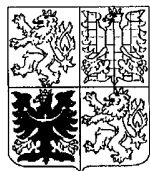


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.04.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/081221**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/US99/07723**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/53039**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3721

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 12 N 9/99 C 07 C 241/00
C 12 N 9/48
A 01 N 43/78
A 01 N 37/18
A 01 N 33/26
C 07 D 413/00
C 07 D 401/00
C 07 D 277/60

(71) Přihlašovatel:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:
Thompson Scott Kevin, Phoenixville, PA, US;
Veber Daniel Frank, Ambler, PA, US;
Tomaszek Thaddeus Anthony, Collegeville, PA, US;
Tew David Graham, Audubon, PA, US;

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob léčby parazitárních chorob inhibicí
cysteinových proteas z nadčeledi papainu

(57) Anotace:
Řešení se týká sloučenin a farmaceutických prostředků, které inhibují proteasy, jako jsou cysteinové proteasy. obzvláště se týká sloučenin a farmaceutických prostředků, které inhibují cysteinové proteasy z nadčeledi papainu. Popsané sloučeniny a farmaceutické prostředky jsou vhodné pro léčbu onemocnění, obzvláště parazitárních onemocnění, které jsou zprostředkovány těmito proteasami. Dále se řešení týká způsobu léčení malárie inhibicí cysteinové proteasy falcipainu.

CZ 2000 - 3721 A3

Způsob léčby parazitárních chorob inhibicí cysteinových proteas z nadčeledi papainu

91522

Oblast techniky

Přítomný vynález se týká způsobů, sloučenin a farmaceutických prostředků pro terapii malárie. Obzvláště se týká těch prostředků, které obsahují sloučeniny působící jako inhibitory proteas specificky inhibující cysteinové proteasy patřící do nadčeledi papainu. Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou vhodné pro léčení onemocnění, zejména parazitárních onemocnění, které jsou zapříčiněny aktivitou těchto proteas. Obzvláště se přítomný vynález týká léčení malárie prostřednictvím inhibice falcipainu.

Dosavadní stav techniky

Odhaduje se, že infekce zapříčiněná parazitem *Plasmodium falciparum*, nejvirulentnějším lidským malarickým patogenem, který infikuje více než 280 milionů osob, je příčinou více než 1 milionu úmrtí ročně (Gibbons, A. Science, 256, 1135 (1992); Walsh, J. A. Ann., N.Y. Acad. Sci, 569, 1135 (1989)). Parazit *Plasmodium falciparum* má 48 hodinový životní cyklus uvnitř červených krvinek hostitele, což je příčinou všech klinických manifestací malárie způsobené tímto parazitem. V průběhu tohoto cyklu je červená krvinka napadena merozoitem, poté se intracelulární parazit vyvine z kruhové formy v metabolicky aktivnější trofozoit, asexuální cestou se dělí, stává se schizontem a nakonec hostitelská červená krvinka praská a uvolňuje dceřinné merozoity, kteří napadají další červené krvinky, aby byl opět započat cyklus. V průběhu stadia trofozoitu je hemoglobin z hostitelských červených krvinek degradován a spotřebován parazity jako jejich hlavní zdroj aminokyselin.

Rosenthal a jeho spolupracovníci identifikovali

z malarických parazitů trofozoitovou cysteinovou proteasu o molekulové hmotnosti 28 kD (TCP nebo falcipain), která zprostředkovává degradaci hostitelského hemoglobinu (P. J. Rosenthal, J. H. McKerrow, M. Aikawa, H. Nagasawa, J. H. Leech, J. Clin. Invest., 82, 1560 (1988)), tato proteasa je exprimována pouze ve stadiu trofozoitu (P. J. Rosenthal, J. H. McKerrow, J. H. Leech, J. Exp. Med., 166, 816 (1987)). Inhibice tohoto enzymu vede k bloku degradace hemoglobinu a zabíjí vyvinuté parazity (P. J. Rosenthal, W. S. Wollish, J. T. Palmer, D. Rasnick, J. Clin. Invest., 88, 1467 (1991); R. Li, G. L. Kenyon, F. E. Cohen, X. Chen, B. Gong, J. N. Dominguez, E. Davidson, G. Kurzban, R. E. Miller, E. O. Nuzum, P. J. Rosenthal, J. H. McKerrow, J. Med. Chem., 38, 5031 (1995)). Na myším modelu infekce Plasmodium vinckei, analogickým myším malarickým parazitem, vedlo léčení inhibitory cysteinové proteasy k dlouhodobému terapeutickému efektu (více než 75 dnů) u 80 % zvířat (P. J. Rosenthal, G. K. Lee, R. E. Smith, J. Clin. Invest., 91, 1052 (1993)). Proto může být selektivní inhibitor falcipainu účinnou antimalarickou terapií, buď společně nebo jako náhrada léčiv odvozených od chinolinu.

Stejně jako Plasmodium falciparum, i jiní parazité využívají v průběhu svého životního cyklu cysteinové proteasy. Mezi tyto parazity patří Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei (trypanosomiáza neboli africká spavá nemoc či Chagasova nemoc), Leishmania mexicana, Leishmania pifanoi, Leishmania major (leishmaniáza), Schistosoma mansoni (schistosomiáza), Onchocerca volvulus (onchocerkiáza neboli říční slepota), Brugia pahangi, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, červi, Haemonchus contortus a Fasciola hepatica, stejně jako červi rodů Spirometra, Trichinella, Necator a Ascaris, a prvoci rodů Cryptosporidium, Eimeria, Toxoplasma a Naegleria (J. H. McKerrow, Perspect. Drug Dis. Des. 2, vyd. C. S. Craik, C. Debouck, 437 až 444 (1995); C. D. Robertson, G. H. Coombs, M. J.

North, J. C. Mottram, Perspect. Drug Dis. Des. 6, vyd. J. H. McKerrow a M. N. James, M.N.G., 99 až 118 (1996)).

Nyní bylo nalezeno, že určité sloučeniny jsou inhibitory proteas, konkrétněji inhibitory falcipainu, a že jsou tyto sloučeniny vhodné pro léčení chorob způsobených cysteinovými proteasami, obzvláště pro léčbu malárie.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem přítomného vynálezu je poskytnutí inhibitorů proteas, jako jsou inhibitory cysteinových proteas. Obzvláště se přítomný vynález týká sloučenin, které inhibují cysteinové proteasy, a obzvláště cysteinových proteas patřící do nadčeledi papainu. Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou vhodné pro terapii onemocnění, obzvláště parazitárních onemocnění, které lze terapeuticky modifikovat alterací aktivity těchto proteas. Obzvláště se přítomný vynález týká léčení malárie prostřednictvím inhibice falcipainu.

Následně, v prvním aspektu, poskytuje přítomný vynález způsob léčení chorob, kde lze patologii onemocnění terapeuticky modifikovat inhibicí proteas, například cysteinových proteas, prostřednictvím jedné nebo více z následujících sloučenin:

2-[N-(N-benzyloxykarbonylglycynyl)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucynyl)]karbohydrazid;

(3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucynyl)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucynyl]hydrazid;

1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucynylamino)-3-(2-benzyloxy-

fenylsulfonyl) amino-2-propanon;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;

1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinyllamino]-3-(4-fenoxifenylsulfonyl) amino-2-propanon;

N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-(N-pyrazin-karbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;

N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylkarbonyl)-L-leucinyll]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyll]hydrazid;

(3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinyllamino]-4-tetrahydrofuranon;

N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;

1-[3-(2-pyridyl) fenylacetyllamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinyllamino]-2-propanon;

(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinyllamino]-1-[3-(2-pyridyl) fenylacetyllamino]-2-butanon;

N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofuryllkarbonyl)-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid;

1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinyllamino]-3-[3-(2-pyridyl) fenylacetyllamino]-2-propanon;

1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino) ethoxy]benzoyl]-L-leucinyllamino]-3-[3-(2-pyridyl) fenylacetyllamino]-2-propanon; a

N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolyl-

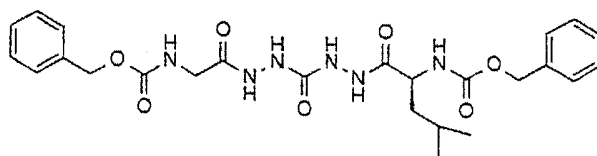
karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzofurylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid.

Konkrétně jsou tyto sloučeniny použity při způsobu podle přítomného vynálezu v terapii onemocnění, obzvláště parazitárních onemocnění, prostřednictvím inhibice cysteinové proteasy nadčeledi papainu.

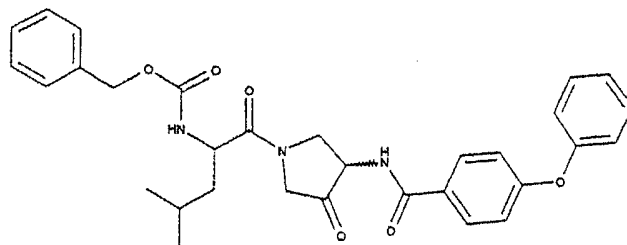
Konkrétněji poskytuje přítomný vynález způsob léčení malárie inhibicí falcipainu těmito sloučeninami.

Podrobný popis vynálezu

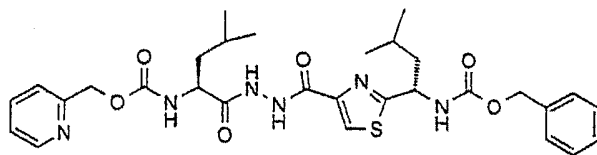
Přítomný vynález poskytuje způsob léčení chorob, obzvláště parazitárních chorob, který může být terapeuticky modifikován alterací aktivity cysteinových proteas, podáním pacientovi, který to potřebuje, zejména zvířeti, konkrétněji savci, nejkonkrétněji člověku, jedné nebo více následujících sloučenin:



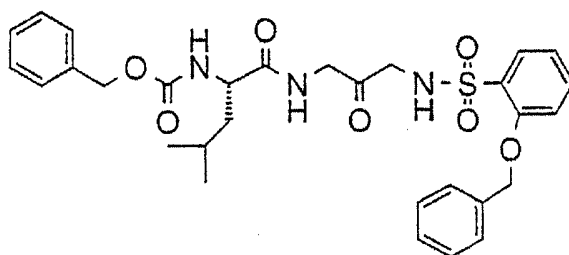
2-[N-(N-benzyloxycarbonylglycyl)]-2'-[N'-(N-benzyloxycarbonyl-L-leucyl)]karbohydrazid;



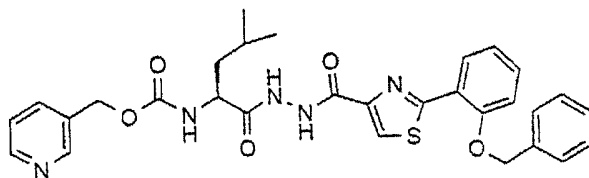
(3RS)-1-N-(N-benzyloxycarbonyl-L-leucyl)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;



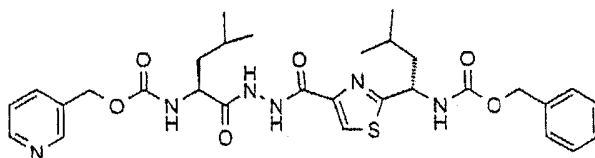
(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]karbohydrazid;



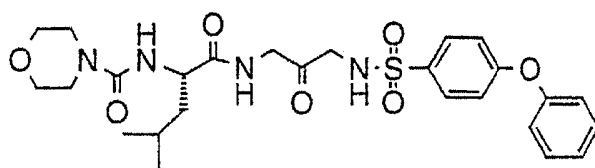
1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;



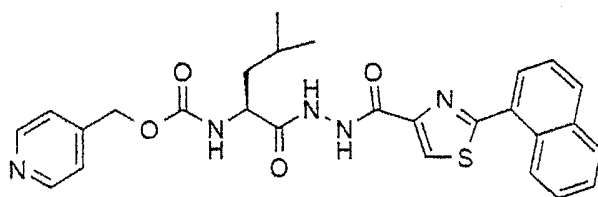
N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;



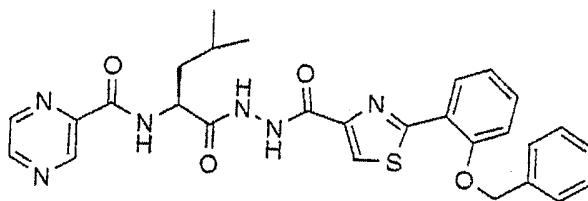
(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;



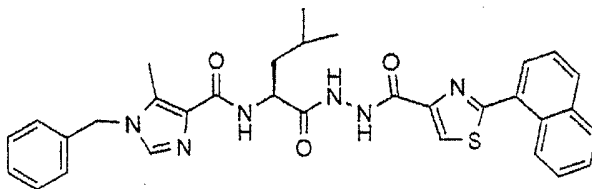
1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxy-fenylsulfonyl)amino-2-propanon;



N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(4-pyridyl-methoxykarbonyl)-L-leucinyln]hydrazid;

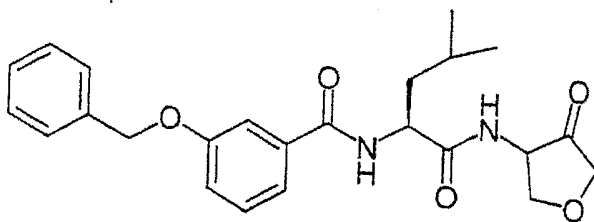


N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-(N-pyrazinyln-karbonyl)-L-leucinylnhydrazid;

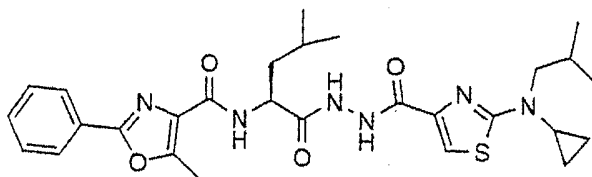


N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylkarbonyl)-L-leucinyln]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyl]hydrazid;

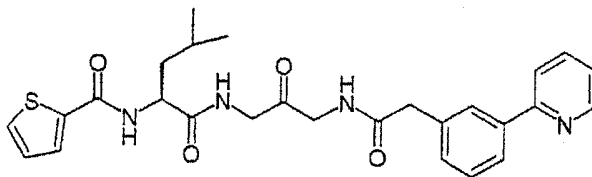
8 27.12.00



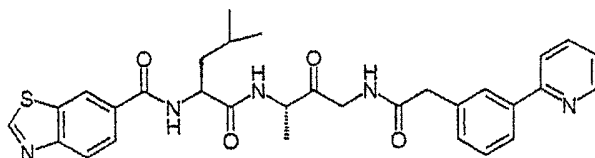
(3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-tetrahydrofuranon;



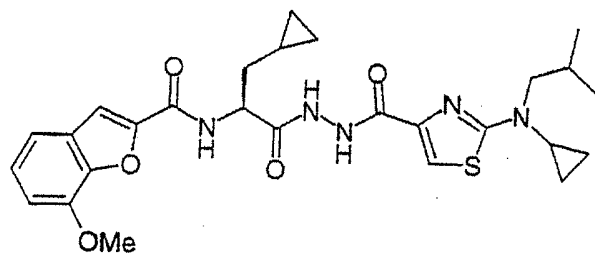
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leucinyl]hydrazid;



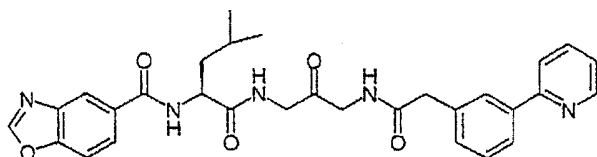
1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamin]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylamino]-2-propanon;



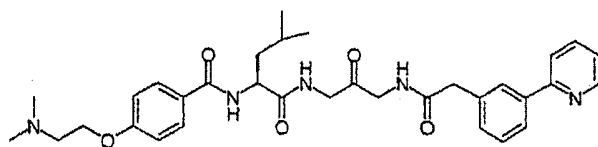
(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamin]-2-butanon;



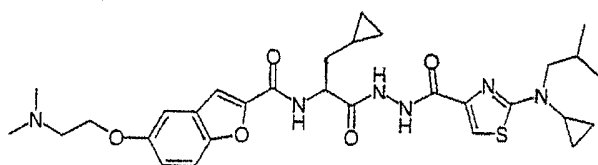
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-karbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid;



1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanon;



1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoyl]-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanon; a



N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzofurylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid.

Konkrétně poskytuje způsob podle přítomného vynálezu léčení chorob, obzvláště parazitárních onemocnění, prostřednictvím inhibice cysteinových proteas z nadčeledi papainu, podáním jedné nebo více z výše vyčtených sloučenin pacientovi, který to potřebuje, obzvláště zvířeti, konkrétněji savci a nejkonkrétněji člověku.

Paraziti, o kterých je známo, že využívají v průběhu životního cyklu cysteinové proteasy, zahrnují následující: *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* (trypanosomiasa neboli africká spavá nemoc či Chagasova nemoc), *Leishmania mexicana*, *Leishmania pifanoi*, *Leishmania major* (leishmaniasa), *Schistosoma mansoni* (schistosomiasa), *Onchocerca volvulus* (onchocerkiasa neboli říční slepota), *Brugia pahangi*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, červi, *Haemonchus contortus* a *Fasciola hepatica*, stejně jako červi rodů *Spirometra*, *Trichinella*, *Necator* a *Ascaris*, a prvoci rodů *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Toxoplasma* a *Naegleria*. Přítomný způsob poskytuje léčení onemocnění způsobených infekcí těmito parazity, prostřednictvím inhibice cysteinových proteas z nadčeledi papainu, podáním pacientovi, který to potřebuje, obzvláště zvířeti, konkrétněji savci a nejkonkrétněji člověku, jedné či více z výše uvedených sloučenin.

Nejkonkrétněji poskytuje přítomný vynález způsob léčení malárie způsobené infekcí *Plasmodium falciparum*, prostřednictvím inhibice falcipainu podáním pacientovi, který to potřebuje, obzvláště zvířeti, konkrétněji savci a nejkonkrétněji člověku, jedné či více z výše uvedených sloučenin.

Způsob podle přítomného vynálezu může být proveden podáním výše uvedených sloučenin samotných nebo v kombinaci s jinými terapeuticky účinnými látkami.

Určité radikálové skupiny jsou v tomto spisu zkráceny. t-Bu znamená terc.-butylovou skupinu, Boc znamená terc.-butoxykarbonylovou skupinu, Fmoc znamená fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu, Ph znamená fenylovou skupinu, Cbz znamená benzyloxykarbonylovou skupinu.

Přítomný vynález zahrnuje ve svém inventivním způsobu všechny estery, hydraty, solváty, komplexy a prekurzory léčiv výše vyčtených použitelných sloučenin. Prekurzory léčiv jsou jakékoliv kovalentně navázané sloučeniny, které uvolňují účinnou výchozí látku in vivo. Pokud je ve sloučenině podle přítomného vynálezu přítomno chirální centrum nebo jiná forma izomerního centra, jsou všechny formy takového izomeru nebo izomerů, včetně enantiomerů a diastereoizomerů, považovány za součást přítomného vynálezu. Inventivní sloučeniny obsahující chirální centrum mohou být použity jako racemická směs, enantiomerně obohacená směs, nebo může být racemická směs rozdělena použitím dobře známých postupů a jednotlivý izomer může být použit jako takový. V případech, kdy mají sloučeniny nenasycené dvojně vazby mezi dvěma atomy uhlíku, je v rámci přítomného vynálezu zahrnut jak cis (Z) izomer, tak i trans (E) izomer. V případech, kdy mohou sloučeniny existovat v tautomerních formách, jako jsou keto-enol tautomery, patří do rámce přítomného vynálezu každá tautomerní forma, ať už se vyskytují v rovnovážném poměru nebo převážně v jedné z forem.

Způsoby syntézy

Následující syntetické protokoly se týkají intermediárních sloučenin a konečných produktů popsanych v popisu a schématech syntézy. Příprava sloučenin podle přítomného vynálezu je detailně popsána prostřednictvím následujících příkladů, ale uvedené chemické reakce jsou popsány

s ohledem na jejich obecnou použitelnost pro přípravu sloučenin inhibujících cysteinové proteasy podle přítomného vynálezu.

Občas se může stát, že popsaná reakce nebude použitelná tak, jak je popsána, pro každou jednotlivou sloučeninu zahrnutou ve vymezeném rámci přítomného vynálezu. Sloučeniny, pro které toto platí, budou snadno rozpoznány odborníkem v oboru. Ve všech těchto případech budou reakce buď s úspěchem provedeny s běžnými modifikacemi, které jsou odborníkovi v oboru známe, tedy vhodným chráněním interferujících skupin, použitím jiných běžných činidel nebo rutinními modifikacemi reakčních podmínek. Alternativně budou pro přípravu odpovídajících sloučenin podle přítomného vynálezu použitelné jiné reakce zde popsané, nebo jinak v oboru běžné. Ve všech preparativních způsobech jsou veškeré výchozí látky známe nebo jsou snadno připravitelné ze známých výchozích látek; všechny hodnoty teplot jsou uváděny ve stupních celsia; a pokud není stanoveno jinak, jsou všechny části a procenta hmotnostní.

Činidla se zakoupí od komerčních dodavatelů, jako jsou Aldrich Chemical Company, TCI, Sigma, Lancaster Synthesis, Bionet, Fluka, Maybridge nebo Bachem, a jsou použita bez dalšího čištění, pokud není uvedeno jinak. Všechna rozpouštědla se čistí použitím standardních způsobů, odborníkovi dobře známých, pokud však není uvedeno jinak. Výchozí látky jsou komerčně dostupné nebo se připraví běžnými způsoby, které lze nalézt ve standardních odkazové literatuře, například v Compendium of Organic Synthetic Methods, svazek I až IV, vydavatel Wiley - Interscience.

Kondenzační postupy pro vytvoření amidových vazeb zde popisované, jsou v oboru dobře známe. Způsoby syntézy

peptidů jsou obecně popsány v publikacích Bodansky a kol., The Practice of Peptide Synthesis, Springer - Verlag, Berlín (1984); E. Gross a J. Meienhofer, The Peptides, svazek 1, 1 až 284 (1979); a J. M. Stewart a J. D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2. vyd., Pierce Chemical Co., Rockford, III. (1984), což jsou to obecně ilustrativní způsoby, a jsou v tomto spisu zahrnuty do odkazů.

Syntetické způsoby pro přípravu sloučenin podle přítomného vynálezu často zahrnují použití ochranných skupin pro zakrytí reaktivní funkční skupiny, nebo za účelem minimalizace nežádoucích vedlejších reakcí.

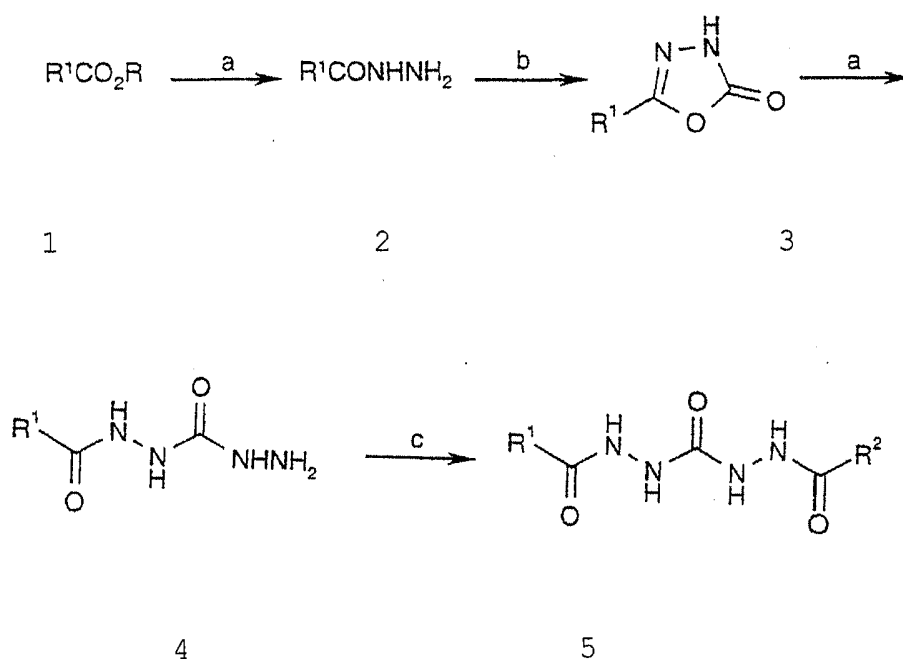
Takovéto ochranné skupiny jsou obecně popsány v publikaci T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, vyd. John Wiley & Sons, New York (1981). Termín „ochranná aminoskupina“ se obecně týká Boc, acetylové skupiny, benzoylové skupiny, Fmoc a Cbz skupin a jejich derivátů v oboru známých. Způsoby chránění a sejmutí ochranné skupiny a náhrada ochranné aminoskupiny jinou skupinou jsou v oboru dobře známé.

Adiční soli s kyselinou výše vyčtených sloučenin, které jsou použitelné v popsaném inventivním způsobu, se připraví standardním způsobem ve vhodném rozpouštědle, ze základní sloučeniny a kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fluorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny octové, kyseliny trifluoroctové, kyseliny maleinové, kyseliny jantarové nebo kyseliny methansulfonové.

Některé ze sloučenin popsaných v tomto spisu obsahují jeden nebo více asymetrických center, a proto mohou tvořit enantiomery, diastereoizomery a jiné stereoizomerní formy. Přítomný vynález zahrnuje všechny

možné stereoizomery, stejně jako jejich racemické a opticky čisté formy. Opticky aktivní (R) a (S) izomery mohou být připraveny za použití chirálních synthonů, chirálních činidel, nebo mohou být rozštěpeny v enantoimery běžnými způsoby. Pokud sloučeniny zde popsané obsahují olefinové dvojné vazby, jsou zahrnuty jak E tak Z geometrické izomery.

Schéma 1



a) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH;

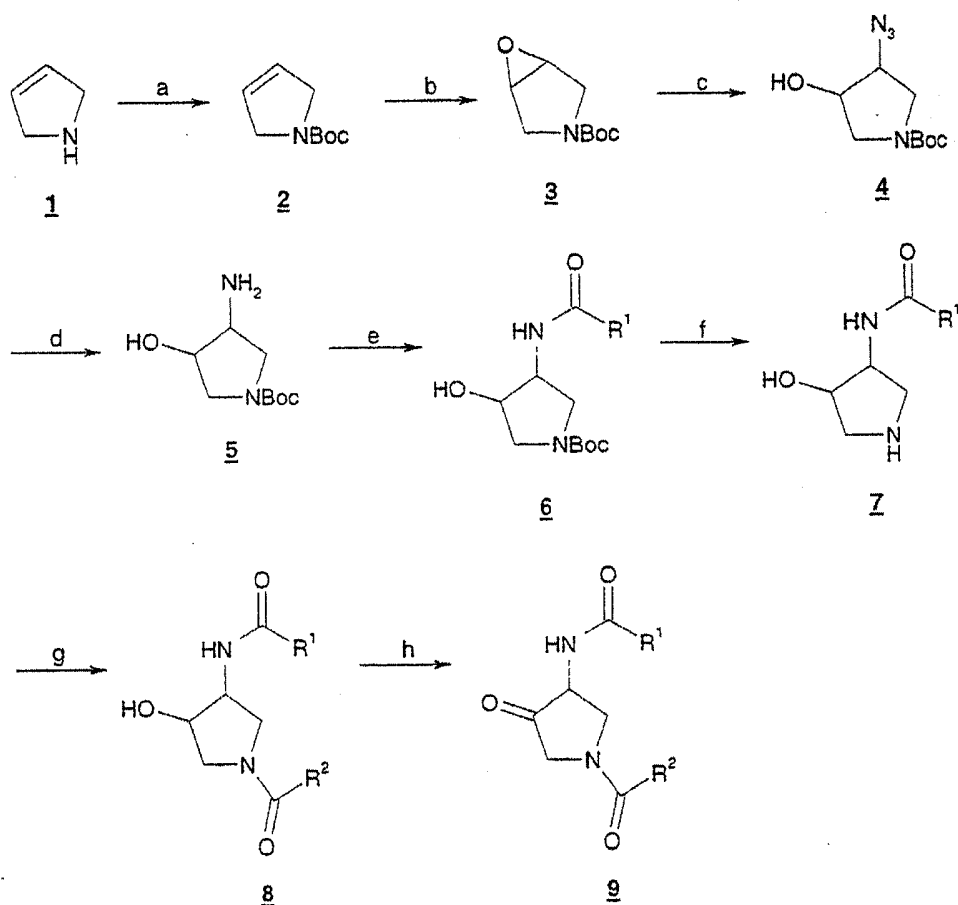
b) Cl_2CO , PhMe;

c) $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF.

Zpracováním sloučeniny 1 ze schématu 1 s hydrazinhydratem v protickém rozpouštědle (jako je methanol nebo ethanol) se dostane sloučenina 2 ze schématu 1, která se zpracuje s fosgenem v toluenu, čímž se dostane sloučenina 3 ze schématu 1. Tato látka se zpracuje s hydrazinhydratem v protickém rozpouštědle (jako je methanol nebo ethanol), čímž se dostane sloučenina 4 ze schématu 1. Zpracováním

sloučeniny 4 ze schématu 1 s karboxylovou kyselinou (například N-benzyloxykarbonylglycin) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (jako je DMF) se dostane sloučenina 5 ze schématu 1.

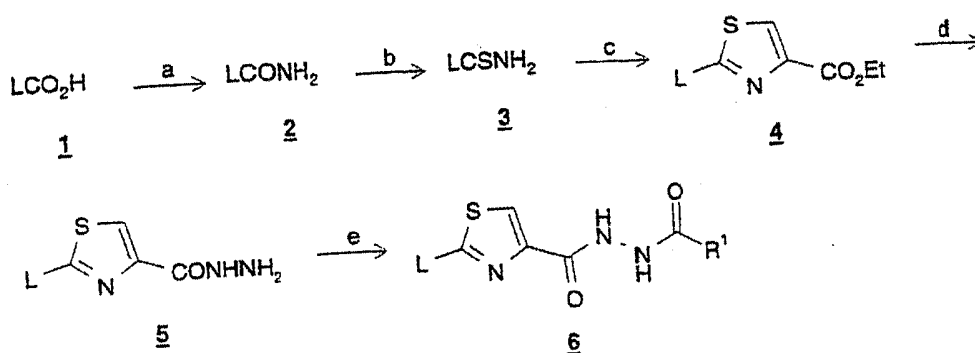
Schéma 2



- a) Boc_2O , CH_2Cl_2 ;
- b) *m*-CBPA, CH_2Cl_2 ;
- c) NaN_3 , NH_4Cl , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$;
- d) H_2 , 10% Pd/C , MeOH ;
- e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, 1-HOBT, DMF;
- f) HCl , EtOAc ;
- g) $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, 1-HOBT, DMF;
- h) Jonesovo činidlo, aceton.

Zpracováním sloučeniny 1 ze schématu 2 s di-terc.-butyldikarbonatem v methylenchloridu se dostane sloučenina 2 ze schématu 2, která se zpracuje s kyselinou m-chlorperbenzoovou v methylenchloridu, čímž se dostane sloučenina 3 ze schématu 2. Zpracováním této látky s azidem sodným a chloridem amonným ve směsi methanolu a vody se dostane sloučenina 4 ze schématu 2, která se zpracuje s plynným vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlí v methanolu, aby se dostala sloučenina 5 ze schématu 2. Zpracováním této sloučeniny s karboxylovou kyselinou (například kyselinou 4-fenoxybenzoovou) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (jako je DMF) se dostane sloučenina 6 ze schématu 2, která se zpracuje s plynným HCl v ethylacetatu, aby se dostala sloučenina 7 ze schématu 2. Zpracováním sloučeniny 7 ze schématu 2 s karboxylovou kyselinou (například N-benzyl-oxykarbonyl-L-leucinem) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (jako je DMF) se dostane sloučenina 8 ze schématu 2, která se zpracuje s Jonesovým činidlem v acetonu, aby se dostala sloučenina 9 ze schématu 2.

Schéma 3



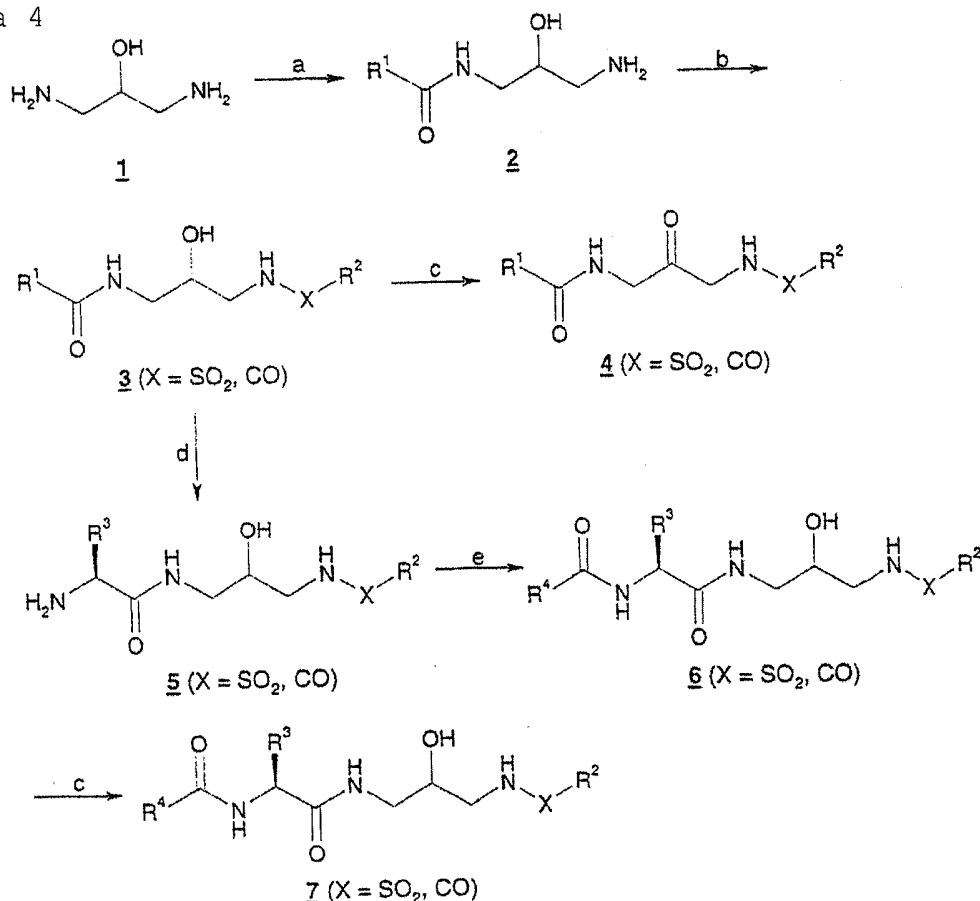
- a) i-BuOCOC1, NMM, NH₃, THF;
 b) Lawessonovo činidlo, THF;
 c) i. EtO₂CCOCH₂Br, ii. TFAA, Py, CH₂Cl₂;

d) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH;

e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF.

Sloučenina 1 ze schématu 3 se konvertuje na sloučeninu 2 ze schématu 3 zpracováním s isobutylchlorformiátem, N-methylmorfolinem a amoniakem v THF. Sloučenina 2 ze schématu 3 se zpracuje s Lawessonovým činidlem v THF, aby se dostal thioamid 3 ze schématu 3. Tato látka se konvertuje na thiazol kondenzací s α -ketoesterem a dále zpracováním s anhydridem kyseliny trifluoroctové a pyridinem v methylenchloridu, aby se dostala sloučenina 4 ze schématu 3, která se konvertuje na sloučeninu 5 ze schématu 3 zpracováním s hydrazin-monohydratem. Zpracováním sloučeniny 5 ze schématu 3 s karboxylovou kyselinou (například N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinem nebo N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinem) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (například DMF) se dostane sloučenina 6 ze schématu 3.

Schéma 4

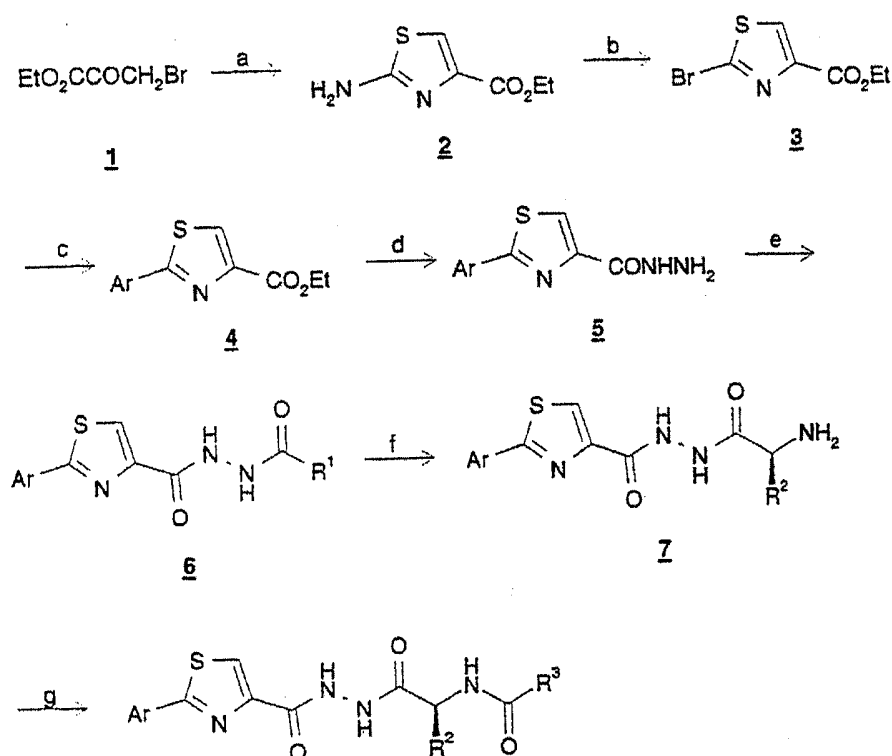


- a) R^1CO_2H , EDC·MeI, 1-HOBT, DMF;
- b) R^2SO_2Cl , N-methylmorpholin, DMF nebo R^2SO_2H , EDC·MeI, 1-HOBT, DMF;
- c) Jonesovo činidlo, aceton nebo Dess-Martinovo činidlo, CH_2Cl_2 ;
- d) pro $R^1 = N$ -benzyloxykarbonylaminokyselina, H_2 , 10% Pd/C, EtOH; pro $R^1 =$ terc.-butoxykarbonylaminokyselina, TFA, CH_2Cl_2 ;
- e) R^4CO_2H , EDC·MeI, 1-HOBT, DMF.

Zpracováním sloučeniny 1 ze schématu 4 s karboxylovou kyselinou (například N-benzyloxykarbonyl-L-leucinem nebo N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinem) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeI/1-HOBT nebo HBTU) v aprotickém rozpouštědle (jako je DMF) se dostane sloučenina 2 ze schématu 4, která se zpracuje se sulfonylchloridem (například 2-benzyloxyfenyl-sulfonylchloridem nebo 4-fenoxyfenylsulfonylchloridem) a N-methylmorpholinem v aprotickém rozpouštědle (například DMF), aby se dostala sloučenina 3 ze schématu 4. Alternativně se sloučenina 2 ze schématu 4 zpracuje s karboxylovou kyselinou (například kyselinou 3-(2-pyridyl)fenyloctovou) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeI/1-HOBT nebo HBTU) v aprotickém rozpouštědle (jako je DMF), čímž se dostane sloučenina 3 ze schématu 4. Zpracováním sloučeniny 3 ze schématu 4 s Jonesovým činidlem v acetonu nebo Dess-Martinovým činidlem v methylenchloridu se potom dostane sloučenina 4 ze schématu 4. Pokud je R^1CO N-benzyloxykarbonylamino-kyselina, potom se zpracováním

sloučeniny 3 ze schématu 4 s plynným vodíkem v přítomnosti 10% palladia na uhlí v ethanolu dostane sloučenina 5 ze schématu 4. Alternativně, pokud je $R^1\text{CO}$ terc.-butoxykarbo-nylamino-kyselina, potom se zpracováním sloučeniny 3 ze schématu 4 s kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu dostane sloučenina 5 ze schématu 4. Zpracováním sloučeniny 5 ze schématu 4 s karbamoylchloridem (například 4-morfolin-karbonylchloridem) a terciární aminovou bází (například N-methylmorfolinem) v aprotickém rozpouštědle jako je DMF dostane sloučenina 6 ze schématu 4. Alternativně se sloučenina 5 ze schématu 4 zpracuje s karboxylovou kyselinou (například kyselinou thiofen-2-karboxylovou, kyselinou benzoxazol-5-karboxylovou nebo 4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoovou) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeOH/1-HOBT nebo HBTU) v aprotickém rozpouštědle (jako je DMF), aby se dostala sloučenina 6 ze schématu 4. Zpracováním sloučeniny 6 ze schématu 4 s Dess-Martinovým činidlem v methylenchloridu se dostane sloučenina 7 ze schématu 4.

Schéma 5

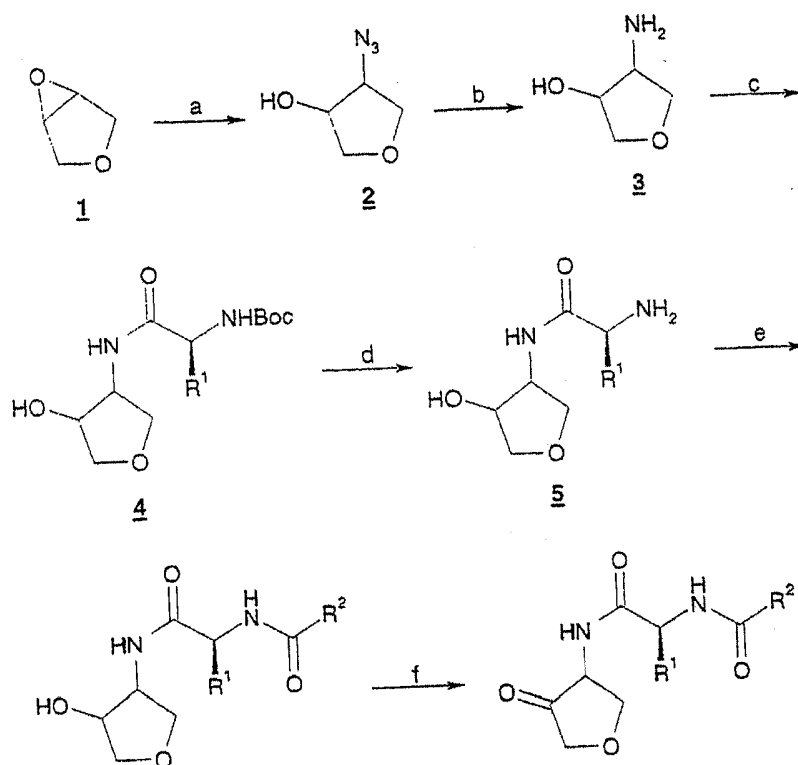


- a) Thiomočovina, EtOH;
- b) i. NaNO_2 , 16% vodná HBr; ii. CuBr, 16% vodná HBr; iii. HBr (katalyzátor), EtOH;
- c) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsF, DME;
- d) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH;
- e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF;
- f) pro $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ = N-terc.-butoxykarbonylaminokyselina: TFA, CH_2Cl_2 ;
- g) $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, EDC·HCl, 1-HOBT, DMF.

Ethylbrompyruvat (sloučenina 1 ze schématu 5) se zpracuje s thiomočovinou při zpětném toku ethanolu, aby se dostala sloučenina 2 ze schématu 5, která se zpracuje nejdříve s dusitanem sodným a potom bromidem měďným v 16% vodné HBr, produkt se zahřívá v ethanolu s katalytickým množstvím HBr, aby se dostala sloučenina 3 ze schématu 5. Zpracováním této látky s kyselinou arylboritou (například kyselinou 2-benzyloxyfenylboritou nebo kyselinou 1-naftylboritou), tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0) a fluoridem cesným při zpětném toku DME se dostane sloučenina 4 ze schématu 5. Zpracováním sloučeniny 4 ze schématu 5 s hydrazinhydratem v ethanolu se dostane sloučenina 5 ze schématu 5, která se zpracuje s karboxylovou kyselinou (jako například kyselinou N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinem, N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinem nebo N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinem) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (například DMF), čímž se dostane sloučenina 6 ze schématu 5. Pokud R^1CO je N-terc.-butoxykarbonylaminokyselina, potom se sloučenina 6 ze schématu

5 zpracuje s kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu, čímž se dostane sloučenina 7 ze schématu 5, která se dále zpracuje s karboxylovou kyselinou (jako je kyselina pyrazinkarboxylová nebo kyselina 1-benzyl-5-methylimidazol-4-karboxylová) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (například DMF), čímž se dostane sloučenina 8 ze schématu 5.

Schéma 6



a) NaN_3 , NH_4Cl , MeOH /voda;

b) H_2 , 10% Pd/C , EtOH ;

c) $\text{BocNHCH(R}^1\text{)CO}_2\text{H}$, Me_3COCl , N,N -diisopropylethylamin, CH_2Cl_2 ;

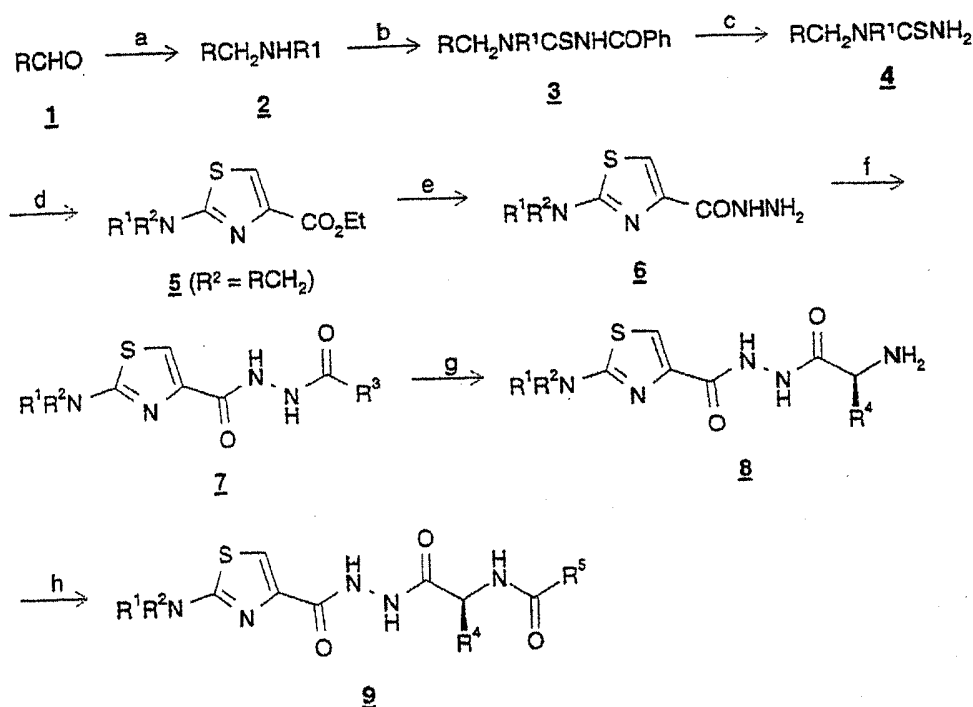
d) TFA , CH_2Cl_2 ;

e) $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{EtO})_2\text{POCN}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ;

f) Dess-Martinovo činidlo, CH_2Cl_2 .

Zpracováním sloučeniny 1 ze schématu 6 s azidem sodným a chloridem amonným ve směsi methanolu a vody se dostane sloučenina 2 ze schématu 6, která se zpracuje s plynným vodíkem v přítomnosti 10% palladia na uhlí v ethanolu, čímž se dostane sloučenina 3 ze schématu 6. Zpracováním sloučeniny 3 ze schématu 6 s N-terc.-butoxy-karbonylaminokyselinou, pivaloylchloridem a terciární aminovou bází (například N,N-diisopropylaminem) v aprotickém rozpouštědle (jako je dichlormethan) se dostane sloučenina 4 ze schématu 6, která se zpracuje s kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu, aby se dostala sloučenina 5 ze schématu 6. Zpracováním sloučeniny 5 ze schématu 6 s karboxylovou kyselinou (jako je například kyselina 3-benzyloxybenzoová) a peptidovým kondenzačním činidlem (například EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeOH/1-HOBT, HBTU nebo diethylkyanfosfonat) v aprotickém rozpouštědle (jako v DMF nebo dichlormethanu) se dostane sloučenina 6 ze schématu 6, která se zpracuje s Dess-Martinovým činidlem v dichlormethanu, čímž se dostane sloučenina 7 ze schématu 6.

Schéma 7

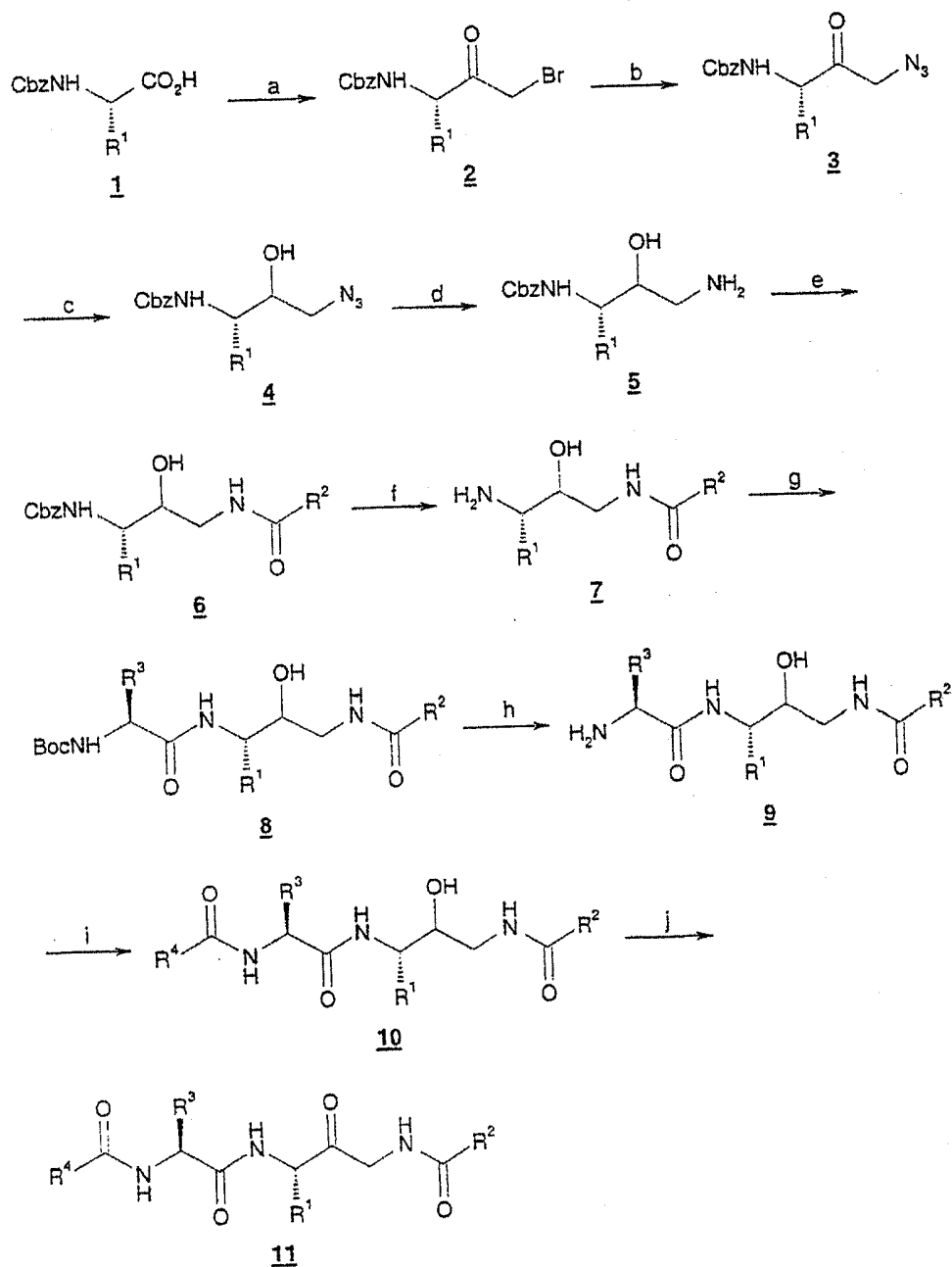


- a) i. R^1NH_2 , CH_2Cl_2 ; ii. $Na(OAc)_3BH$;
- b) $PhCONCS$, $CHCl_3$;
- c) K_2CO_3 , $MeOH$, H_2O ;
- d) EtO_2CCOCH_2Br , $EtOH$;
- e) $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, $EtOH$;
- f) R^3CO_2H , $EDC \cdot HCl$, 1-HOBT, DMF ;
- g) pro R^3CO_2H = N-terc.-butoxykarbonylaminokyselina: TFA , CH_2Cl_2 ;
- h) R^5CO_2H , $EDC \cdot HCl$, 1-HOBT, DMF .

Aldehyd (sloučenina 1 ze schématu 7) se zpracuje s primárním aminem (například cyklopropylaminem) v aprotickém rozpouštědle (jako je například methylenchlorid) a potom se zpracuje s redukčním činidlem (například triacetyltetrahydroboritanem sodným), aby se dostala sloučenina 2 ze schématu 7, která se zpracuje s benzoylisothiokyanatem v chloroformu, čímž se dostane sloučenina 3 ze schématu 7. Zpracováním sloučeniny 3 ze schématu 7 s uhličitánem sodným ve směsi methanolu a vody se dostane sloučenina 4 ze schématu 7, která se zpracuje s ethylbrompyruvatem při zpětném toku ethanolu a tak se dostane sloučenina 5 ze schématu 7, která se dále zpracovává s hydrazinhydratem v ethanolu, aby se dostala sloučenina 6 ze schématu 7. Zpracováním sloučeniny 6 ze schématu 7 s karboxylovou kyselinou (například N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinem) a peptidovým kondenzačním činidlem (jako je $EDC \cdot HCl/1-HOBT$) v aprotickém rozpouštědle (například DMF), se dostane sloučenina 7 ze schématu 7. Pokud R^3CO je N-terc.-butoxykarbonylaminokyselina, zpracuje se sloučenina 7 ze schématu 7 s kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu, čímž se dostane sloučenina 8 ze schématu 7, která se zpracuje s karboxylovou kyselinou (například kyselinou 5-methyl-2-

-fenyloxazol-4-karboxylovou, kyselinou 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou nebo kyselinou 5-[2-(N,N-dimethylamino)-ethoxy]benzofuran-2-karboxylovou) a peptidovým kondenzačním činidlem (jako například EDC·HCl/1-HOBT) v aprotickém rozpouštědle (například DMF), aby se dostala sloučenina 9 ze schématu 7.

Schéma 8



27.12.00

- a) i. Isobutylchlorformiat, N-methylmorfolin, THF; ii. CH_2N_2 , Et_2O ; iii. 30% HBr/HOAc;
b) NaN_3 , KF, DMF;
c) NaBH_4 , MeOH;
d) 1,3-propandithiol, Et_3N , MeOH;
e) $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, EDC·MeI, 1-HOBT, DMF;
f) H_2 , 10% Pd/C, EtOH;
g) $\text{BocNHCH(R}^3\text{)CO}_2\text{H}$, HBTU, DMF;
h) HCl, dioxan, CH_2Cl_2 ;
i) $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$, HBTU, DMF;
j) Dess-Martinovo činidlo, CH_2Cl_2 .

Postupným zpracováním sloučeniny 1 ze schématu 8 s isobutylchlorformiátem a N-methylmorfolinem v THF, diazomethanem v etheru a 30% HBr v kyselině octové se dostane sloučenina 2 ze schématu 8, která se zpracuje s azidem sodným a fluoridem draselným v DMF, aby se dostala sloučenina 3 ze schématu 8. Zpracováním sloučeniny 3 ze schématu 8 s tetrahydroboritanem sodným v methanolu se dostane sloučenina 4 ze schématu 8, která se zpracuje s 1,3-propandithiolem a triethylaminem v methanolu, aby se dostala sloučenina 5 ze schématu 8. Zpracováním sloučeniny 5 ze schématu 8 s karboxylovou kyselinou (například kyselina 3-(2-pyridyl)fenyloctová) a peptidovým kondenzačním činidlem (jako je EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeI/1-HOBT nebo HBTU) v aprotickém rozpouštědle (například DMF) se dostane sloučenina 6 ze schématu 8, která se zpracuje s plynným vodíkem za přítomnosti 10% palladia na uhlí v ethanolu, aby se dostala sloučenina 7 ze schématu 8. Zpracováním sloučeniny 7 ze schématu 8 s N-terc.-butoxykarbonylaminokyselinou (například N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinem) a peptidovým kondenzačním činidlem (jako je EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeI/1-HOBT nebo HBTU) v aprotickém rozpouštědle (například DMF) se dostane sloučenina 8 ze schématu 8, která se zpracuje s HCl ve směsi dioxanu a

dichlormethanu, aby se dostala sloučenina 9 ze schématu 8. Zpracováním sloučeniny 9 ze schématu 8 s karboxylovou kyselinou (například kyselina benzothiazol-6-karboxylová) a peptidovým kondenzačním činidlem (jako je EDC·HCl/1-HOBT, EDC·MeI/1-HOBT nebo HBTU) v aprotickém rozpouštědle (například DMF) se dostane sloučenina 10 ze schématu 8, která se zpracuje s Dess-Martinovým činidlem v dichlormethanu, aby se dostala sloučenina 11 ze schématu 8.

Přítomný vynález dále poskytuje farmaceutické prostředky, které obsahují jednu nebo více z následujících sloučenin:

2-[N-(N-benzyloxykarbonylglyciny)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazid;

(3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazoly]karbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazoly]karbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazoly]karbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;

N-[2-(1-naftyl)-4-thiazoly]karbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazoly]karbonyl]-N'-(N-pyrazin-karbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylníkarbonyl)-L-leucinylní]-
 -N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylníkarbonyl]hydrazid;
 (3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylníamino]-4-tetra-
 hydrofuranon;
 N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylní-
 karbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylníkarbonyl)-L-
 -leucinylní]hydrazid;
 1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylníamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-
 -L-leucinylníamino]-2-propanon;
 (3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylníkarbonyl)-L-leucinylníamino]-1-[3-
 -(2-pyridyl)fenylacetylníamino]-2-butanon;
 N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylní-
 karbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylníkarbonyl)-L-b-
 -cyklopropylalanyl]hydrazid;
 1-[N-(5-benzoxazolylníkarbonyl)-L-leucinylníamino]-3-[3-(2-pyri-
 dyl)fenylacetylníamino]-2-propanon;
 1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoyl]-L-leucinylní-
 amino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylníamino]-2-propanon; a
 N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylní-
 karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzo-
 furylníkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid,

a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient.
 Proto mohou být výše vyčtené sloučeniny použity pro výrobu
 léčiva. Farmaceuticky přijatelné prostředky obsahující výše
 vyčtené sloučeniny připravené postupy zde popsány dříve,
 mohou být formulovány jako roztoky nebo lyofilizované
 prášky pro parenterální způsob podání. Prášky mohou být
 před použitím rekonstituovány přidáním vhodného ředidla
 nebo jiného farmaceuticky přijatelného nosiče. Kapalný
 prostředek může být pufrovaný, izotonický, vodný roztok.
 Příklady vhodných ředidel jsou běžný izotonický
 fyziologický roztok, standardní 5% dextróza ve vodě, nebo

pufrovaný roztok octanu sodného nebo amonného. Takovýto prostředek je obzvláště vhodný pro parenterální způsob podání, ale může být také použit pro perorální způsob podání, nebo může být obsažen v inhalátoru s odměřovanou dávkou nebo v nebulizátoru pro insuflaci. Může být žádoucí přidat excipienty jako polyvinylpyrrolidon, želatinu, hydroxycelulózu, arabskou gumu, polyethylenglykol, mannitol, chlorid sodný nebo citrat sodný.

Alternativně mohou být tyto sloučeniny enkapsulovány, tabletovány nebo připraveny jako emulze nebo sirup pro perorální způsob podání. Mohou být přidány farmaceuticky přijatelné pevné nebo kapalné nosiče za účelem stabilizace prostředku nebo pro usnadnění přípravy prostředku. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktózu, dihydrat síranu vápenatého, terru albu, stearat hořečnatý či kyselinu stearovou, mastek, pektin, arabskou gumu, agar nebo želatinu. Kapalné nosiče zahrnují sirup, arašídový olej, olivový olej, fyziologický roztok a vodu. Nosič může dále obsahovat látku pro prodloužené uvolňování, jako je glycerylmonostearat nebo glyceryldistearat, buď jako takový nebo s voskem. Množství pevného nosiče se liší, avšak s výhodou bude asi 20 mg až asi 1 g v jednotkové dávce. Farmaceutické prostředky se připraví běžnými farmaceutickými postupy, včetně mletí, mísení, granulování a stlačování, pokud je toto nutné, v případě tabletových forem; nebo mletí, mísení a plnění do tvrdých želatinových kapslí. Pokud se používá kapalný nosič, bude prostředek ve formě sirupu, elixíru, emulze nebo vodné či nevodné suspenze. Taková kapalná formulace může být podána přímo nebo naplněna do měkké želatinové kapsle.

Pro rektální způsob podání mohou být sloučeniny podle přítomného vynálezu také kombinovány s excipienty, jako jsou kakaové máslo, glycerin, želatina nebo polyethylenglykoly a potom formována do čípku.

V souladu s přítomným vynálezem se podá účinné množství jedné nebo více z výše uvedených sloučenin za účelem inhibice proteasy, v situaci spojené s konkrétním stavem nebo onemocněním. Je jasné, že dávkové množství bude dále modifikováno v závislosti na typu podávání sloučeniny. Například pro akutní terapii se preferuje parenterální způsob podání účinného množství sloučeniny podle přítomného vynálezu. Nejúčinnější je intravenózní infuze sloučeniny v 5% dextróze ve vodě nebo běžném fyziologickém roztoku, nebo obdobná formulace s běžnými excipienty, ačkoliv injekce intramuskulárního bolusu je také účinná. Parenterální dávka bude obvykle přibližně 0,01 až asi 100 mg/kg; s výhodou 0,1 až 20 mg/kg, takovým způsobem, aby byla udržena plazmatická koncentrace léčiva tak, aby byla účinná pro inhibici proteasy, například falcipainu. Sloučenina se podá jednou až čtyřikrát za den v takovém množství, aby se udržela celková denní dávka přibližně 0,4 až asi 400 mg/kg/den. Přesné množství sloučeniny podle přítomného vynálezu, které je terapeuticky účinné a způsob, kterým je sloučenina nejlépe podána, je snadno stanoveno odborníkem v oboru, porovnáním plasmatické hladiny sloučeniny s koncentrací nutnou pro terapeutický účinek.

Sloučenina podle přítomného vynálezu může být podána ve formě prekursoru léčiva, která je obecně používána pro posílení absorpce a je in vivo štěpena na účinnou složku. Účinných hladin lze rovněž dosáhnout podáním farmaceuticky účinných metabolitů nebo bioisosterů sloučeniny. Prekurzory léčiv obsahujících sloučeninu podle přítomného vynálezu mohou být připraveny jakýmkoliv vhodným způsobem.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu mohou být pacientovi podány také perorálně, takovým způsobem, aby byla koncentrace léčiva dostatečná pro inhibici cysteinových proteas, obzvláště falcipainu, nebo v jiných

terapeutických indikacích, jak je v tomto spisu popsáno. Farmaceutický prostředek obsahující popisovanou sloučeninu se obvykle podá perorálně v dávce přibližně 0,1 až asi 50 mg/kg, způsobem odpovídajícím stavu pacienta. S výhodou bude perorální dávka v množství přibližně 0,1 až asi 50 mg/kg podána jednou nebo dvakrát za den.

Pokud jsou sloučeniny podle přítomného vynálezu podávány v souladu s přítomným vynálezem, neočekávají se žádné nepříjemné toxikologické účinky.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu lze pro určení koncentrace sloučeniny nutné pro požadovaný farmakologický účinek testovat jedním z několika biologických stanovení. Například jsou poskytnuta stanovení katalytické aktivity cysteinové proteasy parazita *Plasmodium falciparum* a stanovení určujícího míru inhibice cysteinové proteasy sloučeninou podle přítomného vynálezu.

Všechna stanovení cysteinové proteasy *Plasmodium falciparum* se provedou s použitím extraktů trofozoitů (P. J. Rosenthal a kol., J. Clin. Invest., 88, 1467 až 1472 (1991)). Standardní podmínky měření pro stanovení kinetických konstant jsou použití fluorogenního peptidu jako substrátu, Cbz-Phe-Arg-AMC (Bachem) a měření se provede v 100 mM octanu sodného při pH 5,5 obsahujícím 5 mM cysteinu. Zásobní roztoky substrátu se připraví v koncentracích 10 mM v DMSO s konečnou koncentrací substrátu 10 μ M. Konečná koncentrace DMSO je 2 % a výsledný objem je 100 μ l. Všechna stanovení se provedou při teplotě místnosti. Křivky přibývání produktu se generují v průběhu 20 až 30 minut po vzniku AMC produktu.

Potencionální inhibitory se zhodnotí za použití metody progresivní křivky. Stanovení se provedou za přítomnosti různých koncentrací testované sloučeniny.

Reakce se iniciují přidáním enzymu do pufrovaných roztoků inhibitoru a substrátu. Analýza údajů se provede podle jednoho či dvou postupů v závislosti na vzhledu progresivních křivek za přítomnosti inhibitorů. Pro ty sloučeniny, jejichž křivky progrese jsou lineární, se vypočítají zjevné inhibiční konstanty ($K_{i,app.}$) podle rovnice (1) (Brandt a kol., Biochemistry, 28, 140 (1989)):

$$v = V_m A / [K_a (1 + I / K_{i,app.}) + A] \quad (1)$$

kde

v je rychlost reakce, maximálně V_m ,

A je koncentrace substrátu s Michaelisovou konstantou K_a a

I je koncentrace inhibitoru.

Pro sloučeniny, jejichž progresivní křivky mají sestupnou křivkovou charakteristickou pro časově závislou inhibici, se údaje z individuálních setů analyzují, aby se dostala k_{obs} podle rovnice (2):

$$[AMC] = v_{ss} t + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs} t)] k_{obs.};$$

(2)

kde

$[AMC]$ je koncentrace produktu vzniklého za dobu t ,

v_0 je počáteční rychlost reakce a

v_{ss} je konečná stálá (vyrovnaná) rychlost.

Hodnoty k_{obs} se potom analyzují jako lineární funkce koncentrace inhibitoru nutné pro dosažení generování zjevné rychlostní konstanty druhého řádu ($k_{obs}/$ koncentrace inhibitoru neboli $k_{obs}/[I]$) popisující časově závislou

inhibici. Kompletní diskuse týkající se popsaného kinetického zpracování je v úplnosti popsána v publikaci Morrison a kol., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 61, 201 (1988).

Exemplární inhibiční údaje pro sloučeniny podle přítomného vynálezu shromážděné v souladu s výše popsanými postupy jsou vyčteny v tabulce I níže.

Tabulka I

Sloučenina	K _i (nM)
2-[N-(N-benzyloxykarbonylglyciny)]-2'-[N'-(N-benzyl-oxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazid;	9,5
(3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;	15
(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methyl-butyl]-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinylní]hydrazid;	55
1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylníamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonylní)amino-2-propanon;	54
N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinylní]hydrazid;	41
(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methyl-butyl]-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinylní]hydrazid;	75
1-[N-(4-morfolínkarbamoyl)-L-leucinylníamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonylní)amino-2-propanon;	130
N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinylní]hydrazid;	18
N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-(N-pyrazínkarbonyl)-L-leucinylní]hydrazid;	28
	35

N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylkarbonyl)-L-leucinylnyl]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]hydrazid;	230
(3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-tetrahydrofuranon;	38
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leucinylnyl]hydrazid;	94
1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylamino]-2-propanon;	81
(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-butanon;	550
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid;	47
1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanon;	77
1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoyl]-L-leucinylnyl-amino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanon; a	22
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzo-furylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid	

Údaje uvedené v tabulce I demonstrují, že sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou účinné inhibitory cysteinové proteasy *Plasmodium falciparum* a tak, pokud se podají popsaným způsobem, mohou být terapeuticky účinné pro léčení malárie a ostatních parazitárních onemocnění zde dříve popsaných u zvířat, konkrétněji savců a nejkonkrétněji

člověka.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech syntézy se všechny výchozí látky, pokud není uvedeno jinak, získají z komerčních zdrojů. Předpokládá se, že odborník v oboru využije za použití předchozího popisu přítomný vynález v jeho celém rozsahu, bez dalšího rozpracování. Příklady provedení vynálezu jsou uvedeny pro ilustraci přítomného vynálezu, ne pro vymezování jeho rámce.

Blesková sloupcová chromatografie se provede za použití silikagelu 60 (Merck Art 9385). Spektra ^1H NMR (300 MHz) se měří v roztocích CDCl_3 a stanoví se na přístroji Varian 300 za použití pracovního softwaru Varian UNITY plus 300. Chemické posuny jsou uváděny v částech na milion (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu jako vnitřního standardu a kondenzační konstanty jsou uvedeny v hertzech. Pro vyjádření multiplicity spinu jsou použity následující zkratky: br = široký, s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, cm = komplexní multiplet. Infračervená spektra (IČ) se zaznamenávají na spektrometru Perkin-Elmer 1600 série FTIR a jsou uváděny ve vlnočtech (cm^{-1}).

Příklad 1

Příprava 2-[N-(N-benzyloxykarbonylglycynyl)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucynyl)]karbohydrazidu

a) Methylester N-benzyloxykarbonyl-L-leucinu

K míchanému roztoku 2,0 g (11,0 mmol) hydrochloridu methylesteru L-leucinu ve 20 ml 1,4-dioxanu se přidá 12,1 ml 2M Na_2CO_3 ve vodě a potom 1,96 g (11,5 mmol)

benzylchlorformiatu. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin a potom se rozdělí mezi ethylacetat a vodu. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltruje a odpaří se, aby se dostalo 3,1 g (100%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (m, 5H), 5,27 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,65 (m, 3H), 0,96 (m, 6H).

b) N-Benzyl oxykarbonyl-L-leucinyldiazid

K míchanému roztoku 3,1 g (11,0 mmol) sloučeniny z příkladu 1a) v 15 ml methanolu se přidá 5,9 g (118 mmol) hydrazinhydratu. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a potom se odpaří, aby se dostalo 3,1 g (100%) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako pevné látky bělavé barvy.

MS (ESI): 280,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

c) (1S)-1-Benzyl oxykarbonylamino-3-methyl-1-(1,3,4-oxa-diazol-2-on-5-yl)butan

K míchanému roztoku 3,0 g (10,8 mmol) sloučeniny z příkladu 1b) v 50 ml toluenu se přidá 56 ml 1,93M fosgenu v toluenu. Roztok se zahřívá při zpětném toku po dobu 4 hodin a potom se odpaří, aby se dostalo 3,15 g (96%) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako světle žluté pěny.

MS (ESI): 306,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

d) 2-[N-(N-Benzyl oxykarbonyl-L-leucinyldiazid)]karbohydrazid

Postupuje se postupem z příkladu 1b), s tím

rozdílem, že se použije (1S)-1-benzyloxykarbonylamino-3-methyl-1-(1,3,4-oxadiazol-2-on-5-yl)butan místo methylesteru N-benzyl-oxykarbonyl-L-leucinu a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v množství 0,097 g (60%) jako bílá pěna.

MS (ESI): 338,2 (M + H)⁺.

e) 2-[N-(N-Benzyloxykarbonylglyciny)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazid

K roztoku 0,2 g (0,593 mmol) sloučeniny z příkladu 1d), 0,137 g (0,653 mmol) N-benzyloxykarbonylglycinu a 0,016 g (0,119 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu v 6 ml DMF se přidá 0,125 g (0,653 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin se roztok zředí ethylacetatem a promyje se popořadě nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a roztokem chloridem sodného. Organická vrstva se vysuší MgSO₄, přefiltruje se a odpaří. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí dichlormethanu a methanolu, aby se dostalo 0,204 g (65%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé pevné látky.

MS (ESI): 529,2 (M + H)⁺.

Příklad 2

Příprava (3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidinonu

a) 1-terc.-Butoxykarbonyl-3-pyrrolin

K roztoku 5,0 g (72,35 mmol) 3-pyrrolinu v 25 ml CH₂Cl₂ se při teplotě místnosti přidá 16,58 g (75,97 mmol)

di-terc.-butyldikarbonatu v 50 ml CH_2Cl_2 . Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny, potom se odpaří ve vakuu, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která se přímo bez dalšího čištění použije v následujícím kroku.

^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ 5,12 (m, 2H), 3,92 (s, 4H), 1,38 (s, 9H).

b) 1-terc.-Butoxykarbonyl-3,4-epoxypyrrolidin

K roztoku 5,0 g (29,5 mmol) sloučeniny z příkladu 2a) ve 200 ml CH_2Cl_2 se přidá 9,03 g (118,2 mmol) NaHCO_3 a 15,29 g (88,6 mmol) kyseliny m-chlorperbenzooové. Reakční směs se nechá míchat při teplotě místnosti přes noc, potom se odpaří a přefiltruje se s petroletherem. Petroletherová vrstva se dvakrát promyje nasyceným K_2CO_3 , vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se MgSO_4 , přefiltruje se a odpaří se, aby se dostal čirý bezbarvý olej. Sloupcovou chromatografií oleje za eluování směsí hexanů s ethylacetatem v poměru 4:1 se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která se přímo použije v následujícím kroku.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) 3,85 až 3,20 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

c) trans-3-Azido-1-terc.-butoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidin

K míchanému roztoku 2,03 g (10,96 mmol) sloučeniny z příkladu 2b) v 18 ml ve směsi methanolu a vody v poměru 8:1 se přidá 2,5 g (10,96 mmol) chloridu amonného a 3,56 g (54,8 mmol) azidu sodného. Reakční směs se zahřívá na teplotu 60 °C přes noc, potom se zředí petroletherem, promyje pufrem s pH 4, nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltruje a odpaří se, aby se dostalo 2,12 g sloučeniny pojmenované v nadpisu, která se bez dalšího

čištění použije v následujícím kroku.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4,21 (široký s, 1H), 3,92 (široký s, 1H), 3,71 až 3,30 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

d) trans-3-Amino-1-terc.-butoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidin

K roztoku 210 mg (0,92 mmol) sloučeniny z příkladu 2c) v 10 ml CH_3OH se přidá 10% palladium na uhlí. Tato reakční směs se míchá v atmosféře plynného vodíku, až TLC analýza indikuje kompletní vymizení výchozí látky. Reakční směs se přefiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy s CH_2Cl_2 , odpaří se, aby se dostalo 202 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, která se přímo použije v následujícím kroku.

e) trans-(3RS,4RS)-1-terc.-Butoxykarbonyl-4-hydroxy-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]pyrrolidin

Postupuje se podle popisu v příkladu 1e), s tím rozdílem, že se použije trans-3-amino-1-terc.-butoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidin místo 2-[N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazidu a kyselina 4-fenoxybenzoová místo N-benzyloxykarbonylglycinu a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se přenesse do dalšího kroku.

f) Hydrochlorid trans-(3RS,4RS)-4-hydroxy-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]pyrrolidinu

Roztokem 228 mg (0,57 mmol) sloučeniny z příkladu 2e) v 5,0 ml suchého EtOAc probublává přibližně po dobu 5 minut plynný HCl. Reakční směs se míchá, až TLC analýza indikuje kompletní spotřebování výchozí látky. Reakční směs se potom odpaří ve vakuu, aby se dostalo 168 mg (88%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která se přímo použije v následujícím kroku.

g) trans-(3RS,4RS)-1-(N-Benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-4-hydroxy-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidin

Postupuje se podle popisu v příkladu 1e), s tím rozdílem, že se použije hydrochlorid trans-(3RS,4RS)-4-hydroxy-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]pyrrolidin místo 2-[N-(N-benzyl-oxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazidu, a N-benzyloxykarbonyl-L-leucin místo N-benzyloxykarbonyl-glycinu a připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 546,3 (M + H)⁺, 568,2 (M + Na)⁺.

h) (3RS)-1-(N-Benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidinon

K roztoku 150 mg sloučeniny z příkladu 2g) v 5 ml acetonu o teplotě 0 °C se po kapkách přidává Jonesovo činidlo, tak dlouho, až přetrvává hnědá barva. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se asi 18 hodin, potom se reakce přeruší isopropanolem, zředí se EtOAc a promyje se popořadě nasyceným K₂CO₃, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší MgSO₄, přefiltruje se a odpaří. Sloupcovou chromatografií odparku za eluování směsí EtOAc v hexanech s poměrem 2:1, se dostane 49 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu.

MS (ESI): 544,2 (M + H)⁺.

Příklad 3

Příprava (1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazidu

a) N-Benzyloxykarbonyl-L-leucinamid

K míchanému roztoku 4,6 g (17,3 mmol) N-benzyl-oxykarbonyl-L-leucinu v THF, vychlazenému na teplotu -40°C , se přidá 3,68 g (36,4 mmol, 4,0 ml) N-methylmorfolinu a 2,37 g (17,3 mmol, 2,25 ml) isobutylchlorformiatu. Po míchání po dobu 15 minut se probublává roztokem po dobu 5 minut amoniak. Roztok se ohřeje na teplotu místnosti, odpaří se a odparek se rozpustí v ethylacetatu, promyje se 0,1N HCl a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO_4 , přefiltruje a odpaří do sucha, aby se dostalo 4,58 g (100%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

b) N-Benzyloxykarbonyl-L-leucinethioamid

Roztok 4,58 g (17,3 mmol) sloučeniny z příkladu 3a) a 4,21 g (10,4 mmol) Lawessonova činidla v THF se nechá míchat při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Roztok se odpaří a odparek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na silikagelu s velikostí částic 0,038 až 0,066 mm za eluování směsí EtOAc a hexanů v poměru 1:3, aby se dostalo 3,74 g (77%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky světle žluté barvy.

c) (1S)-1-Benzyloxykarbonylamino-1-(4-karbethoxy-2-thiazolyl)-3-methylbutan

2,20 g (7,83 mmol) sloučeniny z příkladu 3b) se rozpustí ve 35 ml acetonu, vychladí na teplotu -10°C , a přidá se 1,68 g (8,62 mmol, 1,08 ml) ethylbrompyruvatu. Po míchání po dobu 1 hodiny se roztok vlije do směsi methylenchloridu a vody, potom do nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem a spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem

chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří. Odparek se rozpustí v methylenchloridu, vychladí na teplotu $-20\text{ }^\circ\text{C}$, přidá se 1,36 g (17,2 mmol, 1,39 ml) pyridinu a 1,81 g (8,62 mmol, 1,22 ml) anhydridu kyseliny trifluoroctové. Po míchání po dobu 1 hodiny se roztok promyje nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltruje a odpaří se. Odparek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na 90 g silikagelu s velikostí částic 0,038 až 0,066 mm za eluování směsí ethylacetatu s hexany v poměru 1:3, aby se dostalo 2,36 g (80%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako oleje světle žluté barvy.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,42 (s, 3H), 5,23 až 5,07 (m, 3H), 4,42 (q, 2H), 2,01 až 1,62 (m, 3H), 1,41 (t, 3H), 0,99 (d, 6H).

d) (1S)-1-Benzoyloxykarbonylamino-1-(4-hydrazinkarbonyl-2-thiazolyl)-3-methylbutan

2,16 g (5,73 mmol) sloučeniny z příkladu 3c) se rozpustí v 60 ml ethanolu a přidá se 2,87 g (57,3 mmol, 2,8 ml) hydrazinhydratu a roztok se zahřívá na teplotu $75\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Roztok se ochladí a odpaří se do sucha, aby se dostalo 2,01 g (97%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny světle žluté barvy.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (široký s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 5,29 (d, 1H), 5,14 až 5,09 (m, 3H), 4,07 (široký s, 2H), 1,92 až 1,82 (m, 1H), 1,79 až 1,66 (m, 2H), 1,00 (d, 6H).

e) Methylester α -isokyanat-L-leucinu

25 g (0,14 mol) hydrochloridu methylesteru L-leucinu se rozpustí ve 450 ml methylenchloridu, ochladí se na

teplotu 0 °C, přidá se 43,5 g (0,55 mol, 44,5 ml) pyridinu a potom pomalu 92,7 ml (0,18 mol) 1,93M roztoku fosgenu v toluenu. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin se směs vlije do 1400 ml 0,5N HCl a 900 ml ledu. Organická vrstva se promyje 1400 ml 0,5N HCl a 900 ml ledu. Vodné vrstvy se extrahují 450 ml methylenchloridu a spojené organické vrstvy se promyjí 1400 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 900 ml ledu, potom se vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří. Odparek se destiluje při teplotě 56 až 58 °C při tlaku 0,104 kPa, aby se dostalo 20,4 g (86%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 4,04 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,92 až 1,72 (m, 1H), 1,69 až 1,62 (m, 2H), 0,96 (d, 3H), 0,94 (d, 3H).

f) Methylester N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinu

Roztok 5,5 g (32,3 mmol) sloučeniny z příkladu 3e) a 3,5 g (32,3 mmol) 2-pyridylkarbinolu ve 35 ml toluenu se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 24 hodin. Roztok se odpaří a odparek se čistí bleskovou sloupcovou chromatografií na 60 g silikagelu s velikostí částic 0,038 až 0,066 mm, za eluování směsí 30% ethylacetatu v hexanech, aby se dostalo 8,06 g (89%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako oleje světle žluté barvy.

MS (ESI): 281,2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

g) N-(2-Pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucin

K míchanému roztoku 745 mg (2,6 mmol) sloučeniny z příkladu 3f) ve 3 ml THF se přidají 3 ml vody a potom 120 mg (2,86 mmol) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Směs se míchá po dobu 30 minut a potom se odpaří. Odparek se znova rozpustí ve 4 ml vody a

27.12.00

přidá se 0,95 ml 3N HCl. Roztok se lyofilizuje, aby se dostalo 680 mg (94%) pevné látky bílé barvy.

MS (ESI): 267,2 (M + H)⁺.

h) (1S)-N-[2-[1-(N-Benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid

Postupuje se postupem popsaným v příkladu 1e), s tím rozdílem, že se použije (1S)-1-benzyloxykarbonylamino-1-(4-hydrazinkarbonyl-2-thiazolyl)-3-methylbutan místo 2-[N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazidu a N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucin místo N-benzyloxykarbonyl-glycinu. Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 125 mg (65%).

MS (ESI): 611,2 (M + H)⁺.

Příklad 4

Příprava 1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanonu

a) 1-Amino-3-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-2-propanol

6,75 g (75 mmol) 1,3-diamino-2-propanolu se rozpustí ve 100 ml DMF. Potom se přidá 11,0 g (81,5 mmol) hydratu 1-hydroxybenzotriazolu, 20 g (75,5 mmol) N-benzyloxykarbonyl-L-leucinu a 15,5 g (81,2 mmol) methjodidu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a reakční směs se

nechá míchat přes noc. DMF se potom odpaří ve vakuu a reakční směs se zředí 150 ml diethyletheru a 90 ml MeOH. Potom se přidá 1M HCl v diethyletheru (1M, 100 ml), čímž vznikne gumovitá látka, která se dále extrahuje 200 ml diethyl-etheru. Spojené organické fáze se odpaří ve vakuu, potom se chromatografují na silikagelu za eluování směsí kyseliny trifluoroctové, MeOH a dichlormethanu v poměru 1:10:89, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 338,3 (M + H)⁺.

b) 2-Benzyloxyfenylsulfonfylchlorid

Malý krystal jodu se přidá k suspenzi 0,63 g (26,25 mmol) práškového hořčíku a 6,0 g (22,8 mmol) 2-benzyloxybrombenzenu (Richard W. Friesen, Claudio F. Sturino, J. Org. Chem., 55, (9), 2572 až 2574 (1990)) ve 20 ml THF a zahřívá se na teplotu zpětného toku po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 3,5 ml (43,6 mmol) SO₂Cl₂ a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Reakce se potom přeruší ledovou vodou a extrahuje se diethyletherem. Spojené organické fáze se potom promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO₄, přefiltrují a odpaří, aby se dostala pevná látka, která se použije v následující reakci bez dalšího čištění.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,0 až 6,8 (9H, m), 5,35 (3H, s).

c) 1-(N-Benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyl-oxyfenylsulfonyl)amino-2-propanol

0,4 g (1 mmol) sloučeniny z příkladu 4a) se rozpustí ve 4 ml DMF a přidá se 0,3 g (3 mmol, 0,35 ml) N-methyl-morfolinu. Potom se přidá 0,28 g (1 mmol) sloučeniny z příkladu 4b) a reakční směs se nechá míchat po dobu 4

hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu a potom se chromatografuje na silikagelu, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 584,2 (M + H)⁺.

d) 1-(N-Benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyl-oxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon

Postupuje se postupem z příkladu 2h), s tím rozdílem, že se použije 1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanol místo trans-(3RS,4RS)-1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinyl)-4-hydroxy-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidinu, a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví v množství 35 mg (70%), jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 582,5 (M + H)⁺.

Příklad 5

Příprava N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyl)]hydrazidu

a) Hydrobromid ethyl-(2-aminothiazol-4-karboxylatu)

K míchané suspenzi 6,0 g (78,8 mmol) thiomočoviny v 80 ml ethanolu se přidá 15,4 g (78,8 mmol) ethyl-brompyruvatu. Výsledný roztok se zahřívá na teplotu 45 °C po dobu 23 hodin. Roztok se chladí na teplotu 0 °C po dobu 24 hodin, krystaly se zachytí filtrací a promyjí se chladným ethanolem, aby se dostalo 15,8 g (79%) sloučeniny

pojmenované v nadpisu.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 4,41 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

b) Ethyl-2-bromthiazol-4-karboxylat

K míchané suspenzi 12,15 g (48 mmol) sloučeniny z příkladu 5a) ve 150 ml 16% vodného HBr vychlazené na teplotu 0 °C se po kapkách přidá roztok 3,44 g (49,8 mmol) dusitanu sodného v 6 ml vody. Po míchání po dobu 35 minut se přidá 7,83 g (54,6 mmol) bromidu měďného a 60 ml 16% vodného HBr a směs se zahřívá po dobu 1 hodiny na teplotu 70 °C. Směs se přefiltruje, filtrát se nasytí NaCl a potom se extrahuje dvakrát 170 ml ethylacetatu. Spojené extrakty se vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří se do sucha. Odparek se spojí s pevnou látkou zachycenou v průběhu první filtrace, zahřívá se při zpětném toku v 500 ml ethanolu po dobu 5 minut a potom se přefiltruje. K filtrátu se přidá 1,5 ml 48% vodného HBr, roztok se zahřívá při zpětném toku po dobu 16 hodin a odpaří se. Odparek se rozdělí mezi nasycený vodný roztok NaHCO_3 a ethylacetat. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem NaCl, vysuší MgSO_4 , odbarví se aktivním uhlím, přefiltruje a odpaří se, aby se dostalo 7,46 g (75%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky světle žluté barvy.

MS (ESI): 236,0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

c) Kyselina 2-benzyloxyfenylboritá

K míchanému roztoku 15,2 g (57,8 mmol) 2-benzyloxybrombenzenu ve 100 ml THF se při teplotě -78 °C po kapkách přidá 23,1 ml (57,8 mmol) 2,5M n-BuLi v hexanu. Směs se při teplotě -78 °C míchá po dobu 25 minut a potom se kanylou přidá k míchanému roztoku 54,4 g (289 mmol) tri-isopropyl-

boritanu ve 100 ml THF, opět při teplotě -78°C . Po ohřátí na teplotu místnosti a míchání po dobu 3 hodin se směs nalije do 100 ml 3N HCl a extrahuje se třikrát 200 ml ethylacetatu. Organické vrstvy se spojí, popořadě se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí ethylacetatu a hexanu, aby se dostalo 6,9 g (30,3 mmol) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka světle žluté barvy.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7,90 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,07 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,16 (s, 2H).

d) Ethyl-[2-(2-benzyloxyfenyl)thiazol-4-karboxylat]

K míchanému roztoku 4,0 g (16,9 mmol) sloučeniny z příkladu 5b), 4,29 g (18,8 mmol) sloučeniny z příkladu 5d), 0,65 g (0,57 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) v 60 ml dimethoxyethanu se přidá 8,58 g (56,5 mmol) fluoridu cesného a směs se zahřívá na teplotu 85°C po dobu 16 hodin.

Přidá se 0,65 g (0,57 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a v zahřívání na teplotu 85°C se pokračuje po dobu 5 hodin. Směs se zředí 60 ml vody a extrahuje se dvakrát 120 ml ethylacetatu. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO_4 , přefiltrují a odpaří se. Odparek se chromatografuje bleskovou chromatografií na 180 gramech silikagelu s velikostí částic 0,038 až 0,066 mm za eluování směsí 15% ethylacetatu v hexanech, aby se dostalo 3,22 g (56%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 340,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^{+}$.

e) 2-(2-Benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbohydrazid

Postupuje se podle příkladu 3d), s tím rozdílem, že se použije ethyl-[2-(2-benzyloxyfenyl)thiazol-4-karboxylat] místo (1S)-1-benzyloxykarbonylamino-1-(4-karboethoxy-2-thiazolyl)-3-methylbutanu a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 326,2 (M + H)⁺.

f) N-[2-(2-Benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbohydrazid]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbohydrazid)-L-leucinyln]

Postupuje se podle příkladu 3e) až 3h), s tím rozdílem, že se použije 3-pyridylkarbinol místo 2-pyridylkarbinolu v kroku f), N-(3-pyridylmethoxykarbohydrazid)-L-leucin místo N-(2-pyridylmethoxykarbohydrazid)-L-leucinu, a 2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbohydrazid místo (1S)-1-benzyloxykarbonylamino-1-(4-hydrazinkarbohydrazid)-2-thiazolyl)-3-methylbutanu v kroku h), sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 93,8 mg (53%).

MS (ESI): 574,3 (M + H)⁺.

Příklad 6

Příprava (1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolyln-karbohydrazid]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbohydrazid)-L-leucinyln]

Postupuje se podle příkladu 3a) až 3h), s tím rozdílem, že se použije 3-pyridylkarbinol místo 2-pyridylkarbinolu (f), a sloučenina pojmenovaná v nadpisu

se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 63 mg (42%).

MS (ESI): 611,5 (M + H)⁺.

Příklad 7

Příprava 1-[N-(4-morfolinokarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanonu

a) 1-(N-Benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(4-fenoxyoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanol

Postupuje se podle postupu z příkladu 4a) až 4c), s tím rozdílem, že se použije 4-fenoxybrombenzen místo 2-benzyloxybrombenzenu v kroku a), a připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 570,1 (M + H)⁺.

b) 1-(L-Leucinylamino)-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanol

5,0 g (8,79 mmol) sloučeniny z příkladu 7a) a 1,03 g 10% palladia na uhlí ve 140 ml EtOH se nechá míchat pod balónem plynného vodíku po dobu 4 hodin. Reakční směs se přefiltruje přes rozsivkovou zeminu, odpaří se a použije se v následujícím reakčním kroku bez dalšího čištění.

MS (ESI): 436 (M + H)⁺.

c) 1-[N-(4-Morfolinokarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanol

0,24 g (0,5 mmol) sloučeniny z příkladu 7b), 0,15 g (0,16 ml, 1,5 mmol) N-methylmorfolinu a 0,076 g (0,5 mmol)

morfolin-4-karbonylchloridu (J. Chem. Soc., 307, 313 (1947)) ve 3 ml DMF se nechá míchat přes noc, potom se odpaří a chromatografuje na silikagelu za eluování směsí EtOAc a hexanů v poměru 4:1, čímž se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 549,4 (M + H)⁺.

d) 1-[N-(4-Morfolinokarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)-2-aminopropanon

Postupuje se podle příkladu 2h), s tím rozdílem, že se použije 1-[N-(4-morfolinokarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanol místo trans-(3RS,4RS)-1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinyl)-4-hydroxy-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]pyrrolidinu, a připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 547,3 (M + H)⁺.

Příklad 8

Příprava N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyln]hydrazidu

Postupuje se podle příkladu 5a), 5b) a 5d) až 5f), s tím rozdílem, že se použije kyselina 1-naftylboritá místo kyseliny 2-benzyloxyfenylborité v kroku d), a 4-pyridylkarbinol místo 3-pyridylkarbinolu v kroku f), a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 0,094 g (58%).

MS (ESI): 518,4 (M + H)⁺.

Příklad 9

Příprava N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylylkarbonyl]-N'-(N-pyrazinykarbonyl-L-leucinylyl)hydrazidu

a) N-[2-(2-Benzyloxyfenyl)-4-thiazolylylkarbonyl]-N'-(N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinylyl)hydrazid

Postupuje se podle příkladu 5a) až 5f), s tím rozdílem, že se použije N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucin místo N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinu v kroku f), a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 1,015 g (94%).

MS (ESI): 539,1 (M + H)⁺.

b) N-[2-(2-Benzyloxyfenyl)-4-thiazolylylkarbonyl]-N'-(L-leucinylyl)hydrazid

K míchanému roztoku 1,012g (1,88 mmol) sloučeniny z příkladu 9a) v 10 ml dichlormethanu se přidá 2 ml kyseliny trifluoroctové. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 2 hodin se roztok odpaří a odparek se rozpustí v ethylacetatu. Roztok se promyje postupně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší MgSO₄, přefiltruje se a odpaří, aby se dostalo 0,766 g (93%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny bílé barvy.

MS (ESI): 439,3 (M + H)⁺.

c) N-[2-(2-Benzoyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-(N-pyrazinkarbonyl-L-leucinyln)hydrazid

Postupuje se podle postupu z příkladu 1e), s tím rozdílem, že se použije N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-(L-leucinyln)hydrazid místo 2-[N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinyln)]karbohydrazidu a kyselina pyrazin-karboxylová místo N-benzyloxykarbonyl-glycinu, a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 0,146 g (94%).

MS (ESI): 545,4 (M + H)⁺.

Příklad 10

Příprava N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolyln-karbonyl)-L-leucinyln]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyln]hydrazidu

a) N-[N-terc.-Butoxykarbonyl-L-leucinyln]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyln]hydrazid

Postupuje se podle postupu z příkladu 5a), 5b) a 5d) až 5f), s tím rozdílem, že se použije kyselina 1-naftylboritá místo kyseliny 2-benzyloxyfenylborité v kroku d), a N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucin místo N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinu v kroku f), a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 2,2 g (96%).

MS (ESI): 483,2 (M + H)⁺.

b) N-[N-(1-Benzyl-5-methyl-4-imidazolyln-karbonyl)-L-leucinyln]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyln]hydrazid

Postupuje se podle postupu z příkladu 9b) a 9c), s tím rozdílem, že se použije N-[N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinylnyl]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylnylkarbonyl]hydrazid místo N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylnylkarbonyl]-N'-(N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinylnyl)hydrazidu v kroku b) a kyselina 1-benzyl-5-methylimidazol-4-karboxylová místo kyseliny pyrazinkarboxylové v kroku c), a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 0,115 g (75%).

MS (ESI): 581,1 (M + H)⁺.

Příklad 11

Příprava (3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylnamino]-4-tetrahydrofuranu

a) trans-3-Azido-4-hydroxytetrahydrofuran

9 g (105 mmol) 3,4-epoxytetrahydrofuranu se přidá k míchanému roztoku 27 g (415 mmol) azidu sodného a 9 g (159 mmol) chloridu amonného ve 200 ml 95% vodného methanolu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 75 °C a míchá se po dobu 20 hodin. Reakční směs se ochladí, přefiltruje a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se zředí vodou a extrahuje se ethylacetatem, vysuší MgSO₄, přefiltruje a odpaří se za sníženého tlaku, aby se dostalo 10 g (74%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvého oleje.

¹H NMR d (CDCl₃) 4,32 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H, J = 4,8, 9,9 Hz), 3,99 (dd, 1H, J = 4,3, 10,1 Hz), 3,94 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H, J = 2,1, 9,9 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 1,8, 10,1 Hz), 2,72 (d, 1H, J = 4,6 Hz).

b) Hydrochlorid trans-3-amino-4-hydroxytetrahydrofuranu

Směs 10 g (77 mmol) sloučeniny z příkladu 11a) a 1 g 10% palladia na uhlí ve 150 ml ethanolu se míchá pod atmosférou vodíku při tlaku 240,5 kPa po dobu 12 hodin. Směs se přefiltruje a zpracuje se 100 ml ethanolového roztoku HCl, aby se dostalo, po odpaření za sníženého tlaku, 10,5 g (97%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky hnědé barvy.

Teplota tání 132 °C.

^1H NMR d (DMSO- D_6) 8,37 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H, $J = 4,9$ a 14,3), 3,76 (dd, 1H, $J = 5,5$, 10,0 Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 2,7$, 10,0 Hz), 3,34 (m, 3H).

c) trans-(3RS,4RS)-3-[N-(terc.-Butoxykarbonyl)-L-leucinyln-amino]-4-hydroxytetrahydrofuran

3,5 ml (29 mmol) trimethylacetylchloridu se přidá do míchaného roztoku 7,3 g (31 mmol) N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinu a 9 ml (52 mmol) N,N-diisopropylethylaminu ve 200 ml dichlormethanu. Po 1 hodině se přidá 4 g (28 mmol) sloučeniny z příkladu 11b) a reakční směs se nechá míchat přes noc. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí 0,5N HCl, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se vysuší MgSO_4 a přefiltruje se. Odpařením za sníženého tlaku se dostane 5 g (44%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny žluté barvy.

^1H NMR (CDCl_3) d 8,08 (d, 0,5H, $J = 4,8$ Hz), 7,89 (d, 0,5H, $J = 7,4$ Hz), 6,20 (d, 0,5H, $J = 8,3$ Hz), 6,09 (d, 0,5H, $J = 8,7$ Hz), 4,81 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 0,92 (m, 6H).

d) Sůl trans-(3RS,4RS)-3-(L-leucinylamino)-4-hydroxytetrahydrofuranu s kyselinou trifluoroctovou

Postupuje se postupem z příkladu 9b), s tím rozdílem, že se použije trans-(3RS)-3-[N-(terc.-butoxykarbonyl)-L-leucinylamino]-4-hydroxytetrahydrofuran místo N-[2-(2-benzyl-oxyfenyl)-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-(N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinylní)hydrazidu, a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako gumovitá látka bílé barvy, v množství 2,6 g (100%).

^1H NMR (MeOD) δ 4,18 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,86 (zjevný t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,69 (dd, 2H, $J = 1,6, 7,4$ Hz), 1,68 (m, 3H), 0,99 (d, 6H, $J = 2,1$ Hz).

e) Methyl-3-benzyloxybenzoát

K suspenzi 0,395 g (9,87 mmol) 60% NaH v minerálním oleji a 20 ml DMF se přidá 1,0 g (6,58 mmol) methyl-3-hydroxybenzoátu. Po míchání po dobu 15 minut při teplotě místnosti se přidá 1,1 g (6,58 mmol) benzylbromidu. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 3 hodin se roztok rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje dvakrát 75 ml vody, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokem chloridu sodného, potom se vysuší MgSO_4 , přefiltruje a odpaří, aby se dostalo 1,013 g (4,2 mmol) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky bělavé barvy.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (m, 2H), 7,48 až 7,34 (m, 6H), 7,19 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

f) Kyselina 3-benzyloxybenzoová

K roztoku 0,400 g (1,65 mmol) sloučeniny z příkladu

11e) ve 2 ml THF a 2 ml vody se přidá 0,076 g (1,82 mmol) monohydratu hydroxidu lithného. Po míchání při zpětném toku po dobu 5 hodin se roztok rozdělí mezi ethylacetat a 3N HCl. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltruje a odpaří, aby se dostalo 0,355 g (1,56 mmol) pevné látky bílé barvy.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (m, 2H), 7,36 až 7,24 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 5,04 (s, 2H).

g) trans-(3RS,4RS)-3-[N-(3-Benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-hydroxytetrahydrofuran

251 mg (1,0 mmol) sloučeniny z příkladu 11f) se přidá do míchaného roztoku 329 mg (1,0 mmol) sloučeniny z příkladu 11d), 0,16 ml (1,0 mmol) diethylkyanfosfonatu a 0,3 ml (2,1 mmol) triethylaminu v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se nechá míchat po dobu 1 hodiny a potom se zředí diethyletherem. Organická vrstva se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, hydrogenuhlíčitanem sodným a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom se vysuší MgSO_4 a přefiltruje se. Odpařením rozpouštědla se dostane 302 mg (71%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, 0,5H, $J = 5,1$ Hz), 8,03 (d, 0,5H, $J = 7,5$ Hz), 7,87 (d, 0,5H, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (d, 0,5H, $J = 7,5$ Hz), 7,46 až 6,80 (m, 9H), 5,08 (přibližně d, 2H, $J = 10,1$ Hz), 5,07 až 4,70 (m, 1H), 4,45 (široký s, 1H), 4,17 (široký s, 1H), 4,12 až 3,80 (m, 4H), 3,70 až 3,50 (m, 4H), 1,81 až 1,62 (m, 3H), 0,93 až 0,88 (m, 6H).

MS (ESI): 425 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

h) (3RS)-3-[N-(3-Benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-tetrahydrofuranon

500 mg (1,2 mmol) Dess-Martinova jodistanu (periodinane) se přidá k míchanému roztoku 280 mg (0,7 mmol) sloučeniny z příkladu 11g) v 10 ml dichlormethanu. Po 1 hodině se přidá ether a potom 570 mg (3,6 mmol) thiosíranu sodného. Po dalších 15 minutách se reakční směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom se vysuší MgSO_4 a přefiltruje. Odpařením rozpouštědla se dostane 270 mg (93%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny bílé barvy.

^1H NMR (CDCl_3) 7,92 (d, 0,5H, $J = 6,7$ Hz), 7,83 (d, 0,5H, $J = 6,7$ Hz), 7,48 až 7,04 (m, 10H), 5,04 (přibližně d, 2H, $J = 4,2$ Hz), 4,99 až 4,81 (m, 1H), 4,48 až 3,68 (m, 5H), 1,81 až 1,62 (m, 3H), 0,93 až 0,84 (m, 6H).

MS (ESI): 423 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Příklad 12

Příprava N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4--thiazolylylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leucinylyl]hydrazidu

a) N-Cyklopropylisobutylamin

12,0 ml (173 mmol) cyklopropylaminu a 15,8 ml (173 mmol) isobutyraldehydu se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a míchá se při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Roztok se potom ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 73 g (346 mmol) triacetoxytetrahydroboritanu sodného se 400 ml methylenchloridu. Směs se míchá po dobu 4 hodin a potom se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší MgSO_4 , přefiltruje se a odpaří, aby se dostalo 14,0 g (71%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako

bezbarvé kapaliny.

MS (ESI): 113,7 (M + H)⁺.

b) N-Cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)-N'-benzylthiomočovina

14,0 g (123 mmol) sloučeniny z příkladu 12a) se rozpustí ve 100 ml chloroformu a přidá se 20 g (123 mmol, 18 ml) benzoylisothiokyanatu. Po míchání po dobu 45 minut při teplotě místnosti se roztok odpaří, aby se dostalo 29 g (85%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky žluté barvy.

MS (ESI): 257,1 (M + H)⁺.

c) N-Cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)thiomočovina

29 g (105 mmol) sloučeniny z příkladu 12b) se rozpustí ve 100 ml methanolu a 100 ml vody, přidá se 43 g (315 mmol) uhličitanu draselného a roztok se zahřívá při zpětném toku přes noc. Reakční směs se odpaří, znovu se rozpustí v ethylacetatu, promyje hydrogenuhličitanem sodným, vodou a vysuší se MgSO₄, přefiltruje a odpaří, aby se dostalo 13,42 g (75%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka žluté barvy.

MS (ESI): 172,9 (M + H)⁺.

d) Ethyl-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylnkarboxylat]

13,42 g (77,7 mmol) sloučeniny z příkladu 12c) se po zahřátí rozpustí ve 30 ml ethanolu. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 9,7 ml (77,7 mmol) ethylbrompyruvatu. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 30 minut a potom se odpaří. Odparek

se rozdělí mezi ethylacetat a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje ethylacetatem a spojené organické fáze se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří, aby se dostal olej žluté barvy. Surový produkt se propasíruje skrze silikagel za eluování směsí ethylacetatu a hexanu v poměru 1:3, aby se dostalo 9,9 g (48%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako olej žluté barvy.

MS (ESI): 269,4 (M + H)⁺.

e) 2-[N-Cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-karbonylhydrazid

Postupuje se podle příkladu 3d), s tím rozdílem, že se použije ethyl-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)-amino]-4-thiazolylkarboxylat] místo (1S)-1-benzyloxykarbonylamino-1-(4-karbethoxy-2-thiazolyl)-3-methylbutanu, a připraví se 7,5 g (80%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 255,2 (M + H)⁺.

f) N'-(N-terc.-Butoxykarbonyl-L-leuciny)-N'-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-hydrazid

Postupuje se podle příkladu 1e), s tím rozdílem, že se použije 2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonylhydrazid místo [2-[N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazidu, a N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucin místo N-benzyloxykarbonylglycinu, a připraví se 7,5 g (100%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 468,3 (M + H)⁺.

g) N-[2-[N-Cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-karbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leuciny]hydrazid

Postupuje se podle příkladu 9b) a 9c), s tím rozdílem, že se použije N'-(N-terc.-butoxykarbonyl-L-leuciny)-N'-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]hydrazid místo N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolyl-karbonyl]-N'-(N-terc.-butoxykarbonyl-L-leuciny)]hydrazidu v kroku b), a kyselina 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylová místo kyseliny pyrazinkarboxylové v kroku c), a připraví se 340 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 553,4 (M + H)⁺.

Příklad 13

Příprava 1-[3-(2-Pyridyl)fenylacetylamo]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylamino]-2-propanonu

a) Methyl-[3-(trifluormethylsulfonyloxy)fenylacetat]

Do baňky vysušené v sušárně pod argonovou atmosférou, obsahující 60% disperzi 2,54 g (63,5 mmol) hydridu sodného v minerálním oleji se přidá 20 ml bezvodého pentanu. Suspenze se nechá míchat po dobu 5 minut, nechá se usadit, většina pentanu se odpaří a přidá se 40 ml bezvodého THF. K této suspenzi se přidá roztok 9,99 g (60,1 mmol) methyl-[3-hydroxyfenylacetatu] ve 20 ml bezvodého THF a reakční směs se nechá míchat při teplotě místnosti po

dobu 20 minut. K této směsi se potom přidá roztok 22,53 g (63,1 mmol) N-fenyltrifluormethansulfonimidu ve 40 ml bezvodého THF a reakční směs se nechá míchat při teplotě místnosti, až TLC analýza indikuje kompletní spotřebování výchozí látky (1,5 hodiny). Reakce se přeruší přidáním 10 ml vody, reakční směs se odpaří na polovinu výchozího objemu, potom se zředí 200 ml CHCl_3 a promyje se vodou. Vodná vrstva se promyje 50 ml čerstvého CHCl_3 , spojené organické vrstvy se promyjí 10% Na_2CO_3 , vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, potom se vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu za eluování směsí EtOAc a hexanů v poměru 5:95 a potom směsí EtOAc a hexanů v poměru 10:90 se dostane 17,47 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,42 (m, 1H), 7,31 až 7,19 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (s, 2H).

b) Methyl-[3-(2-pyridyl)fenylacetat]

K roztoku 6,86 g (23,0 mmol) sloučeniny z příkladu 13a) ve 100 ml bezvodého dioxanu se přidá 8,89 g (24,1 mmol) 2-pyridyltributylstannanu, 2,94 g (69,3 mmol) LiCl , několik krystalů 2,6-di-terc.-butyl-4-methylfenolu a 632,1 mg (0,55 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Reakční směs se chrání před světlem fólií a zahřívá se na teplotu zpětného toku přes noc. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a odpaří se. Sloupcovou chromatografií odparku na silikagelu za eluování směsí EtOAc a hexanů v poměru 1:3 a potom EtOAc a hexanů v poměru 1:2 se dostane 3,85 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

MS (ESI): 228,1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

c) Kyselina 3-(2-pyridyl)fenyloctová

K roztoku 3,8 g (16,7 mmol) sloučeniny z příkladu 13b) v 50 ml THF se přidá roztok 780,2 mg (18,6 mmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vody. Reakce se nechá probíhat při teplotě místnosti až TLC analýza indikuje úplné spotřebování výchozí látky (2 hodiny). Reakční směs se odpaří, aby se odstranil THF, potom se přidáním 1N HCl neutralizuje na pH 7, zředí se 50 ml roztoku chloridu sodného a promyje se 100 ml CHCl_3 . pH vodné vrstvy se opět upraví na pH 7 přidáním 1N NaOH a promyje se 100 ml čerstvého CHCl_3 . Po opakování tohoto postupu ještě jednou, se organické vrstvy spojí, vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří se, aby se dostalo 3,79 g sloučeniny pojmenované v nadpisu.

MS (ESI): 214,3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

d) 1-[N-(terc.-Butoxykarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanol

5,61 g (22,5 mmol) 1,3-diamino-2-propanolu se rozpustí v 36 ml DMF. Potom se přidá 3,34 g (24,75 mmol) hydratu 1-hydroxybenzotriazolu, 5,61 g (22,5 mmol) N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinu, 4,73 g (24,75 mmol) methjodidu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin. Přidá se 1,68 g (7,875 mmol) sloučeniny z příkladu 13c), potom 1,276 g (9,45 mmol) hydratu 1-hydroxybenzotriazolu a 1,81 g (9,45 mmol) methjodidu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a reakční směs se míchá po dobu dalších 12 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu a poté se chromatografuje na silikagelu, aby se dostalo 1,70 g (43%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky bílé barvy.

MS (ESI): 499,3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

e) Sůl 1-L-leucinylamino-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-

-2-propanolu s kyselinou trifluoroctovou

Postupuje se podle postupu z příkladu 9b), s tím rozdílem, že se použije 1-[N-(terc.-butoxykarbonyl)-L-leuci-nylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanol místo N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylníkarbonyl]-N'-(N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinylní)hydrazidu, připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu a použije se v následujícím kroku, bez dalšího čištění.

MS (ESI): 399,2 (M + H)⁺.

f) 1-[3-(2-Pyridyl)fenylacetylamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylníamino]-2-propanol

0,138 g (0,722 mmol) methjodidu 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu se přidá do roztoku 0,6 mmol sloučeniny z příkladu 13e), 0,23 g (0,315 ml, 1,81 mmol) N,N-diisopropylethylaminu, 0,097 g (0,722 mmol) hydratu 1-hydroxybenzotriazolu a 0,077 g (0,6 mmol) kyseliny 2-thiofenkarboxylové v 10 ml DMF. Reakční směs se nechá míchat přes noc, potom se promyje směsí nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a EtOAc. Spojené organické vrstvy se vysuší MgSO₄, přefiltrují, odpaří se a chromatografují se na silikagelu, aby se dostalo 0,15 g (49%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny bílé barvy.

MS (ESI): 509,3 (M + H)⁺.

g) 1-[3-(2-Pyridyl)fenylacetylamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylníamino]-2-propanon

Postupuje se podle postupu z příkladu 11h), s tím rozdílem, že se použije 1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylníamino]-2-propanon

místo trans-(3RS,4RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-hydroxytetrahydrofuranu. Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se dostane jako bílá pevná látka, ve výtěžku 70 mg (64%).

MS (ESI): 507,4 (M + H)⁺.

Příklad 14

Příprava (3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylníkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamin]-2-butanonu

a) N-Benzyloxykarbonyl-L-alanyl-bromomethylketon

2,90 g (21,2 mmol, 2,74 ml) isobutylchlorformiatu se po kapkách přidá do roztoku 4,7 g (21,2 mmol) N-benzyloxykarbonyl-L-alaninu a 2,14 g (21,2 mmol, 2,32 ml) N-methylmorpholinu ve 40 ml THF, při teplotě -40 °C. Reakční směs se nechá míchat po dobu 15 minut, potom se přefiltruje a promyje etherem. Přidá se diazomethan připravený z 12 g 1-methyl-3-nitro-nitrosoguanidinu a 36 ml 40% KOH ve 300 ml etheru a reakční směs se uloží přes noc do lednice při teplotě 0 °C. K surové reakční směsi se po kapkách přidá 14 ml směsi 30 % HBr a AcOH a nechá se míchat po dobu 5 minut. Roztok se promyje dvakrát 50 ml vodné kyseliny citrónové, třikrát 150 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom jednou 100 ml vodného roztoku chloridu sodného. Spojené organické fáze se vysuší MgSO₄, přefiltrují a odpaří se ve vakuu, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu jako pevná látka, která se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

MS (ESI): 360,3 (M + H)⁺.

b) N-Benzyloxykarbonyl-L-alanyl-azidomethylketon

1,5 g (5 mmol) sloučeniny z příkladu 14a) se rozpustí v 10 ml DMF, potom se přidá 0,39 g (6 mmol) azidu sodného a 0,58 g (7,5 mmol) fluoridu draselného a reakční směs se nechá míchat přes noc. Reakční směs se rozdělí mezi EtOAc a vodu, potom se spojené organické extrakty vysuší MgSO_4 , přefiltrují, odpaří ve vakuu a potom se chromatografují na silikagelu za eluování 2 až 5% MeOH v methylenchloridu, aby se dostalo 0,5 g (38%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

IČ (tenká vrstva): $2106,4 \text{ cm}^{-1}$.

c) (3S)-1-Azido-3-benzyloxykarbonylamino-2-butanol

0,5 g (1,9 mmol) sloučeniny z příkladu 14b) se rozpustí v 10 ml MeOH, při teplotě 10°C se přidá 0,144 g (3,8 mmol) tetrahydroboritanu sodného a reakční směs se nechá míchat po dobu 15 minut. Reakce se přeruší přidáním 10 ml vody a reakční směs se extrahuje 25 ml EtOAc. Spojené organické extrakty se vysuší MgSO_4 , přefiltrují se a odpaří, aby se dostalo 0,5 g (100%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která se použije bez dalšího čištění.

d) (3S)-1-Amino-3-benzyloxykarbonylamino-2-butanol

0,5 g (1,9 mmol) sloučeniny z příkladu 14c) se rozpustí v 7,5 ml MeOH a přidá se 0,72 g (7,1 mmol, 1,0 ml) triethylaminu, 1,08 g (10 mmol, 1,07 ml) 1,3-propandithiolu a reakční směs se nechá míchat přes noc, odpaří se ve vakuu, poté se pevná látka bílé barvy promyje hexanem, čímž se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která se použije v následné reakci bez dalšího čištění.

MS (ESI): $239,3 \text{ (M + H)}^+$.

e) (3S)-1-Amino-3-benzyloxykarbonyl-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-butanol

0,452 g (1,9 mmol) sloučeniny z příkladu 14d) a 0,4 g (1,9 mmol) sloučeniny z příkladu 13c) se rozpustí v 15 ml DMF, přidá se 0,27 g (2 mmol) hydratu 1-hydroxybenzotriazolu a 0,38 g (2 mmol) methjodidu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a reakční směs se nechá míchat přes noc. Reakční směs se rozdělí mezi EtOAc a 1N NaOH, spojené organické vrstvy se vysuší MgSO_4 , přefiltrují a odpaří, aby se dostalo 0,33 g (40%) sloučeniny pojmenované v nadpisu.

MS (ESI): 434,2 (M + H)⁺.

f) (3S)-3-Amino-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-butanol

Postupuje se podle příkladu 7b), s tím rozdílem, že se použije (3S)-1-[3-(2-pyridyl)-fenylacetylamino]-3-benzyl-oxykarbonyl-2-aminobutanol místo 1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(4-fenoxyoxyfenolsulfonyl)-2-amino-propanolu, a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se použije v následné reakci bez dalšího čištění.

MS (ESI): 300,3 (M + H)⁺.

g) (3S)-3-terc.-Butoxykarbonyl-L-leucinylamino-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-butanol

0,28 g (0,75 mmol) sloučeniny z příkladu 14f) se rozpustí v 10 ml DMF, přidá se 0,3 g (0,8 mmol) HBTU, 0,2 g (0,8 mmol) N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinu, 0,34 g (3,37 mmol, 0,37 ml) N-methylmorfolinu a reakční směs se

nechá míchat přes noc. Reakční směs se odpaří ve vakuu, potom se chromatografuje na silikagelu, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

MS (ESI): 513,2 (M + H)⁺.

h) (3S)-3-(L-Leucinylamino)-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-butanol

2,0 g (3,9 mmol) sloučeniny z příkladu 14g) se rozpustí ve 140 ml methylenchloridu a 85 ml 4M HCl dioxanu a nechá se míchat při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se 100 ml toluenu a reakční směs se odpaří ve vakuu, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

MS (ESI): 413,2 (M + H)⁺.

g) (3S)-3-(6-Benzothiazolyl-L-leucinylamino)-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-butanol

Postupuje se podle příkladu 14g), s tím rozdílem, že se použije (3S)-3-(L-leucinylamino)-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-butanol místo (3S)-3-amino-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-butanolu a kyselina benzothiazol-6-karboxylová místo N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinu. Připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu a použije se v následující reakci bez dalšího čištění.

MS (ESI): 574,3 (M + H)⁺.

j) (3S)-3-[N-(6-Benzothiazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-butanon

Postupuje se podle příkladu 11h), s tím rozdílem, že se použije (3S)-3-(6-benzothiazolyl-L-leucinylamino)-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-butanol místo trans-(3RS,4RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-hydroxytetrahydrofuranu, a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 30,1 mg (20%).

MS (ESI): 572,3 (M + H)⁺.

Příklad 15

Příprava N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazidu

a) Kyselina (S)-2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)-4-pentenová

K míchanému roztoku 6,0 g (52,2 mmol) kyseliny (S)-2-amino-4-pentenové ve 105 ml 1,4-dioxanu, 53 ml vody a 53 ml 1N NaOH se při teplotě 0 °C přidá 12,5 g (57,4 mmol) di-terc.-butyldikarbonatu. Po míchání po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C se směs odpaří a odparek se rozpustí 75 ml vody. Přidá se ethylacetatová vrstva a vodná vrstva se okyselí na pH 3 prostřednictvím 0,3N KHSO₄. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát ethylacetatem a organické vrstvy se spojí, dvakrát promyje vodou, vysuší MgSO₄, přefiltrují a odpaří, aby se dostalo 10,6 g (95%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bezbarvého oleje.

MS (ESI): 214,0 (M + H)⁺.

b) Methyl-[(S)-2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)-3-cyklopropylpropionat]

Roztok 10,6 g (49,5 mmol) sloučeniny z příkladu 15a) v 500 ml etheru se ochladí na teplotu 0 °C. Mezitím se k suspenzi 36 g (247 mmol) 1-methyl-3-nitro-1-nitroso-guanidinu v 500 ml etheru pomalu za občasného rozvívání přidá 700 ml 40% NaOH. Po přidání NaOH se směs nechá stát při teplotě 0 °C po dobu 20 minut. Vodná vrstva se potom odpaří a organická vrstva se po kapkách za víření přidá k roztoku kyseliny. Když je přidávání ukončeno, nechá se roztok míchat po dobu 20 minut při teplotě 0 °C. Po 20 minutách se přidá 1,0 g (4,4 mmol) octanu palladnatého a výsledná směs se nechá míchat po dobu dalších 15 minut. Směs se potom odpaří a postup se znova opakuje s odparkem, aby se dostalo 9,8 g (82%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako olej hnědočervené barvy.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,17 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,62 (t, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,68 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

c) Kyselina (S)-2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)-3-cyklopropylpropionová

K míchanému roztoku 7,5 g (30,6 mmol) sloučeniny z příkladu 15b) ve 40 ml THF a 40 ml vody se přidá 1,4 g (33,7 mmol) monohydratu hydroxidu lithného. Po zahřívání při zpětném toku po dobu 16 hodin se roztok odpaří. Odparek se rozpustí v ethylacetatu a promyje se 1N HCl. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO_4 , přefiltruje a odpaří se, aby se dostalo 5,9 g (85%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako olej hnědočervené barvy.

MS (ESI): 252,2 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

d) N-[2-[N-Cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-karbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-

-cyklopropylalanyl]hydrazid

Postupuje se podle příkladu 12f) a 12g), kromě toho že se v kroku f) použije kyselina (S)-2-(N-terc.-butoxykarbonylamino)-3-cyklopropylpropionová místo N-terc.-butoxykarbonyl-L-leucinu a v kroku g) kyselina 7-methoxybenzofuran-2-karboxylová místo kyseliny 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové, a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, v množství 0,120 g (74%).

MS (ESI): 540,3 (M + H)⁺.

Příklad 16

Příprava 1-[N-(5-benzoxazolylylkarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanonu

Postupuje se podle příkladu 13a) až 13g), s tím rozdílem, že se použije kyselina benzoxazol-5-karboxylová místo kyseliny thiofen-2-karboxylové v kroku f) a připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 542 (M + H)⁺.

Příklad 17

Příprava 1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoyl]-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamino]-2-propanonu

Postupuje se podle příkladu 13a) až 13g), s tím rozdílem, že se použije kyselina 4-[2-(N,N-dimethylamino)-

ethoxy]benzoová (J. Med. Chem., 27, (8), 1057 až 1066 (1984)) místo kyseliny thiofen-2-karboxylové v kroku f) a připraví se sloučenina pojmenovaná v nadpisu.

MS (ESI): 588 (M + H)⁺.

Příklad 18

Příprava N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzofurylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazidu

a) Ethyl-[5-hydroxybenzofuran-2-karboxylat]

Ke směsi 6,3 g (47,7 mmol) chloridu hlinitého a 4,5 g (72,9 mmol, 5,4 ml) ethanthiolu se při teplotě 0 °C přidá 3,0 g (13,6 mmol) 5-methoxybenzofuran-2-karboxylatu. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin se směs vlije do vody, okyselí se 3N HCl a extrahuje se dvakrát dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší MgSO₄, přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí ethylacetatu a hexanů, aby se dostalo 2,2 g (77%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevná látka bílé barvy.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,53 (s, 1H), 7,30 až 7,18 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,26 (s b, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

b) Ethyl-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzofuran-2-karboxylat

K míchanému roztoku 0,20 g (0,971 mmol) sloučeniny z příkladu 18a), 0,122 g (1,26 mmol, 0,127 ml) N,N-dimethylethanolaminu a 0,331 g (1,26 mmol) trifenyfosfinu ve

3 ml THF se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 0,254 g (1,26 mmol, 0,248 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin se roztok odpaří a odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za eluování směsí ethylacetatu a hexanů, aby se dostalo 0,161 g (60%) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pevné látky bílé barvy.

MS (ESI): 278,2 (M + H)⁺.

c) Kyselina 5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzofuran-2-karboxylová

Postupuje se podle příkladu 15c), s tím rozdílem, že se použije ethyl-5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzofuran-2-karboxylat místo methyl-(S)-2-(N-terc.-butoxykarbonyl-amino)-3-cyklopropylpropionatu a sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, ve výtěžku 0,139 g (96%).

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ 7,37 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,96 (s, 6H).

d) N-[2-[N-Cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzofurylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid

Postupuje se podle příkladu 12f) a 12g), s tím rozdílem, že se použije kyselina (S)-2-(N-terc.-butoxykarbonyl-amino)-3-cyklopropylpropionová místo N-terc.-butoxykarbo-nyl-L-leucinu v kroku f) a kyselina 5-[2-(N,N-dimethyl-amino)ethoxy]benzofuran-2-karboxylová místo kyseliny 5-methyl-2-fenoxazol-4-karboxylové v kroku g); sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví jako pevná látka bílé barvy, ve výtěžku 0,131 g (73%).

MS (ESI): 597,3 (M + H)⁺.

Výše uvedený popis a příklady kompletně popisují, jak provést a použít sloučeniny podle přítomného vynálezu. Nicméně přítomný vynález není omezen na konkrétní provedení, která jsou zde výše popsána, ale zahrnuje všechny jejich modifikace, které jsou v rámci následujících patentových nároků. Různé odkazy na časopisy, patenty a jiné publikace, které jsou zde citovány, popisují dosavadní stav techniky a jsou zde jako takové zahrnuty do odkazů.

P A T E T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:

2-[N-(N-benzyloxykarbonylglyciny)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazid;

(3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinyln-amino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinyln-amino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;

N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-(N-pyrazin-karbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolyln-karbonyl)-L-leuciny]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolyln-karbonyl]hydrazid;

(3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinyln-amino]-4-tetrahydrofuranon;

N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyln-karbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyln-karbonyl)-L-

-leucinyl]hydrazid;

1-[3-(2-pyridyl) fenylacetylamo]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-
-L-leucinylamo]-2-propanon;

(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinylamo]-1-[3-
-(2-pyridyl) fenylacetylamo]-2-butanon;

N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolyl-
karbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-
-cyklopropylalanyl]hydrazid;

1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinylamo]-3-[3-(2-pyri-
dyl) fenylacetylamo]-2-propanon;

1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamo)ethoxy]benzoyl]-L-leucinyl-
amo]-3-[3-(2-pyridyl) fenylacetylamo]-2-propanon; a
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolyl-
karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamo)ethoxy]-2-benzo-
furylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid,

pro výrobu léčiva inhibujícího cysteinovou proteasu.

2. Použití podle nároku 1, přičemž cysteinová
proteasa je falcipain.

3. Použití sloučeniny ze skupiny sestávající
z následujících sloučenin:

2-[N-(N-benzyloxykarbonyl)glyciny]-2'-[N'-(N-benzyloxy-
karbonyl-L-leucinyl)]karbohydrazid;

(3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinyl)-3-[N-(4-fenoxy-
benzoyl)amo]-4-pyrrolidon;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamo)-3-methylbutyl]-4-
-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-
-leucinyl]hydrazid;

1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamo)-3-(2-benzyloxy-

fenylsulfonyl) amino-2-propanon;
N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;
(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;
1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxifenylsulfonyl) amino-2-propanon;
N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;
N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-(N-pyrazin-karbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;
N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylkarbonyl)-L-leucinyll]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyll]hydrazid;
(3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-tetrahydrofuranon;
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leucinyll]hydrazid;
1-[3-(2-pyridyl) fenylacetylamino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylamino]-2-propanon;
(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-(2-pyridyl) fenylacetylamino]-2-butanon;
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid;
1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl) fenylacetylamino]-2-propanon;
1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino) ethoxy]benzoyl]-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl) fenylacetylamino]-2-propanon; a
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl) amino]-4-thiazolyl-

karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzofurylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid,

pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění zapříčiněných infekcí parazity ze skupiny sestávající z *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania pifanoi*, *Leishmania major*, *Schistosoma mansoni*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia pahangi*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, nebo červi *Haemonchus contortus* a *Fasciola hepatica*, stejně jako červi rodů *Spirometra*, *Trichinella*, *Necator* a *Ascaris*, a prvoci rodů *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Toxoplasma* a *Naegleria*.

4. Použití podle nároku 2, kde je zmíněné onemocnění vybráno z onemocnění z následující skupiny: malárie, trypanosomiáza (africká spavá nemoc, Chagasova choroba), leishmaniáza, schistosomiáza, onchocerkiáza (říční slepota) a giardiáza.

5. Použití sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:

2-[N-(N-benzyloxykarbonylglyciny)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazid;

(3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;

N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

(1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyl]hydrazid;
1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxysulfonyl)amino-2-propanon;
N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leucinyl]hydrazid;
N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-(N-pyrazin-karbonyl)-L-leucinyl]hydrazid;
N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylkarbonyl)-L-leucinyl]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]hydrazid;
(3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-tetrahydrofuranon;
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leucinyl]hydrazid;
1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-L-leucinylamino]-2-propanon;
(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-butanon;
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid;
1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-propanon;
1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoyl]-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetyl-amino]-2-propanon; a
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzofurylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid,

pro výrobu léčiva pro léčení malárie.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:

- 2-[N-(N-benzyloxykarbonylglyciny)]-2'-[N'-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)]karbohydrazid;
- (3RS)-1-N-(N-benzyloxykarbonyl-L-leuciny)-3-[N-(4-fenoxybenzoyl)amino]-4-pyrrolidon;
- (1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(2-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;
- 1-(N-benzyloxykarbonyl-L-leucinylamino)-3-(2-benzyloxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;
- N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;
- (1S)-N-[2-[1-(N-benzyloxykarbonylamino)-3-methylbutyl]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(3-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;
- 1-[N-(4-morfolinkarbamoyl)-L-leucinylamino]-3-(4-fenoxyfenylsulfonyl)amino-2-propanon;
- N-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(4-pyridylmethoxykarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;
- N-[2-(2-benzyloxyfenyl)-4-thiazolylkarbonyl]-N'-(N-pyrazinkarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;
- N-[N-(1-benzyl-5-methyl-4-imidazolylkarbonyl)-L-leuciny]-N'-[2-(1-naftyl)-4-thiazolylkarbonyl]hydrazid;
- (3RS)-3-[N-(3-benzyloxybenzoyl)-L-leucinylamino]-4-tetrahydrofuranon;
- N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolylkarbonyl]-N'-[N-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylkarbonyl)-L-leuciny]hydrazid;

1-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamo]-3-[N-(2-thiofenkarbonyl)-
-L-leucinylamino]-2-propanon;

(3S)-3-[N-(benzo-6-thiazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-1-[3-
-(2-pyridyl)fenylacetylamo]-2-butanon;

N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-
karbonyl]-N'-[N-(7-methoxy-2-benzofurylkarbonyl)-L-b-
-cyklopropylalanyl]hydrazid;

1-[N-(5-benzoxazolylkarbonyl)-L-leucinylamino]-3-[3-(2-pyri-
dyl)fenylacetylamo]-2-propanon;

1-[N-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]benzoyl]-L-leuciny-
lamino]-3-[3-(2-pyridyl)fenylacetylamo]-2-propanon; a
N-[2-[N-cyklopropyl-N-(2-methylpropyl)amino]-4-thiazolyl-
karbonyl]-N'-[N-[5-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]-2-benzo-
furylkarbonyl]-L-b-cyklopropylalanyl]hydrazid,

a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient.