známým způsobem podobně jako v případě aminu IA podle shora uvedeného reakčního schéma I. Tento amin se může nechávat reagovat bez čištění, s výhodou se však čistí.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X skupinu obecného vzorce



se připravují způsobem podle reakčního schéma C.

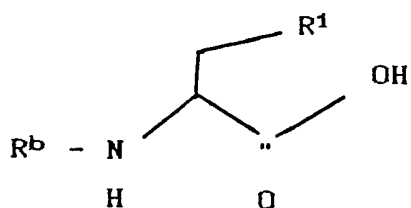
Reakční schéma C



kde R^1 , R^b , R^{3a} a Y^1 mají shora uvedený význam a kde znamená G atom halogenu.

Reakce podle reakčního schéma C se provádějí postupným sledem reakcí 1 až 7. Jakmile je reakce ukončena, může se meziproduct popřípadě izolovat o sobě známým způsobem. Například se meziproduct může nechat vykrystalovat a oddělit se filtrací, nebo se může reakční rozpouštědlo odstranit extrakcí, odpařením nebo dekantací. Získaný meziproduct se může dále popřípadě čistit o sobě známými způsoby, jako jsou krystalizace nebo chromatografie na pevných nosičích, jako jsou silikagel nebo oxid hlinitý, před prováděním dalšího reakčního stupně.

Rakce C.1 se provádí aktivací, to znamená, že se karboxylová kyselina se chráněnou aminoskupinou obecného vzorce



převádí na odpovídající směsný anhydrid za podmínek v oboru o sobě známých ze stavu techniky. Například se karboxylová kyselina se chráněnou aminoskupinou může nechávat reagovat s alkylchlorformátem s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, jako je například isobutylchlorformát, s výhodou v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Jakožto výhodná činidla, vázající kyselinu, se uvádějí trialkylaminy, s výhodou triethylamin. Reakce se zpravidla provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je ethylacetát. Volba rozpouštědla nemá rozhodující význam, pokud je rozpouštědlo inertní k probíhajícím reakcím a pokud jsou reakční složky dostatečně rozpustné k dosažení žádané reakce. Výsledného směsného anhydridu se s výhodou používá v reakčním stupni C.2 bez izolace a bez dalšího čištění.

Reakce C.2 se provádí ve dvou stupních. Nejdříve se roztok hydroxidu sodného pokrytý vrstvou etherového rozpouštědla, s výhodou diethyletherem, nechává reagovat s velkým nadbytkem N-methyl-N-nitro-N-nitrosoquanidinu za získání diazomethanového reakč-

ního činidla. Hydroxidu sodného se s výhodou používá ve formě vodného roztoku, obsahujícího přibližně hydroxidu sodného 4 až 6 mol/litr. Jakmile je reakce v podstatě ukončena, vysuší se organická vrstva sušidlem, jako je například hydroxid draselný. Tento roztok se pak nechává reagovat se směsným anhydridem, získaným podle reakčního stupně C.1, za získání odpovídající α -diazokarbo-nylové sloučeniny. Diazomethanový reakční produkt se s výhodou používá v tomto reakčním stupni bez izolace a čištění. Reakce se zpravidla provádí při teplotě přibližně -50 až přibližně -20 °C, s výhodou při teplotě -30 °C.

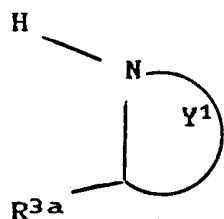
Při reakčním stupni C.3 se α -diazokarbo-nylová sloučenina, připravená podle reakčního stupně C.2, nechává reagovat s kyselinou obecného vzorce H-G, kde znamená G atom halogenu, v aprotickém rozpouštědle, jako je například diethylether, za získání α -halogenkarbo-nylové sloučeniny. Výhodným kyselinovým reakčním činidlem je kyselina chlorovodíková, která vede k α -chlorkarbo-nylové sloučenině. Reakce se zpravidla provádí při teplotě přibližně -30 až přibližně 0 °C. Volba rozpouštědla nemá rozhodující význam, pokud je rozpouštědlo inertní k probíhající reakci a pokud se v něm reakční složky dostatečně rozpouštějí k proběhnutí reakce. Kyselinové reakční činidlo se zpravidla přidává ve formě bezvodého plynu v malých přídavech až do chvíle, kdy se zdá, že reakce proběhla dokonale. Reakce se monitoruje chromatografií v tenké vrstvě.

Při reakci C.4 se karbo-nylový podíl sloučeniny, připravené způsobem podle reakčního stupně C.3, redukuje za o sobě známých podmínek, za získání α -chlorhydroxysloučeniny. Například se sloučenina, připravená způsobem podle reakčního stupně C.3, smísí s redukčním činidlem ve směsi s rozpouštědlem. Jakožto typická redukční činidla se uvádějí natriumborhydrid, lithiumborhydrid, borhydrid zinečnatý, diisobutylaluminiumhydrid a natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, přičemž výhodným redukčním činidlem je natriumborhydrid. Jakožto typické rozpouštědlové směsi se uvádí směs protického a aprotického rozpouštědla, například systémem tetrahydrofuran/voda. Volba rozpouštědla nemá rozhodující vý-

znam, pokud je rozpouštědlo inertní k probíhající reakci a pokud se v něm reakční složky dostatečně rozpouštějí k proběhnutí reakce. Reakce se zpravidla provádí při teplotě přibližně -10 až přibližně 10 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou při teplotě přibližně 0 $^{\circ}\text{C}$.

Při reakci C.5 se α -chlorhydroxysloučenina, připravená podle reakce C.4, zpracovává silnou zásadou za získání odpovídajícího epoxidu za o sobě známých podmínek. Například se může nechávat α -chlorhydroxysloučenina reagovat se směsí hydroxidu draselného a ethanolu v organickém rozpouštědle, například v ethylacetátu. Volba rozpouštědla nemá rozhodující význam, pokud je rozpouštědlo inertní k probíhající reakci a pokud se v něm reakční složky dostatečně rozpouštějí k proběhnutí reakce. Reakce se zpravidla provádí při teplotě přibližně 0 $^{\circ}\text{C}$ až při teplotě přibližně zpětného toku rozpouštědla, s výhodou při teplotě místnosti.

Při reakci C.6 se epoxid, připravený podle reakce C.5, nechává reagovat s heterocyklickým reakčním činidlem obecného vzorce

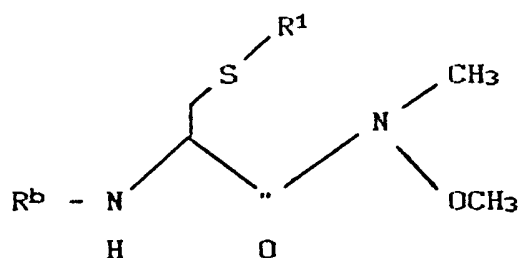


v protickém rozpouštědle při teplotě přibližně 70 $^{\circ}\text{C}$ až přibližně 100 $^{\circ}\text{C}$. Volba rozpouštědla nemá rozhodující význam, pokud je rozpouštědlo inertní k probíhající reakci a pokud se v něm reakční složky dostatečně rozpouštějí k proběhnutí reakce. Typickými rozpouštědly pro tuto reakci jsou alkoholy, s výhodou ethanol. Reakce se zpravidla provádí při teplotě přibližně 80 $^{\circ}\text{C}$.

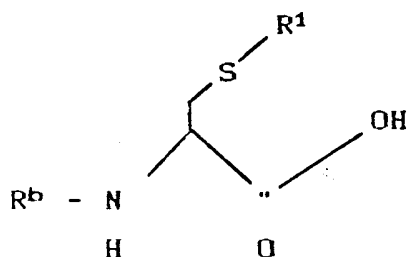
Reakce C.7 je standardní reakcí odstraňování chránicí skupiny z aminoskupiny a provádí se o sobě známým způsobem k získání odpovídajícího aminu, kterého se může používat pro shora uvedenou reakci podle shora uvedeného reakčního schéma I. Tento amin se může nechávat reagovat bez čištění, avšak s výhodou se nejprve čistí.

Weinrebův amid, používaný jakožto reakční složka v reakcích A.4 a B.3, se připravuje reakcí aminokyseliny se chráněnou aminoskupinou s N-methoxy-N-methylaminem v přítomnosti promotoru, či-
nidla vázajícího kyselinu a kopulačního činidla v aprotickém roz-
pouštědle nebo ve směsi rozpouštědel při teplotě přibližně -25 až
25 °C. Jakožto výhodný promotor se pro tuto reakci uvádí HOBT.H₂O.
Výhodnou látkou, vázající terciární alkylaminy, jsou triethylamin
a N-methylmorfolin. Jakožto výhodné kopulační činidlo se uvádí
ethyldimethylaminopropylkarbodiimidhydrochlorid. Weinrebův amid,
získaný touto reakcí, se s výhodou izoluje před svým použitím při
reakci A.4 a B.3.

Sloučeniny obecného vzorce IA, kde znamená R¹ skupinu vzorce
S-R^{1a}, kde znamená R^{1a} arylovou skupinu nebo cykloalkylovou sku-
pinu s 5 až 7 atomy uhlíku, se připravují za použití Weinrebova
amidu obecného vzorce

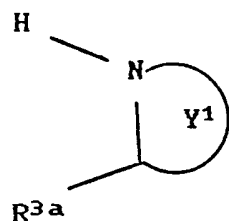


podle reakce A.4 a B.3. Tento Weinrebův amid se připravuje tak,
že se nechává reagovat serin s chráněnou aminoskupinou s trife-
nylfosfinem a diethylazodikarboxylátem (DEAD) v aprotickém roz-
pouštědle při teplotě přibližně -80 až 0 °C za vzniku odpovídající-
cího β-laktonu. Tato reakce se zpravidla provádí v etheru, napří-
klad v tetrahydrofuranu při teplotě přibližně -80 až přibližně
-50 °C. Laktonový kruh se pak otevírá za získání sloučeniny
obecného vzorce



tak, že se lakton nechává reagovat se vhodně substituovaným thioaniontem o struktuře $-S-R^1$, kde R^1 má význam, definovaný u obecného vzorce I. Thioaniontová sloučenina se s výhodou vytváří reakcí odpovídajícího thiolu se silnou zásadou, jako je například hydrid sodný nebo hydrid draselný. Reakce se zpravidla provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě přibližně 0 až přibližně 40 °C a v inertní atmosféře, jako například v prostředí dusíku. Jakožto typická rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí ethery, s výhodou tetrahydrofuran. Žádané amidové reakční činidlo se pak připraví reakcí získané karboxylové kyseliny s N-methoxy-N-methylaminem v přítomnosti promotoru, činidla vázajícího kyselinu a kopulačního činidla v podstatě shora popsáním způsobem.

Heterocyklické reakční složky, používané při reakci C.6, obecného vzorce



se mohou připravovat o sobě známými způsoby. Například se heterocyklické reakční složky zpravidla připravují z odpovídající aminokyseliny s chráněnou aminoskupinou aktivací kyselinou s následným zpracováním alkylaminem. Tato reakce se zpravidla provádí v přítomnosti prostředku, vázajícího kyselinu, jako je například N-methylmorpholin. Odstraněním skupiny, chránící aminoskupinu, o sobě známými způsoby odstraňování chránících skupin se získají heterocyklické reakční složky, používané při shora uvedené reakci C.8.

Například [3S-(3R*,4aR*,8aR*)]-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butoxykarbonylamid se připravuje sledem následujících stupňů za použití (2S)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylové kyseliny:

- 1) ochrana aminoskupiny (t-Boc),
- 2) aktivace kyselinou/reakce s terc.-butylaminem,

3) katalytická hydrogenace,

4) odstranění ochranné skupiny z aminoskupiny.

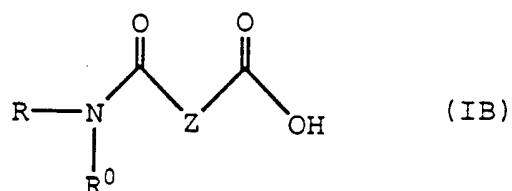
Piperazinové reakční činidlo se může připravovat převáděním vhodně substituované pyrazinové sloučeniny na odpovídající piperazinovou sloučeninu v oboru o sobě známými způsoby, například katalytickou hydrogenací. Například se hydrogenace může provádět smícháním pyrazinového reakčního činidla s katalyzátorem v prostředí vodíku v aprotickém rozpouštědle při teplotě přibližně 0 až přibližně 60 °C. Jakožto vhodné katalyzátory se uvádějí například palladium na uhlí, kovová platina a oxid platiny. Výhodným katalyzátorem je oxid platiny. Jakožto typická rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí tetrahydrofuran, dimethylformamid a směs tetrahydrofuranu a dimethylformamidu.

Atom dusíku na získaném piperazinovém reakčním činidle se může alkylovat o sobě známým způsobem. Například se piperazinové reakční činidlo může nechávat reagovat s halogenalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo s halogenmethyropyridinem, například s methyljodidem nebo s chlormethyropyridinem. Výhodnými halogenovými substituenty jsou atom chloru, bromu nebo jodu. Reakce se provádí při teplotě přibližně 0 až 60 °C v inertním rozpouštědle pro obě složky a v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Jakožto výhodné činidlo vázající kyselinu se uvádí uhličitán draselný. Jakožto typická rozpouštědla se uvádí směs protických a aprotických rozpouštědel, například acetonitrilu a vody. Volba rozpouštědla nemá rozhodující význam, pokud je rozpouštědlo inertní k probíhající reakci a pokud se v něm reakční složky dostatečně rozpouštějí k proběhnutí reakce.

Nebo se alkylované piperazinové reakční činidlo může připravovat prováděním redukční aminace. Například se piperazinové reakční činidlo, shora připravené, může nechávat reagovat s aldehydem (například s aldehydem karboxylové kyseliny, s ethanalem, s propanalem) nebo s ketonem v přítomnosti redukčního činidla a kyseliny. Reakce se zpravidla provádí v alkoholickém rozpouštědle, jako jsou například methanol, ethanol nebo isopropanol. Jakožto typická redukční činidla se uvádějí příkladně borhydrid

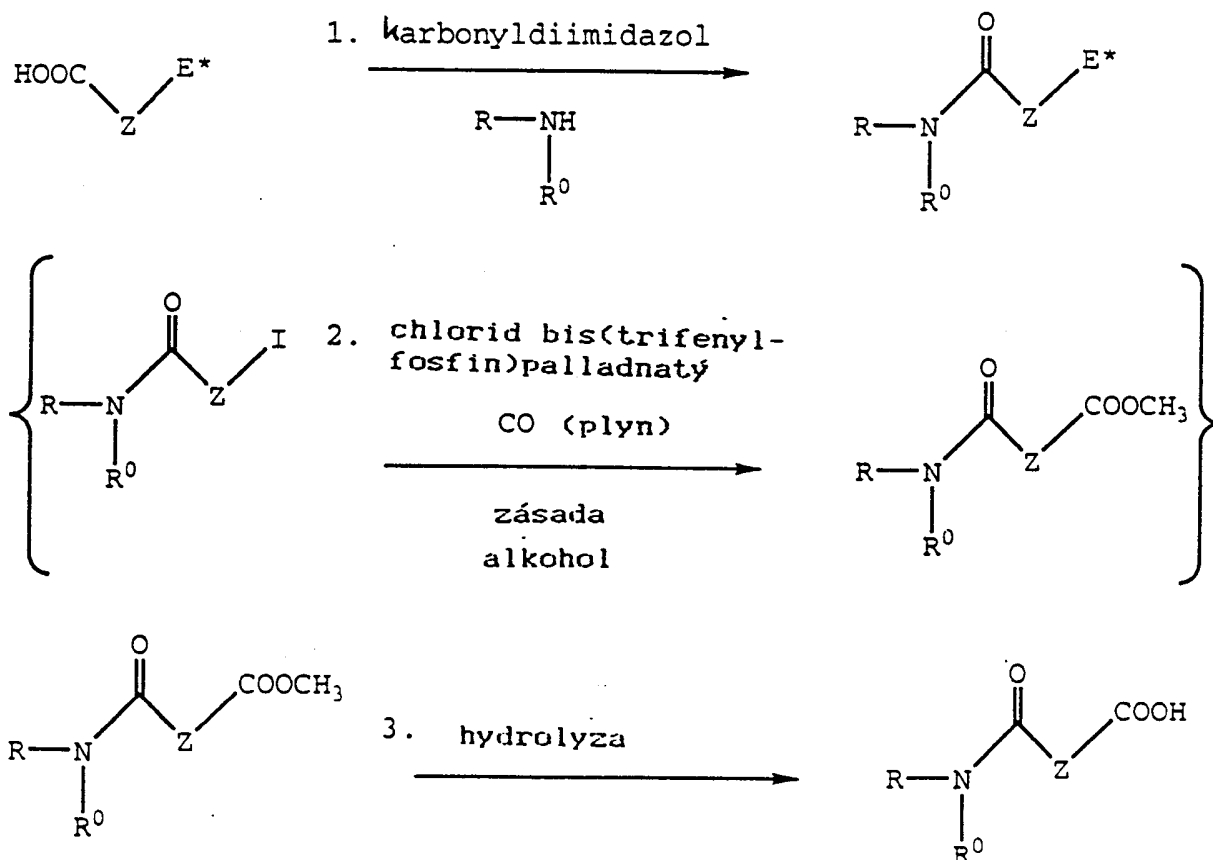
sodný, lithiumpyanooborhydrid a natriumpyanooborhydrid. Výhodným redukčním činidlem je natriumpyanooborhydrid. Jakožto typické kyseliny se uvádí jakákoliv protická kyselina, jako je například kyselina chlorovodíková, sírová, methansulfonová a octová kyselina. Výhodnou je kyselina octová.

Karboxylové kyseliny, používané jakožto reakční složka při reakci I., se připravují o sobě známým způsobem, pokud nejsou obchodně dostupné. Sloučeniny obecného vzorce IB



se připravují způsobem podle schéma II.

Schéma II

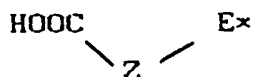


kde mají Z, R a R^O význam, uvedený u obecného vzorce I a kde znamená Ex atom jodu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu.

Když znamená Ex atom jodu, provádějí se reakce podle schéma II postupným sledem reakce 1 až 3. Jakmile je reakce ukončena, může se meziproduct popřípadě izolovat o sobě známým způsobem. Například se meziproduct může nechat vykrystalovat a oddělit se filtrací, nebo se může reakční rozpouštědlo odstranit extrakcí, odpařením nebo dekantací. Získaný meziproduct se může dále popřípadě čistit o sobě známými způsoby, jako jsou krystalizace nebo chromatografie na pevných nosičích, jako jsou silikagel nebo oxid hlinitý, před prováděním dalšího reakčního stupně.

Když znamená Ex alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, sloučenina, připravená jakožto meziproduct podle reakce II.1, se nechává reagovat při stupni II.3 přímo; reakce II.2 není v tomto případě nutná.

Reakcí II.1 je standardní kopulační reakce, běžně používaná při syntezě peptidů a popsaná při kopulační reakci podle schéma I. Reakce se provádí jednoduchým smíšením vhodně substituovaného aminopodílu, RR^ONH se sloučeninou obecného vzorce



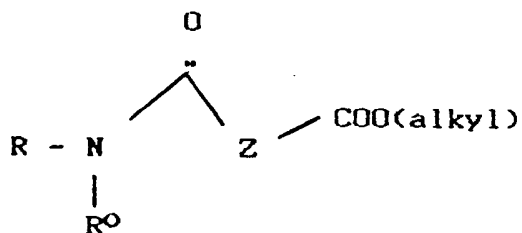
kde znamená Ex atom jodu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a Z má shora uvedený význam u obecného vzorce I. Reakce se provádí v nepolárním aprotickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel v přítomnosti nebo v nepřítomnosti činidla, vázajícího kyselinu za získání odpovídajícího aminu. Jakožto typická rozpouštědla pro tuto reakci se uvádějí tetrahydrofuran a dimethylformamid, především však tetrahydrofuran. Reakce se provádí při teplotě přibližně -30 až přibližně 25 °C. Amin se obecně používá v ekvimolárních množstvích se zřetelem na karboxylovou kyselinu v přítomnosti ekvimolárního množství až mírního nadbytku kopulačního reakčního činidla.

Reakce II.2 je karbonylací sloučeniny, připravené v reakci II.1, což vede k náhradě jodu jakožto substituentu alkoxykarbony-

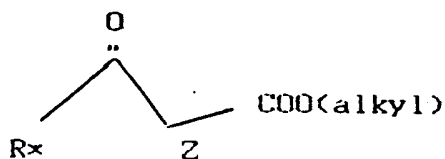
lovým podílem s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methoxykarbonylovou skupinou. Reakce se provádí jednoduchým smícháním jodovaného meziproductu z reakčního stupně II.2 a katalyzátoru v prostředí oxidu uhelnatého a v alkoholickém rozpouštědle s výhodou v methanolu za získání alkylesteru žádané sloučeniny. Tato reakce se provádí v přítomnosti činidla, zázajícího kyselinu, s výhodou v přítomnosti dicyklohexylaminu. Reakce se provádí při teplotě přibližně 0 až přibližně 25 °C. Výhodným katalyzátorem je bis-(trifenylfosfin)chlorid palladnatý.

Reakce II.3 je standardní hydrolyzou alkylesteru za získání odpovídající karboxylové kyseliny, které se používá při reakci I. Reakce se provádí smícháním alkylesteru s hydroxidem lithným ve vhodném rozpouštědle a následným okyselením reakčního roztoku na hodnotu pH 2 až 3, čímž se získá žádaná kyselina karboxylová. Jakožto typická rozpouštědla se uvádějí směs etheru a vody, s výhodou směs tetrahydrofuranu a vody. Reakce se provádí při teplotě přibližně 0 až 35 °C. Lithiumhydroxidové reakční činidlo se obecně používá v ekvimolárních množstvích až přibližně v množství dvou molárních nadbytků se zřetelem na esterové reakční činidlo, s výhodou v přibližně jednom molárním nadbytku.

Nebo se sloučenina obecného vzorce



může připravovat tak, že se nechává reagovat aminopodíl sloučeniny obecného vzorce RR^0NH se sloučeninou obecného vzorce



kde znamená R^x aktivační skupinu jako je například například pen-

tafluorfenol za o sobě známých podmínek. Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle jako je například tetrahydrofuran, dimethylformamid, nebo methylenchlorid při teplotě přibližně 0 až přibližně 35 °C. Výhodným rozpouštědlem je methylenchlorid. Jakožto činidla vázajícího kyselinu se používá triethylaminu nebo N-methylmorpholinu. Výsledná sloučenina se pak může hydrolyzovat, čímž se získá žádaná kyselina karboxylová jakožto reakční činidlo (používané při reakci podle shora uvedeného schéma I).

Aminopodíl, RR^ONH , kde znamená R a R^O na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heterocyklalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, kterého se shora používá, se může připravovat o sobě známým způsobem. Například se methylamin s chráněnou aminoskupinou se může nechávat reagovat se sloučeninou obecného vzorce $R-X$ (nebo R^O-X), kde znamená X atom halogenu, v přítomnosti promotoru, například s jodidem sodným nebo s jodidem draselným a se silnou zásadou, jako je například hydrid sodný nebo n-butyllithium, za získání sloučeniny obecného vzorce $CH_3-N(R^b)-R$ (nebo $CH_3-N(R^b)-R^O$), kde znamená R^b skupinu chránící aminoskupinu a R a R^O mají shora uvedený význam. Jakožto typická rozpouštědla se uvádějí dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, přičemž výhodným rozpouštědlem je dimethylformamid. Reakce se provádí při teplotě přibližně -10 až přibližně 10 °C, s výhodou při teplotě přibližně 0 °C. Získaný chráněný amin se pak může zbavovat chránící skupiny za použití o sobě známých způsobů. K usnadnění izolace volného aminu se může vytvářet sůl například reakcí aminu, zbaveného chránící skupiny, s kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou.

Jakožto jiný způsob přípravy aminosloučeniny obecného vzorce RR^ONH je reakce sloučeniny s chráněnou aminosloučeninou obecného vzorce $R-NH-R^b$ se vhodně substituovaným alkyljodidem nebo alkylbromidem (R^O-J nebo R^O-Br), jako jsou například methyljodid nebo ethylbromid, čímž se získá sloučenina s chráněnou aminoskupinou obecného vzorce RR^ONH-R^b . Z této sloučeniny se pak může odstraňovat chránící skupina a může se izolovat pro použití při shora u-

vedených reakcích.

Jak shora uvedeno, zahrnuje vynález všechny asymetrické formy, jednotlivé isomery a jejich směsi. Takové isomery se mohou připravovat ze svých případných prekursorů shora popsaným způsobem nebo štěpením racemických směsí. Štěpení racemických směsí se může provádět v přítomnosti štěpicího činidla, chromatograficky nebo opakovanou krystalizací nebo kombinací těchto způsobů, jak je ostatně v oboru známo. Podrobnosti takových štěpení jsou popsány v publikaci Jacques a kol., "Enantiomers, Racemates and Resolutions" (Enantiomery, racemáty a štěpení), John Wiley & Sons, 1981.

Sloučeniny, používané jakožto výchozí látky při přípravě sloučenin podle vynálezu, jsou známy a pokud nejsou obchodně dostupné, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Farmaceuticky vhodné soli podle vynálezu se zpravidla připravují reakcí sloučenin obecného vzorce I s ekvimolárním množstvím nebo s nadbytkem kyseliny nebo zásady. Reakce se zpravidla provádějí v rozpouštědle obou složek, jako jsou například diethylether nebo benzen v případě přípravy adičních solí s kyselinou a voda nebo alkoholy v případě přípravy adičních solí se zásadou. Soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou se izolovat filtrací nebo jinými o sobě známými způsoby.

Následující "přípravy" a příklady praktického provedení vynález blíže objasňují, nijak jej však neomezuji.

V "přípravách" a v příkladech se používá zkratk pro teplotu tání, pro spektra protonové magnetické resonance, pro elektronová hmotová spektra, pro desorpční hmotová spektra, pro spektra při bombardování rychlými atomy, pro infračervená spektra, pro ultrafialová spektra, pro elementární analýzu, pro vysokovýkonnou kapalinovou chromatografii a pro chromatografii v tenké vrstvě v jejich běžném slova smyslu "t.t.", "MNR", "EIMS", "MS(FD)", "MS(FAB)", "IR", "UV", "analýza" "HPLC" a "TLC". Absorpční maxima pro IR spektra se uvádějí jen pokud mají význam, neuvádějí se tedy veškerá pozorovaná maxima.

V případě NMR spekter se používá následujících zkratk "s" singlet, "d" dublet, "dd" dublet dubletů, "t" triplet, "q" kvartet, "m" multiplet, "dm" dublet multipletů a "br.s", "br.d", "br.t", "br.m", široký singlet, široký dublet, široký triplet, široký multiplet. "J" znamená kopulační konstantu v Hertz (Hz). Pokud není jinak uvedeno, vztahují se hodnoty NMR na volnou zásadu předmětné sloučeniny.

Protonová nukleární magnetická rezonanční spektra (^1H NMR) se získají na GE QE-300 spektrometru při 300 MHz nebo na spektrometru společnosti Bruker Corp. 270 MHz. Chemické posuny se vyjadřují v delta (δ) hodnotách (části na milion, tetramethylsilan). MS(FD) se odečítají na spektrometru Varian-MAT 731 za použití uhlíkových dendritických emiterů. EIMS se získají za použití zařízení CEC 21-110 společnosti Consolidated Electrodynamics Corporation. Spektra MS(FAB) se získají za použití spektrometru VG ZAB-3. IR spektra se získají za použití zařízení Perkin-Elmer 281. UV spektra se získají za použití zařízení Cary 118. Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) se provádí za použití silikagelových destiček E. Merck. Teploty tání jsou nekorigované.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

A. N-(terc.-Butyl)-2-methylbenzamid

Do studeného (0°C) roztoku 139,2 g (0,9 mol) o-toluylochloridu ve 1200 ml methylenchloridu při 25°C v prostředí dusíku se pomalu přidá 180,0 g (1,8 mol) triethylaminu a pak po kapkách roztok obsahující 73,14 g (1,0 mol) terc.-butylaminu ve 200 ml methylenchloridu. Výsledná reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a nechává se reagovat po dobu dvou a půl hodiny. Reakční směs se zředí 1800 ml vody. Vzniklá organická a vodná vrstva se oddělí a organická vrstva se promyje postupně 2N roztokem hydroxidu sodného, 1,0N kyselinou chlorovodíkovou a solankou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zkoncentruje se za sníženého

tlaku, čímž se získá 167,6 g žádaného N-(terc.-butyl)-2-methylbenzamidu jakožto meziprojektu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 77 až 78 °C ve výtěžku 97 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,41 (s, 9H), 2,41 (s, 3H), 5,54 (br.s, 1H), 7,13-7,30 (m, 4H)

IR (CHCl₃): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661, 1510, 1484, 1452, 1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm⁻¹

MS (FD): m/e 191 (M⁺), 191 (100)

Analýsa pro C₁₂H₁₇NO:

vypočteno: C 75,35 H 8,76 N 7,32

nalezeno : C 75,10 H 9,11 N 7,20

B. S-N-terc.-Butyl-2-(3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-2-oxo-4-fenylbutyl)benzamid

Do roztoku 7,0 g (36,5 mmol) N-(terc.-butyl)-2-methylbenzamid, meziprojektu podle přípravy 1A, ve 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá injekční stříkačkou 12,1 ml (80,3 mmol) N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu (TMEDA). Získaný roztok se ochladí na teplotu -78 °C a pak 55,9 ml sek.-butyllithia se přidá po kapkách injekční stříkačkou za udržování teploty reakční směsi pod -60 °C. Získaný reakční roztok se pak míchá po dobu přibližně jedné hodiny při teplotě -78 °C, před přidáním roztoku obsahujícího 5 g (14,6 mmol) (S)-N-methoxy-N-methyl-2-(N-benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylpropanamidu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu kanylou za udržování reakční teploty pod -65 °C. Získaná reakční směs se ohřeje na teplotu -20 °C, přidá se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a zředí se 200 ml diethyletheru. Organická a vodná vrstva se oddělí, organická vrstva se promyje postupně vodou, 0,2N hydrogensíranem sodným a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá bezbarvý olej. Tento olej se čistí bleskovou chromatografií (za použití 25 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 6,08 g žádaného S-N-terc.-butyl-2-(3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-2-oxo-4-fenylbutyl)benzamid ve formě bezbarvé pěny ve výtěžku 88 % teorie.

[α]_D²⁰ -289,26° (c 0,12, methanol)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,38 (s, 9H), 2,99 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
3,24 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H), 3,89 (d, $J=18$ Hz, 1H),
4,16 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J=15$; 6 Hz, 1H),
5,00-5,09 (m, 2H), 5,56 (d, $J=6$ Hz, 1H),
5,93 (br.s, 1H), 7,03-7,40 (m, 14H)

IR (CHCl_3): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511, 1454, 1383,
1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1}

MS (FD): m/e 472 (M^+), 213 (100)

Analýsa pro $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$:

vypočteno: C 73,70 H 6,82 N 5,93

nalezeno : C 73,41 H 6,98 N 5,83

C. [R-(R $\times$,S $\times$)]-N-terc.-Butyl-2-(3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid

Do roztoku 6,96 g (14,7 mmol) S-N-terc.-butyl-2-(3-(N-benzyl-oxykarbonyl)amino-2-oxo-4-fenylbutyl)benzamid, meziprojektu podle přípravy 1B, ve 200 ml absolutního ethanolu se v prostředí dusíku přidá 2,78 g (73,5 mmol) borhydridu sodného. Když je reakce v podstatě ukončena, jak se sleduje chromatografií v tenké vrstvě, zředí se reakční směs 200 ml ethylacetátu a reakce se ukončí přidáním po kapkách 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Organická a vodná vrstva se oddělí a organická vrstva se promyje postupně 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá 6,4 g bezbarvého oleje. Tento olej se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 2 až 10 % methylenchloridu v ethylacetátu), čímž se získá 5,12 g žádaného [R-(R $\times$,S $\times$)]-N-terc.-butyl-2-(3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid jakožto meziprojektu ve výtěžku 74 % teorie.

$[\alpha]_D +10,38^\circ$ (c 0,10, methanol)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H), 2,79 (dd, $J=12$; 3 Hz, 1H),
2,90-2,98 (m, 2H), 3,04 (dd, $J=12$; 3 Hz, 1H)
3,70-3,81 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,96-5,08 (m,
2H), 5,10 (d, $J=9$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J=6$ Hz, 1H),
5,93 (s, 1H), 7,13-7,42 (m, 14H)

IR (CHCl₃): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515, 1454,
1367, 1229, 1028 cm⁻¹

MS (FD): m/e 475 (M⁺), 475 (100)

Analýsa pro C₂₉H₃₄N₂O₄:

vypočteno: C 73,39 H 7,22 N 5,99

nalezeno : C 73,12 H 7,48 N 5,62

D. [R-(R^x,S^x)]-N-terc.-Butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-benzamid

Připraví se suspenze, obsahující 41,0 g (120 mmol) [R-(R^x,S^x)]-N-terc.-butyl-2-(3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid, meziprojektu podle přípravy 1C a 500 mg 10% palladia na uhlí ve 150 ml absolutního ethanolu. Tato suspenze se protřepává za tlaku vodíku 414 kPa v třepací aparatuře Parr a 10% palladium na uhlí jakožto katalyzátor se odstraní filtrací. Získaný filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 31,1 g lehce žluté pěny. [R-(R^x,S^x)]-N-terc.-Butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid se používá bez dalšího čištění. Výtěžek je 96 % teorie.

[α]_D +34,68° (c 1,0, methanol)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 2,71 (dd, J=13,7; 9,5 Hz, 1H),
2,84 (dd, J=13,3; 2,51 Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 2H),
3,23-3,29 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 6,23 (s,
1H), 7,19-7,37 (m, 12H)

IR (CHCl₃): 3440, 3382, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454,
1367, 1213 cm⁻¹

MS (FD): m/e 341 (M⁺), 341 (100)

Příprava 2

A. [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[3'-N(Benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyl-N(terc.-butyl)dekahydroisochinolin-3-karboxamid

Roztok [1R-(1R^x,3S^x,1'S^x,4aS^x,8aS^x)]-1-[(1'-N(benzyloxykarbonyl)amino-2'-fenyl)ethylloxiranu a dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu v absolutním ethanolu se zahříváním udr-

žuje na teplotě 80 °C přes noc. Reakční směs se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí lleskovou chromatografií (za použití gradientu 10 až 50 % ethyla-
acetátu v methylenchloridu). Čímž se získá 6,47 g [3S-(3R $\times$,4aR $\times$ -
8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'-N(benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-
fenyllbutyl-N(terc.-butyl)dekahydroisochinolin-3-karboxamidu ve
formě bílé pěny ve výtěžku 75 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,29 (s, 9H), 1,25-2,05 (m, 2H), 2,20-2,35 (m,
2H), 2,55-2,70 (m, 11H), 2,85-3,10 (m, 3H), 3,24
(br.s, 1H), 3,82 (br.s, 1H), 3,98 (br.s, 1H),
4,99 (br.s, 2H), 5,16-5,18 (m, 1H), 5,80 (br.s,
1H), 7,05-7,38 (m, 10H)

IR (CDCl₃): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512, 1455,
1368, 1232, 1199, 1047 cm⁻¹

MS (FD): m/e 536 (M⁺H), 1068 (100)

B. [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'-Amino-2'-hydroxy-4'-fe-
nyllbutyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

Rychle míchaná suspenze 6,37 g (11,91 mmol) [3S-(3R $\times$,4aR $\times$ -
8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'-N(benzyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-
fenyllbutyl-N(terc.-butyl)dekahydroisochinolin-3-karboxamidu, me-
meziprodukt podle přípravy 2A, a 1,2 g 10% palladia na uhlí ve
200 ml absolutního ethanolu se zpracovávají vodíkem v prostředí
dusíku. Po přibližně 48 hodinách se reakční směs zfiltruje přes
celit a získaný filtrát se odpaří k suchu za sníženého tlaku,
čímž se získá 5,09 g [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'- amino-
2'-hydroxy-4'-fenyllbutyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkar-
boxamidu. Tohoto meziproduktu se používá bez dalšího čištění.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 1,40-1,95 (m, 10H), 2,25-2,48
(m, 2H), 2,59-2,75 (m, 3H), 2,80-3,40 (m, 7H),
3,75-3,90 (m, 1H), 6,19 (br.s, 1H), 7,18-7,35
(m, 5H)

IR (CDCl₃): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455,
1367, 1245, 1047 cm⁻¹

MS (FD): m/e 402 (M⁺, 100)

Příprava 3

A. 2R-N(Benzyloxykarbonyl)amino-3-naft-2-ylthiopropanoová kyselina

Do roztoku 1,28 g (8,00 mmol) naftalen-2-thiolu ve 30 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidá 1,77 g (8,16 mmol) 60% hydridu sodného v prostředí dusíku. Míchá se přibližně po dobu 15 minut a pomalu se přidá N(benzyloxykarbonyl)serin- β -lakton ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechává reagovat při teplotě místnosti po dobu přibližně jedné hodiny a zkoncentruje se za sníženého tlaku za získání zbytku. Tento zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se 0,5N hydrogensíranem sodným a nasycenou solankou, organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá bezbarvý olej. Tento olej se čistí bleskovou chromatografií, čímž se získá 2,08 g 2R-N(benzyloxykarbonyl)amino-3-naft-2-ylthiopropanoová kyseliny ve formě bledě žluté pevné látky ve výtěžku 68 % teorie. $[\alpha]_D -55,72^\circ$ (c 1,0, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3,42-3,61 (br.m, 2H), 5,53-5,76 (br.s, 1H),
4,85-5,08 (br.m, 2H), 5,54-5,76 (br.s, 1H),
7,06-7,97 (m, 12H)

IR (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269,
1200, 1060 cm^{-1}

MS (FD): m/e 381 (M^+), 381 (100)

Analýsa pro $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno:	C 66,12	H 5,02	N 3,67
nalezeno :	C 66,22	H 5,04	N 3,86

B. 3R-Benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-oxo-5-diazopentanoát

Do studeného (-30°C) roztoku 15,38 g (40,3 mmol) 2R-N(benzyloxykarbonyl)amino-3-naft-2-ylthiopropanoové kyseliny, meziprojektu podle přípravy 3A, ve 230 ml ethylacetátu se v prostředí dusíku pomalu přidá injekční stříkačkou 5,62 ml (40,3 mmol) triethylaminu. Do získaného roztoku se vnese injekční stříkačkou 7,84 ml (60,5 mmol) isobutylchlorformátu. V oddělené baňce se 10

1. N(methyl)-N-(nitro)-N(nitroso)guanidinu pečlivě přidá do dvouvrstvé směsi 170 ml diethyletheru a 170 ml 5N roztoku hydroxidu sodného, přičemž dojde k silnému vývoji plynu. Když je tato reakce v podstatě ukončena, organická vrstva se slije od vodné vrstvy do hydroxidu sodného a vysuší se. Toto vytváření diazomethanu a přidávání se opakuje za použití stejných množství diethyletheru a hydroxidu sodného a 30 g N(methyl)-N-(nitro)-N(nitroso)guanidinu. Získané diazomethanové reakční činidlo se pak přidá do směsného anhydridového roztoku, shora připraveného, a reakční směs se nechává reagovat za chladu (-30°C) do doby přibližně 20 minut. Když je reakce v podstatě ukončena, jak se sleduje chromatografií v tenké vrstvě, nechává se roztokem probublávat dusík za použití přehnuté Pasteurovy pipety k odstranění nadbytku diazomethanu a pak se roztok zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití 10 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 13,62 g 3R-benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-oxo-5-diazopentanoátu ve formě žlutého oleje ve výtěžku 83 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,32-3,46 (m, 2H), 4,40-4,67 (m, 1H),
5,00-5,09 (m, 2H), 5,44 (s, 1H),
5,76 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,25-7,86 (m, 12H)

2. 3R-Benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-oxo-5-chlorpentanoát

Dva rázy (přibližně dvousekundové) bezvodé kyseliny chlorovodíkové (plynné) se vedou studeným (-20°C) roztokem 13,62 g (33,59 mmol) 3R-benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-oxo-5-diazopentanoátu, meziprojektu podle přípravy 3B, ve 230 ml diethyletheru, čímž dojde k vývoji plynu. Tento proces se opakuje, přičemž se dbá toho, aby se nepřidal nadbytek kyseliny chlorovodíkové. Když je reakce v podstatě ukončena, jak se sleduje chromatografií v tenké vrstvě, zkoncentruje se roztok za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití 10 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 12,05 g 3R-benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-oxo-5-chlorpentanoátu ve formě světle tříslově

zabarvené látky ve výtěžku 87 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,41 (dd, $J=12$; 6 Hz, 1H), 3,53 (dd, $J=12$; 6 Hz, 1H), 4,18 (AB q, $J=41,9$ Hz, $J=15,9$ Hz, 2H), 4,77 (dd, $J=9$; 3 Hz, 1H), 5,04 (AB q, $J=12$, Hz, $J=10,4$ Hz, 2H), 5,59 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,24-7,85 (komplex, 12H)

$[\alpha]_D -80,00^\circ$ (c 1,0, methanol)

IR (CHCl_3): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230, 1228, 1045 cm^{-1}

MS (FD): m/e 413 (M^+), 413 (100)

Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$:

vypočteno: C 63,84 H 4,87 N 3,38

nalezeno : C 64,12 H 4,95 N 3,54

D. [3R-(3R $\times$,4S $\times$)]Benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-hydroxy-5-chlorpentanoát

Do studeného (0°C) roztoku 530 mg (1,28 mmol) 3R-benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-oxo-5-chlorpentanoátu, meziprojektu podle přípravy 3C, v 10 ml tetrahydrofuranu a 1 ml vody se přidá 73 mg (1,92 mmol) borhydridu sodného. Když je reakce v podstatě ukončena, jak se sleduje chromatografií v tenké vrstvě, upraví se hodnota pH reakční směsi na 3 přidáním 10 ml vodného nasyceného roztoku chloridu amonného a 500 μl 5N kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se extrahuje dvakrát methylenchloridem a spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí radiální chromatografií (za použití methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 212 mg [3R-(3R $\times$,4S $\times$)]benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-hydroxy-5-chlorpentanoátu ve formě tříslově zbarvené pevné látky ve výtěžku 40 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,40 (s, 2H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,16 (br.s, 1H), 7,21-7,83 (komplex, 12H)

MS (FD): m/e 415 (M^+), 415 (100)

$[\alpha]_D -47,67^\circ$ (c 0,86, methanol)

IR (CHCl₃): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm⁻¹

Analýza pro C₂₂H₂₂N₃O₃ClS:

vypočteno: C 63,53 H 5,33 N 3,37

nalezeno : C 63,72 H 5,60 N 3,64

E. [3R-(3R^{*},4S^{*})]Benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-naft-2-ylthiobutanoát

Roztok 31 mg (0,55 mmol) hydroxidu draselného v 1 ml ethanolu se přidá do roztoku 190 mg (0,46 mmol) [3R-(3R^{*},4S^{*})]benzyl-2-aza-3-(naft-2-ylthiomethyl)-4-hydroxy-5-chlorpentanoátu, meziprojektu podle přípravy 3D, v 6 ml systému 1 : 2 ethanol/ethylacetát. Když je reakce v podstatě ukončena, jak se sleduje chromatografií v tenké vrstvě, vlije se reakční směs do směsi vody a methylenchloridu. Získané vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí radiální chromatografií (za použití 10 % ethylacetátu a methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 172 mg [3R-(3R^{*},4S^{*})]Benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-naft-2-ylthiobutanoátu ve formě světle tříslově zbarvené pevné látky ve výtěžku 99 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,76 (br.s, 2H), 3,01 (br.s, 1H), 3,31 (d, J=5 Hz, 2H), 3,77 (br.s, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,22 (d, J=6 Hz, 1H), 7,25-7,85 (komplex, 12H)

MS (FD): m/e 379 (M⁺), 379 (100)

α_D²⁰ -125,42° (c 0,59, methanol)

IR (CHCl₃): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm⁻¹

Analýza pro C₂₂H₂₁N₃O₃S:

vypočteno: C 69,63 H 5,58 N 3,69

nalezeno : C 69,41 H 5,53 N 3,64

[3R-(3R^{*},4R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})]Benzyl-2-[aza-3-naft-2-ylthioethyl)-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)ekahydroisochinolin-2'-yl)]pentanoát

Připraví se roztok obsahující 165 mg (0,40 mmol) [3R-(3R^{*},4S^{*})]Benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-naft-2-ylthiobutanoátu meziprojektu podle přípravy 3E, a 94 mg (0,43 mmol) 3-(1-N(terc.-butyl)ami-

no-1-oxomethyl)dekahydro-(2H)isochinolinu v 5 ml ethanolu. Získaná reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně 19 hodin při teplotě přibližně 80 °C. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí radiální chromatografií (za použití 10 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 103 mg [3R-(3R*,4R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]benzyl-2-[aza-3-naft-2-ylthiomethyl)-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)dekahydroisochinolin-2'-yl)]pentanoátu ve formě bílé pěny ve výtěžku 42 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,10-1,73 (m, 20H), 2,13-2,31 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,52 (br.s, 2H), 4,02 (br.s, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,25-7,83 (komplex, 13H)

MS (FD): m/e 629 (M⁺), 138 (100)

[α]_D -92,45° (c 1,06, methanol)

IR (CHCl₃): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455, 1047 cm⁻¹

Analýza pro C₃₅H₄₇N₃O₄S:

vypočteno: C	69,98	H	7,67	N	6,80
nalezeno : C	69,86	H	7,78	N	6,58

G. [2R-(2R*,3R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-N-(terc.-Butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(naft-2-ylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamid

Připraví se roztok obsahující 50 mg (0,081 mmol) [3R-(3R*,4R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]benzyl-2-[aza-3-naft-2-ylthiomethyl)-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)dekahydroisochinolin-2'-yl)]pentanoátu, meziproductu podle přípravy 3F, a 1 ml 38% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové v kyselině octové. Získaná reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně jedné hodiny při teplotě místnosti a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se suspenduje v toluenu a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá 61 mg [2R-(2R*,3R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-N-(terc.-butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(naft-2-ylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamidu, kte-

rého se dále používá bez čištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,14 (s, 1H), 1,17-2,07 (komplex, 15H),
2,66-2,87 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H),
3,75 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=6$ Hz, 1H),
4,36-4,47 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,39-7,90
(komplex, 7H)

MS (FD): m/e 483 (M^+), 483 (100)

Příprava 4

A. 2R-2-N(Benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylthiopropanoová kyselina
2R-2-N(Benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylthiopropanoová kyselina se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v přípravě 3A za použití 13,1 ml (127 mmol) thiofenolu, 4,6 g (117 mmol) 60% roztoku hydridu sodného a 25,6 g (116 mmol) (L)-N(benzyloxykarbonyl)serin- β -laktonu ve 450 ml tetrahydrofuranu za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 0 až 2 % kyseliny octové v systému 4 : 1 methylenchlorid/ethylacetát, čímž se získá 27,9 g 2R-2-N(benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylthiopropanoové kyseliny ve formě bílé pevné látky ve výťažku 72 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55-7,18 (m, 10H), 5,55 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,73-4,60 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 2H)

IR (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 cm^{-1}

MS (FD): m/e 332, 288, 271, 181

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$:

vypočteno: C 61,61 H 5,17 N 4,23

nalezeno : C 61,69 H 5,22 N 4,47

B. 3R-Benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-diazopentanoát

3R-Benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-diazopentanoát se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v přípravě 3B za použití 12,1 g (37 mmol) 2R-2-N(benzyloxykarbonyl)amino-3-fenylthiopropanoové kyseliny, meziproductu podle přípravy 4A, 5,09 ml (37 mmol) triethylaminu, 7,13 ml (55,0 mmol) isobutylchlorformátu a 146 mmol diazomethanového roztoku, čímž se získá zbytek. Diazomethanový roztok se připravuje za použití 100 ml diethyletheru,

150 ml 5N roztoku hydroxidu sodného a 21 g (146 mmol) N(methyl)-N-(nitro)-N(nitroso)guanidinu způsobem popsaným v odstavci 1B. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 0 až 5 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 3R-benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-diazopentanoátu ve formě žlutého oleje ve výtěžku 73 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50-7,19 (m, 10H), 5,62 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5,47 (br.s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,33 (d, $J=6$ Hz, 1H)

IR (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 cm^{-1}

MS (FD): m/e 356, 328, 242

C. 3R-Benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-chlorpentanoát

3R-Benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-chlorpentanoát se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsaným v přípravě 3C za použití 22,3 g (63 mmol) 3R-benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-diazopentanoátu, meziprojektu podle přípravy 4B, a malého množství kyseliny chlorovodíkové (plyn) ve 400 ml diethyletheru za získání 21 g 3R-benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-chlorpentanoátu ve formě bílé pevné látky. Této pevné látky se používá bez dalšího čištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,50-7,15 (m, 10H), 5,56 (dd, $J=2$ 6,7Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,20 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H)

IR (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 cm^{-1}

MS (FD): m/e 363 (M^+)

Analýsa pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SCl}$:

vypočteno:	C	59,42	H	4,99	N	3,85
nalezeno :	C	59,57	H	5,09	N	4,13

D. [3R-(3R*,4S*)]-Benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-hydroxy-5-chlorpentanoát

[3R-(3R*,4S*)]-Benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-hydroxy-5-chlorpentanoát se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsaným v přípravě 3D za použití 21 g (58 mmol) 3R-benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-oxo-5-chlorpentanoátu, meziprojektu podle přípra-

vy 4C, 2,4 g (63 mmol) borhydridu sodného ve 300 ml tetrahydrofuranu za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 0 až 2 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), další bleskovou chromatografií (za použití gradientu 0 až 2 % ethylacetátu v chloroformu jakožto elučního činidla) a překrystalováním z methylenchloridu při teplotě -78 °C, čímž se získá 8,3 g [3R-(3R*,4S*)]-benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-hydroxy-5-chlorpentanoátu ve výtěžku 39 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,47-7,19 (m, 10H), 5,22-5,03 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,32 (d, J=4 Hz, 2H).

IR (KBr): 3321, 2951, 1638, 1542, 1246, 738 cm⁻¹

MS (FD): m/e 366 (M⁺), 119

Analýsa pro C₁₈H₂₀NO₃SCl:

vypočteno: C 59,09 H 5,51 N 3,83

nalezeno : C 59,03 H 5,50 N 3,96

3. [3R-(3R*,4S*)]-Benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-fenylthiobutanoát

[3R-(3R*,4S*)]-Benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-fenylthiobutanoát se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v přípravě 3E za použití 8,3 g (23 mmol) [3R-(3R*,4S*)]-benzyl-2-aza-3-fenylthiomethyl-4-hydroxy-5-chlorpentanoátu, meziprojektu podle přípravy 1D, 1,4 g (25 mmol) hydroxidu draselného ve 400 ml ethanolu za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií za použití gradientu 0 až 2 % ethylacetátu v methylenchloridu, čímž se získá 6,4 g [3R-(3R*,4S*)]-benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-fenylthiobutanoátu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 85 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,45-7,15 (m, 10H), 5,12 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,21 (d, J=6 Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,77 (m, 2H).

IR (KBr): 3303, 3067, 1694, 1538, 1257, 741 cm⁻¹

MS (FD): m/e 329

Analýsa pro C₃₂H₄₅N₃O₄S:

vypočteno: C 65,63 H 5,81 N 4,25

nalezeno : C 65,48 H 5,82 N 4,29

F. [3R-(3R^{*},4R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})]Benzyl-2-[aza-3-fenylthio-methyl)-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)-dekahydroisochinolin-2'-yl)]pentanoát

[3R-(3R^{*},4R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})]Benzyl-2-[aza-3-fenylthio-methyl)-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)dekahydroisochinolin-2'-yl)]pentanoát se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v přípravě 3F za použití 6,3 g (19 mmol) [3R-(3R^{*},4S^{*})]-benzyl-2-aza-3-oxiranyl-4-fenylthiobutanoátu, meziproductu podle přípravy 4E, 5,0 g (21 mmol) 3-[N-(terc.-butyl)-aminokarbonyl]dekahydro-(2H)isochinolinu v 300 ml ethanolu za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 0 až 20 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 4,3 g [3R-(3R^{*},4R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})] benzyl-2-[aza-3-fenylthiomethyl)-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)dekahydroisochinolin-2'-yl)]pentanoátu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 40 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,41-7,11 (m, 10H), 5,90 (d, J=5 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,05 (d, J=4 Hz, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,40 (d, J=6 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,78-1,10 (m, 7H), 1,29 (s, 9H)

IR (KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246, 738, 694 cm⁻¹

IS (FD): m/e 568 (M⁺), 467

Analýsa pro C₃₂H₄₅N₃O₄S:

vypočteno:	C 67,69	H 7,99	N 7,40
nalezeno :	C 67,64	H 8,20	N 7,45

3. [2R-(2R^{*},3R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})]-N-(terc.-Butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(fenylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamid

[2R-(2R^{*},3R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})]-N-(terc.-Butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(fenylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamid se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v přípravě 3G za použití 1 g (1,8 mmol) [3R-(3R^{*},4R^{*},3'S^{*},4a'S^{*},8a'S^{*})]-

benzyl-2-[aza-3-fenylthiomethyl]-4-hydroxy-5-(3'-(1"-N(terc.-butyl)amino-1"-oxomethyl)dekahydroisochinolin-2'-yl)lpentanóátu, meziproductu podle přípravy 4F a 40 ml 30% kyseliny bromovodíkové v kyselině octové s tou výjimkou, že se surový produkt rozpustí ve 30 ml methanolu. Do získaného roztoku se přidá 2 ml dietylaminu a 2 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného a pak se směs zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve vodě a v ethylacetátu. Získané vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje postupně vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 0 až 10 % methanolu v chloroformu, obsahujícím 3 kapky hydroxidu amonného na 1000 ml chloroformu), čímž se získá 0,54 g [2R-(2R×,3R×,3'S×,4a'S×,8a'S×)]-N-(terc.-Butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(fenylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamidu ve formě bílé pěny ve výtěžku 71 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,41-7,16 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,00-1,05 (m, 12H), 1,33 (s, 9H)

IR (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737, 691 cm^{-1}

MS (FD): m/e 434 (M^+), 293

Příprava 5

A. Pyrazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

Do suspenze 50 g (0,403 mol) pyrazin-2-karboxylové kyseliny v 600 ml tetrahydrofuranu a 100 ml dimethylformamidu se přidá 65,9 g (0,407 mol) karbonyldiimidazolu. Získaná reakční směs se nechává reagovat při teplotě 50 °C tak dlouho, až ustane vývoj plynu. Když se reakční směs ochladí, přidá se pomalu 73,5 g (1,00 mol) terc.-butylaminu. Reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně 30 minut, zkoncentruje se za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 500 ml methylenchloridu a pak se promyje postupně vodou, kyselinou chlorovodíkovou (hodnota pH 2), nasyceným

roztokem hydrogenuhličitanu ve vodě, 1M hydroxidem draselným a solankou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se, čímž se získá 68,5 g pyrazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 95 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,51 (s, 9H), 7,73 (br.s, 1H),
8,49 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,38 (s, 1H)

B. (+/-)-Piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

Směs 68,5 g (0,382 mol) pyrazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu, meziproductu podle přípravy 5A, 70 g (0,308 mol) oxidu platiny ve 186 ml ethanolu se zahříváním udržuje přes noc na teplotě 40 °C v prostředí vodíku za tlaku 414 kPa. Získaný surový produkt se odfiltruje a filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 65 g (+/-)-piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu bílé pevné látky ve výtěžku 95 % teorie.

MS (FD): m/e 185 (M^+ , 100)

C. (+/-)-Pyrid-3'-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

Do roztoku 5,0 g (0,027 mol) (+/-)-piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu, meziproductu podle přípravy 5B, ve 160 ml směsi 1 : 1 vody a acetonitrilu se přidá 18,65 g (0,135 mol) uhličitanu draselného. Získaná směs se intenzivně míchá za přidávání 4,43 g (0,027 mol) 3-chlormethylpyridinhydrochloridu a pak se nechává pomalu reagovat přes noc. Získaná reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, suspenduje se v roztoku 20 % isopropanolu v chloroformu a promyje se postupně vodou a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití 5 % methanolu v methylenchloridu, obsahujícího 1 % hydroxidu amonného jakožto elučního činidla), čímž se

získá 1,34 g (+/-)-pyrid-3'-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu ve formě čirého žlutého oleje ve výtěžku 18 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,10 (s, 9H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,35 (m, 1H),
2,57-2,74 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 3,27 (s, 2H),
6,71 (br.s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,44 (m, 1H),
8,26 (m, 2H)

IR (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521, 1479, 1456,

1427, 1393, 1366, 1324, 1139, 1047, 839 cm^{-1}

MS (FD): m/e 276 (M^+ , 100)

D . [2S-(2R $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-1-[2'-Hydroxy-3'-(N-benzyloxykarbonyl)amino-4'-fenylbutyl]-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

Roztok, obsahující 0,377 g (1,27 mmol) [1S-(1R $\times$,1'R $\times$)]-1-[1'-N-benzyloxykarbonyl)amino-2'-fenyl)ethylloxiranu a 0,350 g (1,27 mmol) (+/-)-pyrid-3'ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)-karboxamidu, meziprojektu podle přípravy 5C, ve 12 ml isopropanolu se nechává reagovat při teplotě 45 °C po dobu přibližně 48 hodin. Reakční směs se ochladí a pak se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový produkt. Tento produkt se čistí radiální chromatografií (6 mm destička, za použití gradientu 5 až 10 % isopropanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 120 mg isomeru A a 68 ng isomeru B v celkovém výtěžku 26 % teorie.

Isomer A

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 2,26-2,89 (m, 13H), 3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,79-3,95 (m, 3H), 4,73 (br.s, 1H), 4,97 (br.s, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 6H), 7,57 (m, 1H), 7,82 (br.s, 1H), 8,53 (m, 2H)

IR (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604, 1579, 1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231, 1149, 1029, 909 cm^{-1}

MS (FD): m/e 573 (M^+ , 100)

E . [2S-(2R $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-1-[2'-Hydroxy-3'-amino-4'-fenyl)butyl]-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

Roztok, obsahující 0,062 g (0,11 mmol) meziprojektu podle příprava 5D (isomer A) se míchá přibližně 90 minut v 1,5 ml roztoku 30% kyseliny bromovodíkové v kyselině octové. Získaná směs se zkoncentruje, azeotropicky se desiluje třikrát s toluenem, zbytek se rozpustí v methanolu obsahujícím 1 ml vždy diethylaminu a hydroxidu amonného a odpaří se za sníženého tlaku za získání zbytku. Tento zbytek se čistí radiální chromatografií (2 mm destička, za použití gradientu 15 až 25 % methanolu v methy-

lenchloridu obsahujícím 1 % hydroxidu amonného jakožto elučního činidla), čímž se získá 13 mg [2S-(2R*,2'S*,3'R*)]-1-[2'-Hydroxy-3'-amino-4'-fenyl]butyl-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 23 % teorie. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 2,36-3,21 (m, 15H), 3,47 (d, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 6H), 7,57 (m, 2H), 8,52 (m, 2H)

MS (FD): m/e 440 (M⁺, 100)

Příprava 6

A. [2S-(2R*,2'S*,3'S*)]-1-[3'-N-Benzoyloxykarbonyl)amino-2'-hydroxy-4'-fenylthiobutyl]-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid [isomer B]

Roztok 596 mg (1,81 mmol) [1S-(1R*,1'S*)]-1-[1'-N-(benzyloxykarbonyl)amino-2'-fenylthio)ethyl]oxiranu a 500 mg (1,81 mmol (+/-)-pyrid-3'-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu, meziproductu podle přípravy 5C, v 15 ml isopropanolu se zahříváním udržuje na teplotě 43 °C po dobu přibližně 48 hodin. Reakce se monitoruje za použití chromatografie v tenké vrstvě (za použití 10 % isopropanolu v methylenchloridu obsahujícím 1 % hydroxidu amonného, isomer A R_f = 0,7, isomer B R_f = 0,6). Když je reakce v podstatě ukončena, odpaří se směs za sníženého tlaku za získání zbytku. Tento zbytek se čistí radiální chromatografií (6 mm destička, za použití gradientu 5 až 15 % isopropanolu v methylenchloridu obsahujícího 1 % hydroxidu amonného jakožto elučního činidla), čímž se získá 200 mg (výtěžek 18 % teorie) isomeru A ve formě lehce tříslově zbarvené pěny a 119 mg (výtěžek 11 %) isomeru B ve formě bílé pěny.

Isomer A:

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,31 (s, 9H), 2,25-2,62 (m, 7H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,01 (br.s, 1H), 7,10-7,40 (m, 11H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H)

MS (FD): m/e 606 (M⁺, 100)

Analýsa pro $C_{33}H_{43}N_5O_4S$:

vypočteno: C 65,42 H 7,15 N 11,56

nalezeno : C 65,38 H 7,27 N 11,36

Isomer B:

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,33 (s, 9H), 2,25-2,85 (m, 8H), 3,20-3,32 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,78-3,95 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,30-5,38 (m, 1H), 7,10-7,42 (m, 12H), 7,55-7,85 (m, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H)

MS (FD): m/e 606 (M), 497 (100)

HR MS (FAB) pro $C_{33}H_{44}N_5O_4S$:

vypočteno: 606,3114

nalezeno : 606,3141

B. [2S-(2R $\times$,2'S $\times$,3'S $\times$)]-1-[2'-hydroxy-3'-amino-4'-fenylthiobutyl]-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

Roztok 110 mg (0,18 mmol) isomeru B podle přípravy 6A v 5 ml 30% kyseliny bromovodíkové v kyselině octové se míchá při teplotě místnosti po dobu přibližně jedné hodiny. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 4 ml hydroxidu amonného. Získaný roztok se extrahuje čtyřikrát vždy 10 ml podílem 10% roztoku isopropanolu v chloroformu. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí radiální chromatografií (2 mm deska, za použití gradientu 10 až 30 % methanolu v methylenchloridu obsahujícího 1 % hydroxidu amonného jakožto elučního činidla), čímž se získá 65 mg (výtěžek 72 % teorie) [2S-(2R $\times$,2'S $\times$ -3'S $\times$)]-1-[2'-hydroxy-3'-amino-4'-fenylthiobutyl]-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu ve formě lehce žluté pěny.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (s, 9H), 2,25-2,78 (m, 7H), 3,00-3,32 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 4,18-4,35 (m, 1H), 6,90-7,65 (m, 9H), 8,40-8,60 (m, 2H)

MS (FD): m/e 473 (M^+ , 100)

Příprava 7

Pentafluorfenylester 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu

Do roztoku 1,0 g (5,15 mmol) 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoové kyseliny a 1,9 g (10,3 mmol) pentafluorfenolu v 15 ml methylenchloridu se přidá 2,0 g (10,30 mmol) EDC. Získaná reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně čtyř hodin a pak se zředí methylenchloridem. Reakční směs se promyje čtyřikrát 1M roztokem uhličitanu draselného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá surový zbytek. Tento zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (za použití 50 % hexanu v ethylacetátu jakožto elučního činidla), čímž se získá 1,80 g pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 97 % teorie.

Příklad 1

A. N-[(1'-Oxo-1'-(3"-jod-4"-methyl)fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Do roztoku, obsahujícího 5,00 g (19,1 mmol) 3-jod-4-methylbenzoové kyseliny a 3,40 g (21,0 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu v 80 ml tetrahydrofuranu se v prostředí dusíku přidá 2,7 ml (21,0 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu injekční stříkačkou. Získaná reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně dvou hodin a pak se odpaří k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, promyje se postupně nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankovým roztokem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá lehce žlutý olej. Tento olej se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 14 až 20 % hexanu v ethylacetátu, čímž se získá 6,92 g N-[(1'-oxo-1'-(3"-jod-4"-methyl)fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu čirého oleje, který ztuhne stáním ve výtěžku 96 % teorie.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,46 (s, 3H), 2,90 (br.s, 2H), 3,65 (br.s, 1H), 3,95 (br.s, 1H), 4,85 (br.s, 1H), 7,17-7,34 (m, 6H), 7,90 (s, 1H)

IR (CDCl₃): 3010, 1624, 1586, 1547, 1497, 1370, 1300, 1253, 1103,
1050, 1035, 831 cm⁻¹

MS (FD): m/e 377 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₁₇H₁₆NOJ:

vypočteno: C 54,13 H 4,28 N 3,71 J 33,64

nalezeno : C 53,89 H 4,24 N 3,61 J 33,52

B. N-[(1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-4"-methyl)fenyl)methyl]-
1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Roztok, obsahující 6,35 g (16,8 mmol) N-[(1'-oxo-1'-(3"-
iod-4"-methyl)fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, pro-
duktu podle příkladu 1A, 3,35 ml (16,8 mmol) dicyklohexylaminu a
1,18 g (1,68 mmol) chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého ve
150 ml bezvodého methanolu se intenzivně míchá v prostředí oxidu
uhelnatého. Když je reakce v podstatě ukončena podle sledování
chromatografií v tenké vrstvě, odpaří se směs k suchu za sníženého
tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 200 ml
ethylacetátu a získaná směs se zfiltruje přes celit k odstranění
nerozpustných organických solí. Filtrát se pak promyje postupně
nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankovým rozto-
kem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se k suchu
za sníženého tlaku. Získaný produkt se čistíbleskovou chromato-
grafií (za použití gradientu 14 až 20 % ethylacetátu v hexanu),
čímž se získá 4,54 g N-[(1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-4"-met-
hyl)fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ve formě čirého
oleje ve výtěžku 87 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,64 (s, 3H), 2,90 (br.s, 2H), 3,89 (s, 3H),
3,98 (br.s, 1H), 4,59 (br.s, 1H), 4,87 (br.s,
1H), 7,05-7,51 (m, 6H), 8,03 (s, 1H)

IR (CDCl₃): 3010, 1722, 1626, 1584, 1497, 1436, 1306, 1268, 1236,
1210, 1149, 1109, 1085, cm⁻¹

MS (FD): m/e 309 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₁₉H₁₉NO₃:

vypočteno: C 73,77 H 6,19 N 4,53

nalezeno : C 73,95 H 6,43 N 4,57

C. N-[(1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-4"-methyl)fenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Do roztoku, obsahujícího 4,25 g (13,8 mmol) N-[(1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-4"-methyl)fenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, produktu podle příkladu 1B, ve 200 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody se vnese 661 mg (27,6 mmol) hydroxidu lithného. Reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně 24 hodin. Získaná reakční směs se pak odpaří za sníženého tlaku a okyselí se (na hodnotu pH 2 až 3) přidáváním po kapkách 1N kyseliny chlorovodíkové, čímž dojde k vysrážení surového produktu. Získaná suspenze se smíchá se 75 ml ethylacetátu a vzniklá vodná a organická vrstva se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát ethylacetátem a spojené organické vrstvy se promyjí solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku za získání zbytku. Zbytek se zfiltruje přes vrstvu silikagelu za použití roztoku 15 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla, čímž se získá 4,05 g N-[(1'-oxo-1'-(3"-karboxy-4"-methyl)fenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ve formě bílé pěny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,68 (s, 3H), 2,92 (br.s, 2H), 3,67 (br.s, 1H), 4,00 (br.s, 1H), 4,62 (br.s, 1H), 4,91 (br.s, 1H), 7,18-7,58 (m, 6H), 8,17 (s, 1H)

IR (CDCl_3): 3500-2500 (br.), 1699, 1625, 1584, 1498, 1445, 1371, 1301, 1237, 1202, 1167, 1060, 981, 934, 838, cm^{-1}

MS (FD): m/e 295 (M^+ , 100)

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

vypočteno:	C 73,20	H 5,80	N 4,74
nalezeno :	C 73,14	H 5,90	N 4,44

D. [3'''S-(3'''Rx,4'''Sx)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2''''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl-4"-methyl)fenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Do studeného (-10°C) roztoku, obsahujícího 59 mg (0,2 mmol) N-[(1'-oxo-1'-(3"-karboxy-4"-methyl)fenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, produktu podle příkladu 1C, 48 mg (0,2 mmol)

[R-(R^x.S^x)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benz-
anida, neziroduktu podle přípravy 1D a 27 mg (0,2 mmol) 1-hydro-
xybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) ve 4 ml bezvodého tetrahydrofu-
ranu, se přidá 41,3 mg (0,2 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiinidu
(DCC). Po přibližně 10 minutách se reakční směs ohřeje na teplotu
místnosti a nechává se reagovat přes noc. Reakční směs se pak
zředí 50 ml ethylacetátu, zfiltruje se přes celit a promyje se
postupně vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a
nasyceným solankovým roztokem. Po vysušení síranem sodným se re-
akční směs zfiltruje a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž
se získá surový produkt. Tento produkt se čistí rotační chroma-
tografií (1 mm destička, za použití systému 3:2 methylenchlorid-
ethylacetát), čímž se získá 30,2 mg [3'''S-(3'''R^x,4'''S^x)]-N-
[1'-oxo-1'-(3''-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-
5'''-(2''''-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-4''-methyl)fe-
nylmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ve formě bílé pěny
ve výtěžku 24 % teorie.

[α]_D -0,99 ° (c = 1,014, methanol)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,78-3,20 (m, 7H),
3,53 (br.s, 1H), 3,89-3,95 (m, 2H), 4,55-4,62
(m, 2H), 4,85 (br.s, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,27 (d,
J=9,7 Hz, 1H), 7,09-7,43 (m, 16H).

IR (CDCl₃): 3428, 3500-3100 (br.), 3010, 1644, 1514, 1455, 1395,
1368, 1300, 1237, 1223, 1210 cm⁻¹

MS (FD): m/e 618 (M⁺, 100)

Analýza pro C₃₉H₄₃N₃O₄:

vypočteno:	C 75,82	H 7,02	N 6,80
nalezeno :	C 75,60	H 6,89	N 6,87

Příklad 2

A. 5-Methyl-3-methoxykarbonylbenzoová kyselina

Roztok, obsahující 23,93 g (131 mmol) 5-methylisofthalové kyse-
liny a 18,2 ml (137 mmol) N,N-dimethylformamiddimethylacetalu ve
200 ml methylenchloridu se zahříváním udržuje na teplotě zpětného
toku a nechává se reagovat po dobu přibližně dvou hodin. Reakční

směs se odpaří za sníženého tlaku a monokyselina se oddělí od dikyseliny bleskovou chromatografií (za použití 7 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla. R_f (monokyseliny) = 0,5 R_f (dikyseliny) = 0,1 až 0,3). Frakce, obsahující monokyselinu, se spojí a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 200 ml ethylacetátu a roztok se extrahuje dvakrát vždy 150 ml podíly 1M roztoku uhlíčitanu draselného. Spojené vodné extrakty se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou (hodnota pH 2) a získaný roztok se pak extrahuje třikrát vždy 150 ml podíly ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se solankou, vsuší se síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá bílá pevná látka. Tato pevná látka se čistí překrystalováním ze systému ethylacetát/hexan, čímž se získá 6,65 g 5-methyl-3-methoxykarbonylbenzoové kyseliny ve formě malých bílých jehlic ve výtěžku 26 % teorie.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,47 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 8,10 (br.s, 2H), 8,57 (s, 1H).

IR (CDCl_3): 3400-2200 (br.), 1721, 1606, 1441, 1272, 1214, 1129, 985, 757, 703, 584, 475 cm^{-1} .

MS (FD): m/e 194 (M^+ , 100).

Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$:

vypočteno: C 61,85 H 5,19

nalezeno : C 61,83 H 5,31

B. N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-5"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-5"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu se připravuje v podstatě způsobem podle příkladu 1A za použití 1,0 g (5,15 mmol) 5-methyl-3-methoxykarbonylbenzoové kyseliny, meziproductu podle příkladu 2A, 0,88 g (5,40 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu a 0,68 ml (5,40 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu, čímž se získá zbytek. Zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 30 až 45 % ethylacetátu v hexanu), čímž se získá 1,48 g N-[1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-5"-methyl)fenyl]-

methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ve formě čirého oleje ve výtěžku 93 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,43 (s, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,62 (br.s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,91 (br.s, 1H), 4,56 (br.s, 1H), 4,89 (br.s, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,92 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)

IR (CDCl_3): 3025, 3010, 1723, 1627, 1441, 1317, 1294, 1238, cm^{-1}

MS (FD): m/e 309 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 73,77 H 6,19 N 4,53

nalezeno : C 73,55 H 6,19 N 4,55

C. N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-5"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-5"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu se připravuje v podstatě stejně jako podle příkladu 1C za použití 304 mg (12,7 mmol) hydroxidu lithného a 1,31 g (4,23 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-5"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziprojektu podle příkladu 2B, v 80 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody za získání zbytku, který se čistí překrystalováním z ethylacetátu, přičemž se získá 1,03 g bílé pevné látky ve výtěžku 90 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 2,81 (br.s, 2H), 3,52 (br.s, 1H), 3,81 (br.s, 1H), 4,55 (br.s, 1H), 4,74 (br.s, 1H), 6,95-7,30 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H)

IR (KBr): 3600-2200 (br), 1715, 1577, 1485, 1438, 1280, 1208, 933, 885, 837, 778, 765, 748, 680, 635 cm^{-1}

MS (FD): m/e 295 (M^+), 591 (100)

Analýsa pro $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 73,20 H 5,80 N 4,74

nalezeno : C 73,21 H 5,92 N 4,77

D. [3'''S-(3'''R $\times$,4'''S $\times$)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl-5"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochi-

nolin

[3'-S-(3'-R_x,4'-S_x)-N-[1'-Oxo-1'-(3''-(1'-oxo-2'-aza-3'-fenylmethyl-4'-hydroxy-5'-N-terc.-butylkarbamido)fenyllpentyl-5''-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 439 mg (1,69 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), 229 mg (1,69 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O), 500 mg (1,69 mmol) N-[1'-Oxo-1'-(3''-karboxy-5''-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziprojektu podle příkladu 2C a 349 mg (1,22 mmol) [R-(R_x,S_x)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamidu, meziprojektu podle přípravy 1D v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu, obsahujícího 0,5 ml dimethylformamidu za získání zbytku. Tento zbytek se čistí rotační chromatografií (6 mm destička, za použití gradientu 30 až 50 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 740 mg bílé pěny ve výtěžku 71 % teorie.

[α]_D -18,73° (c=1,004, methanol)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,78-3,05 (m, 5H), 3,54 (br.s, 1H), 3,90-4,06 (m, 1H), 4,48-4,55 (m, 2H), 4,84 (br.s, 1H), 5,94-5,99 (m, 2H), 6,86 (br.s, 1H), 7,12-7,55 (m, 15H)

IR (CDCl₃): 3600-3100 (br.), 3028, 3008, 1642, 1600, 1515, 1455, 1369, 1233, 1050 cm⁻¹

MS (FD): m/e 618 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₃₉H₄₃N₃O₄:

vypočteno: C 75,82 H 7,02 N 6,80

nalezeno : C 76,04 H 7,01 N 6,92

Příklad 3

A. N-[1'-Oxo-1'-(3''-jod-2''-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3''-jod-2''-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1A za použití 4,93 mg (18,82 mmol) 3-jod-2-methylbenzoové kyseliny, 3,36 g (20,70 mmol) 1,1-karbonyl-

diimidazolu a 2.6 ml (20,2 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 14 až 50 % hexanu v ethylacetátu jakožto elučního činidla). Čímž se získá 6,87 g lehce žlutého oleje, který stáním ztuhne, ve výtěžku 97 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,31 2,40 (2s, 3H (rotamery)), 2,70-3,05 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 4,95-4,20 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,94 (dd, $J=35,6$; 17,3 Hz, 1H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,87 (d, $J=7,8$ Hz, 1H)

IR (CDCl_3): 3011, 1626, 1586, 1431, 1338, 1299, 1259, 1200, 1157, 1102, 1048, 1003, 932, 910 cm^{-1}

MS (FD): m/e 377 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOJ}$:

vypočteno:	C 54,13	H 4,54	N 3,71
nalezeno :	C 54,35	H 4,15	N 3,55

B. N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-2"-methyl)fenyll]-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-2"-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1B za použití 6,77 g (17,9 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-jod-2"-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziprojektu podle příkladu 3A, 3,6 ml (17,9 mmol) dicyklohexylaminu a 490 mg (0,70 mmol) chloridu bis(trifenylyl)fosfin)palladanatého ve 230 ml bezvodého methanolu v prostředí oxidu uhelnatého za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 14 až 25 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 3,15 g lehce žlutého oleje ve výtěžku 57 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,44 2,52 (2s, 3H (rotamery)), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,92-4,13 (m, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,96 (dd, $J=40,1$; 17,4 Hz, 1H), 6,85 (d, $J=7,3$ Hz, 0,5H), 7,10-7,36 (m, 4,5H), 7,88-7,91 (m, 1H)

IR (CDCl₃): 1723, 1626

MS (FD): m/e 309 (M⁺, 100)

C. N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-2"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-2"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1C za použití 464 mg (19,4 mmol) hydroxidu lithného a 2,99 g (9,68 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-2"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziproductu podle příkladu 3B, ve 200 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití systému 1 : 1 ethylacetát/methylenchlorid obsahujícího 1 % kyseliny octové jakožto elučního činidla), čímž se získá 2,79 g lehce hnědé pěny ve výtěžku 98 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,50 2,58 (2s, 3H (rotamery)), 2,76-2,81 (m, 1H), 3,01 (t, J=6,1 Hz, 1H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,30-4,01 (m, 1H), 4,98 (dd, J=38,7; 17,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,2 Hz, 0,5H), 7,11-7,43 (m, 4,5H), 8,04-8,07 (m, 1H)

IR (CDCl₃): 3600-2400 (br.), 1700, 1626, 1478, 1257, 1222, 1160, 1039 cm⁻¹

MS (FD): m/e 295 (M⁺, 100)

Analýza pro C₁₈H₁₇NO₃:

vypočteno: C 73,20 H 5,80 N 4,74

nalezeno : C 73,45 H 5,66 N 4,80

D. [3'''S-(3'''R_x,4'''S_x)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl-2"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

[3'''S-(3'''R_x,4'''S_x)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)-fenyl]pentyl-2"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán

v příkladu 1D za použití 176 mg (0,85 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), 250 mg (0,85 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-karboxy-2"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziprojektu podle příkladu 3C, 290 mg (1,01 mmol) [R-(R*,S*)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzanidu, meziprojektu podle přípravy 1D a 115 mg (0,85 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu, čímž se získá surový produkt. Tento produkt se čistí rotační chromatografií (4 mm destička, za použití gradientu 30 až 60 % ethylacetátu v methylen-chloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 373 mg bílé pěny ve výtěžku 71 % teorie.

[α]_D -13,34° (c=1,004, methanol)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 1,91, 1,97, 2,11, 2,20 (4s, 3H (rotamery)), 2,72 (br.s, 1H), 2,86-3,20 (m, 6H), 3,39 (br.s, 1H), 3,80-4,01 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,59 (br.s, 1H), 4,78 (d, J=17,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J=17,6 Hz, 1H), 6,04 (br.s, 1H), 6,33 (br.s, 1H), 6,86-7,41 (m, 16H).

IR (CDCl₃): 3600-3100 (br.), 3009, 1642, 1514, 1455, 1369, 1300 cm⁻¹

MS (FD): m/e 618 (M⁺, 220 (100)

Analýsa pro C₃₉H₄₃N₃O₄:

vypočteno:	C 75,82	H 7,02	N 6,80
nalezeno :	C 75,53	H 7,03	N 6,71

Příklad 4

A. N-[1'-Oxo-1'-(3"-jod-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-jod-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1A za použití 4,74 mg (17,17 mmol) 4-ethyl-3-jodbenzoové kyseliny, 2,80 g (17,17 mmol) 1,1-karbonyl-diimidazolu a 2,2 ml (17,17 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu v prostředí dusíku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
advokát

0.7194	00310	000949	0.1
0.70	0.70	0.70	0.70

použití 14 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 4,40 g lehce žlutého oleje, který stáním ztuhne, ve výtěžku 65 % teorie.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.76 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.90 (br.s, 2H), 3.59-4.05 (m, 2H), 4.50-4.95 (m, 2H), 6.90-7.38 (m, 6H), 7.90 (s, 1H)

IR (CDCl_3): 3010, 2974, 1624, 1586, 1545, 1498, 1434, 1299, 1253, 1220, 1034, 840 cm^{-1}

MS (FD): m/e 391 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$:

vypočteno:	C 55,26	H 4,64	N 3,58	J 32,44
nalezeno :	C 55,96	H 4,71	N 3,67	J 32,48

B. N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1B za použití 4,13 g (10,56 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-jod-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziproductu podle příkladu 4A, 2,2 ml (11,09 mmol) dicyklohexylaminu a 140 mg (0,20 mmol) chloridu bis(trifenylfosfin)palladanatého ve 200 ml bezvodého methanolu v prostředí oxidu uhelnatého za získání zbytku. Tento zbytek se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 11 až 20 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 1,76 g lehce žlutého oleje ve výtěžku 52 % teorie.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.60-4.05 (m, 5H), 4.50-4.95 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 4H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)

IR (CDCl_3): 3010, 1724, 1625, 1585, 1498, 1435, 1299, 1234, 1194, 1151, 1109, 1088, 1051 cm^{-1}

MS (FD): m/e 323 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

vypočteno:	C 74,28	H 6,25	N 4,34
nalezeno :	C 74,02	H 6,50	N 4,59

C. N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1C za použití 357 mg (14,91 mmol) hydroxidu lithného a 1,60 g (4,97 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, mezi produktu podle příkladu 4B, ve 40 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, přičemž se však směs nechává reagovat přes noc při teplotě 50 °C. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií (na aktivovaném dřevěném uhlí), čímž se získá 1,35 g bílé pěny ve výťažku 88 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,27 (t, J=7,5 Hz, 3H), 2,96 (br.s, 2H), 3,10 (q, J=7,4 Hz, 2H), 3,66 (br.s, 1H), 3,99 (br.s, 1H), 4,62 (br.s, 1H), 4,89 (br.s, 1H), 7,13-7,25 (m, 4H), 7,38 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J=1,6 Hz, 1H)

IR (KBr): 3600-2300 (br.), 1700, 1625, 1497, 1443, 1300, 1237, 1150, 1109, 1048, 933 cm⁻¹

MS (FD): m/e 309 (M⁺, 100)

D. [3'''S-(3'''R_x,4'''S_x)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

[3'''S-(3'''R_x,4'''S_x)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 206 mg (1,0 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), 300 mg (0,97 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-karboxy-4"-ethyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, mezi produktu podle příkladu 4C, 341 mg (1,18 mmol) [R-(R_x,S_x)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamidu, mezi produktu podle přípravy 1D a 135 mg (1,0 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) v 6 ml studeného (-10 °C) bezvodého tetrahydrofuranu.

čímž se získá produkt. Tento produkt se čistí rotační chromatografií (6 mm destička, za použití gradientu 1 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 410 mg bílé pěny ve výtěžku 67 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,07 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,54 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,70-3,30 (m, 5H), 3,55 (br.s, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 4,40-4,65 (m, 2H), 4,83 (br.s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,32 (br.d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,90-7,60 (m, 16H)

IR (CDCl_3): 3009, 1645, 1514, 1455, 1236, 1213 cm^{-1}

MS (FD): m/e 632 (M^+ , 100)

Příklad 5

A. N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-6"-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-6"-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1A za použití 100 mg (0,52 mmol) 6-methyl-3-methylester-1-benzendikarboxylové kyseliny, 84 mg (0,52 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu a 0,07 ml (0,52 mmol) 1,2,3-4-tetrahydroisochinolinu ve 4 ml tetrahydrofuranu, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí rotační chromatografií (2 mm destička, za použití gradientu 25 až 50 % hexanu v ethylacetátu jakožto elučního činidla), čímž se získá 109 mg čirého oleje ve výtěžku 71 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,27, 2,38 (2s, 3H (rotamery)), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,46 (br.s, 1,5H), 3,90 (s, 3H), 4,10-4,40 (m, 1,5H), 5,29 (br.s, 1H), 6,85 (d, $J=7,3$ Hz, 0,5H), 7,11-7,34 (m, 4,5H), 7,88-7,98 (m, 2H)

IR (CDCl_3): 3009, 1721, 1628, 1469, 1437, 1306, 1263,

1238, 1223, 1211, 1127 cm^{-1}

MS (FD): m/e 309 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 73,77 H 6,19 N 4,53

nalezeno : C 73,53 H 6,35 N 4,46

B. N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-6"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy-6"-methyl)fenyl]methy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1C za použití 18 mg (0,74 mmol) hydroxidu lithného a 109 mg (0,34 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-methoxykarbonyl-6"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, mezi-
 produktu podle příkladu 5A, v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, přičemž se však po okyselení reakční směsi sloučenina extrahuje roztokem 3 : 1 methylenchloridu a isopropylalkoholu. Získaný zbytek se čistí rotační chromatografií (2 mm destička, za použití 1 % kyseliny octové v systému 1 : 1 ethylacetát/methylenchlorid jakožto elučního činidla), čímž se získá 107 mg pěny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,28, 2,39 (2s, 3H (rotamery)), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,47 (br.s, 1H), 3,81 (br.s, 0,5H), 4,20-4,44 (m, 1,5H), 4,80-5,06 (br.s, 1H), 6,85 (d, $J=7,3$ Hz, 0,5H), 7,11-7,36 (m, 4,5H), 7,94-8,02 (m, 2H)

IR (CDCl_3): 3600-2400 (br.), 1698, 1628, 1498, 1447, 1300, 1240, 1159, 1129, 1048, 910 cm^{-1}

MS (FD): m/e 295 (M^+ , 100)

C. [3'''S-(3'''R $\times$,4'''S $\times$)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl-6"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Roztok, obsahující 90 mg (0,30 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-karboxy-6"-methyl)fenyl]methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, mezi-
 produktu podle příkladu 5B a 52 mg (0,32 mmol) 1,1-karbonyldiimidazolu ve 3 ml tetrahydrofuranu se míchá po dobu 60 minut v prostředí dusíku. Do tohoto roztoku se přidá 109 mg (0,38 mmol) [R-(R $\times$,S $\times$)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)-benzamid, mezi-
 produktu podle přípravy 1D, čímž se získá čirý žlutý roztok. Nechá se reagovat přes noc, roztok se odpaří k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se znovu rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a zfiltruje se přes celi-

te. Filtrát se extrahuje postupně nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solanky, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se k suchu za sníženého tlaku za získání produktu. Tento produkt se čistí rotační chromatografií (2 mm destička, za použití gradientu 50 až 100 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 100 mg bílé pěny ve výtěžku 54 % teorie.

$[\alpha]_D -21,13^\circ$ (c=1,003, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,43 (s, 9H), 2,20, 2,31 (2s, 3H (rotamery)), 2,66-3,05 (m, 6H), 3,39 (br.s, 1H), 4,05-4,40 (m, 2H), 3,90 (br.s, 1H), 4,52 (br.s, 1H), 4,88 (br.s, 1H), 6,14 (br.s, 1H), 6,80-7,65 (m, 17H)

IR (CDCl_3): 3600-3100 (br.), 3431, 3027, 3010, 1641, 1516, 1455, 1368, 1234, 1048 cm^{-1}

MS (FD): m/e 618 (M^+ , 100)

Analysa pro $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$:

vypočteno: C 75,82 H 7,02 N 6,80

nalezeno : C 75,58 H 7,27 N 6,71

Příklad 6

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-1'''-ylkarbonyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-1'''-ylkarbonyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 256 mg (1,24 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), 168 mg (1,24 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) 366 mg (1,24 mmol) N-[(1'-oxo-1'-(3"-karboxy-4"-methyl)fenyl)methyl-1,2,3,4tetrahydroisochinolinu, meziproduktu podle příkladu 1C, a 500 mg (1,24 mmol) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, meziproduktu po-

dle přípravy 2B, v 15 ml studeného (-10 °C) bezvodého tetrahydrofuranu, čímž se získá produkt. Tento produkt se čistí rotační chromatografií (6 mm destička, za použití 3 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 489 mg bílé pěny ve výtěžku 58 % teorie.

$[\alpha]_D -69,1017^\circ$ (c=1,013, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13 (s, 9H), 1,20- 2,10 (m, 14H), 2,20-2,35 (m, 4H), 2,50-3,05 (m, 7H), 3,37-3,60 (m, 2H), 3,80-4,10 (m, 2H), 4,40-4,70 (m, 2H), 4,85 (br.s, 1H), 5,67 (br.s, 1H), 6,72 (br.d, J=8.4 Hz, 1H), 6,95-7,34 (m, 12H, aromatický)

IR (KBr): 3600-3150 (br.), 3009, 1627, 1514, 1455, 1247, 1047 cm^{-1}

MS (FD): m/e 679 (M^+), 578 (100)

Analysa pro $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4$:

vypočteno: C 74,30 H 8,02 N 8,25

nalezeno : C 74,07 H 8,00 N 8,22

Příklad 7

A. 2-[2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]-fenyl]propyl]chinolin

Roztok 1,91 g (9,86 mmol) 4-methyl-3-methoxykarbonylbenzoové kyseliny, 2,6 ml (34,8 mmol) thionylchloridu a jedna kapka dimethylformamidu v 50 ml benzenu se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin v prostředí dusíku. Reakční směs se pak odpaří k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek, který se opět rozpustí ve 200 ml ethylacetátu a pak se pomalu přidá do studeného (-10 °C) roztoku 1,86 g (11,6 mmol) 2-(2-azopropyl)chinolinu ve 30 ml systému 1 : 2 pyridin/methylenchlorid. Získaná směs se postupně ohřeje na teplotu místnosti a pak se zkoncentruje za sníženého tlaku za získání zbytku. Tento zbytek se znovu rozpustí ve 100 ml ethylacetátu, promyje se postupně nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solanky, vysuší se síranem sodným a zfiltruje se. Žadáný produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 1 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 1,29 g svět-

le žlutého oleje ve výtěžku 38 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,57, 2,63 (2br.s, 3H (rotamery)), 3,03, 3,15 (2br.s, 3H (rotamery)), 3,67, 3,90 (2br.s, 3H (rotamery)), 4,77, 5,05 (2br.s, 2H (rotamery)), 7,10-8,25 (m, 9H)

IR (CHCl_3): 2977, 1724, 1631, 1239, 1047 cm^{-1}

MS (FD): m/e 347 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$:

vypočteno: C 72,40 H 5,79 N 8,04

nalezeno : C 72,23 H 5,93 N 8,07

B. 2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-propyl]chinolin

2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-propyl]chinolin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1C, za použití 76 mg (3,18 mmol) hydroxidu lithného a 367 mg (1,06 mmol) 2-[2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl]propylchinolinu, meziproduktu podle příkladu 7A, ve 20 ml směsi 2 : 1 tetrahydrofuranu a vody, čímž se získá 330 mg bílé pevné látky ve výtěžku 94 % teorie.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,40- 2,60 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 4,69, 4,90 (2br.s, 2H (rotamery)), 7,20-8,00 (m, 8H), 8,35 (br.s, 1H)

IR (CHCl_3): 3600-2400 (br), 1700, 1631, 1507, 1403, 1248, 1204, 1085, 830 cm^{-1}

MS (FD): m/e 335 (M^+ , 100)

C. [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6"- methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3- N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-chinolin-2''''-ylpropyl]-6"- methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3- N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 126 mg (0,61 mmol) 1,3-

dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), 83 mg (0,61 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O), 202 mg (0,61 mmol) 2-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]chinolinu, mezi-
produktu podle příkladu 7B, a 245 mg (0,61 mmol) [3S-(3R*,4aR*-8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroi-
sochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, meziprojektu podle přípra-
vy 2B v 5,5 ml bezvodého tetrahydrofuranu, obsahujícího 0,5 ml
dimethylformamidu, čímž se získá produkt. Tento produkt se čistí
rotační chromatografií (2 mm destička, za použití 5 % methanolu
v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 272
mg bílé pěny ve výtěžku 62 % teorie.

[α]_D -59,0476° (c=1,05, methanol)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,16 (s, 9H), 1,15-3,20 (m, 24H), 3,90-4,10
(m, 2H), 4,56 (br.s, 1H), 4,72, 5,03 (2br.s, 2H,
(rotamery)), 6,00 (br.s, 1H), 6,55-6,80 (m, 1H),
7,00-8,25 (m, 14H)

IR (CHCl₃): 3650-3150 (br.), 2929, 1632 (br.), 1509, 1455,
1245, 1047 cm⁻¹

MS (FD): m/e 719 (M⁺), 617 (100)

Příklad 8

A. N-[1'-Oxo-1'-(3"-karboxy)fenylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin

Do studeného (-5 °C) roztoku 22,3 ml (315 mmol) thionylchloridu ve 35 ml benzenu, obsahujícího 350 μl dimethylformamidu, se
přidá najednou 25,0 g (150 mmol) isoftalové kyseliny. Reakční
směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu přibližně 16 hodin,
ochladí se na teplotu místnosti a odpaří se k suchu za sníženého
tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se ještě jednou azeo-
tropicky destiluje s benzenem a zředí se 200 ml diethyletheru.
Získaný roztok se ochladí na teplotu -10 °C a po kapkách se přidá
18,8 ml (150 mmol) 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu. Reakce se
ukončí přidáním 100 ml vody. Organická a vodná vrstva se oddělí a
organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkon-
centruje se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zby-

tek se čistí bleskovou chromatografií), čímž se získá 477 mg bezbarvé pěny ve výtěžku 1 % teorie.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,69-2,87 (br.s., 2H), 3,83-4,22 (br.s., 4H), 4,73-4,80 (br.s., 1H), 7,02-7,27 (m, 4H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,94-8,06 (m, 2H)

MS (FAB): 282 (M^+), 119 (100)

B. N-[1'-Oxo-1'-(3"-pentafluorfenoxycarbonyl)fenylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Do studeného (0 °C) roztoku 210 mg (0,75 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-karboxy)fenylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziproduktu podle příkladu 8A, a 207 mg (1,13 mmol) pentafluorfenolu v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 173 mg (0,90 mmol) 1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]karbodiimidhydrochloridu (EDC). Získaná reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a nechá se reagovat po dobu přibližně 4 hodiny, přičemž se zředí 10 ml systému 3 : 1 chloroform/isopropanol a promyje se postupně nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Získané vrstvy se oddělí a organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí rotační chromatografií, čímž se získá 74 mg bezbarvé pěny ve výtěžku 22 % teorie.

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 2,83-3,08 (m, 2H), 3,62-3,73 (br.s., 1H), 3,92-4,13 (br.s., 1H), 4,58-4,63 (br.s., 1H), 4,82-4,98 (br.s., 1H), 7,07-7,33 (m, 4H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,26-8,34 (m, 2H)

MS (FD): m/e 447 (M^+), 447 (100)

C. [3'''S-(3'''R $\times$,4'''S $\times$)]-N-[1'-Oxo-1'-(3"-[1'''oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2''''-N-terc.-butylkarbamido)fenyl]pentyl)fenylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Rožtok 72 mg (0,016 mmol) N-[1'-oxo-1'-(3"-pentafluorfenoxycarbonyl)fenylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, meziproduktu podle příkladu 8B, ve 3 ml bezvodého methylenchloridu se přidá kanylou do roztoku 52 mg (0,15 mmol) [R-(R $\times$,S $\times$)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid, meziproduktu

podle přípravy 1D, v 5 ml bezvodého methylenchloridu. Do tohoto roztoku se přidá 19 μ l (0,13 mmol) 4-methylmorfolinu injekční stříkačkou a získaná reakční směs se nechá reagovat po dobu přibližně 16 hodin. Reakční směs se pak promyje postupně nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 2N roztokem hydrogensíranu sodného a solankou. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se čistí rotační chromatografií, čímž se získá 27 mg bezbarvé pěny ve výtěžku 30 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,44 (s, 9H), 2,73-3,11 (m, 6H), 3,50-3,61 (br.s, 1H), 3,88-4,00 (m, 2H), 4,46-4,62 (m, 2H), 4,83-4,90 (br.s, 1H), 5,87 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,13-7,56 (m, 16H), 7,71-7,80 (m, 2H)

MS (FD): m/e 604 (M^+), 604 (100)

Příklad 9

A. N-terc.-Butoxykarbonylmethylamin

Do studeného (0°C) roztoku 22 g (0,33 mmol) methylaminhydrochloridu v 550 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 48 ml (0,34 mol) triethylaminu a pak 75 g (0,34 mol) terc.-butoxykarbonylanhydridu. Získaná reakční směs se nechává reagovat po dobu přibližně jedné hodiny při teplotě 0°C , nechá se ohřát na teplotu místnosti a nechá se reagovat přes noc. Reakční směs se pak zředí vodou. Vzniklé vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání 47,4 g čirého oleje.

B. 2-((N-Methyl)-N-(terc.-butoxykarbonylamino)methyl)pyridin

Do studeného (0°C) roztoku 3,0 g (18,30 mmol) 2-(chlor-methyl)pyridinu a 2,0 g (15,25 mmol) N-terc.-butoxykarbonylmethylaminu, sloučeniny podle příkladu 9A, ve 40 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 1,12 g (27,9 mmol) hydridu sodného. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pomalu se přidá 5,5 g (36,6 mmol) jodidu sodného. Reakční směs se nechává reagovat přes noc a pak se vlije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sod-

ného a získaná emulze se zředí vodou. Získané vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát methylenchloridem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují se za získání surového produktu. Tento surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 20 až 50 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 69 mg žlutého oleje ve výtěžku 20 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.20-1.75 (m, 9H), 2.75-3.10 (m, 3H), 4.40-4.62 (m, 2H), 7.13-7.31 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 1H), 8.53 (d, $J=4.38$ Hz, 1H)

IR (CHCl_3): 3010, 2980, 2935, 1687, 1594, 1573, 1479, 1455, 1421, 1394, 1369, 1305, 1249, 1172, 1152, 1050, 879 cm^{-1}

MS (FD): m/e 223 (M^+ , 100)

C. 2-((N-Methyl)amino)methyl)pyridinhydrochlorid

Roztok 300 mg (1.35 mmol) a 5 ml 5N vodné kyseliny chlorovodíkové v 5 ml dioxanu se nechává reagovat přes noc. Získaná reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá zbytek. Tento zbytek se azeotropicky destiluje s toluenem a odpaří se k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá amorfni žlutá pevná látka. Této pevné látky se dále používá bez čištění.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.50-2.63 (m, 3H), 4.25-4.45 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.86 (d, $J=7.84$ Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.71 (d, $J=4.90$ Hz, 1H)

D. 2-[(2'-(N-Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridin

Roztok, obsahující 260 mg (1.33 mmol) 2-((N-methyl)amino)-methyl)pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 9C, 238 mg (0.66 mmol) pentafluorfenylester 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, meziproductu podle přípravy 7, a 0.5 ml triethylaminu v 5 ml bezvodého methylenchloridu se nechává reagovat přes noc. Získaná reakční směs se zředí methylenchloridem a pak se nechává reagovat třikrát s 1M uhličitanem draselným. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují se za sníženého tlaku za získání surového produktu. Tento materiál se čistí

radiální chromatografii (4 mm, za použití gradientu 0 až 5 % methanolu v methylenchloridu), čímž se získá 154 mg žlutého oleje ve výtěžku 40 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,50-2,80 (m, 3H), 2,90-3,20 (m, 3H), 3,70-4,00 (m, 3H), 4,50-4,95 (m, 2H), 7,05-7,77 (m, 6H), 8,05 (s, 1H), 8,57 (d, $J=3,91$ Hz, 1H)

IR (CHCl_3): 3027, 3008, 2954, 1723, 1631, 1594, 1573, 1477, 1437, 1404, 1303, 1249, 1088, 1077 cm^{-1}

MS (FD): m/e 298 (M^+ , 100)

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$:

vypočteno: C 68,44 H 6,08 N 9,39

nalezeno: C 68,64 H 6,21 N 9,27

E. 2-[(2'-(N-Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]-fenyl)-propyl]pyridinhydrochlorid

2-[(2'-(N-Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]-fenyl)-propyl]pyridinhydrochlorid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1C za použití 99 mg (0,33 mmol) 2-[(2'-(N-methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinu, sloučeniny podle příkladu 9D, a 16 mg (0,66 mmol) hydroxidu lithného v 8 ml 3:1 směsi tetrahydrofuranu a vody, čímž se získá 94 mg pevné látky, které se používá bez dalšího čištění.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,40-2,60 (m, 3H), 2,85-3,10 (m, 3H), 4,60-5,05 (m, 2H), 7,20-8,85 (m, 7H)

IR (CHCl_3): 3700-1800 (br.), 1713, 1635, 1537, 1518, 1484, 1470, 1404, 1356, 1306, 1236, 1085, 997, 981 cm^{-1}

MS (FD): m/e 285 (M^+ , 100)

F. [2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyl-N-terc.-butylbenzamid

[2'R-(2'Rx,3'Sx)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyl-N-terc.-butylbenzamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití

95 mg (0,28 mmol) [R-(R_x,S_x)]-N-terc.-butyl-2-(3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyl)benzamid, sloučeniny podle přípravy 1D, 93 mg (0,29 mmol) 2-[(2'-(N-methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]-fenyl)-propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 9E, 38 mg (0,28 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 58 mg (0,28 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), v 5 ml tetrahydrofuranu, čímž se získá surový produkt. Tento surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 2 až 4 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 50 mg bílé pevné látky ve výtěžku 28 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 2,10-2,22 (m, 3H), 2,80-3,22 (m, 7H), 3,80-3,98 (m, 1H), 4,48-4,65 (m, 2H), 4,70-4,95 (m, 1H), 5,95-6,40 (m, 3H), 7,05-7,78 (m, 15H), 8,50-8,62 (m, 1H)

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 2974, 2931, 1643, 1573, 1514, 1485, 1455, 1437, 1395, 1368, 1311, 1233, 1077, 1049, 910, 882 cm⁻¹

MS (FD): m/e 607 (M⁺, 100)

Příklad 10

[3S-(3R_x,4aR_x,8aR_x,2'S_x,3'R_x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R_x,4aR_x,8aR_x,2'S_x,3'R_x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 2D za použití 124 mg (0,31 mmol) [3S-(3R_x,4aR_x,8aR_x,2'S_x,3'R_x)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 44 mg (0,33 mmol) 2-[(2'-(N-methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]-fenyl)propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 9E, 42 mg (0,31 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 64 mg (0,31 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu

(DCC), v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 0,5 ml bezvodého dimethylformamidu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 0 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 111 mg bílé pěny ve výtěžku 50 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,13 (s, 9H), 1,20-2,35 (s, 19H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,90-3,10 (m, 4H), 3,25-3,60 (m, 1H), 3,92-4,10 (m, 2H), 4,50-4,66 (m, 2H), 4,80-4,92 (m, 1H), 5,60-5,76 (m, 1H), 6,50-6,78 (m, 1H), 7,06-7,44 (m, 9H), 7,60-7,80 (m, 1H), 8,54-8,61 (m, 1H)

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br.), 3000, 2929, 2865, 1669, 1632, 1572, 1512, 1455, 1437, 1394, 1368, 1305, 1277, 1148, 1077, 983, 909 cm^{-1}

MS (FD): m/e 667 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_4$:

vypočteno: C 71,93 H 8,00 N 10,49

nalezeno : C 72,17 H 7,71 N 10,40

Příklad 11

A. 3-((N-Methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methylpyridin

3-((N-Methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methylpyridin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9B za použití 6,0 g (45,7 mmol) N-terc.-butoxykarbonylmethylaminu, sloučeniny podle příkladu 9A, 9,02 g (55,0 mmol) 3-(chlormethyl)pyridinu, 10,3 g (68,5 mmol) jodidu sodného, 4,1 g (103 mmol) 60% hydridu sodného ve 100 ml dimethylformamidu. Surový produkt se čistí radiální chromatografií (6 mm, za použití gradientu 20 až 100 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 760 mg oranžového oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H), 2,85 (br.s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 1H), 8,50-8,60 (m, 2H)

MS (FD): m/e 285 (M^+ , 100)

B. 3-((N-Methyl)amino)methyl)pyridin

3-((N-Methyl)amino)methyl)pyridin se připravuje odstraňováním chránicí skupiny z 3-((N-methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl)pyridinu, sloučeniny podle příkladu 11A, způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9C.

C. 3-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridin

3-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridin se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 9D, za použití 488 mg (4,0 mmol) 3-((N-methyl)amino)methyl)pyridinu, sloučeniny podle příkladu 11B a 700 mg pentafluorfenylester-3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7, v 8 ml methylenchloridu, přičemž se však triethylamin do reakční směsi nepřidává. Surový produkt se čistí radiální chromatografií (4 mm, za použití gradientu 2 až 4 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 495 mg čirého oleje ve výtěžku 83 % teorie.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,64 (s, 3H), 2,90-3,15 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,50-4,90 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 2,5H), 7,40-7,55 (m, 1H), 7,70-7,85 (m, 0,5H), 8,03 (s, 1H), 8,50-9,00 (m, 1H)

IR (CHCl_3): 3008, 1724, 1632, 1580, 1503, 1481, 1437, 1425, 1405, 1306, 1260, 1224, 1192, 1163, 1081, 1076, 1030, 836 cm^{-1}

MS (FD): m/e 298 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$:

vypočteno: C 68,44 H 6,08 N 9,39

nalezeno : C 68,16 H 6,35 N 9,42

D. 3-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinhydrochlorid

3-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinhydrochlorid se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 1C, za použití 189 mg (0,63 mmol) 3-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fe-

nyl)propylpyridinu, sloučeniny podle příkladu 11C a 46 mg (1,9 mmol) hydroxidu lithného v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, reakční směs se však okyselí na hodnotu pH 2 za použití 5N kyseliny chlorovodíkové a následně se přidá chlorid lithný. Získaná směs se několikrát promyje isopropanolem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a za sníženého tlaku se odpaří k suchu, čímž se získá 150 mg bílé pěny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,68 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,60-5,00 (m, 2H), 7,10-7,70 (m, 5H), 7,90-8,10 (m, 1H), 8,50-9,00 (m, 1H)

MS (FD): m/e 285 (M^+ , 100)

E. [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-3''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-3''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 177 mg (0,44 mmol) [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 143 mg (0,45 mmol) 3-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 11D, 59 mg (0,44 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBt.H₂O) a 91 mg (0,44 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC), v 5 ml tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 2 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 119 mg bílé pěny ve výtěžku 40 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,14 (s, 9H), 1,20-2,35 (m, 18H), 2,48-3,10 (m, 6H), 3,35-3,55 (m, 1H), 3,95-4,18 (m, 2H), 4,55 (m, 3H), 5,72 (br.s, 1H), 6,70-6,85 (m, 1H), 7,04-7,38 (m, 10,5H), 7,65-7,82 (m, 0,5H), 8,55-8,65 (m, 1H)

IR (CHCl₃): 3691, 3600-3100 (br.), 3429, 3008, 2929, 1670, 1634,
1512, 1481, 1455, 1394, 1368, 1246, 1075, 1046, 910 cm⁻¹

MS (FD): m/e 668 (M⁺), 567 (100)

Analýza pro C₄₀H₅₃N₅O₄:

vypočteno: C 71,93 H 8,00 N 10,49

nalezeno : C 71,63 H 7,85 N 10,34

Příklad 12

A. 4-[(N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl]pyridin

Do roztoku 10,0 g (92 mmol) 4-amino)methyl]pyridinu v 500 ml methylenchloridu se přidá 21 g (97 mmol) terc.-butoxykarbonyl-anhydridu. Získaná reakční směs se nechává reagovat přibližně 30 minut. Když je reakce v podstatě ukončena podle chromatografie v tenké vrstvě, promyje se reakční směs postupně nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za získání surového produktu. Surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 50 až 100 % ethylacetátu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 15,23 g světle žlutého oleje ve výtěžku 80 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 4,33 (d, J=5,91 Hz, 2H), 4,98 (br.s, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 8,54-8,56 (m, 2H)

IR (CHCl₃): 3458, 2982, 1715, 1605, 1565, 1507, 1455, 1418, 1396, 1369, 1348, 1275, 1248, 1166, 1069, 1050, 996, 862 cm⁻¹

MS (FD): m/e 209 (M⁺, 100)

Analýza pro C₁₁H₁₆N₂O₂:

vypočteno: C 63,44 H 7,74 N 13,45

nalezeno : C 63,44 H 7,71 N 13,49

B. 4-((N-(Methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl)pyridin

Do studeného (0 °C) roztoku 8,0 g (38 mmol) 4-[(N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl]pyridinu, sloučeniny podle příkladu 12A, v 50 bezvodého dimethylformamidu se přidá 1,00 g (41,8 mmol) hydridu sodného. Získaná reakční směs se míchá po dobu přibližně 30 minut a pak se pomalu přidá 5,72 g (40,3 mmol) methyljodidu.

Reakční směs se vlije do směsi methylenchloridu a vody a zmrazí se. Vzniklé vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje čtyřikrát 1N roztokem hydroxidu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a za sníženého tlaku se odpaří k suchu (za použití tepla), čímž se získá 7,54 g temně oranžového oleje ve výtěžku 88 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,30-1,70 (m, 9H), 2,75-3,00 (m, 3H), 4,42 (br.s, 2H), 7,12 (d, $J=4,73$ Hz, 2H), 8,55 (d, $J=5,54$ Hz, 2H)

C. 4-((N-(Methyl)amino)methyl)pyridindihydrochlorid

4-((N-(Methyl)amino)methyl)pyridindihydrochlorid se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 9C, za použití 1,15 g (5,17 mmol) 4-((N-(methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)-amino)methyl)pyridinu, sloučeniny podle příkladu 12B a 15 ml 5N kyseliny chlorovodíkové v 15 ml dioxanu za získání surového materiálu. Tohoto materiálu se přímo používá bez dalšího čištění.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,58 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,90-9,90 (m, 1H), 10,22 (br.s, 2H)

IR (KBr): 3800-1800 (br.), 1638, 1599, 1503, 1428, 1233, 1193, 1145, 1067, 1002, 887, 809, 766, 593, 478 cm^{-1}

D. 4-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methylfenyl)propyl]pyridin

3-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methylfenyl)propyl]pyridin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9D za použití (5,17 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7 a 2 ml triethylaminu ve 20 ml bezvodého methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (6 mm, za použití gradientu 2 až 4 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 617 mg produktu ve výtěžku 64 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,62 (s, 3H), 2,80-3,20 (m, 3H), 3,70-4,00 (m, 3H), 4,40-4,85 (m, 2H), 7,00-7,60 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,55-8,70 (m, 2H)

IR (CHCl₃): 3009, 2955, 1724, 1634, 1604, 1565, 1503, 1483, 1449,
1437, 1404, 1363, 1305, 1261, 1089, 1077, 1069 cm⁻¹

MS (FD): m/e 298 (M⁺, 100)

Analýza pro C₁₇H₁₈N₂O₃:

vypočteno: C 68,44 H 6,08 N 9,39

nalezeno : C 68,65 H 6,20 N 9,41

E. 4-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-
propyl]pyridinhydrochlorid

4-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-
propyl]pyridinhydrochlorid se připravuje v podstatě způsobem,
podrobně popsáným v příkladu 11D, za použití 124 mg (0,42 mmol)
4-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fe-
nyl)propyl]pyridinu, sloučeniny podle příkladu 12D a 30 mg (1,25
mmol) hydroxidu lithného v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a
vody za získání 120 mg bílé pěny, které se používá bez dalšího
čištění.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,65-4,95 (m,
2H), 7,20-8,00 (m, 5H), 8,76-8,90 (m, 2H)

IR (CHCl₃): 3400-3200 (br.), 1711, 1636, 1506, 1484, 1452,
1401, 1203, 1087, 1005, 925, 792, 744 cm⁻¹

MS (FD): m/e 285 (M⁺, 100)

F. [3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-
4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-
4'''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-
terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-a-
za-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-4'''-
ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-
butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je pod-
robně popsán v příkladu 1D za použití 109 mg (0,272 mmol) [3S-
(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyl-
dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle
přípravy 2B, 92 mg (0,287 mmol) 4-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-
[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinhydrochloridu, slouče-

niny podle příkladu 12E, 37 mg (0,272 mmol) 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (HOBt.H₂O) a 56 mg (0,272 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 3 ml tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 2 až 6 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 40 mg produktu ve výtěžku 22 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,14 (s, 9H), 1,20-2,35 (m, 18H), 2,45-2,70 (m, 2H), 2,80-3,10 (m, 5H), 3,25-3,55 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 4,38-4,78 (m, 3H), 5,79 (br.s, 1H), 6,75-7,40 (m, 10H), 8,60 (br.s, 2H)

IR (CHCl₃): 3600-3100, 3008, 2929, 2865, 1728, 1669, 1635, 1604, 1513, 1482, 1455, 1447, 1393, 1367, 1275, 1117, 1076, 910 cm⁻¹

MS (FD): m/e 668 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₄₀H₅₃N₅O₄:

vypočteno: C 71,93 H 8,00 N 10,49

nalezeno : C 72,10 H 8,12 N 10,37

Příklad 13

A. 4-[(3'-N-(Methyl)aza-4'-oxo-4'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridin

4-[(3'-N-(Methyl)aza-4'-oxo-4'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9D za použití 803 mg (3,84 mmol) 2-[2-(N-(methyl)amino)ethyl]pyridindihydrochloridu, 500 mg (1,44 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7 a 2 ml triethylaminu ve 10 ml methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (4 mm, za použití gradientu 50 až 100 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 497 mg produktu ve výtěžku 64 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,62 (s, 3H), 2,84-3,25 (m, 5H), 3,62-4,00 (m, 5H), 6,95-7,98 (m, 6H), 8,38-8,62 (m, 1H)

IR (CHCl₃): 2954, 1723, 1626, 1594, 1571, 1504, 1478, 1436, 1405, 1302, 1259, 1153, 1100, 1088, 1052, 995, 919, 834 cm⁻¹

MS (FD): m/e 312 (M⁺, 100)

Analýza pro C₁₈H₂₀N₂O₃:

vypočteno: C 69,21 H 6,45 N 8,97

nalezeno : C 68,97 H 6,34 N 8,95

B. 2-[(3'-N-(Methyl)aza-4'-oxo-4'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-propyl]pyridinhydrochlorid

2-[(3'-N-(Methyl)aza-4'-oxo-4'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-propyl]pyridinhydrochlorid se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 11D, za použití 153 mg (0,49 mmol) 4-[(3'-N-(methyl)aza-4'-oxo-4'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinu, sloučeniny podle příkladu 13A a 36 mg (1,47 mmol) hydroxidu lithného v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody za získání 134 mg hygroskopické bílé pěny, které se používá bez dalšího čištění.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,40-2,55 (s, 3H), 2,85-3,90 (m, 8H),
7,20-8,85 (m, 7H)

IR (CHCl₃): 3800-1800 (br.), 1715, 1631, 1540, 1506, 1484, 1474,
1451, 1406, 1242, 1166, 1085, 1044, 1001, 841 cm⁻¹

MS (FD): m/e 299 (M⁺, 100)

C. [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-4'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-4'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 69 mg (0,17 mmol) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 60 mg (0,18 mmol) 2-[(3'-N-(methyl)aza-4'-oxo-4'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 13B, 23 mg (0,17 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 35 mg (0,17 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodi-

midu (DCC) ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu za získání 60 mg produktu ve výtěžku 53 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,8-3,55 (m, 38H), 3,70-4,10 (m, 2H), 4,35-4,65 (m, 1H), 5,78-5,98 (m, 1H), 6,70-7,40 (m, 10H), 7,42-7,70 (m, 1H), 8,28 (s, 0,5H), 8,55 (s, 0,5H)

IR (CHCl_3): 3691, 3600-3100, 3028, 3005, 2929, 1670, 1627, 1512, 1455, 1395, 1368, 1243, 1049, 910 cm^{-1}

MS (FD): m/e 682 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4$:

vypočteno: C 72,22 H 8,13 N 10,27

nalezeno : C 72,00 H 8,15 N 10,18

Příklad 14

A. 2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyrazin

2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyrazin se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 11C za použití 204 mg (1,66 mmol) 2-[2-(N-(methyl)amino)methyl]pyrazindihydrochloridu a 300 mg (0,83 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7 v 10 ml methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (4 mm, za použití gradientu 10 až 30 % acetonu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 212 mg světle oranžového oleje ve výtěžku 85 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,61 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,55-4,95 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 1H), 7,40-7,60 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,35-8,80 (m, 1H)

IR (CHCl_3): 3022, 3007, 2954, 1724, 1634, 1503, 1483, 1449, 1437, 1402, 1303, 1261, 1138, 1152, 1089, 1077, 1057, 1020 cm^{-1}

MS (FD): m/e 299 (M^+ , 100)

B. 2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyrazin

2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)-

propylpyrazin se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 11D, za použití 150 mg (0,50 mmol) 2-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]pyrazinu, sloučeniny podle příkladu 14A a 36 mg (1,50 mmol) hydroxidu lithného v 8 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody za získání 121 mg bílé pěny ve výtěžku 85 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,65 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 4,55-4,98 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40-8,85 (m, 3H)

IR (CHCl₃): 3700-2400 (br.), 1700, 1634, 1530, 1504, 1483, 1450, 1402, 1304, 1176, 1152, 1086, 1020, 923, 867, 837 cm⁻¹

MS (FD): m/e 286 (M⁺, 100)

C. [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrazin-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrazin-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 75,1 mg (0,187 mmol) [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 59,3 mg (0,208 mmol) 2-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]pyrazinu, sloučeniny podle příkladu 14B, 25,3 mg (0,187 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 38,6 mg (0,187 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu za získání 89 mg bílé pěny ve výtěžku 71 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,13 (s, 9H), 1,15-2,30 (s, 19H), 2,47-2,70 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 5H), 3,30-3,50 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 2H), 4,83 (br.s, 1H), 5,77 (m, 1H), 6,70-6,90 (m, 1H), 7,02-7,38 (m, 8H), 8,48-8,58 (m, 2,5H), 8,71 (s, 0,5H)

IR (CHCl₃): 3690, 3618, 3600-3200 (br.), 3025, 3009, 2977, 2929,

1670, 1636, 1513, 1455, 1395, 1368, 1077, 1047, 1020,
979 cm^{-1}

MS (FD): m/e 669 (M^+ , 100)

Příklad 15

A. 2-[(2-N-(terc.-butoxykarbonyl)azopropyl)naftalen

Do roztoku 2,0 g (15,25 mmol) N-terc.-butoxykarbonylmethylaminu, sloučeniny podle příkladu 9A, ve 40 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 622 mg (15,30 mmol) 60% hydridu sodného. Po přibližně jedné hodině se přidá 3,38 g (15,30 mmol) 2-(brommethyl)naftalenu a získaná reakční směs se nechává reagovat po dobu pěti hodin a pak se vlije do směsi methylenchloridu a vody. Získané vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje dvakrát vodou, jednou nasyceným roztokem uhličitanu sodného, jednou solankou a pak se vysuší síranem sodným a zfiltruje se. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (6 mm, za použití gradientu 0 až 5 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 2,25 mg čistého oleje ve výtěžku 54 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,50 (s, 9H), 2,75-2,95 (m, 3H), 4,58 (s, 2H),
7,30-7,90 (m, 7H)

IR (CHCl_3): 3010, 2980, 2932, 1686, 1510, 1482, 1455, 1425, 1394,
1368, 1244, 1147, 1049, 875, 818 cm^{-1}

MS (FD): m/e 271 (M^+ , 100)

Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$:

vypočteno: C 75,25 H 7,80 N 5,15

nalezeno : C 75,42 H 7,98 N 5,08

B. 2-(2-Azopropyl)naftalen

Roztok 505 mg (1,86 mmol) 2-[(2-N-(terc.-butoxykarbonyl)azopropyl)naftalenu, sloučeniny podle příkladu 15A, v 10 ml 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu se nechává reagovat po dobu přibližně jedné hodiny. Výsledná reakční směs se pak odpaří za získání zbytku. Tento zbytek se opat rozpustí v methylenchloridu, promyje se nasyceným roztokem uhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se za

získání 300 mg žlutého oleje ve výtěžku 94 % teorie, kterého se dále používá bez čistění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,49 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,38-7,55 (m, 3H), 7,70-7,90 (m, 4H)

IR (CHCl_3): 3059, 3011, 2974, 2941, 2852, 2798, 1681, 1602, 1509, 1479, 1440, 1272, 1126, 1244, 1095, 909, 894, 857, 819 cm^{-1}

MS (FD): m/e 171 (M^+ , 100)

C. 2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen

2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 11C, za použití 71 mg (0,42 mmol) 2-(2-azopropyl)naftalenu, sloučeniny podle příkladu 15B, a 100 mg (0,28 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7, v 5 ml bezvodého methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (1 mm, za použití gradientu 10 až 35 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 79 mg oleje ve výtěžku 81 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,61 (s, 3H), 2,75-3,25 (m, 3H), 3,60-4,00 (m, 3H), 4,55-5,00 (m, 2H), 7,08-8,18 (m, 10H)

IR (CHCl_3): 3029, 3011, 2954, 2930, 1724, 1628, 1503, 1483, 1437, 1404, 1305, 1272, 1247, 1166, 1151, 1089, 1076, 817 cm^{-1}

Analýsa pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 76,06 H 6,09 N 4,03

nalezeno : C 76,31 H 6,37 N 3,77

D. 2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen

2-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsaným v příkladu 1C, za použití 51 mg (0,15 mmol) 2-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalenu, sloučeniny podle příkladu 15C a 8 mg (0,30 mmol)

hydroxidu lithného v 5 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody za získání 48 mg bílé pěny ve výtěžku 96 % teorie, které se dále používá bez čištění.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,38-2,60 (m, 3H), 2,76-3,00 (m, 3H), 4,50-4,90 (m, 2H), 7,18-8,00 (m, 10H)

MS (FD): m/e 347 (M^+ , 100)

E. [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-naft-2''''-ylpropyl]-6''-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-naft-2''''-ylpropyl]-6''-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 46 mg (0,11 mmol) [3S-(3R $\times$ -4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 38 mg (0,11 mmol) 2-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-(3''-karboxy-4''-methyl)fenyl)propyl]naftalenu, sloučeniny podle příkladu 15D, 15 mg (0,11 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 23 mg (0,11 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 0,2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 0 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 54 mg bílé pěny ve výtěžku 68 % teorie.

$[\alpha]_D -65,35$ (C = 1,01, methanol)

^1H NMR (CDCl₃): δ 1,13 (s, 9H), 1,15-2,35 (s, 15H), 2,45-3,10 (m, 6H), 3,20-3,55 (m, 1H), 3,82-4,10 (m, 2H), 4,50-4,65 (m, 2H), 4,88 (br.s, 1H), 5,69 (br.s, 1H), 6,50-6,83 (m, 1H), 6,95-7,90 (m, 15H)

IR (CHCl₃): 3622, 3600-3100 (br.), 3024, 3008, 2976, 2929, 1670, 1630, 1512, 1455, 1394, 1368, 1246, 1200, 1076, 1047, 910, 819 cm⁻¹

MS (FD): m/e 718 (M^+ , 100), 616 (100)

Analysa pro C₄₅H₅₆N₄O₄:

vypočteno: C 75,39 H 7,87 N 7,81
nalezeno : C 75,32 H 7,88 N 8,04

Příklad 16

A. 1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen

1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9D, za použití 57 mg (0,56 mmol) triethylaminu, 87 mg (0,42 mmol) N-methyl-1-naftalenmethylaminhydrochloridu a 100 mg (0,28 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7, v 5 ml bezvodého methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 30 až 50 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 97 mg světle žlutého oleje ve výtěžku 100 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,56 (br.s, 3H), 2,70-3,30 (m, 3H), 3,60-4,00 (m, 3H), 4,85-5,40 (m, 2H), 7,10-8,30 (m, 10H)

IR (CHCl_3): 3029, 3010, 1723, 1511, 1483, 1436, 1405, 1304, 1252, 1222, 1212, 1210, 1192, 1090, 1076, 804 cm^{-1}

MS (FD): m/e 347 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 76,06 H 6,09 N 4,03

nalezeno : C 76,33 H 6,28 N 4,14

B. 1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen

1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalen se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 1C, za použití 89 mg (0,26 mmol) 1-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalenu, sloučeniny podle příkladu 16A a 13 mg (0,52 mmol) hydroxidu lithného v 8 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody za získání 86 mg bílé pěny ve výtěžku 100 % teorie, které se dále používá bez čištění.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,64 (m, 3H), 2,70-3,25 (m, 3H), 4,80-5,30 (m, 2H), 7,05-8,35 (m, 10H), 8,70 (br.s, 1H)
 IR (CHCl_3): 3700-2300, 1700, 1623, 1504, 1489, 1450, 1404, 1263, 1199, 1078, 1045, 878 cm^{-1}

MS (FD): m/e 333 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 75,66 H 5,74 N 4,20

nalezeno : C 75,91 H 5,96 N 4,22

C. [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-naft-1''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid
 [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-naft-1''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 80 mg (0,20 mmol) [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 66 mg (0,20 mmol) 1-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]fenyl)propyl]naftalenu, sloučeniny podle příkladu 16B, 27 mg (0,20 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu ($\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$) a 42 mg (0,20 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 0,5 ml bezvodého dimethylformamidu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 0 až 4 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 86 mg bílé pěny ve výtěžku 86 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,13 (s, 9H), 1,10-4,60 (m, 28H), 4,80-5,40 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 6,60-7,60 (m, 13H), 7,75-7,95 (m, 2H), 8,10-8,25 (m, 1H)

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br.), 3028, 3009, 2929, 1670, 1631, 1512, 1455, 1394, 1368, 1259, 1075, 1047, 910, 837 cm^{-1}

MS (FD): m/e 718 ($\text{M}^+ + 1$), 616 (100)

Analýsa pro $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4$: vypočteno: C 75,39 H 7,87 N 7,81

nalezeno : C 75,59 H 7,79 N 7,63

Příklad 17

A. [(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-(3"-methoxykarbonyl-4"-methylfenyl)propyl]benzen

[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-(3"-methoxykarbonyl-4"-methylfenyl)propyl]benzen se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9D, za použití N-methyl-N-benzylaminu a pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7, v bezvodém methylenchloridu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,59 (s, 3H), 2,75-3,15 (m, 3H), 3,70-3,95 (m, 3H), 4,40-4,80 (m, 2H), 7,00-7,55 (m, 7H), 8,02 (s, 1H)

IR (CHCl_3): 3030, 3010, 1723, 1628, 1497, 1454, 1437, 1404, 1359, 1303, 1242, 1195, 1165, 1089, 836 cm^{-1}

MS (FD): m/e 297 (M^+ , 100)

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

vypočteno: C 72,71 H 6,44 N 4,71

nalezeno : C 72,72 H 6,49 N 4,88

B. [(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-(3"-karboxy-4"-methylfenyl)-propyl]benzen

[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-(3"-karboxy-4"-methylfenyl)-propyl]benzen se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsáným v příkladu 1C, za použití 110 mg (0,37 mmol) [(2'-N-(methyl)-aza-3'-oxo-3'-(3"-methoxykarbonyl-4"-methylfenyl)propyl]naftalenu, sloučeniny podle příkladu 17A a 18 mg (0,74 mmol) hydroxidu lithného v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, přičemž se však ve chvíli, kdy je reakce v podstatě ukončena, reakční směs rozdělí mezi 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 10 ml ethylacetátu. Vytvořené vrstvy se oddělí a vodná fáze se extrahuje 10 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se promyjí solankou, vysuší se síranem sodným a zfiltrují se. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (4mm, za použití gradientu 10 až 50 % methanolu v methylenchloridu) za získání 87 mg bílé pevné látky ve výtěžku 83 % teorie.

^1H NMR (CD_3OD): δ 2,51 (s, 3H), 2,75-3,10 (m, 3H), 4,40-4,85

(m, 2H), 6,90-7,90 (m, 8H)

IR (CHCl₃): 3800-2300 (br.), 1616, 1573, 1497, 1454, 1402, 1379,
1261, 1101, 1077, 833 cm⁻¹

MS (FD): m/e 283 (M⁺, 100)

C. [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-fenylpropyl]-6''-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-fenylpropyl]-6''-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 99 mg (0,25 mmol) [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyllbutyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 70 mg (0,25 mmol) [(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3''-karboxy-4''-methyl]fenyl)propyllnaftalenu, sloučeniny podle příkladu 17B, 33 mg (0,25 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 51 mg (0,25 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 3 ml bezvodého dimethylformamidu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (4 mm, za použití gradientu 2 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 108 mg bílé pěny ve výtěžku 66 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,17 (s, 9H), 1,20-3,10 (m, 26H), 3,25-3,55 (m, 1H), 3,90-4,17 (m, 2H), 4,35-4,80 (m, 2H), 5,71 (br.s, 1H), 6,55-6,80 (m, 1H), 7,00-7,42 (m, 11H), 8,00 (s, 1H)

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3011, 2931, 2861, 1672, 1631, 1515, 1455, 1391, 1368, 1250, 1079, 1047, 910 cm⁻¹

MS (FD): m/e 668 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₄₁H₅₄N₄O₄:

vypočteno: C 73,84 H 8,16 N 8,40

nalezeno : C 73,81 H 8,39 N 8,35

Příklad 18

A. [(2'-Aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methylylfenyl])-propyl]benzen

[(2'-Aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methylylfenyl])-propyl]benzen se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 11C, za použití 150 mg (0,416 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7 a 67 mg (0,62 mmol) benzylaminu v 5 ml methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (1 mm, za použití 50 % hexanu v ethylacetátu jakožto elučního činidla), čímž se získá 99 mg produktu ve výtěžku 84 % teorie.

IR (CHCl₃): 3452, 3031, 3012, 2954, 1724, 1660, 1612, 1522, 1491, 1454, 1437, 1400, 1309, 1249, 1191, 1152, 1083, 1029 cm⁻¹

MS (FD): m/e 283 (M⁺, 100)

B. [(2'-Aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methylylfenyl])-propyl]benzen

1-[(2'-Aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methylylfenyl])propyl]benzen se připravuje v podstatě způsobem, podrobně popsaným v příkladu 1C, za použití 66 mg (0,23 mmol) [(2'-aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]benzenu, sloučeniny podle příkladu 18A a 17 mg (0,23 mmol) hydroxidu lithného v 5 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, za získání 64 mg bílé pevné látky ve výtěžku 100 % teorie, které se dále používá bez čištění.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,60 (s, 3H), 4,50-4,60 (m, 2H), 7,15-7,40 (m, 6H), 7,80-7,90 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,98-9,10 (m, 1H)

IR (CHCl₃): 4000-2000 (br.), 3296, 3070, 3031, 2977, 2930, 1700, 1636, 1610, 1570, 1545, 1497, 1416, 1310, 1264, 917, 698, 671 cm⁻¹

MS (FD): m/e 269 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₁₆H₁₅NO₃:

vypočteno: C 71,36 H 5,61 N 5,20

nalezeno : C 71,42 H 5,99 N 5,12

C. [3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D za použití 72 mg (0,18 mmol) [3S-(3R*,4aR*,8aR*-2'S*,3'R*)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 49 mg (0,18 mmol) [(2'-aza-3'-oxo-3'-(3"-karboxy-4"-methylfenyl)-propyl]benzenu, sloučeniny podle příkladu 18B, 24 mg (0,18 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBt.H₂O) a 37mg (0,18 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (1 mm, za použití gradientu 0 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 72 mg bílého prášku.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,06 (s, 9H), 1,15-2,70 (m, 21H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,75-4,00 (m, 2H), 4,50-4,70 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,75-7,42 (m, 12H), 7,76 (m, 1H)

IR (CHCl₃): 3429, 3600-3100 (br.), 3009, 2929, 2865, 1657, 1606, 1517, 1497, 1455, 1394, 1368, 1277, 1145, 1046, 910 cm⁻¹

Analýza pro C₄₀H₅₂N₄O₄:

vypočteno: C 73,59 H 8,03 N 8,58

nalezeno : C 73,31 H 7,92 N 8,43

Příklad 19

A. 1-(N-(Methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl-4-fluorbenzen

1-(N-(Methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl-4-fluorbenzen se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 15A za použití 3,0 g (22,9 mmol) N-terc.-butoxykarbonylmethylaminu, sloučeniny podle příkladu 9A, 3,97 g (27,4

mmol) 4-fluorbenzylchloridu, 604 mg (25,2 mmol) hydridu sodného, 8,2 mg (25,2 mmol) jodidu sodného v 6,0 ml bezvodého dimethylformamidu. Získaný surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 5 až 10 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 3,74 mg čirého oleje ve výtěžku 68 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,47 (s, 9H), 2,80 (br.s, 21H), 4,38 (s, 2H), 6,90-7,25 (m, 4H).

IR (CHCl_3): 3031, 2981, 2932, 1686, 1607, 1510, 1481, 1455, 1428, 1394, 1368, 1314, 1300, 1294, 1173, 1147, 878, 822 cm^{-1}

MS (FD): m/e 239 (M^+), 469 (100)

Analýsa pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F}$:

vypočteno: C 65,25 H 7,58 N 5,85 F 7,94

nalezeno : C 65,10 H 7,48 N 5,81 F 7,81

B. 1-(N-(Methyl)amino)methyl-4-fluorbenzenhydrochlorid

1-(N-(Methyl)amino)methyl-4-fluorbenzenhydrochlorid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9C, za použití 2,0 g (8,36 mmol) 1-(N-(methyl)-N-(terc.-butoxykarbonyl)amino)methyl-4-fluorbenzen, sloučeniny podle příkladu 19A, 10 ml 5N kyseliny chlorovodíkové v 10 ml dioxanu za získání 1,38 g bílé pevné látky ve výtěžku 95 % teorie.

MS (FD): m/e 139 ($\text{M}^+ + 1$, 100)

IR (CHCl_3): 2989, 2934, 2857, 2776, 2711, 2432, 1603, 1516, 1477, 1440, 1422, 1236, 1167, 838, 825, 772, 548, 501 cm^{-1}

C. 1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]-4-fluorbenzen

1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]-4-fluorbenzen se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 9D, za použití 520 mg (1,44 mmol) pentafluorfenylesteru 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7, a 351 mg (2,17 mmol) 1-(N-(methyl)amino)methyl-4-fluorbenzenhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 19B a 0,5 ml triethylaminu v 5 ml methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití

gradientu 20 až 30 % ethylacetátu v hexanu (jakožto elučního čí-
nidla), čímž se získá 376 mg žádaného produktu ve výtěžku 83 %
teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,61 (s, 3H), 2,80-3,10 (m, 3H), 3,87 (br.s,
3H), 4,40-4,80 (m, 2H), 7,00-7,55 (m, 6H),
8,02 (s, 1H)

IR (CHCl_3): 3029, 3009, 2954, 2931, 1724, 1629, 1511, 1484, 1437,
1404, 1355, 1305, 1157, 1089, 1076, 970, 834, 824 cm^{-1}

MS (FD): m/e 315 (M^+ , 100)

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$:

vypočteno: C 68,56 H 5,75 N 4,44 F 6,02

nalezeno : C 68,36 H 5,89 N 4,61 F 6,10

D. 1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-(3"-karboxy-4"-methylfenyl)-
propyl]-4-fluorbenzen

1-[(2'-N-(Methyl)aza-3'-oxo-3'-(3"-karboxy-4"-methylfenyl)-
propyl]-4-fluorbenzen se připravuje v podstatě způsobem, podrobně
popsaným v příkladu 1C, za použití 269 mg (0,85 mmol) 1-[(2'-N-
(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-methoxykarbonyl-4"-methyl]fenyl)propyl]-
4-fluorbenzen, sloučeniny podle příkladu 19C a 102 mg (4,03
mmol) hydroxidu lithného v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a
vody, přičemž se získá 254 mg čiré amorfní látky ve výtěžku 99 %
teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,68 (s, 3H), 2,80-3,10 (m, 3H), 4,40-4,80
(m, 2H), 7,00-7,60 (m, 6H), 8,17 (s, 1H)

IR (CHCl_3): 3700-2300 (br.), 1699, 1628, 1609, 1511, 1484, 1450,
1403, 1355, 1302, 1158, 1097, 1076, 924, 851, 823
 cm^{-1}

MS (FD): m/e 301 (M^+), 603 (100)

E. [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-
4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''(4''''-
fluorfenyl)propyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-
N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-a-
za-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''(4''''-fluorfe-

nyl)propyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D, za použití 76 mg (0,19 mmol) [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B, 57 mg (0,19 mmol) sloučeniny podle příkladu 19D, 26 mg (0,19 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBt.H₂O) a 39 mg (0,19 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) v bezvodém tetrahydrofuranu a v bezvodém dimethylformamidu. Získaný surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití gradientu 1 až 4 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 96 mg žádaného produktu ve výtěžku 74 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,14 (s, 9H), 1,20-2,36 (m, 19H), 2,50-3,10 (m, 6H), 3,35-3,60 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,35-4,75 (m, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,65-6,82 (m, 1H), 6,98-7,40 (m, 11H)

IR (CHCl₃): 3613, 3600-3100 (br.), 3011, 2977, 2929, 2866, 1670, 1632, 1511, 1455, 1394, 1368, 1158, 1075, 1047, 879, 823 cm⁻¹

MS (FD): m/e 686 (M⁺ + 1) 584 (100)

Příklad 20

A. 3-N,N-(Dimethyl)karbamoyl-6-methylbenzoát, methylester

3-N,N-(Dimethyl)karbamoyl-6-methylbenzoát, methylester, se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v příkladu 9D za použití 388 mg (1,08 mmol) pentafluorfenylester 3-methoxykarbonyl-4-methylbenzoátu, sloučeniny podle přípravy 7, a 176 mg (2,16 mmol) dimethylaminhydrochloridu a 0,5 ml triethylaminu v 5 ml methylenchloridu. Získaný surový produkt se čistí bleskovou chromatografií (za použití 20 % ethylacetátu v hexanu jakožto elučního činidla), čímž se získá 226 mg čirého oleje ve výtěžku 95 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,61 (s, 3H), 2,90-3,20 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,98 (d, J=1,63 Hz, 1H)

IR (CHCl₃): 3029, 3007, 2954, 1723, 1628, 1509, 1487, 1437, 1401,
1304, 1258, 1151, 1099, 1081, 1007, 978, 919, 835 cm⁻¹

MS (FD): m/e 221 (M⁺, 100)

Analýsa pro C₁₂H₁₅NO₃:

vypočteno: C 65,14 H 6,83 N 6,33

nalezeno : C 65,37 H 6,73 N 6,09

B. (3-N,N-(Dimethylkarbamoyl-6-methyl)benzoová kyselina

(3-N,N-(Dimethylkarbamoyl-6-methyl)benzoová kyselina se připravuje v podstatě způsobem podrobně popsáným v příkladu 1C za použití 186 mg (0,84 mmol) 3-N,N-(dimethyl)karbamoyl-6-methylbenzoát methylesteru, sloučeniny podle příkladu 20A, a 101 mg (4,2 mmol) hydroxidu lithného v 10 ml směsi 3 : 1 tetrahydrofuranu a vody, přičemž se získá 158 mg bílé pevné látky ve výtěžku 91 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,67 (s, 3H), 2,90-3,40 (m, 6H), 7,32 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,45-7,65 (m, 1H), 8,12 (d, J=1,36 Hz, 1H)

IR (CHCl₃): 3700-2300 (br.), 1699, 1628, 1557, 1509, 1487, 1452,
1401, 1302, 1265, 1152, 1099, 1062, 922, 834 cm⁻¹

MS (FD): m/e 208 (M⁺ + 1), 415 (100)

Analýsa pro C₁₁H₁₃NO₃:

vypočteno: C 63,76 H 6,32 N 6,76

nalezeno : C 63,89 H 6,28 N 6,50

C. [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-1'''-N,N-(dimethyl)aminomethyl]-6''-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-1'''-N,N-(dimethyl)aminomethyl]-6''-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D, za použití 165 mg (0,41 mmol) [3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'R^x)]-2-[3'-amino-2'-hydroxy-4'-fenyl]butyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle přípravy 2B.

85 mg (0,41 mmol) sloučeniny podle příkladu 20B, 56 mg (0,41 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 85 mg (0,41 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (1 mm, za použití gradientu 1 až 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 76 mg žádaného produktu ve výtěžku 31 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,16 (s, 9H), 1,20-3,50 (m, 29H), 3,95-4,22 (m, 2H), 4,55-4,70 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 6,80-7,55 (m, 8H), 6,98-7,40 (m, 11H)

IR (CHCl₃): 3650-3100, 2930, 2866, 1669, 1628, 1513, 1455, 1394, 1368, 1306, 1265, 1147, 1116, 1086, 1048, 910, 837 cm⁻¹

MS (FD): m/e 591 (M⁺), 490 (100)

Analýza pro C₃₅H₅₀N₄O₄:

vypočteno: C 71,15 H 8,53 N 9,48

nalezeno : C 71,45 H 8,74 N 9,44

Příklad 21

[3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'S^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R^x,4aR^x,8aR^x,2'S^x,3'S^x)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D, za použití 103 mg (0,244 mmol) [2R-(2R^x,3R^x,3'S^x,4a'S^x,8a'S^x)]-N-(terc.-butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(fenylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamidu, sloučeniny podle přípravy 4G, 86 mg (0,27 mmol) 2-[(2'-(N-methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]-fenyl)propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 9E, 33 mg (0,24 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O) a 50 mg (0,24 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 102 μl triethylaminu v bezvodém

tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 0 až 6 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 147 mg žádaného produktu ve výtěžku 86 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,05 (s, 9H), 1,10-2,24 (m, 16H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,50-3,95 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,35-4,65 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 7,14-7,50 (m, 9H), 7,53-7,63 (m, 2H), 8,56 (d, $J=4,66$ Hz, 1H)

IR (CHCl_3): 3600-3100 (br.), 3028, 3007, 2976, 2929, 1670, 1633, 1573, 1514, 1481, 1455, 1439, 1394, 1368, 1276, 1247, 1077, 1047 cm^{-1}

MS (FD): m/e 700 (M^+ , 100)

Analýsa pro $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4$:

vypočteno: C 71,15 H 8,53 N 9,48

nalezeno : C 71,45 H 8,74 N 9,44

Příklad 22

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'S*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-4'''-ylpropyl]-6''-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R*,4aR*,8aR*,2'S*,3'R*)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-4'''-ylpropyl]-6''-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D, za použití 56 mg (0,13 mmol) [2R-(2R*,3R*,3'S*,4a'S*,8a'S*)]-N-(terc.-butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4-(fenylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamidu, sloučeniny podle přípravy 4G, 50 mg (0,16 mmol) 4-[(2'-N-(methyl)aza-3'-oxo-3'-[3''-karboxy-4''-methyl]fenyl)propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 12E, 18 mg (0,13 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT. H_2O) a 27 mg (0,13 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 54 μl triethylaminu ve 2 ml tet-

rahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (1 mm, za použití 5 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 56 mg žádaného produktu ve výtěžku 50 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,03 (s, 9H), 1,10-2,60 (m, 20H), 2,85-3,05 (m, 4H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,55-3,95 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,38-4,80 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 7,05-7,75 (m, 10H), 8,52-8,60 (m, 2H)

MS (FD): m/e 700 (M^+), 599 (100)

Příklad 23

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'S $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-naft-2-ylthio-methyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"- [1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid- 2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'S $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"- [1'''-oxo- 2'''-N- (methyl)aza-3'''-pyrid- 2''''- ylpropyl]-6"- methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D, za použití 77 mg (0,16 mmol) [2R-(2R $\times$,3R $\times$,3'S $\times$,4a'S $\times$,8a'S $\times$)]-N-(terc.-butyl)-2'-[2-hydroxy-3-amino-4- (fenylthio)]butyl)-dekahydroisochinolin-3'-karboxamidu, sloučeniny podle přípravy 4G, 38 mg (0,18 mmol) 2-[2'-(N-methyl)aza-3'- oxo-3'-[3"- karboxy-4"-methyl]-fenyl)-propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 9E, 22 mg (0,16 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBt.H₂O), 34 mg (0,16 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 68 μl triethylaminu ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 0 až 6 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), následovanou radiální chromatografií (2 mm, za použití gradientu 1 až 4 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 81 mg žádaného produktu ve výtěžku 67 % teorie.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,06 (s, 9H), 1,10-2,65 (m, 19H), 2,65-3,05 (m, 4H), 3,42-4,18 (m, 5H), 4,40-4,90 (m, 3H),

5,63 (s, 1H), 7,10-7,90 (m, 13H), 8,53 (d, J=3,13 Hz, 1H)

IR (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3025, 3008, 2929, 1670, 1632, 1572, 1515, 1455, 1394, 1368, 1247, 1147, 1077, 1047, 944, 816 cm⁻¹

MS (FD): m/e 751 (M⁺ +1, 100)

Analýsa pro C₄₄H₅₅N₅O₄S:

vypočteno: C 70,46 H 7,39

nalezeno : C 70,46 H 7,19

Příklad 24

[2S-(2R×,2'S×,3'R×)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"- [1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid- 2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyl-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamid

[2S-(2R×,2'S×,3'R×)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"- [1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid- 2''''-ylpropyl]-6"- methyl)fenyllpentyl- (pyrid-3"- ylmethyl)piperazin- 2-N-(terc.-butyl)karboxamid se připravuje v podstatě způsobem, který je podrobně popsán v příkladu 1D, za použití 67 mg (0,18 mmol) [2S-(2R×,2'S×,3'R×)]-1-[2'-hydroxy-3'-amino-4'-fenyllbutyl-4-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-(terc.-butyl)karboxamidu, sloučeniny podle přípravy 5E, 59 mg (0,15 mmol) 2-[(2'-(N-methyl)aza-3'-oxo-3'-[3"-karboxy-4"-methyl]-fenyl)-propyl]pyridinhydrochloridu, sloučeniny podle příkladu 9E, 21 mg (0,15 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (HOBT.H₂O), 31 mg (0,15 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 64 µl triethylaminu ve 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 0,5 ml dimethylformamidu. Získaný surový produkt se čistí radiální chromatografií (1 mm, za použití gradientu 5 až 8 % methanolu v methylenchloridu jakožto elučního činidla), čímž se získá 93 mg žádaného produktu ve výtěžku 87 % teorie.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 2,10-3,10 (m, 16H), 3,32-3,55 (m, 3H), 3,90-4,03 (m, 1H), 4,38-4,57 (m, 2H), 4,65-4,92 (m, 2H), 6,23 (d, J=9,26 Hz, 1H), 7,03-7,43 (m, 11H), 7,56-7,91 (m, 3H), 8,50-8,60 (m, 2H)

IR (CHCl₃): 3691, 3700-3100 (br.), 3025, 3007, 2976, 1634, 1553, 1512, 1480, 1455, 1427, 1405, 1366, 1237, 1151, 1077, 1048 cm⁻¹

Příklad 25

[3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamididimethansulfonát

Do studeného (0 °C) roztoku 100 mg (0,15 mmol) [3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle příkladu 10 ve 2 ml bezvodého methylenchloridu se přidá 0,3 ml (0,30 mmol) 1M methansulfonové kyseliny (v methylenchloridu). Získaná reakční směs se odpaří k suchu za sníženého tlaku, čímž se získá 122,7 mg [3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamididimethansulfonátu.

Příklad 26

[3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'S×)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamididimethansulfonát

[3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'S×)]-2-[2'-Hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamididimethansulfonát se připravuje v podstatě způsobem podle příkladu 25 za použití 30 mg (0,043 mmol) [3S-(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'S×)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyllpentyldekahydroisochinolin-3-

N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle příkladu 21, a 172 μ l (0,035 mmol) 0,5M methansulfonové kyseliny (v methylenchloridu) ve 2 ml methylenchloridu ve výtěžku 38 mg.

Příklad 27

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'S $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-naft-2-ylthio-methyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamididimethansulfonát

[3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'S $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamididimethansulfonát se připravuje v podstatě způsobem podle příkladu 25 za použití 35 mg (0,047 mmol) [3S-(3R $\times$,4aR $\times$,8aR $\times$,2'S $\times$,3'S $\times$)]-2-[2'-Hydroxy-3'-naft-2-ylthiomethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyldekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamidu, sloučeniny podle příkladu 23, a 193 μ l (0,096 mmol) 0,5M methansulfonové kyseliny (v methylenchloridu) ve 2 ml methylenchloridu ve výtěžku 35 mg.

Příklad 28

[2S-(2R $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyl-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-terc.-butylkarboxamidtrimethansulfonát

[2S-(2R $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-1-[2'-Hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-methyl)fenyl]pentyl-(pyrid-3"-ylmethyl)piperazin-2-N-terc.-butylkarboxamidtrimethansulfonát se připravuje v podstatě způsobem podle příkladu 25 za použití 35,9 mg (0,051 mmol) [2S-(2R $\times$,2'S $\times$,3'R $\times$)]-1-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'-aza-5'-oxo-5'-(3"-[1'''-oxo-2'''-N-(methyl)aza-3'''-pyrid-2''''-ylpropyl]-6"-

methyll)fenyllpentyl-(pyrid-3"-ylmethylypiperazin-2-N-terc.-butyl-karboxamidu, sloučeniny podle příkladu 23 a 193 μ l (0,096 mmol) 0,5M methansulfonové kyseliny (v methylenchloridu) ve 2 ml methylenchloridu ve výtěžku 50 mg.

Jak shora uvedeno, jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné pro inhibici HIV preteasy, která má vztah k produkci virální složky. Vynález se proto také týká způsobu ošetřování a prevence HIV infekce, přičemž se podává primátům účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli. Vynález se rovněž také týká způsobu ošetřování a prevence AIDS, přičemž se podává primátům účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli. Vynález se také týká způsobu inhibice replikace HIV, přičemž se podává buňkám infikovaným HIV, buňkám, citlivým k infekci HIV nebo primátům účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli.

Výrazem "farmaceuticky účinné množství" se zde vždy míní množství sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, které je schopné inhibovat HIV proteasu, která zprostředkovává produkci virální složky. Inhibice HIV proteasy zahrnuje jak terapeutické tak profylaktické ošetřování. Specifickou dávku podávané sloučeniny pro dosažení terapeutického nebo profylaktického účinku vždy určuje lékař se zřetelem na okolnosti ošetřovaného případu, jako jsou určitá podávaná sloučenina, cesta podání, ošetřovaný stav a podobné skutečnosti. Zpravidla je denní dávka účinné látky přibližně 0,01 až přibližně 50 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou přibližně 0,05 až 20 mg/kg a především přibližně 0,1 až přibližně 10 mg/kg.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou podávat různou cestou včetně orální, rektální, transdermální, subkutanní, intravenozní, intramuskulární a intranasální. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se s výhodou před podáváním zpracovávají na farmaceutické prostředky. Vynález se proto také týká farmaceutických prostředků obsahujících účinné množství sloučeniny obec-

ného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli a farmaceuticky vhodný nosič,¹ ředidlo nebo excipient.

Účinná látka je v takových farmaceutických prostředcích obsažena ve hmotnostním množství přibližně 0,1 až přibližně 99,9 %, vztaženo na hmotnost farmaceutického prostředku. Výrazem "farmaceuticky vhodný" se zde vždy míní, že nosič, ředidlo nebo excipient jsou kompatibilní s jinými složkami farmaceutického prostředku a nejsou škodlivé pro příjemce farmaceutického prostředku.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby za použití snadno dostupných složek. Pro výrobu farmaceutických prostředků se účinná látka obecného vzorce I podle vynálezu zpravidla mísí s nosiči nebo se ředí nosiči nebo se zapouzdřuje do nosiče, který může mít formu kapsle, sáčku, papírku nebo jiného obalu. Pokud nosič slouží jako ředidlo, může to být pevná, polopevná nebo kapalná látka, která působí jako nosič, excipient nebo prostředí pro účinnou látku. Farmaceutické prostředky mohou proto mít formu tablet, pilulek, prášků, kosočtverců, sáčků, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (jakožto pevné nebo kapalné prostředí), mastí, obsahujících například až hmotnostně 10 % účinné látky, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních vstřikovatelných roztoků a sterilních balených prášků.

Následující formulační příklady objasňují vynález, nijak jej však neomezují. Výrazem "účinná látka" se vždy míní sloučení na obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

Příklad farmaceutického prostředku 1

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	250
škrob, sušený	200
stearát hořečnatý	10
celkem	460 mg

Příklad farmaceutického prostředku 2

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	250
celulóza, mikrokrytalická	400
oxid křemičitý, sublimovaný	10
kyselina stearová	5
celkem	665 mg

Uvedené složky se smísí a slisují se na tablety vždy o hmotnosti 665 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 3

Aerosolový roztok se připravuje z následujících složek:

	Hmotnost
účinná látka	0,25
methanol	25,75
hnací prostředek 22 (chlordifluormethan)	74,00
celkem	100,00

Účinná látka se smísí s ethanolem a směs se vnese do části hnacího prostředku 22, ochlazeného na teplotu -30°C , a vše se převede do plnicího zařízení. Požadované množství se plní do nádobek z nerezavějící ocele a zředí se zbytkem hnacího prostředku. Obal se opatří ventilem.

Příklad farmaceutického prostředku 4

Tablety, obsahující vždy 60 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	60,0
škrob	45,0
celulóza, mikrokrytalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0

celkem 150,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítím No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítím No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 °C, vedou sítím No. 18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítím No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety vždy o hmotnosti 150 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 5

Kapsle, obsahující vždy 80 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	80
škrob	59
mikrokrystalická celulóza	59
stearát hořečnatý	2
celkem	200

Účinná látka, škrob a stearát hořečnatý se smísí, vedou se sítím No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí v množství vždy 200 mg.

Příklad farmaceutického prostředku 6

Čípky, obsahující vždy 225 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

	Množství (mg)
účinná látka	225
glyceridy nasycených mastných kyselin	2000
celkem	2225

Účinná látka se vede sítím No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů) a suspenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztavených za použití minimálně nutného tepla.

Směs se lije do formy na čípky o nominální kapacitě 2,0 g a nechá se ochladit.

Příklad farmaceutického prostředku 7

Suspenze, obsahující vždy 50 mg účinné látky v 5,0 ml, se připravuje z následujících složek:

účinná látka	50,00 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 ml
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítím No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Farmaceutický prostředek 8

Intravenozní prostředek se připravuje z následujících složek:

účinná látka	100 mg
isotonická solanka	1000 ml

Shora uvedený roztok se podává intravenózně rychlostí 1 ml/min.

Následující pokus (fluorescenční HIV-1 preteasová inhibiční zkouška) dokládá schopnost sloučenin podle vynálezu inhibovat HIV preteasu.

Následně se používá těchto zkratk:

BSA	hovězí serový albumin
BOC	terc.-butyloxykarbonyl
BrZ	2-brombenzyloxykarbonyl
2-ClZ	2-chlorbenzyloxykarbonyl
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DIEA	diisopropylethylamin

DTT	dithiothreitol
EDTA	ethylenediaminetetraoctová kyselina
FITC	fluoresceinisothiokarbamyl
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonová kyselina
MES	4-morfolinethansulfonová kyselina
PAM	fenylacetimidomethyl
TAPS	3-[[tris(hydroxymethyl)methylamino-1-sulfonová kyselina
TRIS	tris(hydroxymethyl)aminomethan
TOS	p-toluensulfonyl (tosyl)

I Příprava proteasy a gag frakcí

A. Kultura E. coli K12 L507/pHP10D

Lyofily E. coli K12 L507/pHP10D se získají od organizace Northern Regional Research Laboratory, Peoria, Illinois 61604 pod objednacím číslem NRRL B-18560 (uloženo 14. listopadu 1989). Lyofily se dekantují do zkumavek, obsahujících 10 ml LB prostředí (10 g Bactotryptonu, 5 g Bacto kvasničného extraktu a 10 g vodného roztoku chloridu sodného na litr, za hodnoty pH nastavené na 7,5, a inkubují se přes noc při teplotě 32 °C.

Malý podíl kultury, inkubované přes noc, se umístí na LB-agarových (LB prostředí s 15 g/l Bacto-agaru) destičkách, obsahujících 12,5 µg/ml tetracyklinu takovým způsobem, aby se získal jeden koloniový izolát E. coli K12 L507/pHP10D. Získaná jedna kolonie se očkuje do 10 ml LB prostředí, obsahujícího 12,5 µg/ml tetracyklinu, a inkubuje se přes noc při teplotě 32 °C za intenzivního protřepávání. 10 ml kultury, inkubované přes noc, se očkuje do LB prostředí obsahujícího 12,5 µg/ml tetracyklinu a inkubuje se přes noc při teplotě 32 °C za intenzivního protřepávání až do dosažení mid-log fáze.

B. Kultura E. coli K12 L507/pHGAG

Lyofily E. coli K12 L507/pHGAG se získají od organizace Northern Regional Research Laboratory (NRRL) pod objednacím číslem NRRL B-18561 (uloženo 14. listopadu 1989). Čištěná kolonie E. coli K12 L507/pHGAG se izoluje a použije se jakožto inokula pro

kulturu, která se nechá růst na mid-log fázi v podstatě způsobem, jako je popsáno v odstavci A pro *E. coli* K12 L507/pHP10D.

C. Příprava proteasové frakce

Kultura *E. coli* K12 L507/pHP10D se nechává růst na mid-log fázi při teplotě 32 °C v prostředí LB obsahujícím 12,5 µg/ml tetracyklinu. Teplota kultivačního prostředí se rychle zvýší na 40 °C k navození exprese genu a buňky se nechají růst po dobu 2,5 hodin při této teplotě dříve než se kultura rychle ochladí na ledu. Buňky se odstředí a buněčná peleta se znovu suspenduje ve 20 ml 50 mmol MES pufru (hodnota pH 6,0), obsahujícím 1 mmol ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA), 1 mmol DTT, 1 mmol PMSF a 10 % glycerolu ("pufr A"). Provádí se lyse buněk působením zvuku za použití zařízení Fisher Model 300 Dismembrator a mikrotipové sondy. Následuje odstřeďování při 27000 x g, supernatant se zředí na celkový objem 60 ml pufrem A a vnese se na 2,0 x 19 cm sloupec QAE-Sepharose (1 ml/min, teplota 4 °C), který je vyvážen pufrem A. Sloupec se promývá isokraticky po dobu 180 minut a pak se eluuje gradientem elučního činidla 0 až 1,0M vodný roztok chloridu sodného v pufru A po dobu 120 minut. Enzymatická aktivita se měří HPLC za použití syntetického peptidu

Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val

způsobem, který popsal Margolin a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 167, str. 554 až 560, 1990; měří se produkce p1 peptidu (Ser-Gln-Asn-Tyr).

Aktivní frakce se spojí, upraví se na 1,2M v síranu amonném a nanesou se na 2,0 x 18 cm sloupec hexylagarosy, vyvážený pufrem A obsahujícím 1,2M síranu amonného. Vzorek se nanáší rychlostí 1 ml/min při teplotě 4 °C, promyje se vyvážovacím pufrem v průběhu 240 minut (1 ml/min) a eluuje se použitím reverzního lineárního gradientu 1,2 až 0M síranu amonného v pufru A v průběhu 120 minut za téže průtokové rychlosti. Sloupec se pak promývá isokraticky v pufru A po dobu 120 minut.

Aktivní frakce se spojí, zkoncentrují se na 10 ml za použití míchané jednotky Amicon s YM-10 membránou a pak se nanesou na

katexový sloupec MonoS (1,0 x 10 cm), který je vyvážen pufrům A. Vzorek se nanáší rychlostí 1 ml/min za teploty 25 °C. Promývá se isokraticky po dobu 30 minut, proteasa se eluuje za použití lineárního gradientu 0 až 0,45M vodného roztoku chloridu sodného v pufru A po dobu 40 minut. Sloupec se promývá isokraticky v pufru A obsahujícím 0,45 M vodného roztoku chloridu sodného po dobu 30 minut.

Aktivní frakce se spojí a zkoncentrují se na 200 µl za použití míchané jednotky Amicon a YM-10 membrány a pak se proteasa nanáší na exkluzní kolonu Sepharose 6 vyváženou v pufru A obsahujícím 0,1M vodný roztok chloridu sodného. Sloupec se promyje isokraticky v tomto pufru při průtokové rychlosti 0,5 ml/min a pak se HIV proteasa eluuje jako samostatný pík.

QAE-Sepharosa a hexylagarosa jsou obchodními produkty společnosti Sigma Chemical Company. Superose 6 a MonoS jsou obchodními produkty společnosti Pharmacia. Pufry a reakční činidla jsou obchodními produkty společnosti Sigma Chemical Company.

D. Příprava gag frakce

Obdobným způsobem se nechává růst kultura E. coli K12 L507/pHGAG na mid-log fázi při teplotě 32 °C posléze zvýšené na 40 °C po dobu přibližně 4 až 5 hodin. Kultura se ochladí na ledu a odstředí se, načež se peleta znovu suspenduje v 8 ml lysového pufru obsahujícího 5 mg/ml lysozymu. Lysový pufr obsahuje 50 mM Tris-HCl (hodnota pH 7,8), 5 mM EDTA, 1 mM DTT, 100 mM NaCl, 1 µg/ml E64 a 2 µg/ml aprotininu. Kultura se inkubuje po dobu přibližně 30 až 60 minut při teplotě 4 °C a pak se krátce zpracovává zvukem v jednotce Branson Cell Disrupter při 60% výkonu třemi 20 sekundovými rázy za chlazení mezi každým rázem. Kultura se pak odstřeďuje za 15000 x g. Supernatant, který obsahuje nezpracovaný gag protein, se částečně čistí exkluzní chromatografií na sloupci Sephadex G-50 a uloží se při teplotě -20 °C v 50% glycerolu a lysovému pufru.

II. Příprava substrátu: Na-Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-

Val-Gly-Lys(NE-FITC)-OH SEQ ID NO:1

A. Příprava N α -Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH
SEQ ID NO:3

Chráněný systém peptid-pryskyřice N α -Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-(BrZ)-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(2-ClZ)-OCH₂-Pam-pryskyřice SEQ ID NO :2 se syntetizuje na peptidovém syntetizeru Advanced Chemtech Model 200 při měřítku 1,5 mmol za použití standardního dvoukopulačního protokolu ("double-couple protocol). Aminokoncová Boc skupina se odstraní 50% kyselinou trifluoroctovou v methylenchloridu a získaná pryskyřice se neutralizuje 5% di(isopropyl)ethylaminem (DIEA) v methylenchloridu. Potom se přidá 1,1 g (4,5 mmol) biotinu ve 20 ml dimethylsulfoxidu do peptidové pryskyřice a pak se přidá 4,5 mmol dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) v 9 ml methylenchloridu. Získaná reakční směs se zředí na 40 ml celkového objemu za použití 11 ml methylenchloridu a pak se nechává reagovat po dobu přibližně 5 hodin. Reakční roztok se zkoncentruje, pryskyřice se promyje postupně dimethylsulfoxidem, dimethylformamidem a methylenchloridem a neutralizuje se 5% DIEA v methylenchloridu. Tato reakce se opakuje dvakrát, s reakční dobou prodlouženou na 12 hodin pro jednu reakci. Ninhydrinová analýza pryskyřice potvrzuje kompletní proběhnutí reakce biotinu s glycinaminovou skupinou. Konečná peptidová pryskyřice se promyje extenzivně dimethylformamidem a methylenchloridem a vysuší se, čímž se získá 4,3 g (98 % teorie) produktu.

B. Odstranění chránicí skupiny

Z peptidu se odstraní chránicí skupina a odštěpí se od pryskyřice působením 50 ml systému fluorovodíková kyselina/m-kresol o teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. Po odstranění fluorovodíkové kyseliny vakuovou destilací se m-kresol extrahuje z reakční směsi použitím 100 ml diethyletheru. Peptid se pak solubilizuje 50% vodnou kyselinou octovou, vymrazí se a lyofilizuje se, čímž se získá 2,14 g produktu.

C. Čištění

Surový $\text{N}\alpha$ -Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH SEQ ID NO:3 se rozpustí ve 200 ml 5% acetonitrilového (vodného) roztoku, obsahujícího 0,1 % kyseliny trifluoroctové a zfiltruje se 0,22 mikrometrovým filtrem. Získaný roztok se nanáší na 2,2 x 25 cm reverzní fázový sloupec systému oktadecyl-oxid křemičitý (Vydac C-18), který je vyvážen tímtež pufrem. Peptid se eluuje za použití 855 minutového lineárního gradientu 7,5 až 25 % acetonitrilu za 2 ml/min za shromažďování frakcí. Tyto frakce se analyzují za použití analytické HPLC, což se provádí na sloupci 4,6 x 250 mm Vydac C-18 za podobných podmínek pufování. Frakce, obsahující žádoucí produkt, se spojí, vymrazí a lyofilizují se, čímž se získá 1,206 g (62 % teorie) produktu.

Aminokyselinová analýza izolovaného $\text{N}\alpha$ -Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH SEQ ID NO:3 udává následující poměry: Asn 1,1; Ser 0,96; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,80; Ile 0,78; Tyr 1,1; Lys 1,1 v soulase s teorií. Hmotová spektrometrie za bombardování rychlými atomy udává molekulární iontový hmotový pík 1288 v soulase s teorií.

D. Značení

Čištěný peptid se značí fluorescentním signálním znakem na C-zakončení pro použití při Pandexové zkoušce. $\text{N}\alpha$ -Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys-OH SEQ ID NO:3 (1,206 g, 0,936 mmol) se rozpustí ve 100 ml 0,1M borátu sodného o hodnotě pH 9,5. Pak se přidá roztok 3 g (7,7 mmol) fluoresceinisothiokyanátu v 15 ml dimethylsulfoxidu do reakční směsi v 10 stejných podílech v průběhu dvou hodin. Získaná směs se nechává reagovat po dobu jedné hodiny po ukončeném přidávání. Hodnota pH roztoku se nastaví 5N kyselinou chlorovodíkovou na 3, čímž se vytvoří sraženina, která se odstraní odstředěním.

Hodnota pH peptidového roztoku se pak upraví na 7,8 5N roztokem hydroxidu sodného a pak se zředí na 200 ml celkový objem přidáním 0,1 M octanu amonného o hodnotě pH 7,5. Získaný roztok se zfiltruje 0,22 mikrometrovým filtrem a vnese se na 2,2 x 25 cm

sloupec Vydac C-18, který je vyvážen 5% roztokem acetonitrilu v 0,1M roztoku octanu amonného (hodnota pH 7,5). Peptid se eluuje ze sloupce za použití 855 minutového lineárního gradientu 5 až 25 % acetonitrilu při 2 ml/min, přičemž se frakce shromažďují. K analýze frakcí používáno HPLC. Frakce, obsahující žádaný produkt, se spojí, zmrazí a lyofilizují se, čímž se získá 190,2 mg (12 % teorie) produktu.

Aminokyselinová analýza čištěného peptidu udává následující poměry: Asn 1,1; Ser 1,0; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,80; Ile 0,8; Tyr 1,1; Lys 1,0 v souladu s teorií.

E. Fluorescenční HIV-1 proteasová inhibitorová zkouška

Při fluorescenční HIV-1 proteasové inhibitorové zkoušce se používají následující pufrы a roztoky:

MES-ALB pufr:	0,05M 4-morfolinethansulfonová kyselina, hodnota pH 5,5 0,02M NaCl 0,002M EDTA 0,001M DTT 1,0 mg/ml BSA
TSBA pufr	0,02M TRIS 0,15M NaCl 1,0 mg/ml BSA
roztok Avidinem povlečených kuliček	0,1% roztok částic Fluoricon Avidin Assay (Avidin konjugovaný na pevné polystyrenové kuličky o průměru 0,6 až 0,8 mikrometrů v TBSA pufru
enzymový roztok	27 IJ/ml čištěné HIV-1 proteasy v MES-ALB pufru (1 IJ se rovná množství enzymu, potřebnému k hydrolyze 1 μmol substrátu za minutu při teplotě 37 °C)

Do každého dílku s kulatým dnem 96 dílkové destičky se vnese 20 μl enzymového roztoku, potom 10 μl hodnocené sloučeniny v 20%

vodném dimethylsulfoxidovém roztoku. Čištěná HIV-1 proteasa se získá shora popsaným způsobem. Získaný roztok se inkubuje po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá 20 μ l roztoku obsahujícího substrát $N\alpha$ -Biotin-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(NE-FITC)-OH SEQ ID NO:1 v MES-ALB pufru (1.5 μ l/ml) do každého dílku. Roztok se pak inkubuje po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a pak se obsah každého dílku zředí 150 μ l MES-ALB pufru.

Do každého dílku s kulatým dnem druhé 96 dílkové destičky Pandex se vnese 25 μ l roztoku Avidinem povlečených kuliček. Potom se do každého dílku vnese 25 μ l zředěných inkubačních roztoků, shora připravených. Roztoky se důkladně promísí a destičky se vloží do zařízení Pandex, promyjí se, evakuují a provede se odečet. Detekce vzorku se provádí excitací při 485 nm za odečítání následující epifluorescence při 535 nm.

Výsledky IC₅₀, získané při fluorescenční zkoušce sloučenin podle vynálezu, jsou uvedeny v následující tabulce I. Všechny hodnoty jsou normalizovány se zřetelem na pozitivní kontrolu, kterou je [1S-(1R $\times$,4R $\times$,5S $\times$)]-N-(1-(2-amino-2-oxoethyl)-2-oxo-3-aza-4-fenylmethyl-5-hydroxy-6-(2-(1-terc.-butylamino-1-oxomethyl)-fenyl)hexyl)-2-chinolinylkarboxamid.

Tabulka I

Inhibiční účinnost sloučenin obecného vzorce I

Sloučenina podle příkladu číslo	Fluorescenční zkouška IC ₅₀ ng/ml
kontrola	1,00
1	3,60
2	300,00
3	1000,00
4	35,00
5	400,00
6	2,70
7	0,70
8	28,00

9	19,10*
10	5,70*
11	4,50
12	5,00
13	13,40
14	16,10
15	6,60*
16	8,40*
17	5,60*
18	278,00*
19	5,30
20	185,00
21	14,8*
22	2,80
23	11,30
24	4,60
25	n.t.
26	n.t.
27	n.t.
28	n.t.

* střední hodnota IC₅₀

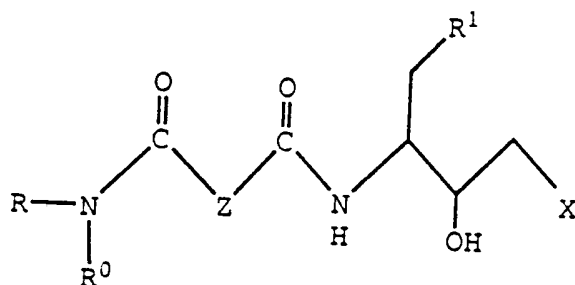
n.t. netestováno

Průmyslová využitelnost

Inhibitor HIV proteázy, který je vhodný pro ošetřování AIDS, je použitelný také ve formě farmaceutického prostředku.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Inhibitor HIV proteázy obecného vzorce I



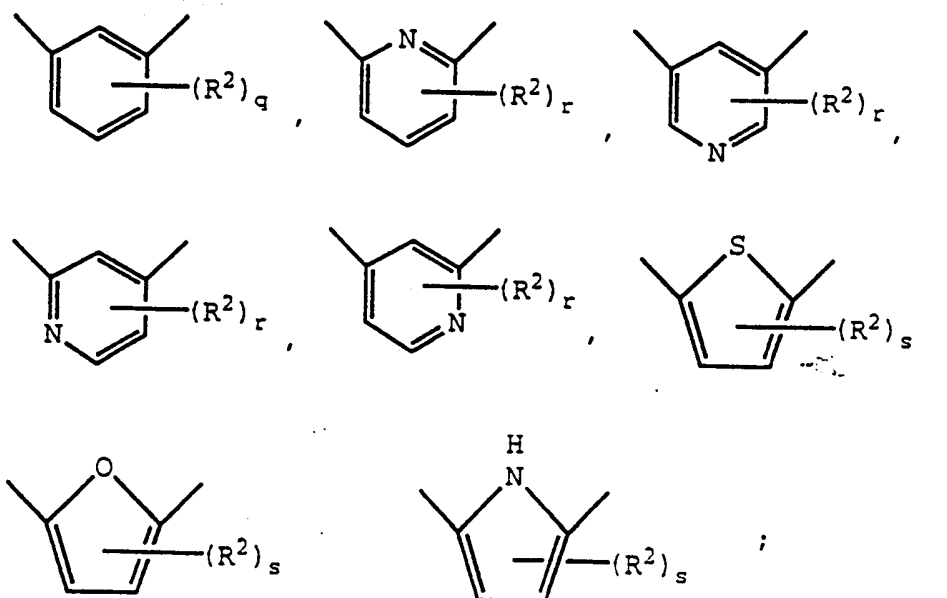
I

kde znamená

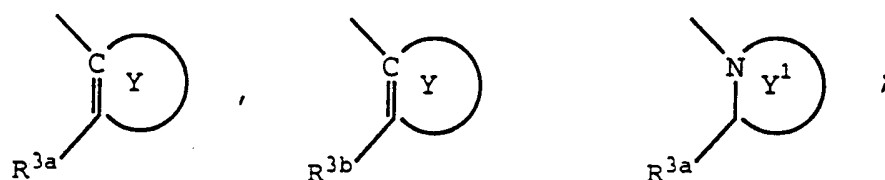
R a R⁰ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heterocyklalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo nenasycenou heterocyklalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo

R a R⁰ spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, vytvářejí heterocyklickou skupinu nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu za podmínky, že atom dusíku není kvarternizován,

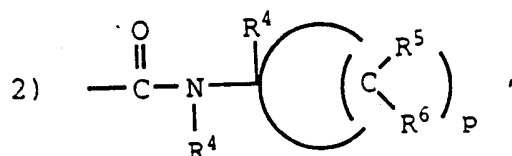
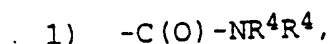
Z skupinu obecného vzorce



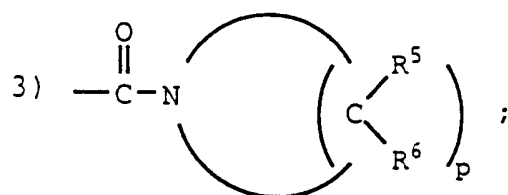
- q 0, 1, 2, 3 nebo 4,
r 0, 1, 2 nebo 3,
s 0, 1 nebo 2,
R² atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a-
rylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém
podílu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthio-
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylamino-
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až
4 atomy uhlíku v každém alkylovém podílu, karbamoylovou
skupinu nebo N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku v každém alkylovém podílu,
R¹ skupinu arylovou, heterocyklickou skupinu nebo nenasyce-
nou heterocyklickou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5
až 7 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce -S-R^{1a},
kde znamená R^{1a} skupinu arylovou, heterocyklickou skupinu
nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu nebo cykloalky-
lovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku,
X skupinu obecného vzorce



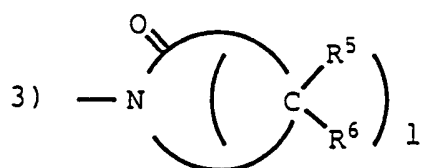
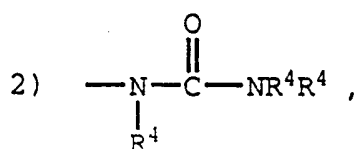
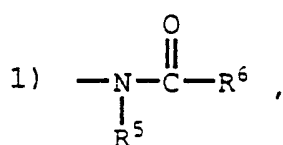
- Y arylovou skupinu nebo nenasycenou heterocyklickou skupi-
nu,
Y¹ heterocyklickou skupinu,
R^{3a} skupinu obecného vzorce



- III -



R^{3b} skupinu obecného vzorce



p 4 nebo 5.

l 3, 4 nebo 5.

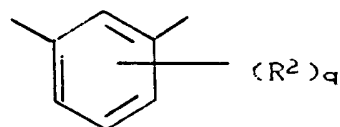
R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R⁵ a R⁶ na sobě nezávisle atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, nebo nenasycenou heterocyklickou skupinu,

nebo její farmaceuticky vhodná sůl.

2. Inhibitor HIV proteázy podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

Z skupinu obecného vzorce

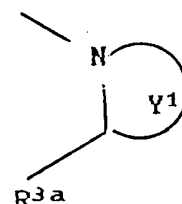
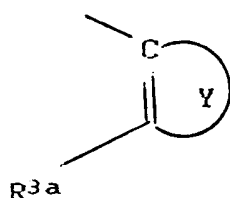


R^1 arylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-S-R^{1a}$, kde znamená R^{1a} arylovou skupinu,

R^2 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku

q 0 nebo 1,

X skupinu vzorce



R^{3a} skupinu vzorce $-C(O)-NR^4R^4$, kde má R^4 shora uvedený význam, a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Inhibitor HIV proteázy podle nároku 2 obecného vzorce I, kde znamená

Z fenylovou skupinu,

Y^1 dekahydro-(4aS, 8aS-isochinolinyl)ovou skupinu a

R^3 $-C(O)NH(terc.-butyl)$ ovou skupinu

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Inhibitor HIV proteázy podle nároku 1 až 4 obecného vzorce I, kterým je

$[3S(3R^*, 4aR^*, 8aR^*, 2'S^*, 3'R^*)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'aza-5'-oxo-5'-(3''-[1'''-oxo-, 2'''-N(methyl)aza-3'''-chinolin-2'''-ylpropyl]-6''-methyl)fenyl]pentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-butylkarboxamid,$

$[3'''S(3'''R^*, 4'''S^*)]-N-[1'-oxo-1'-(3''-[1'''-oxo-2'''-aza-3'''-fenylmethyl-4'''-hydroxy-5'''-(2'''-N-terc.-butylkarbamido)fe-$

014875	14. III. 97.	00810	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ ČR
--------	--------------	-------	---

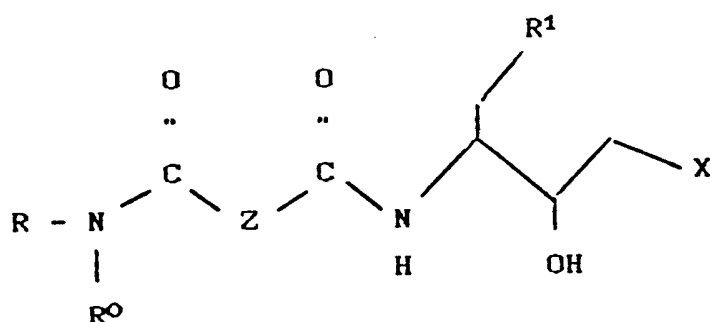
nyllpentyl-4"-methyl)fenyllmethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin a
 [3S(3R×,4aR×,8aR×,2'S×,3'R×)]-2-[2'-hydroxy-3'-fenylmethyl-4'aza-
 5'-oxo-5'-(3"-[1''',2''',3''',4'''-tetrahydroisochinolin-1'''-yl-
 karbonyl]-6"-methyl)fenyllpentyl-dekahydroisochinolin-3-N-terc.-
 butylkarboxamid
 a jejich farmaceuticky vhodná sůl.

5. Farmaceutický prostředek pro použití jakožto antivirální
 činidlo a k inhibici HIV replikace, v y z n a č u j í c í s e
 t í m , že obsahuje jakožto účinnou látku sloučeninu obecného
 vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl podle nároku 1 až 4
 spolu s jedním nebo s několika farmaceuticky vhodnými nosiči, ře-
 didly nebo excipienty.

6. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 4
 pro přípravu antivirálního činidla.

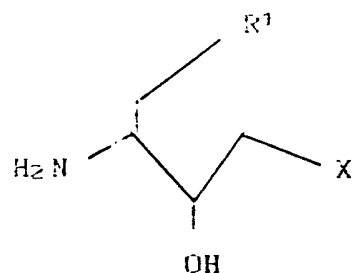
7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 až 4
 pro přípravu farmaceutického prostředku k inhibici HIV replikace.

8. Způsob přípravy inhibitoru HIV proteázy podle nároku 1 až 4
 obecného vzorce I



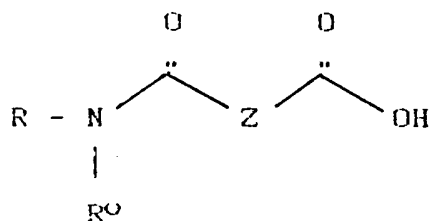
kde mají jednotlivé symboly v nároku 1 až 4 uvedený význam, nebo
 jeho farmaceuticky vhodných solí, v y z n a č u j í c í s e
 t í m , že

a) se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce IA



(IA)

kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce IB



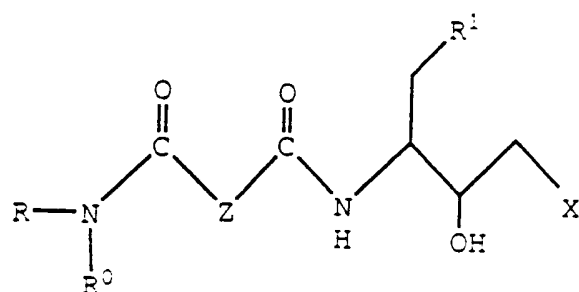
(IB)

nebo s jejím aktivovaným derivátem, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam,

- b) popřípadě se převádí získaný produkt na jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

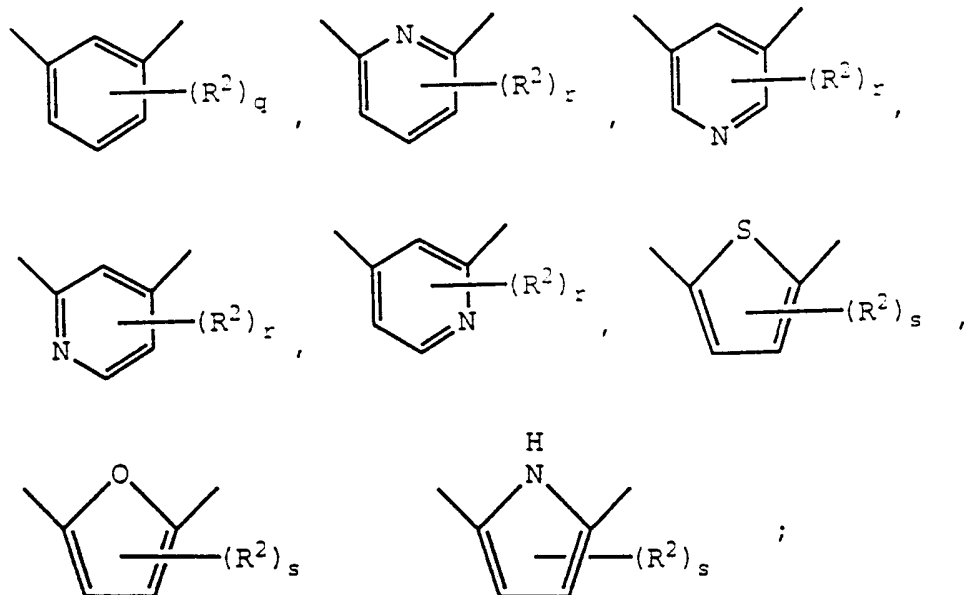
JUDr. C. SVORČÍK
aukt.

Vzorci pro anotaci I. a, b, c, d

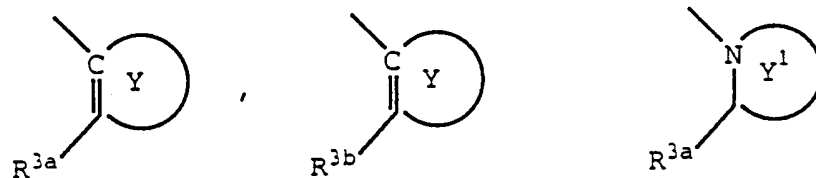


(I)

I

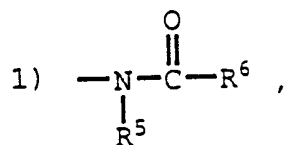
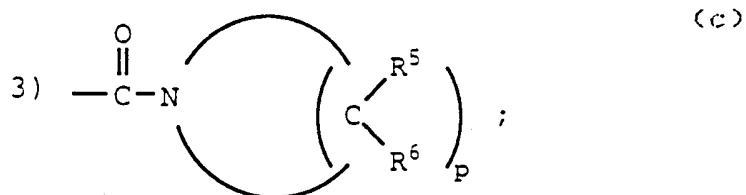
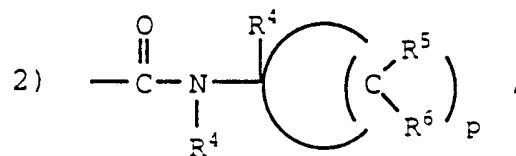
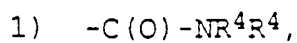


(a)



(b)

PRIL
ALCOHOLIC
PREPARATION
GRAD
36 IX 93
1993



(d)

