

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.06.2001**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.06.2000**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/593845**  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**  
(Věstník č. 5/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/US01/19062**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/095911**

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 4086**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 07 D 401/02	C 07 D 413/02
C 07 D 401/14	C 07 D 413/14
C 07 D 403/02	C 07 D 415/00
C 07 D 403/14	C 07 D 417/00
C 07 D 405/02	C 07 D 419/00
C 07 D 405/14	A 61 K 31/55
C 07 D 409/02	
C 07 D 409/14	

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

(72) Původce:  
**Marquis Robert W. Jr., King of Prussia, PA, US;**  
**Ru Yu, Collegeville, PA, US;**  
**Veber Daniel F., King of Prussia, PA, US;**  
**Cummings Maxwell D., Stráfforf, PA, US;**  
**Thompson Scott K., King of Prussia, PA, US;**  
**Yamashita Dennis, King of Prussia, PA, US;**

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

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Inhibitory proteasy**

(57) Anotace:

Řešení poskytuje inhibitory 4-aminoazepan-3-on proteasy a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty, které inhibují proteasy, včetně kathepsinu K, farmaceutické prostředky z takových sloučenin, nové meziprodukty pro takové sloučeniny, a způsoby léčení nemocí z nadměrného úbytku kostí nebo degradace chrupavky nebo základní hmoty, včetně osteoporózy, gingivální nemoci a periodontitidy, artritidy, zvláště pak osteoartritidy a revmatické artritidy, Pagetovy nemoci, hyperkalcemie ze zhoubného bujení a metabolické nemoci kostí, zahrnující inhibici uvedeného úbytku kostí nebo nadměrné degradace chrupavky nebo základní hmoty podáváním pacientovi, který to potřebuje, sloučeniny podle přítomného řešení.

CZ 2002 - 4086 A3

## **Inhibitory proteasy**

### Oblast techniky

Tento vynález se obecně týká inhibitorů 4-aminoazepan-3-on proteasy, zvláště takových inhibitorů cystein a serin proteas, zvláště pak sloučenin, které inhibují cystein proteasy, dokonce zvláště pak sloučenin, které inhibují cystein proteasy z papainové nadrodiny, ještě přesněji sloučenin, které inhibují cystein proteasy z kathepsinové rodiny, nejpřesněji sloučenin, které inhibují kathepsin K. Takové sloučeniny jsou zvláště užitečné pro léčení nemocí, při kterých jsou zapojeny cystein proteasy, zvláště nemocí z nadměrného úbytku kosti nebo chrupavky, například osteoporózy, periodontitidy a artritidy.

### Dosavadní stav techniky

Kathepsiny jsou rodinou enzymů, která je částí papainové nadrodiny cystein proteas. Kathepsiny B, H, L, N a S jsou popsány v literatuře. Před krátkou dobou byl v US patentu č. 5 501 969 uveden ve známost polypeptid kathepsinu K a cDNA kódující takový polypeptid (nazývaný tam kathepsin O). Kathepsin K byl před krátkou dobou exprimován, čištěn a popsán. Bossard M. J. a kol., J. Biol. Chem., 271, 12517 až 12524 (1996); Drake F. H. a kol., J. Biol. Chem., 271, 12511 až 12516 (1996) a Bromme D. a kol., J. Biol. Chem., 271, 2126 až 2132 (1996).

Kathepsin K je v literatuře různě označován jako kathepsin O nebo kathepsin O2. Označení kathepsin K je pokládáno za správnější.

Kathepsiny způsobují při normálním fyziologickém procesu degradaci proteinů v živočiších, včetně lidí, například při degradaci spojovací tkáně. Avšak zvýšené hladiny těchto enzymů v těle mohou mít za následek patologické stavy vedoucí k onemocnění. Tudiž kathepsiny jsou označovány jako příčinná činidla při různých stavech onemocnění, včetně, ale bez omezení na ně, infekcí, které způsobuje pneumocystis carinii, trypanoma cruzi, trypanoma brucei brucei a Crithidia fusiculata; stejně jako při schistosomóze, malárii, metastázích nádorů, metachromatické leukodystrofii, svalové dystrofii, amyotrofii a podobných. Viz mezinárodní publikace číslo WO 94/04172, publikované 3. března 1994 a odkazy tam citované. Viz také evropská patentová přihláška EP 0 603 873 A1 a odkazy tam citované. Dvě bakteriální cystein proteasy z *P. gingivallis*, označované jako dásňové bolesti, jsou zapojeny v pathogenesi zánětu dásně. Potempa J. a kol., *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445 až 458 (1994).

Věří se, že kathepsin K hraje úlohu příčiny při nemocích pocházejících z nadměrného úbytku kosti nebo chrupavky. Kost se skládá ze základní proteinové hmoty, ve které jsou zabudovány vřetenovitě nebo destičkovitě tvarované krystaly hydroxyapatitu. Kolagen typu I představuje hlavní strukturální protein kosti, obsahující v sobě přibližně 90 % základní proteinové hmoty. Zbývajících 10 % základní hmoty se skládá z řady nekolagenních proteinů, včetně osteokalcinu, proteoglykanů, osteopontinu, osteonektinu, trombospondinu, fibronektinu a kostního sialoproteinu. Kosterní kosti prodělávají v průběhu života přestavbu v oddělených ohniscích. Tato ohniska nebo jednotky přeměny prodělávají cyklus, který se skládá z fáze resorpce kosti, po které následuje fáze náhrady kosti.

Resorpce kosti je prováděna pomocí osteoklastů, které jsou mnohjadernými buňkami hematopoietického rodu. Osteoklasty přilnou k povrchu kosti a vytvoří těsnou neprodyšně uzavírající zónu, po čemž následuje extenzivní zřasení membrány na jejím apikálním (tj. resorbujícím) povrchu. To vytváří na povrchu kosti uzavřený mimobuněčný kompartment, který je okyselován protonovými pumpami v zřasené membráně a do kterého osteoklasty vylučují proteolytické enzymy. Nízké pH kompartmentu rozpouští hydroxyapatitové krystaly na povrchu kosti, zatímco proteolytické enzymy digerují základní proteinovou hmotu. Tímto způsobem je vytvářena resorpční laguna neboli jamka. Na konci této fáze tohoto cyklu, osteoblasty ukládají novou proteinovou základní hmotu, která je následně mineralizována. Při některých stavech onemocnění, jako je osteoporóza a Pagetova nemoc, je porušena normální rovnováha mezi resorpcí a tvorbou kosti a v každém cyklu dochází k čistému úbytku kosti. Nakonec to vede k oslabování kosti a může to mít za následek zvýšené riziko zlomeniny při nejmenším poranění.

Několik publikovaných studií ukázalo, že inhibitory cystein proteas jsou účinné při inhibování osteoklasty zprostředkované resorpce kosti a naznačují hlavní roli cystein proteas při resorpci kosti. Například, Delaisse a kol., *Biochem. J.*, 192, 365 (1980), našli řadu inhibitorů proteasy v kultivačním systému kostního ústrojí myši a naznačili, že inhibitory cystein proteas (například leupeptin, Z-Phe-Ala-CHN<sub>2</sub>) zabraňují resorpci kosti, zatímco inhibitory serin proteasy jsou neúčinné. Delaisse a kol., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 125, 441 (1984), zjistili, že E-64 a leupeptin jsou také účinné při prevenci resorpce kosti in vivo, jak bylo změřeno pomocí náhlých změn obsahu vápníku v séru u krys, chovaných na stravě s nedostatkem vápníku. Lerner a kol., J.



Bone Min. Res., 7, 433 (1992), zjistili, že cystatin, endogenní inhibitor cystein proteasy, inhibuje resorpci kosti stimulovanou PTH u postižené myši. Jiné studie, jako od autorů Delaisse a kol., Bone, 8, 305 (1987), Hill a kol., J. Cell. Biochem., 56, 118 (1994) a Everts a kol., J. Cell. Physiol., 150, 221 (1992) také podaly zprávu o souvztažnosti mezi inhibicí aktivity cystein proteasy a resorpcí kosti. Tezuka a kol., J. Biol. Chem., 269, 1106 (1994), Inaoka a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 206, 89 (1995) a Shi a kol., FEBS Lett., 357, 129 (1995) zjistili, že za normálních podmínek kathepsin K, cystein proteasa, je v osteoklastech výrazně exprimována a může být hlavní cystein proteasou přítomnou v těchto buňkách.

Nadměrná selektivní exprese kathepsinu K v osteoklastech silně naznačuje, že tento enzym je hlavní pro resorpci kosti. Tudiž selektivní inhibice kathepsinu K může poskytovat účinnou léčbu nemocí z nadměrného úbytku kosti, včetně, ale bez omezení na, osteoporózy, gingivální nemoci, jako jsou zánět dásní a periondititida, Pagetova nemoc, hyperkalcinémie ze zhoubného bujení a metabolické onemocnění kosti. Může také být demonstrováno, že hladiny kathepsinu K jsou zvýšené v chondroklastech osteoartritického synovia. Tudiž selektivní inhibice kathepsinu K může také být užitečná pro léčení nemocí z nadměrné degradace chrupavky nebo základní hmoty, včetně, ale bez omezení na, osteoartritidy a revmatické artritidy. Metastatické neoplastické buňky také typicky vytvářejí vysoké hladiny proteolytických enzymů, které degradují okolní základní hmotu. Tudiž selektivní inhibice kathepsinu K může také být užitečná pro léčení jistých neoplastických nemocí.

Je známo několik inhibitorů cystein proteas. Palmer, J. Med. Chem., 38, 3193 (1995), popsal jisté vinylsulfony, které

nevratně inhibují cystein proteasy, jako jsou kathepsiny B, L, S, O2 a kruzain. Jiné třídy sloučenin, jako jsou aldehydy, nitrily,  $\alpha$ -ketokarbonylové sloučeniny, halogenmethylové ketony, diazomethylketony, (acyloxy)methylketony, ketomethylsulfoniové soli a epoxysukcinylové sloučeniny mohou být také uváděny, že inhibují cystein proteasy. Viz Palmer, tamtéž, a odkazy tam uvedené.

US patent č. 4 518 528 popisuje peptidyl(fluormethyl)-ketony jako nevratné inhibitory cystein proteas. Publikovaná mezinárodní patentová přihláška č. WO 94/04172 a evropská patentová přihláška čis. EP 0 525 420 A1, EP 0 603 873 A1 a EP 0 611 756 A2 popisuje alkoxymethyl- a merkaptomethylketony, které inhibují cystein proteasy kathepsin B, H a L. Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/US 94/08868 a evropská patentová přihláška č. EP 0 623 592 A1 popisuje alkoxymethyl- a merkaptomethylketony, které inhibují IL-1 $\beta$ konvertasy cystein proteasy. Alkoxymethyl- a merkaptomethylketony jsou také popsány jako inhibitory kininogenasy serin proteasy (mezinárodní patentová přihláška č. PCT/GB 91/01479).

Azaeptidy, které jsou určeny pro doručení azaaminokyseliny k aktivnímu místu serin proteas, a které mají užitečnou odstupující skupinu, jsou popsány autory, kterými jsou Elmore a kol., Biochem. J., 107, 103 (1968), Garkér a kol., Biochem. J., 139, 555 (1974), Gray a kol., Tetrahedron, 33, 837 (1977), Gupton a kol., J. Biol. Chem., 259, 4279 (1984), Powers a kol., J. Biol. Chem., 259, 4288 (1984) a jsou známé k inhibici serin proteasy. Navíc J. Med. Chem., 35, 4279 (1992) popisuje jisté azaeptidové estery jako inhibitory cystein proteas.

Antipain a leupeptin jsou popsány jako vratné inhibitory cystein proteas autorem, kterým je McConnel a kol., J. Med. Chem., 33, 86 a také jsou popsány jako inhibitory serin proteasy v Umezawa a kol., Meth. Enzymol., 45, 678. E64 a jeho syntetické analogy jsou také dobře známé inhibitory cystein proteas (Barrett, Biochem. J., 201, 189 a Grinde, Biochem. Biophys. Acta, 701, 328).

1,3-Diamidopropany jsou popsány jako analgetická činidla v US patentech č. 4 749 792 a 4 638 010.

Tudíž byla ztotožněna strukturálně proměnlivá rozmanitost inhibitorů proteasy. Avšak tyto známé inhibitory nejsou pokládány za vhodné pro použití jako léčebná činidla u živočichů, zvláště lidí, protože trpí různými nedostatky. Tyto nedostatky zahrnují nedostatek selektivity, cytotoxicitu, slabou rozpustnost a nadměrně rychlou clearanci plasmy. Existuje proto potřeba způsobů léčení nemocí způsobených patologickými úrovněmi proteas, zvláště cystein proteas, přesněji kathepsinů, nepřesněji pak kathepsinu K, a potřeba pokud jde o nové inhibitorové sloučeniny užitečné při takových způsobech.

Původci nyní našli novou třídu sloučenin 4-aminoazepan-3-onu, které jsou inhibitory proteas, zvláště inhibitory kathepsinu K.

#### Podstata vynálezu

Předmětem přítomného vynálezu je poskytnout 4-aminoazepan-3-onkarbonylové inhibitory proteasy, zvláště takové inhibitory cystein a serin proteas, zvláště pak takové sloučeniny, které inhibují cystein proteasy, dokonce přesněji

takové sloučeniny, které inhibují cystein proteasy papainové nadrodiny, ještě přesněji takové sloučeniny, které inhibují cystein proteasy kathepsinové rodiny, nejpřesněji takové sloučeniny, které inhibují kathepsin K a které jsou užitečné pro léčení nemocí, které mohou být terapeuticky upraveny pomocí změny aktivity takových proteas.

Podle toho, v prvním aspektu tento vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I.

V jiném aspektu tento vynález poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipiens.

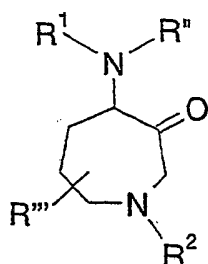
V ještě jiném aspektu tento vynález poskytuje meziprodukty užitečné při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

V ještě jiném aspektu tento vynález poskytuje způsob léčení nemocí, při kterých může být patologie nemoci terapeuticky upravena pomocí inhibice proteas, zvláště cystein a serin proteas, zvláště pak cystein proteas, dokonce zvláště pak cystein proteas z papainové nadrodiny, ještě přesněji cystein proteas z kathepsinové rodiny, nejpřesněji kathepsinu K.

Ve zvláštním aspektu sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zvláště užitečné pro léčení nemocí charakterizovaných úbytkem kosti, jako je osteoporóza a gingivální onemocnění, jako je zánět dásní a periodontitida, nebo nadměrnou degradací chrupavky nebo základní hmoty, jako je osteoartritida a revmatická artritida.

Dále následuje podrobný popis vynálezu.

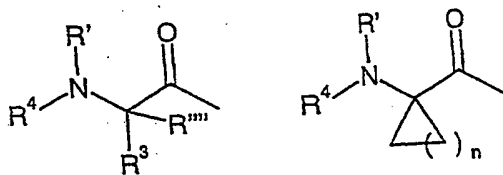
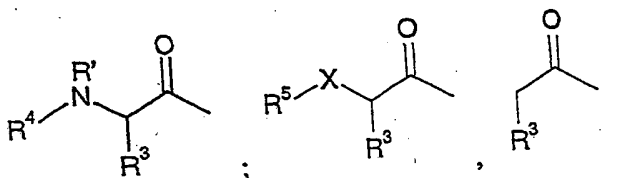
Přítomný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



I

ve kterém

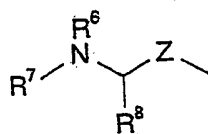
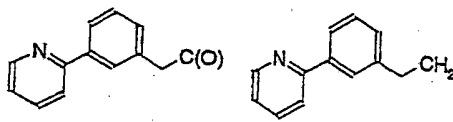
R¹ je vybrán ze souboru, který se skládá z



a

;

R² je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C₁-alkylu, C₃-6cykloalkyl-C₀-6alkylu, ArC₀-6alkylu, HetC₀-6alkylu, skupin R⁹C(O)-, R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-, R⁹R¹¹NC(O)-, R⁹R¹¹NC(S)-, R⁹(R¹¹)NSO₂-,



a R⁹SO₂R¹¹NC(O)-;

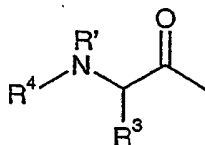
R³

je vybrán ze souboru, který se skládá z vodíku, C₁-alkylu, C₃-6cykloalkyl-C₀-6alkylu, C₂-6alkynylu, C₂-6alkynylu, HetC₀-6alkylu a ArC₀-6alkylu;

- $R^3$  a  $R'$  mohou být spojeny tak, že vytvoří pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový kruh;
- $R^4$  je vybrán ze souboru skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^5C(O)-$ ,  $R^5C(S)-$ ,  $R^5SO_2-$ ,  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5R^{12}NC(O)-$  a  $R^5R^{12}NC(S)-$ ;
- $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_2-6$ alkenylu,  $C_2-6$ alkynylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^6$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^7$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^{10}C(O)-$ ,  $R^{10}C(S)-$ ,  $R^{10}SO_2-$ ,  $R^{10}OC(O)-$ ,  $R^{10}R^{13}NC(O)-$  a  $R^{10}R^{13}NC(S)-$ ;
- $R^8$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_2-6$ alkenylu,  $C_2-6$ alkynylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu a  $ArC_{0-6}$ alkylu;
- $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{10}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{11}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{12}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{13}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R'$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu nebo  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R'''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,

- C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;
- R'''' je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, C<sub>2-6</sub>alkenylu, C<sub>2-6</sub>alkynylu, HetC<sub>0-6</sub>alkylu a ArC<sub>0-6</sub>alkylu;
- X je vybrán ze souboru skládajícího se ze skupiny CH<sub>2</sub>, atomu síry a kyslíku;
- Z je vybrán ze souboru skládajícího se ze skupin C(O) a CH<sub>2</sub>;
- n je celé číslo od 1 do 5;
- a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

V sloučeninách obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> je



R<sup>3</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, C<sub>2-6</sub>alkenylu, C<sub>2-6</sub>alkynylu, HetC<sub>0-6</sub>alkylu a ArC<sub>0-6</sub>alkylu.

R<sup>3</sup> je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, C<sub>2-6</sub>alkenylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a C<sub>1-6</sub>alkylu.

R<sup>3</sup> je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, prop-2-ylu, n-butylu, isobutylu, but-2-ylu, cyklopropylmethylu, cyklohexylmethylu, (2-methansulfinyl)ethylu, 1-hydroxyethylu, toluylu, naftalen-2-ylmethylu, benzyloxymethylu a hydroxymethylu.

R<sup>3</sup> je dokonce výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z toluylu, isobutylu a cyklohexylmethylu.

$R^3$  je nejvýhodněji isobutyl.

$R^4$  vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^5C(O)-$ ,  $R^5C(S)-$ ,  $R^5SO_2-$ ,  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5R^{13}NC(O)-$  a  $R^5R^{13}NC(S)-$ .

$R^4$  je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se ze skupin  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5C(O)-$  a  $R^5SO_2-$ .

$R^4$  je nejvýhodněji  $R^5C(O)-$ .

V některých ztělesněních,  $R^4$  je výhodně methansulfonyl.

$R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenylu,  $C_{2-6}$ alkynylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu nebo  $HetC_{0-6}$ alkylu.

Výhodně  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $Ar-C_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu.

Výhodněji a zvláště když  $R^4$  je skupina  $R^5C(O)-$ ,  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

methyly, zvláště halogenovaného methyly, zvláště pak trifluormethyly, zvláště  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou substituovaného methyly, přesněji fenoxymethyly, 4-fluorfenoxymethyly, zvláště heterocyklem substituovaného methyly, zvláště pak 2-thienyl-methyly;

ethylu, zvláště piperidin-1-ylethylu;

butylu, zvláště arylem substituovaného butylu, zvláště pak 4-(4-methoxy)fenylbutylu;

isopentylu;

cyklohexylu;

pentanonylu, zvláště 4-pentanonylu;



butenylu, zvláště arylem substituovaného butenylu, zvláště pak 4,4-bis(4-methoxyfenyl)but-3-enylu;

acetylu;

fenylu, zvláště fenylu substituovaného jedním nebo více atomy halogenu, zvláště pak 3,4-dichlorfenylu a 4-fluorfenylu, zvláště fenylu substituovaného jednou nebo více aryloxy- nebo C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinami, zvláště pak 3,4-dimethoxyfenylu, 3-benzyloxy-4-methoxyfenylu, zvláště fenylu substituovaného jednou nebo více C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylovými skupinami, zvláště pak 4-methansulfonylfenylu;

benzylu;

naftalenylu, zvláště naftalen-2-ylu;

benzo[1,3]dioxolylu, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu;

furylu, zvláště furan-2-ylu, zvláště substituovaného furylu, jako je 5-nitrofuran-2-yl, 5-(4-nitrofenyl)furan-2-yl, 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-yl, zvláště pak halogenem substituovaného furylu, dokonce zvláště pak 5-bromfuran-2-ylu, zvláště pak arylem substituovaného furylu, dokonce zvláště pak 5-(4-chlorfenyl)furan-2-ylu, zvláště pak C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furylu, dokonce zvláště pak 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethylfuran-3-ylu;

tetrahydrofuranylu, tetrahydrofuran-2-ylu;

benzofuranylu, zvláště benzofuran-2-ylu, a substituovaného benzofuranylu, zvláště pak [5-(2-piperazin-4-terc-butylkarboxylato)ethoxy]benzofuran-2-ylu, 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou substituovaného benzofuranylu, zvláště pak 7-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, 5,6-dimethoxybenzofuran-2-ylu, zvláště halogenem substituovaného benzofuranylu, zvláště pak 5-fluorbenzofuran-2-ylu, 5,6-di-

fluorbenzofuran-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného benzofuranylu, zvláště pak 3-methylbenzofuran-2-ylu, 3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu a 3-ethylbenzofuran-2-ylu, také 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu;

nafto[2,1-b]furanylu, zvláště nafto[2,1-b]furan-2-ylu, alkylem substituovaného nafto[2,1-b]furanylu, zvláště 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-ylu;

benzo[b]thienylu, zvláště benzo[b]thiofen-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou substituovaného benzo[b]thienylu, zvláště pak 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-ylu;

chinolylu, zvláště chinolin-2-ylu, chinolin-3-ylu, chinolin-4-ylu, chinolin-6-ylu a chinolin-8-ylu;

chinoxalinylu, zvláště chinoxalin-2-ylu;

1,8-nafthyridinylu, zvláště 1,8-nafthyridin-2-ylu;

indolylu, zvláště indol-2-ylu, zvláště indol-6-ylu, indol-5-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného indolylu, zvláště pak N-methylindol-2-ylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, pyridin-5-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného pyridylu, zvláště pak 2-methylpyridin-5-ylu a oxypyridylu, zvláště 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

furo[3,2-b]pyridylu, zvláště furo[3,2-b]pyridin-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furo[3,2-b]pyridylu, zvláště 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-ylu;

thiofenylu, zvláště thiofen-3-ylu, také thiofen-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thiofenylu, zvláště pak 5-methylthiofen-2-ylu a 5-methylthiofen-3-ylu, zvláště halogenem substituovaného thiofenylu, zvláště pak 4,5-dibromthiofen-2-ylu;

thieno[3,2-b]thiofenylu, zvláště thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, zvláště pak C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thieno[3,2-b]-

thiofen-2-ylu, zvláště pak 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]-thiofen-2-ylu;

isoxazolylu, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného isoxazolylu, zvláště pak 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu;

oxazolylu, zvláště oxazol-4-ylu, zvláště pak 5-methyl-2-fenyloxazol-4-ylu, 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-ylu; a 1H-benzoimidazolylu, zvláště 1H-benzoimidazol-5-ylu.

Když R<sup>4</sup> je skupina R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> je výhodně pyridin-2-yl nebo 1-oxopyridin-2-yl.

R' je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

Výhodně R' je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku a naftalen-2-ylmethylu.

Nejvýhodněji R' je vodík.

R'' je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu nebo HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

Nejvýhodněji R'' je vodík.

R''' je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

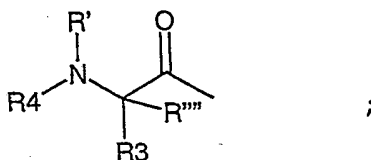
R''' je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku a C<sub>1-6</sub>alkylu.

$R''''$  je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, methylu a 6,6-dimethylu.

$R''''$  je ještě výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku a 6,6-dimethylu.

Nejvýhodněji  $R''''$  je vodík.

Ve sloučeninách obecného vzorce I, když  $R^1$  je



$R^3$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenylu,  $C_{2-6}$ alkynylu, Het- $C_{0-6}$ alkylu a Ar $C_{0-6}$ alkylu.

$R^3$  je výhodně  $C_{1-6}$ alkyl.

$R^3$  je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z methylu, ethylu, n-propylu, n-butylu, isobutylu, terc-butylu, cyklohexylmethylu a toluyly.

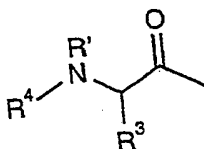
$R''''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenylu,  $C_{2-6}$ alkynylu, Het- $C_{0-6}$ alkylu a Ar $C_{0-6}$ alkylu.

$R''''$  je výhodně  $C_{1-6}$ alkyl.

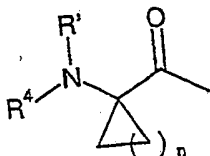
$R''''$  je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z methylu, ethylu, n-propylu, n-butylu, isobutylu a terc-butylu.

R'''' je nejvýhodněji methyl.

V takových sloučeninách, R', R'', R''', R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> jsou podle výše uvedeného popisu, ve kterém



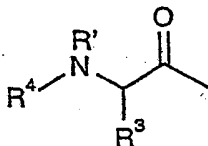
Ve sloučeninách obecného vzorce I, když R<sup>1</sup> je



n je výhodně celé číslo od 1 do 5; a

R', R'', R''', R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> jsou podle výše uvedeného popisu, ve kterém

R<sup>1</sup> je

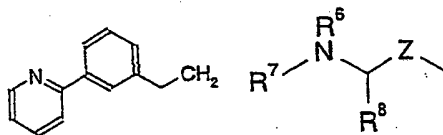
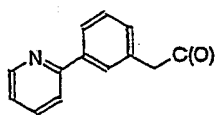


n je nejvýhodněji 3.

Tento kruh může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více C<sub>1-6</sub>alkyly, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkyly, C<sub>2-6</sub>alkenyly, C<sub>2-6</sub>alkynyly, HetC<sub>0-6</sub>alkyly, ArC<sub>0-6</sub>alkyly nebo halogeny.

Tento kruh je výhodně nesubstituovaný.

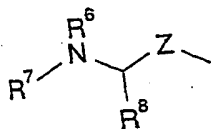
Ve sloučeninách obecného vzorce I,  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$ ,  $R^9C(S)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9OC(O)-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$ ,  $R^9R^{11}NC(S)-$ ,  $R^9(R^{11})NSO_2-$ ,



, a

$R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ .

Výhodněji  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $ArC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  a



Dokonce výhodněji  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $ArC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$  a  $R^9SO_2-$ .

Nejvýhodněji  $R^2$  je skupina  $R^9SO_2$ .

V takových ztělesněních:

$R^6$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu nebo  $HetC_{0-6}$ alkylu, výhodně vodíku.

$R^7$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^{10}C(O)-$ ,  $R^{10}C(S)-$ ,  $R^{10}SO_2-$ ,  $R^{10}OC(O)-$ ,  $R^{10}R^{14}NC(O)-$ ,  $R^{10}R^{14}NC(S)-$ ,  $R^7$  je výhodně  $R^{10}OC(O)$ .

$R^8$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenylu,  $C_{2-6}$ alkynylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu a  $ArC_{0-6}$ alkylu; výhodně  $C_{1-6}$ alkylu, výhodněji isobutylu.

$R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu.

$R^9$  je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu.

Výhodněji  $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z methylu;

ethylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného ethylu, zvláště pak 2-cyklohexylethylu;

propylu;

butylu, zvláště  $C_{1-6}$ butylu, zvláště pak 3-methylbutylu;

terc-butylu, zvláště když  $R^2$  je skupina  $R^9OC(O)$ ;

isopentylu;

fenylu, zvláště halogenem substituovaného fenylu, zvláště pak 3,4-dichlorfenylu, 4-bromfenylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu, 4-chlorfenylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkoxyfenylu, zvláště pak 3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 3,4-dimethoxyfenylu, zvláště kyanfenylu, zvláště pak 2-kyanfenylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného fenylu, zvláště pak 4-ethylfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkylsulfonylem substituovaného fenylu, zvláště pak 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu;

toluylu, zvláště skupinou  $Het$  substituovaného toluylu, zvláště pak 3-(pyridin-2-yl)toluylu;

naftylenu, zvláště naftyl-2-enü;

benzoové kyseliny, zvláště 2-benzoové kyseliny;

benzo[1,3]dioxolylu, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu;

benzo[1,2,5]oxadiazolyly, zvláště benzo[1,2,5]oxadiazol-4-  
-ylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, zvláště 1-  
-oxyppyridylu, zvláště pak 1-oxyppyridin-2-ylu, 1-oxyppyridin-3-  
-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylpyridylu, zvláště pak 3-methylpyridin-2-  
-ylu, 6-methylpyridin-2-ylu;

thiofenylu, zvláště thiofen-2-ylu;

thiazolyly, zvláště thiazol-2-ylu;

1H-imidazolyly, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-  
-ylu, zvláště pak C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného imidazolyly,   
dokonce zvláště pak 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-  
-imidazol-4-ylu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylu;

triazolyly, zvláště 1H-[1,2,4]triazolyly, zvláště pak 1H-  
-[1,2,4]triazol-3-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného 1H-  
-[1,2,4]triazolyly, zvláště pak 5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-  
-ylu; a

isoxazolyly, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem  
substituovaného isoxazolyly, zvláště pak 3,5-dimethyl-  
isoxazol-4-ylu.

Když R<sup>2</sup> je skupina R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>9</sup> je nejvýhodněji vybrán ze  
souboru skládajícího se z pyridin-2-ylu a 1-oxyppyridin-2-ylu.

Když R<sup>2</sup> je skupina R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup> je výhodně ArCo-alkyl,  
výhodněji arylová skupina (Ar), nejvýhodněji substituovaný  
fenyl, jako je 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2-chlorfenyl a 4-  
-fluorfenyl.

Když R<sup>2</sup> je skupina R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup> je výhodně vybrán ze souboru  
skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-Co-alkylu a Het-  
Co-alkylu, výhodněji 1-oxyppyridin-2-ylu, cyklohexylethylu a 3-  
-methylbutylu.



$R^{11}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_1$ -alkylu, ArCo-6alkylu a HetCo-6alkylu.

Když  $R^2$  je skupina  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ,  $R^{11}$  je výhodně vodík.

Když  $R^2$  je ArCo-6alkyl,  $R^2$  je výhodně fenyl, zvláště substituovaný fenyl, zvláště pak halogenem substituovaný fenyl, dokonce zvláště pak 2-fluorbenzyl.

Když  $R^2$  je  $C_1$ -alkyl,  $R^2$  je výhodně vybrán z 1-propylu, 1-butylu a 1-pentylu.

Když  $R^2$  je HetCo-6alkyl, HetCo-6alkylem je výhodně Het-methyl a heterocyklus Het v Het-methylu je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se z

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, zvláště  $C_1$ -alkylpyridyl, zvláště pak 6-methylpyridin-2-yl;

thiofenylu, zvláště thiofen-2-ylu, zvláště pak thiofen-2-ylu nebo benzo[b]thiofen-2-ylu;

thiazolyly, zvláště thiazol-4-ylu, jako je 1-(2-morfolin-4-yl-thiazol-4-yl) a 1-(isothiazol-3-yl);

1H-imidazolyly, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-ylu, zvláště  $C_1$ -alkylem substituovaného imidazolyly, zvláště pak 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu;

triazolyly, zvláště 3H-[1,2,3]triazolyly, zvláště pak 3H-[1,2,3]triazol-4-ylu, zvláště  $C_1$ -alkylem substituovaného 3H-[1,2,3]triazolyly, zvláště pak 3-fenyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylu;

chinolyly, zvláště chinolin-2-ylu, chinolin-2-ylu;

furyly, zvláště furan-2-ylu, zvláště substituovaného furyly, jako je 5-ethylfuran-2-yl;

thieno[3,2-b]thiofenylu, zvláště thieno[3,2-b]thiofen-2-

-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thieno[3,2-b]-thiofenylu, zvláště 3,4-dimethylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylu;

R<sup>2</sup> je také výhodně

vodík;

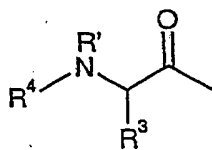
toluyl;

arylem substituovaný ethyl, zvláště 2-fenethyl, 2-[3-(pyridin-2-yl)fenyl]ethyl;

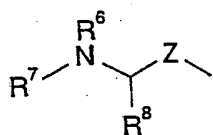
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R'' a R''' jsou oba vodík jsou výhodné.

Výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R<sup>1</sup> je



R<sup>2</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z ArC<sub>0-6</sub>alkylu, skupin R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(O)-, a



R<sup>3</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu a ArC<sub>0-6</sub>alkylu;

R<sup>4</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se ze skupin R<sup>5</sup>OC(O)-, R<sup>5</sup>C(O)- a R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, Ar-C<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;

R<sup>6</sup> je vodík;

R<sup>7</sup> je skupina R<sup>10</sup>OC(O)-;

R<sup>8</sup> je C<sub>1-6</sub>alkyl;

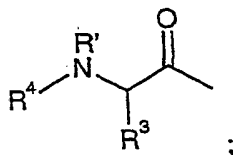
R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, Ar-

- C<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;  
 R<sup>10</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, Ar-C<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;  
 R' je vodík;  
 R'' je vodík;  
 R''' je vodík; a  
 Z je vybrán ze souboru skládajícího se ze skupin C(O) a CH<sub>2</sub>.

Dokonce výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sup>2</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z ArC<sub>0-6</sub>alkylu, skupin R<sup>9</sup>C(O)- a R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-.

Ještě výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R<sup>1</sup> je



- R<sup>2</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z ArC<sub>0-6</sub>alkylu, skupin R<sup>9</sup>C(O)- a R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, methyly, ethyly, n-propyly, prop-2-ylu, n-butyly, isobutyly, but-2-ylu, cyklopropylmethyly, cyklohexylmethyly, 2-methan-sulfinylethyly, 1-hydroxyethyly, toluylu, naftalen-2-ylmethyly, benzyloxymethyly a hydroxymethyly;  
 R<sup>4</sup> je skupina R<sup>5</sup>C(O)-;  
 R<sup>5</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z methyly, zvláště halogenovaného methyly, zvláště pak trifluormethyly, zvláště C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou substituovaného methyly, zvláště pak fenoxymethyly, 4-fluorfenoxymethyly, zvláště heterocyklem substituovaného methyly, zvláště pak 2-thienylmethyly;  
 ethyly, zvláště piperidin-1-ylethyly;

butylu, zvláště arylem substituovaného butylu, zvláště pak 4-(4-methoxy)fenylbutylu;

isopentylu;

cyklohexylu;

pentanonylu, zvláště 4-pentanonylu;

butenylu, zvláště arylem substituovaného butenylu, zvláště pak 4,4-bis(4-methoxyfenyl)but-3-enylu;

acetylu;

fenylu, zvláště fenylu substituovaného jedním nebo více halogeny, zvláště pak 3,4-dichlorfenylu a 4-fluorfenylu, zvláště fenylu substituovaného jednou nebo více aryloxy- nebo C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinami, zvláště pak 3,4-dimethoxyfenylu, 3-benzyloxy-4-methoxyfenylu, zvláště fenylu substituovaného jednou nebo více C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylovými skupinami, zvláště pak 4-methansulfonylfenylu;

benzylu;

naftalenylu, zvláště naftalen-2-ylu;

benzo[1,3]dioxolylu, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu;

furylu, zvláště furan-2-ylu, zvláště substituovaného furylu, jako je 5-nitrofuran-2-yl, 5-(4-nitrofenyl)furan-2-yl, 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-yl, zvláště pak halogenem substituovaného furylu, dokonce zvláště pak 5-bromfuran-2-ylu, zvláště pak arylem substituovaného furylu, dokonce zvláště pak 5-(4-chlorfenyl)furan-2-ylu, zvláště pak C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furylu, dokonce zvláště pak 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethylfuran-3-ylu;

tetrahydrofuranylu, zvláště tetrahydrofuran-2-ylu;

benzofuranylu, zvláště benzofuran-2-ylu, a substituovaného benzofuranylu, zvláště pak [5-(2-piperazin-4-terc-butylkarboxylato)ethoxy]benzofuran-2-ylu, 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-ylu, 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-ylu,

zvláště C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou substituovaného benzofuranylu, zvláště pak 7-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, 5,6--dimethoxybenzofuran-2-ylu, zvláště halogenem substituovaného benzofuranylu, zvláště pak 5-fluorbenzofuran-2-ylu, 5,6-difluor-benzofuran-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného benzofuranylu, zvláště pak 3-methylbenzofuran-2-ylu, 3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu a 3-ethylbenzofuran-2-ylu, také 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-3-methyl-benzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu;

nafto[2,1-b]furanylu, zvláště nafto[2,1-b]furan-2-ylu, alkylem substituovaného nafto[2,1-b]furanylu, zvláště 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-ylu;

benzo[b]thiofenylu, zvláště benzo[b]thiofen-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou substituovaného benzo[b]thienylu, zvláště pak 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-ylu;

chinolylu, zvláště chinolin-2-ylu, chinolin-3-ylu, chinolin-4-ylu, chinolin-6-ylu a chinolin-8-ylu;

chinoxalinylu, zvláště chinoxalin-2-ylu;

1,8-nafthyridylu, zvláště 1,8-nafthyridin-2-ylu;

indolylu, zvláště indol-2-ylu, zvláště indol-6-ylu, indol-5-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného indolylu, zvláště pak N-methylindol-2-ylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, pyridin-5-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného pyridylu, zvláště pak 2-methylpyridin-5-ylu a oxypyridylu, zvláště 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

furo[3,2-b]pyridylu, zvláště furo[3,2-b]pyridin-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furo[3,2-b]pyridylu, zvláště 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-ylu;

thiofenylu, zvláště thiofen-3-ylu, také thiofen-2-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thiofenylu, zvláště pak 5-

-methylthiofen-2-ylu a 5-methylthiofen-3-ylu, zvláště halogenem substituovaného thiofenylu, zvláště pak 4,5-dibromthiofen-2-ylu;

thieno[3,2-b]thiofenylu, zvláště thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, zvláště pak C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, zvláště pak 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylu;

isoxazolylu, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného isoxazolylu, zvláště pak 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu;

oxazolylu, zvláště oxazol-4-ylu, zvláště pak 5-methyl-2-fenyloxazol-4-ylu, 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-ylu; a 1H-benzoimidazolylu, zvláště 1H-benzoimidazol-5-ylu.

R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z methylu;

ethylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného ethylu, zvláště pak 2-cyklohexylethylu;

propylu;

butylu, zvláště C<sub>1-6</sub>butylu, zvláště pak 3-methylbutylu;

terc-butylu, zvláště když R<sup>2</sup> je skupina R<sup>9</sup>OC(O);

isopentylu;

fenylu, zvláště halogenem substituovaného fenylu, zvláště pak 3,4-dichlorfenylu, 4-bromfenylu, 2-fluorfenylu, 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 3-chlorfenylu, 4-chlorfenylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkoxyfenylu, zvláště pak 3-methoxyfenylu, 4-methoxyfenylu, 3,4-dimethoxyfenylu, zvláště kyanfenylu, zvláště pak 2-kyanfenylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného fenylu, zvláště pak 4-ethylfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylem substituovaného fenylu, zvláště pak 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu;

toluylu, zvláště skupinou Het- (heterocyklus) substituovaného toluylu, zvláště pak 3-(pyridin-2-yl)toluylu;

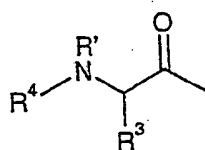
naftylenu, zvláště naftyl-2-enu;  
 benzoové kyseliny, zvláště 2-benzoové kyseliny;  
 benzo[1,3]dioxolyly, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu;  
 benzo[1,2,5]oxadiazolyly, zvláště benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ylu;  
 pyridyly, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, zvláště 1-oxypyridyly, zvláště pak 1-oxypyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-3-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylpyridyly, zvláště pak 3-methylpyridin-2-ylu a 6-methylpyridin-2-ylu;  
 thiofenyly, zvláště thiofenyl-2-ylu;  
 thiazolyly, zvláště thiazol-2-ylu;  
 1H-imidazolyly, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, 1H-imidazol-4-ylu, zvláště pak C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného imidazolyly, dokonce zvláště pak 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-4-ylu a 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-ylu;  
 triazolyly, zvláště 1H-[1,2,4]triazolyly, zvláště pak 1H-[1,2,4]triazol-3-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného 1H-[1,2,4]triazolyly, zvláště pak 5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylu;  
 isoxazolyly, zvláště isoxazol-4-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného isoxazolyly, zvláště pak 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu.

R' je vodík;

R'' je vodík; a

R''' je vodík.

Výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I,  
 ve kterém  
 R<sup>1</sup> je

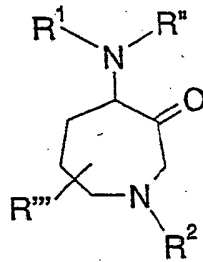


- $R^2$  je skupina  $R^9SO_2$ ;  
 $R^3$  je isobutyl;  
 $R^4$  je skupina  $R^5C(O)$ ;  
 $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z 3-methylbenzofuran-2-ylu, thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, chinoxalin-2-ylu a chinolin-2-ylu, výhodně 3-methylbenzofuran-2-ylu;  
 $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z pyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-2-ylu, výhodně 1-oxypyridin-2-ylu;  
 $R'$  je vodík; a  
 $R'''$  je vodík.

Nejvýhodnější je taková sloučenina, ve které

- $R^5$  je 3-methylbenzofuran-2-yl; a  
 $R^9$  je 1-oxypyridin-2-yl.

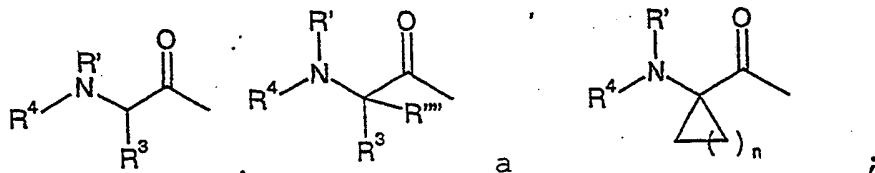
Ztělesnění (IA) přítomného vynálezu poskytuje sloučeniny obecného vzorce IA



IA

ve kterém

- $R^1$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

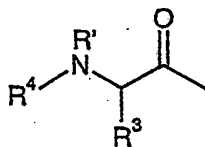


- $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $Ar-C_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  a  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ;



- $R^3$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu,  $HetC_0$ -alkylu a  $ArC_0$ -alkylu, výhodně  $C_1$ -alkylu;
- $R^3$  a  $R'$  mohou být spojeny tak, že vytvoří pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový kruh;
- $R^4$  je skupina  $R^5C(O)-$ ;
- $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu a  $HetC_0$ -alkylu, výhodně  $Het-C_0$ -alkylu;
- $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $ArC_0$ -alkylu a  $HetC_0$ -alkylu;
- $R^{11}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_1$ -alkylu,  $ArC_0$ -alkylu a  $HetC_0$ -alkylu, výhodně vodíku;
- $R'$  je vodík;
- $R''$  je vodík;
- $R'''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku a  $C_1$ -alkylu, výhodně vodíku;
- $R''''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu,  $HetC_0$ -alkylu a  $ArC_0$ -alkylu; a
- $n$  je celé číslo od 1 do 5, výhodně  $n$  je 3;
- a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

V ztělesnění IA, když  $R^1$  je



$R^3$  je výhodně  $C_1$ -alkyl.

$R^3$  je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z but-2-ylu a isobutylu.

$R^3$  je nejvýhodněji isobutyl.

$R^4$  je skupina  $R^5C(O)-$ .

$R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu a Het- $C_{0-6}$ alkylu, výhodně Het $C_{0-6}$ alkylu.

Nejvýhodněji  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z piperidinethylu, zvláště piperidin-1-ylethylu; benzo[1,3]dioxolyly, zvláště benzo[1,3]dioxol-5-ylu; furyly, zvláště furan-2-ylu, zvláště arylym substituovaného furyly, jako je 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-yl, zvláště pak  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného furyly, dokonce zvláště pak 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethylfuran-3-ylu;

benzofuranyly, zvláště benzofuran-2-ylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkoxykupinou substituovaného benzofuryly, zvláště pak 5-methoxybenzofuran-2-ylu, zvláště halogenem substituovaného benzofuryly, zvláště pak 5-fluorbenzofuran-2-ylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného benzofuryly, zvláště pak 3-methylbenzofuran-2-ylu, 3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu a 3-ethylbenzofuran-2-ylu, také 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu;

nafto[2,1-b]furanyly, zvláště nafto[2,1-b]furan-2-ylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného nafto[2,1-b]furanyly, zvláště 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-ylu;

benzo[b]thiofenyly, zvláště benzo[b]thiofen-2-ylu;

chinolyly, zvláště chinolin-2-ylu;

chinoxalinyly, zvláště chinoxalin-2-ylu;

pyridyly, zvláště pyridin-2-ylu, pyridin-3-ylu, pyridin-5-

-ylu a oxypyridylu, zvláště 1-oxypyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-3-ylu;

furo[3,2-b]pyridylu, zvláště furo[3,2-b]pyridin-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furo[3,2-b]pyridin-2-ylu, zvláště 3-methyl-furo[3,2-b]pyridin-2-ylu;

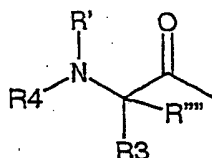
thiofenylu, zvláště thiofen-3-ylu a thiofen-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thiofenylu, zvláště 5-methyl-thiofen-2-ylu a 5-methylthiofen-3-ylu;

thieno[3,2-b]thiofenylu, zvláště thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu; a

1H-benzoimidazolylu, zvláště 1H-benzoimidazol-5-ylu.

R<sup>5</sup> je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z 3-methylbenzofuran-2-ylu, thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, chinoxalin-2-ylu a chinolin-2-ylu.

V ztělesnění IA, když R<sup>1</sup> je



R<sup>3</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, C<sub>2-6</sub>alkenylu, C<sub>2-6</sub>alkynylu, Het-C<sub>0-6</sub>alkylu a ArC<sub>0-6</sub>alkylu.

R<sup>3</sup> je výhodně C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkyl a Ar-C<sub>0-6</sub>alkyl.

R<sup>3</sup> je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z metylu, ethylu, n-propylu, n-butylu, isobutylu, terc-

-butylu, cyklohexylmethylu a toluylu.

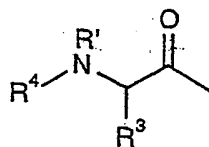
$R''''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu, Het- $C_0$ -alkylu a Ar $C_0$ -alkylu.

$R''''$  je výhodně  $C_1$ -alkyl.

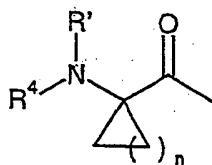
$R''''$  je výhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z methylu, ethylu, n-propylu, n-butylu, isobutylu a terc-butylu.

Nejvýhodněji  $R''''$  je methyl.

V takových sloučeninách  $R'$  a  $R^4$  jsou podle výše uvedeného popisu, ve kterém

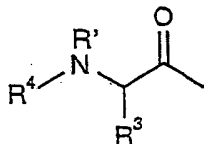


V ztělesnění IA, když  $R^1$  je



$n$  je celé číslo od 1 do 5, výhodně 3; a

$R'$  a  $R^4$  jsou podle výše uvedeného popisu, ve kterém



Cyklický kruh může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více C<sub>1-6</sub>alkylem, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylem, C<sub>2-6</sub>alkenylem, C<sub>2-6</sub>alkynylem, HetC<sub>0-6</sub>alkylem, ArC<sub>0-6</sub>alkylem nebo halogenem.

Cyklický kruh je výhodně nesubstituovaný.

V ztělesnění IA, R<sup>2</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu, HetC<sub>0-6</sub>alkylu, skupin R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(O)- a R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-.

Výhodněji R<sup>2</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z ArC<sub>0-6</sub>alkylu a skupin R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(O)-.

Dokonce ještě výhodněji R<sup>2</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z ArC<sub>0-6</sub>alkylu a skupin R<sup>9</sup>C(O)- a R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-.

Nejvýhodněji R<sup>2</sup> je skupina R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-.

V takových ztělesněních

R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

R<sup>9</sup> je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

Výhodněji R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z ethylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného ethylu, zvláště pak 2-cyklohexylethylu;

propylu, zvláště prop-1-ylu;

isopentylu;

butylu, zvláště but-1-ylu;

fenylu, zvláště halogenem substituovaného fenylu, zvláště pak 3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného fenylu, zvláště pak 4-ethylfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, zvláště  $C_{1-6}$ alkylsulfonylem substituovaného fenylu, zvláště pak 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu;

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, 1-oxypyridylu, zvláště 1-oxypyridin-2-ylu;

1H-imidazolylu, zvláště 1H-imidazol-2-ylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného imidazolylu, zvláště 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu; a

isoxazolylu, zvláště isoxazol-4-ylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného isoxazolylu, zvláště pak 3,5-dimethylisoxazol-4-ylu.

Když  $R^2$  je skupina  $R^9SO_2-$ ,  $R^9$  je nejvýhodněji vybrán ze souboru skládajícího se z pyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-2-ylu.

Když  $R^2$  je skupina  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ,  $R^9$  je výhodně  $ArC_{0-6}$ alkyl, výhodněji skupina Ar (aryl), nejvýhodněji substituovaný fenyl, jako je 2-methylfenyl, 4-methylfenyl, 2-chlorfenyl a 4-fluorfenyl.

Když  $R^2$  je skupina  $R^9C(O)-$ ,  $R^9$  je výhodně vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu a Het- $C_{0-6}$ alkylu, výhodněji 1-oxypyridin-2-ylu, 2-cyklohexylethylu a isopentylu.

Když  $R^2$  je skupina  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ,  $R^{11}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a Het- $C_{0-6}$ alkylu. Výhodně v takovém ztělesnění  $R^{11}$  je vodík.

$R^2$  může vhodně být vybrán ze souboru skládajícího se z

C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu, výhodně C<sub>1-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

Když R<sup>2</sup> je ArC<sub>0-6</sub>alkyl, R<sup>2</sup> je výhodně fenyl, zvláště substituovaný fenyl, zvláště pak halogenem substituovaný fenyl, dokonce zvláště pak 2-fluorbenzyl.

Když R<sup>2</sup> je C<sub>1-6</sub>alkyl, R<sup>2</sup> je výhodně vybrán z 1-propylu, 1-butylu a 1-pentylu.

Když R<sup>2</sup> je HetC<sub>0-6</sub>alkyl, HetC<sub>0-6</sub>alkylem je výhodně Hetmethyl a je heterocyklická skupina Het v Hetmethylu výhodně vybrána ze souboru skládajícího se z

pyridylu, zvláště pyridin-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylpyridylu, zvláště 6-methylpyridin-2-ylu;

thiofenylu, zvláště thiofen-2-ylu;

benzo[b]thiofenyl-2-ylu;

thiazolylu, zvláště thiazol-4-ylu, jako je isothiazol-3-yl;

1H-imidazolylu, zvláště 1H-imidazol-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného imidazolylu, zvláště 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu;

triazolylu, zvláště 3H-[1,2,3]triazolylu, zvláště pak 3H-[1,2,3]triazol-4-ylu, zvláště C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného 3H-[1,2,3]triazolylu, zvláště pak 3-fenyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylu;

chinolylu, zvláště chinolin-2-ylu;

furylu, zvláště furan-2-ylu, zvláště substituovaného furylu, jako je 5-ethylfuran-2-yl; a

thieno[3,2-b]thiofenylu, zvláště thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, zvláště 3,4-dimethyl-thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu.

Sloučeniny podle ztělesnění IA mají stejná použití popsaná v této specifikaci pro sloučeniny obecného vzorce I. Ze sloučenin podle ztělesnění IA se mohou vytvářet farmaceutické prostředky a mohou být použity při způsobech léčení podle popisu pro sloučeniny obecného vzorce I v této specifikaci.

Sloučeniny obecného vzorce I vybrané z následujícího souboru jsou zvláště výhodnými ztělesněními přítomného vynálezu:

Příklad Chemický název

č.

- 1 benzylester ((S)-1-[1-((S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]}karbamové kyseliny;
- 2 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid naftylen-2-karboxylové kyseliny;
- 3 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 4 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 5 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 6 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid naftylen-2-sulfonylové kyseliny;
- 7 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 8 [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 3,4-dichlorbenzoové kyseliny;
- 9 4-((S)-methyl-2-[(chinolin-2-karbonyl)amino]pentanoylamino)-3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-acetyl]azepanium;
- 10 1-((S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentyl)-4-



- {(S)-4-methyl-2-[(2-chinolin-2-karbonyl)amino]-  
pentanoylamino}-3-oxazepanium;
- 11 1-benzoyl-4-((S)-2-(benzo[1,3]dioxolkarbonylamino)-  
-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepanium;
- 12 1-benzoyl-4-((S)-2-(4-fluorbenzoylamino)-4-methyl-  
pentanoylamino)-3-oxazepanium;
- 13 3-oxo-4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-  
benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)-1-(4-  
-methylpentanoyl)azepanium;
- 14 [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 15 fenylamid 4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-yl-  
ethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)-  
-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny;
- 16 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-  
acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-  
-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny;
- 17 [(S)-1-(benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 18 [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
3-methylbutyl]amid 5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 19 [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
3-methylbutyl]amid 5-(2-piperidin-1-ylethoxy)-  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 20 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-  
ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-  
4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 21 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-  
ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid naftalen-2-

- karboxylové kyseliny;
- 22 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 23 [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 24 [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 25 [(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 26 [(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-fenetylazepan-4-ylkarbamoyl}butyl]amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 27 [(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-fenetylazepan-4-ylkarbamoyl}butyl]amid naftylen-2-karboxylové kyseliny;
- 28 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 29 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid naftylen-2-karboxylové kyseliny;
- 30 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 31 terc-butylester 4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoyl-amino)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny;
- 32 [(S)-3-methyl-1-(3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amid 4-((S)-4-methyl-2-[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)])-benzofuran-2-karboxylové kyseliny

- 33 {3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amid 4-methylpentanové kyseliny;
- 34 terc-butylester ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}-butyl)naftalen-2-methylkarbamové kyseliny;
- 35 {3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amid (S)-4-methyl-2-[(naftalen-2-ylmethyl)amino]-pentenové kyseliny;
- 36 terc-butylester 4-[2-(2-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl)benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny;
- 37 ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-butyl)amid 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 38 ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 39 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 40 terc-butylester 4-[2-(2-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl)benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny;
- 41 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 42 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethylamino)pentanové kyseliny;
- 43 {3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-

- yl}amid (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethyl-amino)pentanové kyseliny;
- 44 methyl((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-yl-fenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny
- 45 methyl{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo-furan-2-karboxylové kyseliny;
- 46 2,2,2-trifluor-N-((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}-butyl)-N-naftalen-2-ylmethylacetamid;
- 47 benzylester 4-[(S)-(methansulfonylnaftalen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanoylamino]-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny;
- 48 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 49 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-8-karboxylové kyseliny
- 50 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-6-karboxylové kyseliny
- 51 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-4-karboxylové kyseliny;
- 52 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-3-karboxylové kyseliny;
- 53 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid isochinolin-3-karboxylové kyseliny;

- 54 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid isochinolin-1-karboxylové kyseliny;
- 55 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 56 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 57 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1,8-nafthyridin-2-karboxylové kyseliny;
- 58 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 59 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 60 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny;
- 61 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid furan-2-karboxylové kyseliny;
- 62 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-nitrofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 63 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-nitrofenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;
- 64 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;

- 65 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid tetrahydrofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 66 [3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(2-fenoxyacetylamo)pentanové kyseliny;
- 67 [3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-[2-(4-fluorfenoxy)acetylamo]-4-methylpentanové kyseliny;
- 68 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-karbonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 69 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-karbonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 70 benzylester 4-((S)-2-terc-butylkarbonylamino-4-methylpentanoylamo)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny;
- 71 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 72 { (S)-3-methyl-1-[1-(5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 73 { (S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-3-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 74 { (S)-3-methyl-1-[1-(1H-imidazol-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 75 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 76 { (S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-

- sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 77 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-oxymorfolin-4ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 78 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 79 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 80 { (S)-1-[(3,4-dichlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-3-karboxylové kyseliny;
- 81 { (S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-hydroxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 82 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 83 2-(4-{ (S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino}-3-oxazepan-1-sulfonyl)benzoová kyselina;
- 84 3-(4-{ (S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino}-3-oxazepan-1-sulfonyl)benzoová kyselina;
- 85 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 86 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny;

- 87    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid           5,6-dimethoxy-  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 88    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-oxypyridin-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 89    [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-  
-methyl-2-(pyridin-2-sulfonylamino)pentanové  
kyseliny;
- 90    [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-  
-(3-benzylureido)-4-methylpentanové kyseliny;
- 91    [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-  
-methyl-2-(3-fenylureido)pentanové kyseliny;
- 92    {(S)-1-[6,6-dimethyl-3-oxo-1-(pyridinsulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 93    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 94    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid    thieno[3,2-b]thio-  
fen-2-karboxylové kyseliny;
- 95    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid    chinoxalin-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 96    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid    chinolin-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 97    {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid    thiofen-3-karbo-  
xylové kyseliny;



- 98 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-5-karboxylové kyseliny;
- 99 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 100 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid furan-2-karboxylové kyseliny;
- 101 [3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-2-ylacetylamo)pentanové kyseliny;
- 102 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 103 4-fluor-{ (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-karbamoyl]butyl}benzamid;
- 104 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 105 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 106 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 107 6-methyl-N-{ (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}nikotinamid;
- 108 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]butyl}amid (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-ylacetylamo)pentanové kyseliny;

- 109 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-6-karboxylové kyseliny;
- 110 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 111 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-karboxylové kyseliny;
- 112 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 113 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 4,5-dibromthiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 114 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,5-dimethylisoxazol-4-karboxylové kyseliny;
- 115 [1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-2-(2-benzyloxyacetylamo)-4-methylpentanové kyseliny;
- 116 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;
- 117 { (S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-karboxylové kyseliny;
- 118 { (S)-1-[1-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 119 { (S)-1-[1-(4-brombenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 120 {(S)-1-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 121 {(S)-1-[1-(3,5-dimethyloxazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 122 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 123 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 124 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-terc-butyl-3-methyl-thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 125 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové kyseliny;
- 126 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 2-fenyl-5-trifluormethyl-oxazol-4-karboxylové kyseliny;
- 127 [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 128 [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 129 {[ (S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutylkarbamoyl]methyl}amid furan-2-karboxylové kyseliny;
- 130 [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 131 [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-

- 3-methylbutyl]amid chinoxalin-2-karboxylové  
kyseliny;
- 132 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-chlorfenyl)furan-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 133 (1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-yl)amid (S)-2-[2-(4-  
-methoxyfenyl)acetylamino]-4-methylpentanové  
kyseliny;
- 134 {[ (S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karboxylové  
kyseliny;
- 135 {[ (S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 136 ([[ (S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutylkarbamoyl)methyl]amid furan-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 137 {[ (S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 138 {[ (S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-  
karboxylové kyseliny;
- 139 [1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-  
-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetylamino]-4-methylpentanové  
kyseliny;
- 140 {[ (S)-1-[1-(4-methoxybensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 141 {[ (S)-1-[1-(4-methoxybensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 142 ((S)-1-[1-(4-methoxybensulfonyl)-3-oxazepan-4-

- ylkarbamoyl]-3-methylbutylkarbamoyl)methyl)amid  
furan-2-karboxylové kyseliny;
- 143 {[ (S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 144 {[ (S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 145 [1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid  
(S)-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetylamo]-4-methylpenta-  
nové kyseliny;
- 146 {[ (S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 147 ((S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutylkarbamoyl)methyl)amid  
furan-2-karboxylové kyseliny;
- 148 {[ (S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 149 {[ (S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 150 [1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-  
-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetylamo]-4-methylpenta-  
nové kyseliny;
- 151 { (S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 152 { (S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 153 { (S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-

- ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 154 {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 155 {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 156 {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 157 {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 158 {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 159 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 160 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 161 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 162 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 163 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 164 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-

- ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 165 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 166 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-  
-methyl-2-(1-oxypyridin-2-sulfonylamino)pentanové  
kyseliny;
- 167 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 168 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 169 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 170 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 171 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 172 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxy-  
lové kyseliny;
- 173 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-methyl-1H-indol-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 174 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové  
kyseliny;

- 175 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 176 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 177 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 178 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 179 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 180 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 181 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 182 {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 183 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 184 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 185 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;



- 186 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 187 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 188 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 189 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny;
- 190 {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 191 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 192 {(S)-3-methyl-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 193 {(S)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 194 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 195 {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 196 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 197 {(S)-3-methansulfinyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 198 {[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-methyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 199 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]pentyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 200 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 201 {(S)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 202 {(S)-2-hydroxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 203 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-2-fenethyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 204 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid 1-(benzofuran-2-karbonyl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny;
- 205 3,4-dimethoxy-N-{(S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}benzamid;
- 206 {(S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 207 {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;

- 208 [1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-  
-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové  
kyseliny;
- 209 {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 210 {(S)-1-[1-benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-  
-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 211 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-  
-methyl-2-(chinolin-8-sulfonylamino)pentanové  
kyseliny;
- 212 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-  
-4-methyl-2-(naftýlen-2-sulfonylamino)pentanové  
kyseliny;
- 213 {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxy-  
lové kyseliny;
- 214 N-{(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}-3,4-dimethoxybenzamid;
- 215 {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid cyklohexankarboxylové  
kyseliny;
- 216 [1-(methansulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-2-  
-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny;
- 217 {(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové  
kyseliny;
- 218 {(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové  
kyseliny;
- 219 {(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 220 N-{{(S)-1-(1-methansulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl}-3-methylbutyl}-3,4-dimethoxybenzamid;
- 221 [1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-2-(2-benzyloxyacetylamo)-4-methylpentanové kyseliny;
- 222 N-{{(S)-1-[1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}-4-methansulfonyl-1-benzamid};
- 223 {{(S)-1-[1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 224 {{(S)-1-[1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 225 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-[4-oxo-4-((4-fenoxyfenyl)butyrylamino)-pentanové kyseliny;
- 226 N-{{(S)-1-[(1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)-3,4-dimethoxybenzamid};
- 227 {{(S)-1-[1-(4-methoxybensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid cyklohexankarboxylové kyseliny;
- 228 4-methansulfonyl-N-{{(S)-1-[(4-methoxybensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}benzamid};
- 229 4-methansulfonyl-N-{{(S)-1-[(4-fluorbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-karbamoyl]-3-methylbutyl}benzamid};
- 230 benzylester {{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl}-karbamové kyseliny};
- 231 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-[5-(4-methoxyfenyl)pentanoylamino]-4-methylpentanové kyseliny;



- 232 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-  
-2-[2-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)acetylamino]-4-  
-methylpentanové kyseliny;
- 233 {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-difluorbenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 234 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-  
-methyl-2-(5-oxohexanoylamino)pentanové kyseliny;
- 235 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-  
-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 236 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-  
-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzo-  
furan-2-karboxylové kyseliny;
- 237 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-  
-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzo-  
furan-2-karboxylové kyseliny;
- 238 {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 239 {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzo[b]-  
thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 240 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid (R)-1-benzyl-5-oxo-  
pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny;
- 241 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid (S)-1-benzyl-5-oxopyrroli-  
din-2-karboxylové kyseliny;
- 242 {(S)-2-cyklopropyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid benzofuran-2-karbo-  
xylové kyseliny;

- 243 {(S)-3-methylsulfanyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 244 {(S)-2-naftylen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 245 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 246 {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 247 {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 248 {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 249 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 250 {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;
- 251 {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;
- 252 {(S)-3-methyl-1-[6-methyl-3-oxo-1-(pyridinsulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 253 {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;

- 254 {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;
- 255 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 256 {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 257 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,5-bis-(4-methoxyfenyl)-pent-4-enová kyselina;
- 258 {(S)-2-naftýlen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid chinolin-8-karboxylové kyseliny;
- 259 {(S)-2-naftýlen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid naftýlen-1-karboxylové kyseliny;
- 260 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-2-fenethyl}amid chinolin-8-karboxylové kyseliny;
- 261 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid nafthyridin-2-karboxylové kyseliny;
- 262 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-2-fenethyl}amid naftýlen-1-karboxylové kyseliny;
- 263 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(cyklohexylpropionyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 264 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(4-methylpentanoyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 265 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-karbonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 266 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-acetylamino-4-methylpentanové kyseliny;
- 267 {1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-pentyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 268 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(cyklohexylpropionyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 269 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(4-methylpentanoyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 270 {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-2-fenethyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 271 {(S)-2-benzyloxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 272 {(S)-2-hydroxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 273 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 274 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 275 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 276 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-



- 4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 277 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-methyl-1H-indol-2-karbo-  
xylové kyseliny;
- 278 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové  
kyseliny;
- 279 {[ (S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karbo-  
xylové kyseliny;

Následující sloučeniny jsou také zvláště výhodnými  
ztělesněními přítomného vynálezu:

- 280 {(S)-1-[(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 281 [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-  
-methyl-2-(3-piperidin-1-ylpropanoylamino)pentanové  
kyseliny;
- 282 {(S)-1-[(4-ethylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 283 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-(1-oxypyridin-2-yl)-  
methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(3-  
-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;
- 284 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[(1-oxypyridin-2-yl)-  
methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[1,3]-  
dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 285 {(S)-1-[1-(3-cyklohexylpropanoyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-(3-trifluormethyl-  
fenyl)furan-2-karboxylové kyseliny;

- 286 {(S)-1-[1-(3-cyklohexylpropanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 287 {(S)-1-[1-(4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny
- 288 {(S)-1-[1-(4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;
- 289 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 290 [{(S)-1-[3-oxo-1-(ethansulfonylazepan-4-yl-karbamoyl)-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 291 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 292 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 293 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 294 {(R)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 295 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny;
- 296 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 297 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 298 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 299 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny;
- 300 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 301 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 302 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 303 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 304 {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny
- 305 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 306 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 307 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

- 308 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid 3-methylfuran-2-karboxylové  
kyseliny;
- 309 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 310 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid thieno[3,2-b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 311 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid chinoxalin-2-karboxylové  
kyseliny;
- 312 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 313 [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-  
-3-methylbutyl]amid 5-methylthiofen-2-karboxylové  
kyseliny;
- 314 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 5-methoxy-  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 315 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 3-methylbenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 316 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzo[b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 317 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 3-methylfuran-2-  
-karboxylové kyseliny;
- 318 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 2,5-dimethylfuran-  
-2-karboxylové kyseliny;

- 319 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 320 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid thieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 321 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 322 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 323 {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 324 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 325 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,5-dimethylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 326 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-ethylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 327 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 328 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-karboxylové kyseliny;
- 329 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 330 {1,3-dimethyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 331 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 332 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 333 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 334 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 335 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 336 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 337 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 338 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 339 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 340 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

- 341 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonyl-amino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 342 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonyl-amino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 343 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 344 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 345 ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 346 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 347 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 348 {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 349 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 350 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 351 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid 2,4-dimethylfuran-3-karboxylové kyseliny;

- 352 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;
- 353 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 354 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;
- 355 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 4-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny;
- 356 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 357 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 4-methylfuran-2-karboxylové kyseliny;
- 358 [(S)-1-(1-butyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 359 [(S)-1-(1-propyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 360 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 361 {(S)-3-methyl-1-[1-(2-morfolin-4-ylthiazol-4-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 362 {(S)-1-[1-(5-ethylfuran-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;



- 363 {(S)-1-[1-(3,4-dimethylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}-amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 364 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(3-fenyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 365 [(S)-1-[1-(isothiazol-3-ylmethyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 366 [(S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-thiofen-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 367 [(S)-1-(1-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 368 [(S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-pentylazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 369 {(S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 370 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny;
- 371 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 2-oxypyridin-3-karboxylové kyseliny;
- 372 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny;
- 373 4-[(S)-2-[(1-benzofuran-2-ylmethanoyl)amino]-4-methylpenatanoylamino]-1-methyl-3-oxo-1-pentylazepanium;

- 374 {(S)-1-[1-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo-  
furan-2-karboxylové kyseliny;
- 375 {(S)-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 376 {(S)-1-[1-(4-methansulfonylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 377 {(S)-1-[1-(2-methansulfonylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 377 {(S)-1-[1-(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny;
- 379 {(1S,2R)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-  
-2-karboxylové kyseliny;
- 380 {1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]cyklopentyl}amid 3-methylbenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny; a
- 381 {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid furo[3,2-b]pyridin-  
-2-karboxylové kyseliny;

Zvláště výhodnými sloučeninami ze ztělesnění IA jsou příklady čís. 280 až 381 ve výše uvedeném seznamu.

Charakteristicky representativní sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou vyloženy v příkladech 1 až 381.

Ve srovnání s odpovídajícími sloučeninami s 5- a 6-členným kruhem, jsou sloučeniny podle přítomného vynálezu se 7-členným

kruhem konfiguračně stabilnější v uhlíkovém centru alfa u ketonové skupiny.

Přítomný vynález zahrnuje deuterované analogy vynalezených sloučenin. Reprezentativní příklad takové deuterované sloučeniny je vyložen v příkladu 192. Reprezentativní způsob syntézy pro deuterované sloučeniny podle přítomného vynálezu je vyložen v schématu 4, uvedeném dále. Deuterované sloučeniny podle přítomného vynálezu vykazují lepší chirální stabilitu ve srovnání s protonizovanými isomery.

Kde je to možné, zahrnuje přítomný vynález kvartérní soli vynalezených sloučenin. Reprezentativní příklad takové kvartérní soli je vyložen v příkladu 373. Reprezentativní způsob syntézy pro kvartérní soli podle přítomného vynálezu je vyložen v schématu 6, uvedeném dále.

Dále následují definice.

Přítomný vynález zahrnuje všechny hydráty, solváty, komplexy a prekurzory léčiv odvozené od sloučenin podle tohoto vynálezu. Prekurzory léčiva jsou jakékoliv kovalentně vázané sloučeniny, které uvolňují aktivní výchozí látku obecného vzorce I in vivo. Jestliže chirální centrum nebo jiná forma isomerního centra je přítomna ve sloučenině podle přítomného vynálezu, všechny formy takového isomeru nebo isomerů, včetně enantiomerů a diastereomerů, jsou zamýšleny tak, že jsou zde zahrnuty. Vynalezené sloučeniny obsahující chirální centrum mohou být použity jako racemická směs, enantiomerně obohacená směs nebo racemická směs, které mohou být odděleny za použití dobře známých technik a jednotlivé enantiomery mohou být použity samostatně. V případech, ve kterých sloučeniny obsahují nenasycené dvojné vazby uhlík-uhlík, jak cis (Z), tak

trans (E) isomery jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu. V případech, ve kterých mohou sloučeniny existovat v tautomerních formách, jako jsou ketoenolové tautomery, je každá tautomerní forma nazírána jako zahrnutá v tomto vynálezu, bez ohledu na to, zda existuje v rovnovážné nebo převážně jedné formě.

Význam jakéhokoliv substituentu v jakékoliv pozici výskytu v obecném vzorci I nebo jakémkoliv jeho podvzorci je nezávislý na jeho významu nebo významu jakéhokoliv jiného substituentu v jakékoliv jiné pozici výskytu, pokud není uvedeno jinak.

Zkratky a symboly běžně užívané v oboru peptidů a chemii jsou zde používány pro popis sloučenin podle přítomného vynálezu. Obecně zkratky aminokyselin sledují doporučení společné komise IUPAC-IUB o biochemické nomenklatuře (the IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature) jak je popsána v Eur. J. Biochem., 158, 9 (1984).

„Proteasy“ jsou enzymy, které katalyzují štěpení amidových vazeb peptidů a proteinů pomocí nukleofilní substituce na amidové vazbě, která nakonec má za následek hydrolyzu. Takové proteasy zahrnují: cystein proteasy, serin proteasy, aspartové proteasy a metaloproteasy. Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou schopné se vázat silněji k enzymům než substráty a obecně nejsou předmětem štěpení po enzymem katalyzovaném ataku nukleofilem. Proto tyto sloučeniny kompetitivně zabráňují proteasám identifikovat a hydrolyzovat přírodní substráty a tudíž působí jako inhibitory.

Výraz „aminokyselina“, jak je používán zde, se týká D- nebo L-isomerů alaninu, argininu, asparginu, kyseliny asparagové, cysteinu, glutaminu, kyseliny glutamové, glycinu,

histidinu, isoleucinu, leucinu, lysinu, methioninu, fenylalaninu, prolinu, serinu, threoninu, tryptofanu, tyrosinu a valinu.

„C<sub>1-6</sub>alkyl“, jak je používán zde, je míněn tak, že zahrnuje substituovaný a nesubstituovaný methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl a terc-butyl, pentyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl a hexyl a jejich jednoduché alifatické isomery. C<sub>1-6</sub>alkyl může být popřípadě substituován skupinou vybranou ze souboru skládajícího se ze skupin OR<sup>14</sup>, C(O)R<sup>14</sup>, SR<sup>14</sup>, S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, R<sup>14</sup>NC(O)OR<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, CO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, N(C=NH)NH<sub>2</sub>, Het, C<sub>3-6</sub>cykloalkylu a Ar; kde R<sup>5</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>2-6</sub>alkenylu, C<sub>2-6</sub>alkynylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, Ar-C<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu a R<sup>14</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, Ar-C<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu.

„C<sub>3-6</sub>cykloalkyl“ jak je používán zde je míněn tak, že zahrnuje substituovaný a nesubstituovaný cyklopropan, cyklobutan, cyklopentan a cyklohexan.

„C<sub>2-6</sub>alkenyl“ jak je používán zde znamená alkylovou skupinu o 2 až 6 uhlících, kde jednoduchá vazba uhlík-uhlík je nahrazena dvojnou vazbou uhlík-uhlík. C<sub>2-6</sub>alkenyl zahrnuje ethylen, 1-propen, 2-propen, 1-buten, 2-buten, isobuten a několik isomerních pentenů a hexenů. Jsou zahrnuty jak cis, tak trans isomery.

„C<sub>2-6</sub>alkynyl“ znamená alkylovou skupinu ze 2 až 6 uhlíků, ve které jedna jednoduchá vazba uhlík-uhlík je nahrazena trojnou vazbou uhlík-uhlík. C<sub>2-6</sub>alkynyl zahrnuje acetylen, 1-propyn, 2-propyn, 1-butyn, 2-butyn, 3-butyn a jednoduché isomery pentynu a hexynu.

„Halogen“ znamená fluor, chlor, brom a jod.

„Ar“ nebo „aryl“ znamená fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný jednou nebo více skupinami PhC<sub>0-6</sub>alkylovou, HetC<sub>0-6</sub>alkylovou, C<sub>1-6</sub>alkoxy, PhC<sub>0-6</sub>alkoxy, HetC<sub>0-6</sub>alkoxy, OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>alkylovou, OR<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>17</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, NOC(R<sup>17</sup>), F, Cl, Br nebo J, kde R<sup>15</sup> a R<sup>16</sup> jsou vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, PhC<sub>0-6</sub>alkyl, naftylC<sub>0-6</sub>alkyl a R<sup>17</sup> je fenyl, naftyl nebo C<sub>1-6</sub>alkyl.

Jak je používán zde, „Het“ nebo „heterocyklický“ představuje stabilní 5- až 7-členný monocyklický, stabilní 7- až 10-členný bicyklický nebo stabilní 11- až 18-členný tri-cyklický heterocyklický kruh, který je buď nasycený nebo nenasycený, a který se skládá z atomů uhlíku a z jednoho až tří heteroatomů vybraných ze skupiny skládající se z dusíku, kyslíku a síry, a ve kterých dusíkové a sírové heteroatomy mohou být případně oxidovány, a dusíkový heteroatom může být popřípadě kvaternizován, v rámci jakékoliv bicyklické skupiny, ve které je kterýkoliv z výše definovaných heterocyklických kruhů kondenzován k benzenovému kruhu. Tento heterocyklický kruh může být připojen na jakémkoliv heteroatomu nebo atomu uhlíku, což má za následek vytvoření stabilní struktury, a může popřípadě být substituován jednou nebo dvěma skupinami vybranými z C<sub>0-6</sub>Ar, C<sub>1-6</sub>alkylu, OR<sup>17</sup>, N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>17</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, CON(R<sup>17</sup>), F, Cl, Br a J, kde R<sup>17</sup> je fenyl, naftyl nebo C<sub>1-6</sub>alkyl. Příklady takových heterocyklů zahrnují piperidyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, pyridyl, 1-oxopyridyl, pyrazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, isoxazolyl, morfolinyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thiazolyl,

chinuklidinyl, indolyl, chinolyl, chinoxalinylyl, isochinolyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, benzoxazolyl, furyl, benzofuryl, thiofenyl, benzo[b]thiofenyl, thieno[3,2-b]thiofenyl, benzo[1,3]dioxolyl, 1,8-naftyridinyl, pyranyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydropyranyl, thienyl, benzoxazolyl, thiamorfolinylsulfoxid, thiamorfolinylsulfon a oxadiazolyl, stejně jako triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl a tetrazinyl, které jsou dostupné pomocí běžné chemické syntézy a jsou stabilní. Výraz heteroatom, jak je používán zde se týká kyslíku, dusíku a síry.

Zde a v této přihlášce výraz  $C_0$  označuje nepřítomnost substituující skupiny bezprostředně následující, například v skupině  $ArC_0$ -alkyl, když C je 0, je substituentem skupina Ar, například fenyl. Obráceně, když je skupina  $ArC_0$ -alkylová identifikována jako specifická aromatická skupina, například fenylová skupina, rozumí se, že hodnota C je 0.

Jisté radikálové skupiny jsou zde uváděny ve zkratkách. t-Bu se vztahuje k terciálnímu butylovému radikálu, Boc se vztahuje k t-butyloxykarbonylovému radikálu, Fmoc se vztahuje k fluorenylmethoxykarbonylovému radikálu, Ph se vztahuje k fenylovému radikálu a Cbz se vztahuje k benzyloxykarbonylovému radikálu.

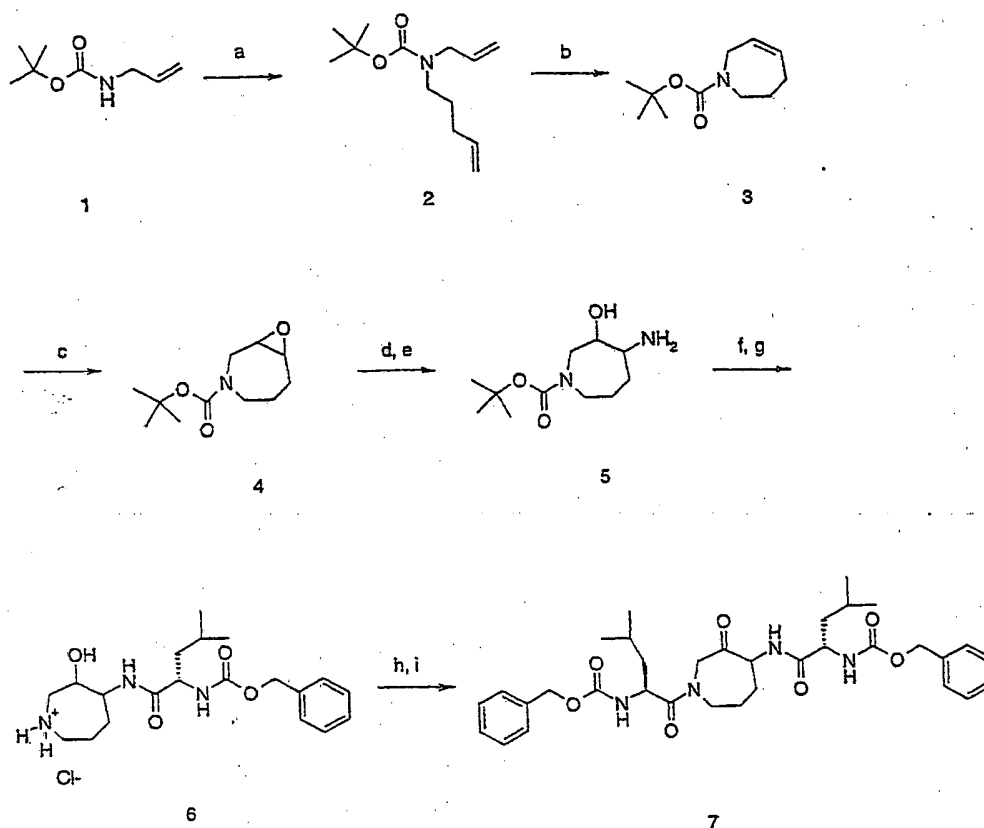
Jisté reagenty jsou zde uváděny ve zkratkách. m-CPBA se vztahuje k 3-chlorperoxybenzoové kyselině, EDC se vztahuje k N-ethyl-N'-(dimethylaminopropyl)karbodiimidu, DMF se vztahuje k dimethylformamidu, DMSO se vztahuje k dimethylsulfoxidu, TEA se vztahuje k triethylaminu, TFA se vztahuje k trifluoroctové kyselině a THF se vztahuje k tetrahydrofuranu.

Dále následují způsoby přípravy.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny způsoby analogickými způsobům nastíněným v schématech 1, 2 a 3. Alkylace terc-butyl-N-allylkarbamátu 1 s bází, jako je hydrid sodný, a 5-brom-1-pentenem poskytuje dien 2. Zpracování dienu 2 buď s 2,6-diisopropylfenylimidoneofylidenmolybdenbis(terc-butoxidem) nebo bis(tricyklohexylfosfin)benzylidin-ruthenium(IV) dichloridovými katalyzátory pro výměnnou reakci olefinů, vyvinutými Grubbem, poskytuje azepin 3. Epoxidace azepinu 3 standardními oxidačními činidly běžnými v oboru, jako je m-CPBA, poskytuje epoxid 4. Otevření nukleofilního epoxidového kruhu může být uskutečněno pomocí činidla, jako je azid sodný pro přípravu azidoalkoholu (nezobrazen), který může být redukován na aminoalkohol 5 za podmínek běžných v oboru, jako je 1,3-propandithiol a triethylamin v methanolu nebo pomocí plynného vodíku za přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium na uhlí. Acylace aminoalkoholu 5 s kyselinou, jako Cbz-leucin, v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je EDC, následovaná odstraněním BOC ochranné skupiny za kyselých podmínek poskytuje aminovou sůl 6. Kondenzace aminové soli 6 s Cbz-leucinem může být provedena pomocí kondenzačního činidla, jako je EDC pro přípravu meziproductního alkoholu (nezobrazen), který je oxidizován pomocí oxidačního činidla, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu pro přípravu ketonu 7.



Schéma 1

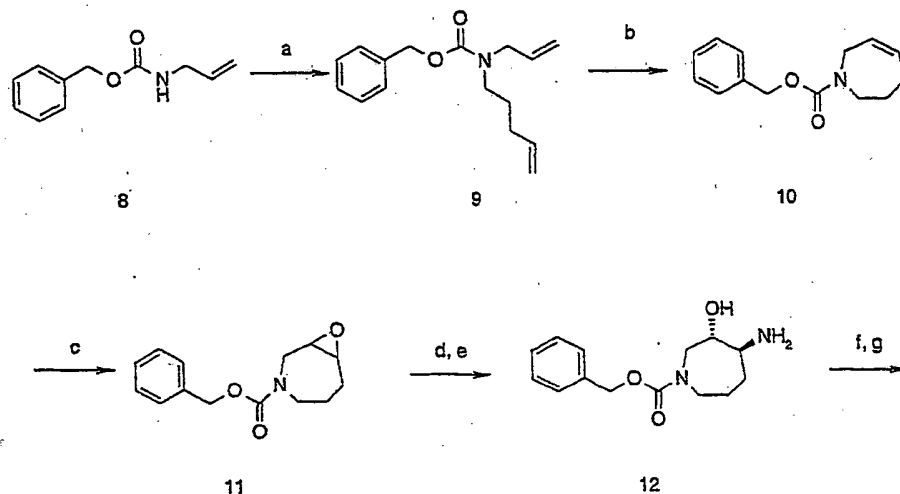


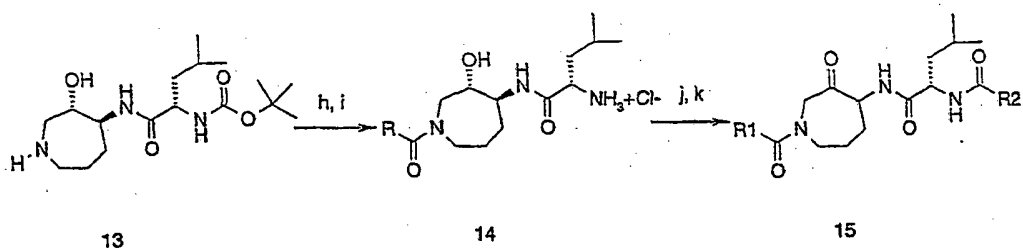
Reagencie a podmínky: a) Hydrid sodný (NaH), 5-brom-1-penten, DMF; b) 2,6-diisopropylfenylimidoneofylidenmolybdenbis(terc-butoxid) nebo bis(tricyklohexylfosfin)benzylidenruthenium(IV) dichloridový katalyzátor; c) m-CPBA, methylenchlorid (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); d) azid sodný (NaN<sub>3</sub>), methanol (CH<sub>3</sub>OH), voda, chlorid amonný (NH<sub>4</sub>Cl); e) 10% palladium na uhlí; plyný vodík (H<sub>2</sub>); f) Cbz-leucin, EDC, methylenchlorid; g) kyselina chlorovodíková, ethyl-acetát (EtOAc); h) Cbz-leucin, EDC, methylenchlorid; i) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO, TEA.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou amidy, mohou být připraveny obecným způsobem nastíněným v schématu 2. Alkylace N-Cbz-allylaminu 8 s bázi, jako je hydrid sodný a 5-brom-1-penten poskytuje dien 9. Zpracování

dienu 9 s bis(tri-cyklohexylfosfin)benzylidinruthenium(IV) dichloridovým katalyzátorem pro výměnnou reakci olefinů, vyvinutým Grubbem, poskytuje azepin 10. Epoxidace azepinu 10 standardními oxidačními činidly běžnými v oboru, jako je m-CPBA, poskytuje epoxid 11. Otevření nukleofilního epoxidového kruhu může být provedeno reagencií, jako je azid sodný, pro přípravu azidoalkoholu (nezobrazen), který může být redukován na aminoalkohol 12 pomocí redukčního činidla, jako je propandithiol za přítomnosti triethylaminu. Acylace aminoalkoholu 12 s N-Boc-leucinem a kondenzačním činidlem, jako je EDC, po které následuje odstranění ochranné skupiny Cbz za podmínek hydrogenolýzy poskytuje amin 13. Kondenzace aminu 13 s karboxylovou kyselinou je prováděna s kondenzačním činidlem, jako je EDC, po které následuje odstranění v kyselém prostředí labilní ochranné skupiny N-Boc kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo TFA, poskytuje meziprodukt 14. Acylace meziproduktu 14 může být provedena pomocí karboxylové kyseliny za přítomnosti kondenzačního činidla běžného v oboru, jako je EDC, při získání meziproduktního alkoholu (nezobrazen), který je oxidován pomocí oxidantu, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylaminu, pro přípravu ketonu 15.

Schéma 2



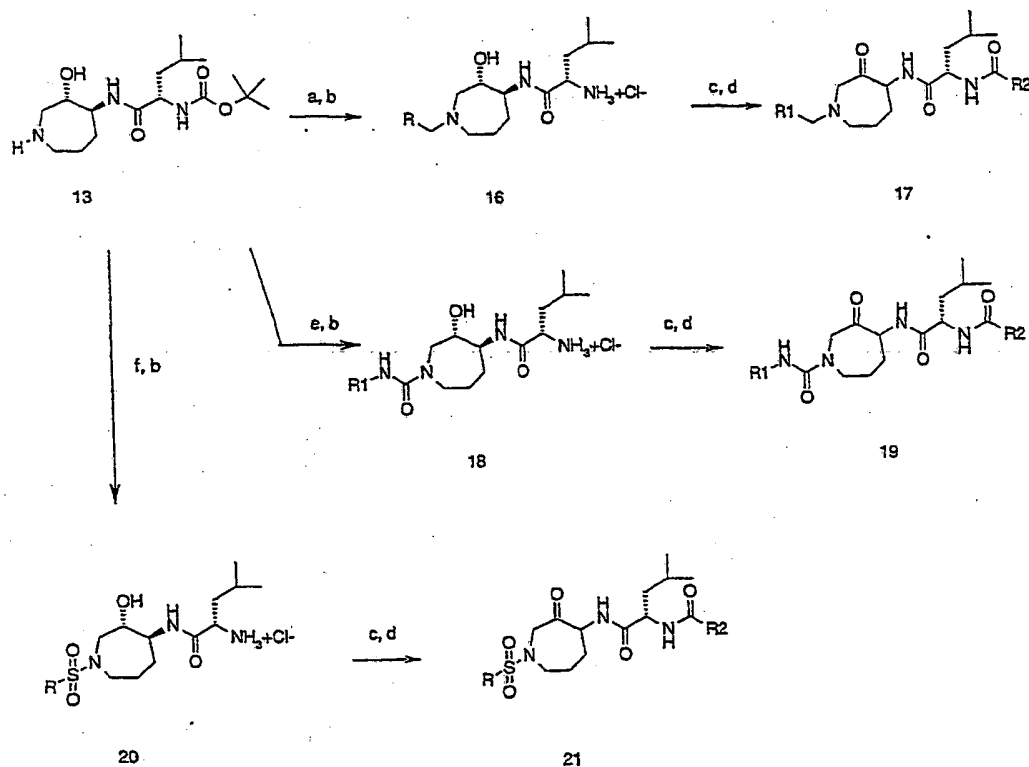


Reagencie a podmínky: a) Hydrid sodný (NaH), 5-brom-1-penten a DMF; b) bis(tricyklohexylfosfin)benzylidenruthenium(IV) dichloridový katalyzátor a methylenchlorid; c) m-CPBA, methylenchlorid; d) azid sodný (NaN<sub>3</sub>), methanol (CH<sub>3</sub>OH), voda, chlorid amonný (NH<sub>4</sub>Cl); e) propandithiol, methanol a TEA; f) Boc-leucin, EDC, methylenchlorid; g) 10% palladium na uhlí, plynný vodík (H<sub>2</sub>); h) R<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>H, EDC a methylenchlorid nebo R<sub>1</sub>COCl a methylenchlorid; i) kyselina chlorovodíková/ethyl-acetát (HCl/EtOAc); j) R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, EDC a methylenchlorid; k) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO a TEA.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R<sup>2</sup> je alkylová, močovinová nebo sulfonamidová skupina a R<sup>1</sup> je amid, mohou být připraveny obecným způsobem nastíněným ve schématu 3. Redukční aminace sloučeniny vzorce 13 může být provedena zpracováním s aldehydem, po kterém následuje zpracování s redukčním činidlem, jako je triacetoxyborohydrid sodný. Následné sejmutí chránicí skupiny N-Boc v kyselém prostředí poskytuje aminovou sůl 16. Kondenzace aminové soli 16 s chloridem kyseliny nebo s karboxylovou kyselinou za přítomnosti kondenzačního činidla běžného v oboru, jako je EDC, po kterém následuje oxidace meziproductního alkoholu (nezobrazen) oxidantem, jako je komplex pyridin-oxid sírový, poskytuje keton 17. Alternativně, zpracování aminu 13 s isokyanátem, po kterém následuje sejmutí chránicí skupiny N-Boc poskytuje aminovou sůl 18. Acylace a oxidace poskytuje keton 19. Další derivatizace aminu 13 může být provedena zpracováním se sulfonylchloridem, po kterém

následuje sejmutí chránicí skupiny N-Boc pro získání aminové soli 20. Acylace a oxidace poskytuje keton 21.

Schéma 3



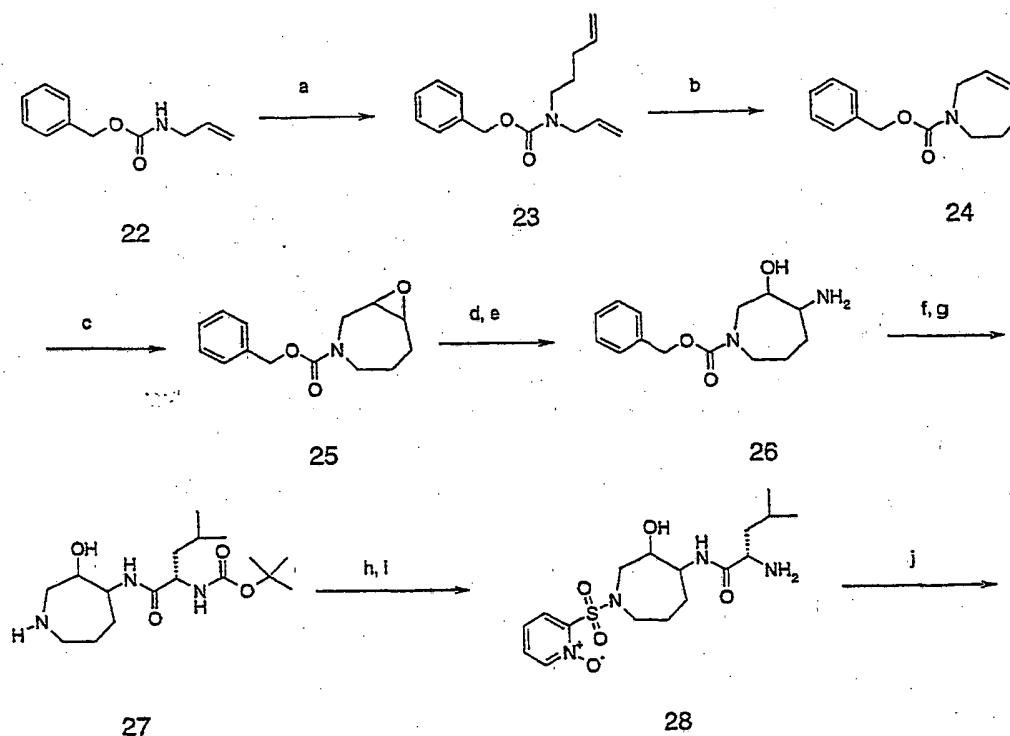
Reagencie a podmínky: a) R<sub>1</sub>CHO a NaBH(OAc)<sub>3</sub>; b) kyselina chlorovodíková; c) R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, EDC a methylenchlorid; d) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO a TEA; e) R<sub>1</sub>NCO a báze; f) R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl, TEA a methylenchlorid.

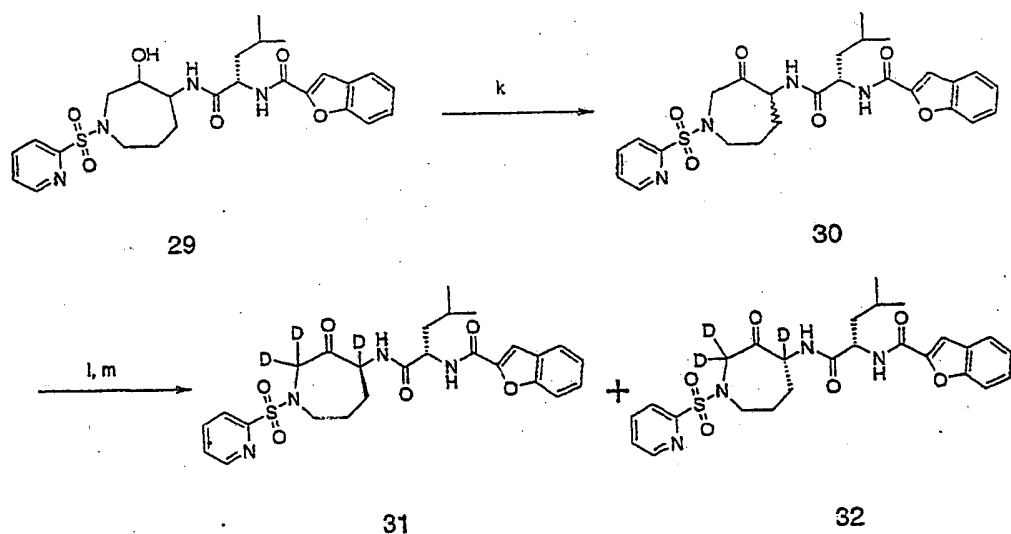
Deuterovaná sloučenina z příkladu 192 může být výhodně připravena podle schématu 4. Odborník v oboru porozumí z příkladu 192 a schématu 4 jak připravit kteroukoliv z deuterovaných sloučenin podle přítomného vynálezu.

Jednotlivé diastereomery {(S)-3-methyl-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

označené 31 a 32 mohou být připraveny jak je nastíněno ve schématu 4. Alkylace benzylesteru allylkarbamové kyseliny 22 5-brom-1-pentenem za přítomnosti báze, jako je hydrid sodný, poskytuje dien 23. Zpracování dienu 23 s bis(tricyklohexylfosfin)benzylidinruthenium(IV) dichloridem, vyvinutým Grubbem, poskytuje benzylester 2,3,4,7--tetrahydroazepin-1-karboxylové kyseliny 24. Epoxidace azepinu 24 může být prováděna se standardním oxidačním činidlem běžným v oboru, jako je m-CPBA, pro přípravu epoxidu 25. Otevření nukleofilního epoxidového kruhu může být provedeno činidlem, jako je azid sodný, pro přípravu azidoalkoholu (nezobrazen).

Schéma 4





Reagencie a podmínky: a) hydrid sodný, 5-brom-1-penten a DMF; b) bis(tricyklohexylfosfin)benzylidinderuthenium(IV) dichlorid a methylenchlorid; c) m-CPBA a methylenchlorid; d) azid sodný, methanol, voda, chlorid amonný; e) 1,3-propandithiol, TEA a methanol; f) N-Boc-leucin, EDC a methylenchlorid; g) 10% palladium na uhlí, plynný vodík; h) 2-pyridinsulfonylchlorid, TEA a methylenchlorid; i) 4N HCl/dioxan a methanol; j) benzofuran-2-karboxylová kyselina, EDC a methylenchlorid; k) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO a TEA; l)  $\text{CD}_3\text{OD} : \text{D}_2\text{O}$  (10 : 1) a TEA; m) dělení vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC).

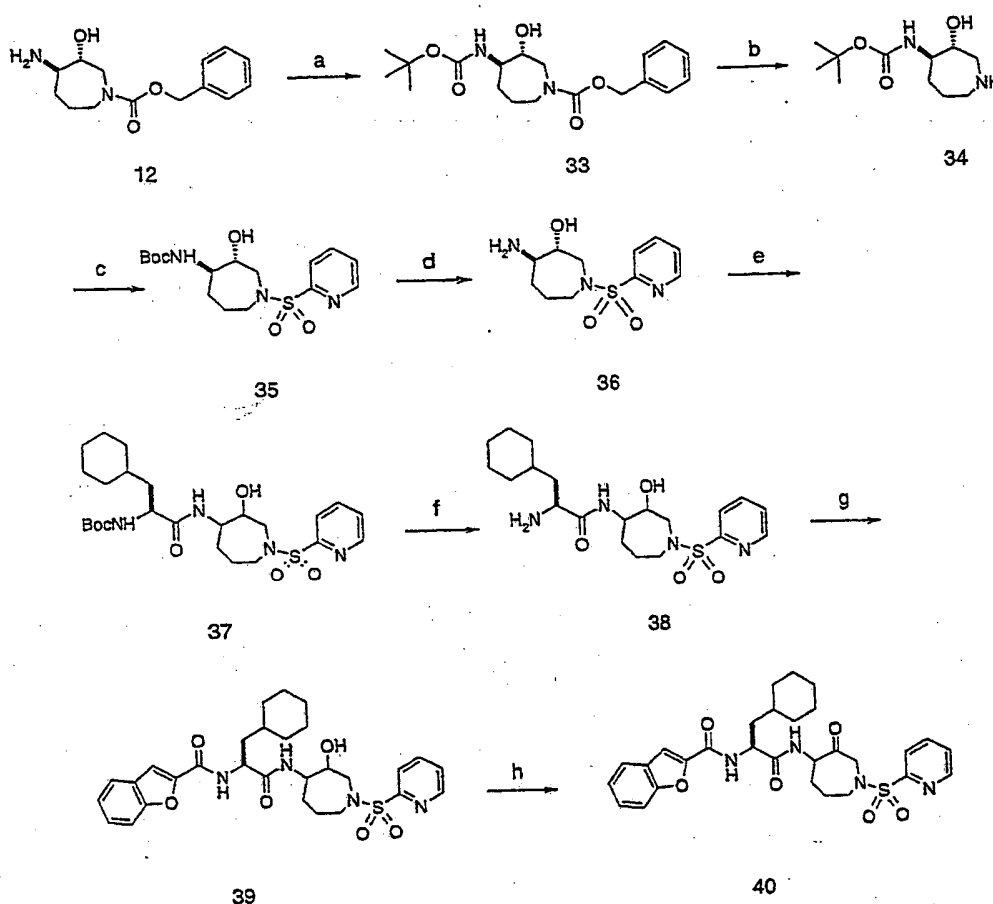
Meziproduktní azidalkohol může být redukován na aminoalkohol 26 za podmínek obvyklých v oboru, jako je 1,3-propandithiol a triethylamin v methanolu nebo s trifenylofosfinem v tetrahydrofuranu a vodě. Acylce aminoalkoholu 26 může být provedena s kyselinou, jako je N-Boc-leucin za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je EDC. Odstranění benzyloxykarbonylové chránicí skupiny plynným vodíkem za přítomnosti 10% Pd/C poskytuje amin 27. Zpracování aminu s 2-pyridinsulfonylchloridem za přítomnosti

triethylaminu nebo nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a methylenchloridu, po kterém následuje odstranění terc-butyl-karboxylové chránicí skupiny v kyselém prostředí poskytuje sloučeninu 28. Kondenzace sloučeniny 28 s benzofuran-2-karboxylovou kyselinou může být provedena s kondenzačním činidlem, jako je EDC, pro získání meziproductního alkoholu 29. Meziproductní alkohol 29 může být oxidován oxidantem, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylamin, pro získání ketonu 30 jako směsi diastereomerů. Zpracování ketonu 30 s triethylaminem v  $CD_3OD : D_2O$  pod zpětným chladičem poskytuje deuterovaný analog jako směs diastereomerů, které jsou odděleny vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání deuterovaných sloučenin 31 a 32.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také připraveny jak je nastíněno ve schématu 5. Amin sloučeniny vzorce 12 může být chráněn pomocí di-terc-butyldikarbonátu pro získání N-Boc derivátu 33 (schéma 2). Odstranění benzyloxykarboxylové chránicí skupiny může být provedeno zpracováním sloučeniny 33 s plynným vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako je 10% Pd/C, pro získání aminu 34. Zpracování aminu 34 se sulfonylchloridem, jako je 2-pyridinsulfonylchlorid za přítomnosti báze, jako je N-methyl-morfolin nebo triethylamin, poskytuje sulfonamidový derivát 35. Odstranění terc-butoxykarboxylové chránicí skupiny může být provedeno kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, pro získání meziproductu vzorce 36. Kondenzace meziproductu 36 s kyselinou, jako je N-Boc-cyklohexylalanin za přítomnosti kondenzačního činidla běžného v oboru, jako je HBTU nebo polymerem nesený EDC poskytuje meziproductní alkohol 37. Odstranění terc-butoxykarboxylové chránicí skupiny za kyselých podmínek poskytuje amin 38. Kondenzace aminu 38 s kyselinou, jako je benzofuran-

-2-karboxylová kyselina, za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je HBTU nebo polymerem nesený EDC, poskytuje alkohol 39. Alkohol 39 může být oxidován oxidantem běžným v oboru, jako je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylamin nebo Dess-Martinovo činidlo (Dess-Martinův periodinan) pro získání ketonu 40.

Schéma 5



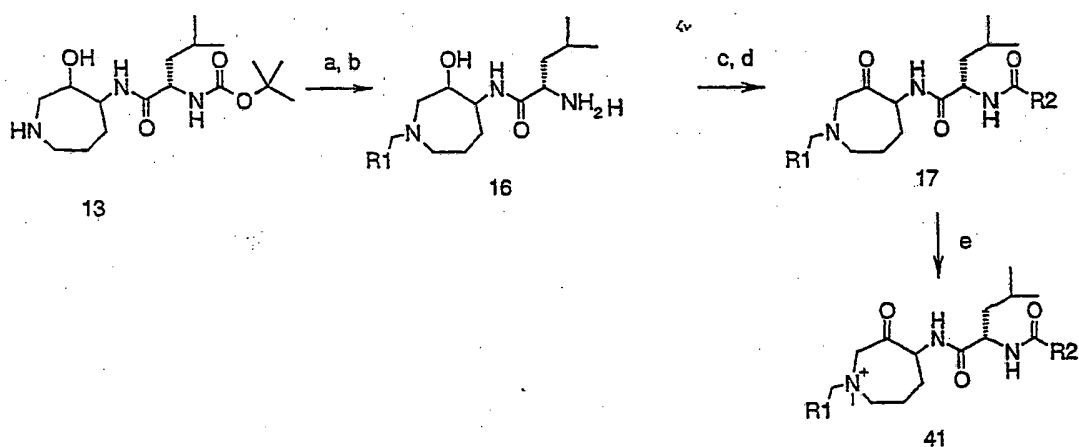
Reagencie a podmínky: a) di-terc-butyldikarbonát a THF; b) plynný vodík, 10% Pd/C a ethyl-acetát; c) 2-pyridylsulfonylchlorid a TEA; d) kyselina chlorovodíková a ethyl-acetát; e) N-Boc-cyklohexylalanin, p-EDC a methylenchlorid; f) kyselina chlorovodíková a methylenchlorid; g) benzofuran-2-karboxylová



kyselina, p-EDC a methylenchlorid; h) Dess-Martinovo činidlo (Dess-Martinův periodinan) a methylenchlorid.

Kvaternizované, 4-aminoazepan-3-onové sloučeniny podle přítomného vynálezu mohou být výhodně připraveny podle schématu 6. Odborník v oboru porozumí ze schématu 6 jak připravit kteroukoliv z kvaternizovaných, 4-aminoazepan-3-onových sloučenin podle přítomného vynálezu. Redukční aminace sloučeniny 13 může být provedena zpracováním s aldehydem, po kterém následuje zpracování s redukčním činidlem, jako je triacetoxytetrahydroboritan sodný. Následné sejmutí chránicí skupiny N-Boc za kyselých podmínek poskytuje aminovou sůl 16. Zpracování aminové soli 16 s chloridem kyseliny nebo s karboxylovou kyselinou za přítomnosti kondenzačního činidla běžného v oboru, jako je EDC, po kterém následuje oxidace meziproductního alkoholu (nezobrazen) oxidantem, jako je komplex pyridin-oxid sírový poskytuje keton 17. Kvaternizace aminu 17 může být provedena zpracováním s alkylačním činidlem, jako je jodmethan, pro získání kvartérní aminové soli 41.

Schéma 6



Reagencie a podmínky: a)  $R_1\text{CHO}$  a  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; b) kyselina chlorovodíková, c)  $R_2\text{CO}_2\text{H}$ , EDC a methylenchlorid ; d) komplex pyridin-oxid sírový, DMSO a TEA; e) jodmethan.

Výchozí látky používané zde jsou průmyslově dostupné aminokyseliny nebo jsou připraveny běžnými způsoby dobře známými odborníky v oboru a mohou být nalezeny ve standardních referenčních knihách, jako je „COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS“, sv. I až VI (publikováno nakladatelstvím Wiley-Interscience).

Způsoby kondenzace pro tvorbu amidových vazeb používané zde jsou v oboru dobře známé. Způsoby syntézy peptidů obecně nastíněné v práci od Bodansky a kol., „THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS“, Springer-Verlag, Berlín (1984), E. Gross a J. Meienhofer, „THE PEPTIDES“, sv. 1, 1 až 284 (1979) a J. M. Stewart a J. D. Young, „SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS“, 2. vydání, Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois, 1984, obecně vysvětlují techniku a jsou zde zahrnuty v odkazech.

Způsoby syntézy pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu často používají chránicí skupiny pro zakrytí reaktivní funkční skupiny nebo minimalizaci nežádoucích vedlejších reakcí. Takové chránicí skupiny jsou popsány obecně v práci od Green T. W., „PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS“, nakladatelství John Wiley & Sons, New York (1981). Výraz „skupiny chránicí aminoskupinu“ se obecně týká skupiny Boc, acetylové skupiny, benzoylové skupiny, skupin Fmoc a Cbz a jejich derivátů, jak jsou známy v oboru. Způsoby ochrany a zbavení ochrany a nahrazení skupiny chránicí aminoskupinu jinou skupinou jsou dobře známy.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se připraví standardním způsobem ve vhodném rozpouštědle z výchozí látky a přebytku kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fluorovodíková, sírová, fosforečná, octová, trifluoroctová, maleinová, jantarová nebo

methansulfonová. Určité sloučeniny tvoří vnitřní soli neboli zwitteriony, které mohou být přijatelné. Kationtové soli se připraví zpracováním základní sloučeniny s přebytkem alkalického činidla, jako je hydroxid, uhličitán nebo alkoxid, obsahujícího vhodné kationty, nebo s vhodným organickým aminem. Kationty jako jsou  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  a  $\text{NH}_4^+$  jsou zvláštními příklady kationtů přítomných ve farmaceuticky přijatelných solích. Halogenidy, sulfáty, fosfáty, alkanoáty (jako je acetát a trifluoracetát), benzoáty a sulfonáty (takové jako methansulfonát) jsou příklady aniontů přítomných ve farmaceuticky přijatelných solích. Kvartérní amoniové soli se připraví zpracováním základní aminosloučeniny s přebytkem alkyhalogenidu, jako je methyljodid.

Tento vynález také poskytuje farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient. Podle toho, mohou být sloučeniny obecného vzorce I použity pro výrobu léčiv. Farmaceutické prostředky složené ze sloučenin obecného vzorce I, připravených podle zde dříve uvedeného popisu, mohou být formulovány jako roztoky nebo lyofilizované prášky pro parenterální podávání. Prášky mohou být rekonstituovány přidávkem vhodného ředidla nebo jiného farmaceuticky přijatelného nosiče před použitím. Kapalně prostředky mohou být pufrované, isotonické, vodné roztoky. Příklady vhodných ředidel jsou normální isotonický fyziologický roztok, standardní 5% dextróza ve vodě nebo pufrovaný roztok octanu sodného nebo amonného. Takové prostředky jsou zvláště vhodné pro parenterální podávání, ale mohou být také použity pro orální podávání nebo obsaženy v dávkovacím inhalátoru nebo nebulizéru pro insuflaci. Může být žádoucí přidat excipient, jako je polyvinylpyrrolidon, želatina, hydroxycelulóza,

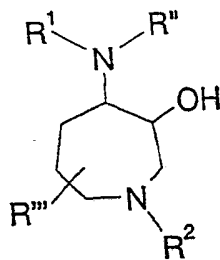
arabská guma, polyethylenglykol, mannitol, chlorid sodný nebo citrát sodný.

Alternativně, tyto sloučeniny mohou být naplěny do kapslí, tabletovány nebo připraveny ve formě emulze nebo sirupu pro orální podávání. Farmaceuticky přijatelné pevné nebo kapalné nosiče mohou být přidány pro zvýšení účinku nebo stabilizaci prostředku, nebo pro usnadnění přípravy prostředku. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktózu, dihydrát síranu vápenatého, bílou hlinku, stearát hořečnatý nebo kyselinu stearovou, mastek, pektin, arabskou gumu, agar nebo želatinu. Kapalné nosiče zahrnují sirup, arašídový olej, olivový olej, fyziologický roztok a vodu. Nosiče mohou také obsahovat látky s ustáleným uvolňováním, jako je glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, samostatně nebo s voskem. Množství pevného nosiče se liší, ale výhodně je mezi asi 20 mg do asi 1 g na dávkovou jednotku. Farmaceutické prostředky jsou vyrobeny podle běžných farmaceutických způsobů, které zahrnují mletí, míchání, granulaci a lisování, když je to potřeba, pro vytvoření tablet, nebo mletí, míchání a plnění, pokud jde o tvorbu tvrdých želatinových kapslí.

Pro rektální podávání, sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také být spojeny s excipienty, jako jsou kakaové máslo, glycerin, želatina nebo polyethylenglykol a odlévány do čípku.

Dále následuje popis nových meziproduktů.

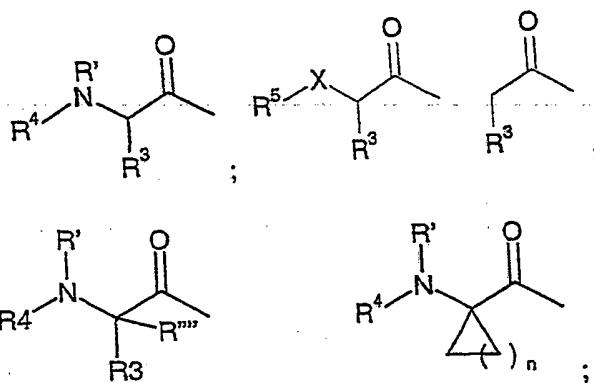
S odvoláním na způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I nastíněné ve schématech 1 až 4 uvedených dříve, odborník ocení, že přítomný vynález zahrnuje všechny nové meziprodukty potřebné pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Zvláště přítomný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce II



II

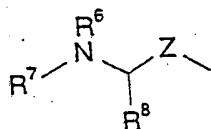
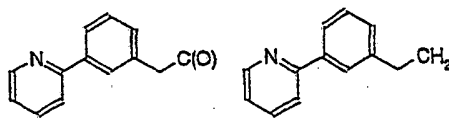
ve kterém

R¹ je vybrán ze souboru, který se skládá z



a

R² je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku, C<sub>1</sub>-alkylu, C<sub>3</sub>-cykloalkyl-C<sub>0</sub>-alkylu, ArC<sub>0</sub>-alkylu, HetC<sub>0</sub>-alkylu, skupin R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>C(S)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>OC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(O)-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(S)-, R<sup>9</sup>(R<sup>11</sup>)NSO<sub>2</sub>-,



a R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-;

R³

je vybrán ze skupiny, která se skládá z vodíku, C<sub>1</sub>-alkylu, C<sub>3</sub>-cykloalkyl-C<sub>0</sub>-alkylu, C<sub>2</sub>-alkenyly, C<sub>0</sub>-alkynyly, HetC<sub>0</sub>-alkylu a ArC<sub>0</sub>-alkylu;

- $R^3$  a  $R'$  mohou být spojeny tak, že vytvoří pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový kruh;
- $R^4$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^5C(O)-$ ,  $R^5C(S)-$ ,  $R^5SO_2-$ ,  $R^5OC(O)-$ ,  $R^5R^{12}NC(O)-$  a  $R^5R^{12}NC(S)-$ ;
- $R^5$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^6$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu nebo  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^7$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu,  $R^{10}C(O)-$ ,  $R^{10}C(S)-$ ,  $R^{10}SO_2-$ ,  $R^{10}OC(O)-$ ,  $R^{10}R^{13}NC(O)-$  a  $R^{10}R^{13}NC(S)-$ ;
- $R^8$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu a  $ArC_{0-6}$ alkylu;
- $R^9$  je vybrán ze skupiny skládající se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{10}$  je nezávisle vybrán ze skupiny skládající se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{11}$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{12}$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R^{13}$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R'$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;
- $R''$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu nebo  $HetC_{0-6}$ alkylu;

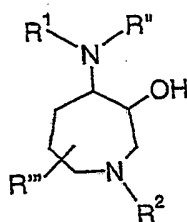
$R''''$  je vybrán ze skupiny skládající se z vodíku,  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $ArC_0$ -alkylu a  $HetC_0$ -alkylu;

$R'''''$  je vybrán ze skupiny skládající se z  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu,  $HetC_0$ -alkylu a  $ArC_0$ -alkylu;

$n$  je celé číslo od 1 do 5;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

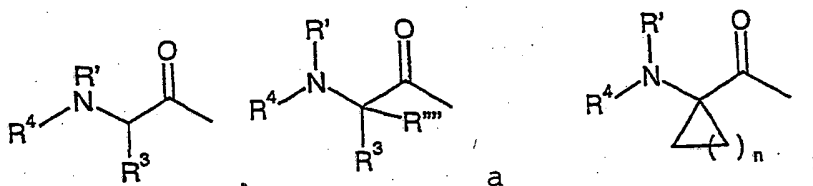
S odvoláním na ztělesnění IA, zahrnuje přítomný vynález nové meziprodukty obecného vzorce IIA



IIA

ve kterém,

$R^1$  je vybrán ze souboru skládajícího se z



$R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $ArC_0$ -alkylu,  $HetC_0$ -alkylu, skupin  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  a  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ;

$R^3$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $C_3$ -cykloalkyl- $C_0$ -alkylu,  $C_2$ -alkenylu,  $C_2$ -alkynylu,  $HetC_0$ -alkylu a  $ArC_0$ -alkylu, výhodně  $C_1$ -alkylu;

$R^3$  a  $R'$  mohou být spojeny tak, že vytvoří pyrrolidinový, piperidinový nebo morfolinový kruh;

$R^4$  je skupina  $R^5C(O)-$ ;

- R<sup>5</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu, výhodně Het-C<sub>0-6</sub>alkylu;
- R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;
- R<sup>11</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu, výhodně vodíku;
- R' je vodík
- R'' je vodík;
- R''' je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku a C<sub>1-6</sub>alkylu, výhodně vodíku;
- R'''' je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, C<sub>2-6</sub>alkenylu, C<sub>2-6</sub>alkynylu, HetC<sub>0-6</sub>alkylu a ArC<sub>0-6</sub>alkylu, výhodně C<sub>1-6</sub>alkylu; a
- n je celé číslo od 1 do 5, výhodně n je 3;
- a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

Následující sloučeniny jsou výhodnými novými meziprodukty:  
benzylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny;

(1-benzyl-3-hydroxyazepan-4-yl)amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny;

{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}-amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny;

benzylester {(S)-1-[4-((S)-2-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-ylmethyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny;

(1-benzoyl-3-hydroxyazepan-4-yl)amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny;

[3-hydroxy-1-(4-methylpentanoyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny;

(1-benzensulfonyl-3-hydroxyazepan-4-yl)amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny;



{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny; a

{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny.

Dále následuje popis způsobu syntézy vynalezených sloučenin.

S odvoláním na schémata 1 až 6 uvedená zde výše, poskytuje přítomný vynález způsob syntézy sloučenin obecného vzorce I zahrnující krok oxidace vhodné sloučeniny obecného vzorce II oxidantem pro získání sloučeniny obecného vzorce I jako směsi diastereomerů. Výhodně je oxidantem komplex pyridin-oxid sírový v DMSO a triethylamin.

S odvoláním na schéma 4, přítomný vynález také poskytuje způsob syntézy deuterovaných sloučenin obecného vzorce I. Zvláště, když je vyžadován deuterovaný isomer, následuje po kroku oxidace dodatečný krok, deuterování protonizovaného

isomeru deuteraním činidlem pro získání deuterované sloučeniny obecného vzorce I, jako směsi diastereomerů, která je dále přidána do syntézy. Výhodně je deuteraním činidlem  $CD_3OD : D_2O$  (10 : 1) v triethylaminu.

Způsob dále zahrnuje krok oddělení diastereomerů obecného vzorce I pomocí separačních prostředků, výhodně vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC).

S odvoláním na schéma 6, přítomný vynález také poskytuje způsob syntézy kvartérních solí sloučenin 4-aminoazepan-3-  
-onu obecného vzorce I.

Dále následuje popis užitečnosti přítomného vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako inhibitory proteasy, zvláště jako inhibitory cystein a serin proteas, zvláště pak jako inhibitory cystein proteas, dokonce zvláště pak jako inhibitory cystein proteas kathepsinové papinové nadrodiny, nejpřesněji jako inhibitory kathepsinu K. Přítomný vynález také poskytuje užitečné prostředky a formulace uvedených sloučenin, včetně farmaceutických prostředků a formulací uvedených sloučenin.

Přítomné sloučeniny jsou užitečné pro léčení nemocí, při kterých jsou zapojeny cystein proteasy, včetně infekcí způsobených pneumocystis carinii, trypsanoma cruzi, trypsanoma brucei a crithidia fusiculata; stejně jako při schistosomóze, malárii, metastázích nádorů, metachromatické leukodystrofii, svalové dystrofii, amyotrofii, a zvláště nemocí, při kterých je zapojen kathepsin K, nejpřesněji nemocí z nadměrného úbytku kosti nebo chrupavky, včetně osteoporózy, gingiválních nemocí a periodontitidy, artritidy, přesněji osteoartritidy a

revmatické artritidy, Pagetovy nemoci, hyperkalcemie ze zhoubného bujení a metabolického onemocnění kosti.

Metastatické neoplastické buňky také obvykle exprimují vysoké hladiny proteolytických enzymů, které degradují okolní základní hmotu, a proto jisté nádory a metastatické neoplazie mohou být účinně léčeny sloučeninami podle tohoto vynálezu.

Přítomný vynález také poskytuje způsoby léčení nemocí způsobených patologickými hladinami proteas, zvláště cystein a serin proteas, zvláště pak cystein proteas, dokonce přesněji cystein proteas papainové nadrodiny, ještě přesněji cystein proteas kathepsinové rodiny, kteréžto způsoby zahrnují podávání živočichovi, zvláště savci, nejpřesněji člověku, který to potřebuje, sloučeniny podle přítomného vynálezu. Přítomný vynález zvláště poskytuje způsoby léčení nemocí způsobených patologickými hladinami kathepsinu K, kteréžto způsoby zahrnují podávání živočichovi, zvláště savci, nepřesněji člověku, který to potřebuje, inhibitoru kathepsinu K, včetně sloučeniny podle přítomného vynálezu. Přítomný vynález zvláště poskytuje způsoby léčení nemocí, při kterých jsou zapojeny cystein proteasy, včetně infekcí způsobených pneumocystis carinii, trypanosoma cruzi, trypanosoma brucei a crithidia fusiculata; stejně jako při schistosomóze, malárii, metastázích nádorů, metachromatické leukodystrofii, svalové dystrofii, amyotrofii, a zvláště nemocí, při kterých je zapojen kathepsin K, nejpřesněji nemocí z nadměrného úbytku kosti nebo chrupavky, včetně osteoporózy, gingiválních nemocí a periodontitidy, artritidy, přesněji osteoartritidy a revmatické artritidy, Pagetovy nemoci, hyperkalcemie ze zhoubného bujení a metabolického onemocnění kosti.

Tento vynález dále poskytuje způsob léčení osteoporózy nebo inhibice úbytku kosti, který zahrnuje vnitřní podávání pacientovi účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, samostatně nebo v kombinaci s jinými inhibitory resorpce kosti, jako jsou bisfosfonáty (tj. allendronát), hormonová substituční terapie, antiestrogeny nebo kalcitonin. Navíc léčení sloučeninou podle tohoto vynálezu a anabolickým činidlem, jako je kostní morfogenní protein, iproflavon, může být použito pro zabránění úbytku kosti nebo pro zvětšení kostní hmoty.

Pro akutní léčbu je výhodné parenterální podávání sloučeniny obecného vzorce I. Nitrožilní infuze této sloučeniny v 5% dextróze ve vodě nebo normálním fyziologickém roztoku, nebo podobná formulace s vhodnými excipienty, je nejúčinnější, ačkoliv nitrosvalová velkoobjemová injekce je také užitečná. Obvykle jsou parenterální dávky od asi 0,01 do asi 100 mg/kg, výhodně mezi 0,1 a 20 mg/kg, způsobem vhodným pro udržení koncentrace účinné látky v plasmě na koncentraci účinné pro inhibici kathepsinu K. Tyto sloučeniny jsou podávány jednou až čtyřikrát denně v úrovních pro dosažení celkové denní dávky od asi 0,4 do asi 400 mg/kg na den. Přesné množství vynalezené sloučeniny, které je terapeuticky účinné, a způsob, kterým je taková sloučenina nejlépe podávána, může být snadno stanoveno odborníkem v oboru porovnáním hladiny činidla v krvi ke koncentraci potřebné pro terapeutický účinek.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také být pacientovi podávány orálně, takovým způsobem, že koncentrace léčiva je dostatečná pro inhibici resorpce kosti nebo pro dosažení jakékoliv jiné terapeutické indikace, podle zde uvedeného popisu. Obvykle farmaceutický prostředek obsahující tuto

sloučeninu je podáván v orální dávce od asi 0,1 do asi 50 mg/kg způsobem konsistentním se stavem pacienta. Výhodně je orální dávka od asi 0,5 do asi 20 mg/kg.

Neočekávají se žádné nepříjemné toxikologické účinky, když jsou sloučeniny podle přítomného výsledku podávány v souladu s přítomným výsledkem.

Dále následuje popis biologických testů.

Sloučeniny podle tohoto výsledku mohou být zkoušeny jedním z několika biologických testů pro stanovení koncentrace sloučeniny, která je potřeba pro poskytnutí daného farmakologického účinku.

#### Stanovení proteolyticko katalytické aktivity kathepsinu K

Všechny zkoušky na kathepsin K se provádějí s lidským rekombinantním enzymem. Podmínky standardní zkoušky pro stanovení kinetických konstant používají fluorogenní peptidový substrát, obvykle Cbz-Phe-Arg-AMC, a jsou stanovovány v 100 mM octanu sodném při pH 5,5, obsahujícím 20 mM cysteinu a 5 mM EDTA. Zásobní roztoky substrátu jsou připraveny v koncentracích 10 nebo 20 mM v DMSO s 20  $\mu$ M koncentrací finálního substrátu ve vzorcích. Všechny vzorky jsou v 10% DMSO. Nezávislými pokusy bylo zjištěno, že tato úroveň DMSO nemá žádný účinek na aktivitu enzymu nebo kinetické konstanty. Všechny zkoušky se provádějí při teplotě místnosti. Výsledek fluorescence (excitace při 360 nm, emise při 460 nm) je systematicky sledován pomocí citlivého odečítacího zařízení fluorescence z desek „Perceptive Biosystems Cytoflour II“. Křivky progresu produktu se vytvářejí po dobu od 20 do 30 minut podle tvorby produktu AMC.

## Studie inhibice

Silné inhibitory jsou hodnoceny pomocí metody progresivních křivek. Zkoušky se provádějí za přítomnosti proměnných koncentrací testované sloučeniny. Reakce jsou iniciovány přidáním enzymu do pufrovaných roztoků inhibitoru a substrátu. Analýza dat je prováděna podle jednoho ze dvou postupů v závislosti na tvaru progresivních křivek za přítomnosti inhibitorů. Pro ty sloučeniny, jejichž progresivní křivky jsou lineární, se počítají konstanty zdánlivé inhibice ( $K_{i,app}$ ) 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 s maximální rychlostí  $V_m$ ,  $A$  je koncentrace substrátu s Michaelisovou konstantou  $K_a$ , a  $I$  je koncentrace inhibitoru.

Pro ty sloučeniny, jejichž progresivní křivky vykazují sestupné zakřivení charakteristické pro časově závislou inhibici jsou data z jednotlivých sérií analyzována pro získání  $k_{obs}$  podle rovnice 2:

$$[AMC] = v_{sst} + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs}t)] / k_{obs} \quad 2$$

kde  $[AMC]$  je koncentrace produktu vytvářeného v čase  $t$ ,  $v_0$  je počáteční rychlost reakce a  $v_{ss}$  je konečný ustálený stav rychlosti. Hodnoty  $k_{obs}$  jsou potom analyzovány jako lineární funkce koncentrace inhibitoru pro generování zdánlivé rychlostní konstanty druhého řádu ( $k_{obs}/\text{koncentrace inhibitoru}$  neboli  $k_{obs}/[I]$ ) popisující časově závislou inhibici. Úplná diskuse o tomto kinetickém zpracování je plně popsána

(Morrison a kol., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 61, 201 (1988)).

#### Zkouška resorpce lidských osteoklastů

Alikvotní části suspenzí buněk získaných z osteoklastomu se odeberou ze zásoby uchovávané pod kapalným dusíkem, ohřejí se rychle na 37 °C a 1-krát se promyjí v médiu RPMI-1640 pomocí odstředění (frekvence otáček 1000 za minutu, 5 min při 4 °C). Medium se odsaje a nahradí myší anti-HLA-DR protilátkou, zředěnou v poměru 1 : 3 v médiu RPMI-1640, a inkubuje se 30 minut na ledu, přičemž se buněčná suspenze často míchá.

Buňky se 2-krát promyjí chladným RPMI-1640 pomocí odstředění (frekvence otáček 1000 za minutu, 5 min při 4 °C) a potom se převedou do sterilní 15ml odstředivkové zkumavky. Počet jednojaderných buněk je vyčíslen ve zlepšené Neubauerově čítací komoře.

Vhodné magnetické kuličky (5 na jednojadernou buňku), povlečené kozí anti-myší IgG, jsou vyjmuty z jejich zásobníkové láhve a umístěny do 5 ml čerstvého media (tak se vymyje toxický azidový konzervační prostředek). Medium se odloučí pomocí imobilizace kuliček na magnet a je nahrazeno čerstvým médiem.

Kuličky se smíchají s buňkami a suspenze se inkubuje 30 min na ledu. Suspenze se často míchá. Kuličkami povlečené buňky jsou imobilizovány na magnetu a zbývající buňky (na osteoklasty bohatá frakce) se dekantuje do sterilní 50ml odstředivkové zkumavky. Ke kuličkami povlečeným buňkám se přidá čerstvé medium pro vyrazení jakýchkoliv zachycených

osteoklastů. Tento postup promytí se opakuje 10-krát. Kuličkami povlečené buňky se odstraní.

Osteoklasty se spočítají v čítací komoře, přičemž se pro naplnění komory vzorkem používá nevratná plastická Pasteurova pipeta a velkým plnicím otvorem. Buňky jsou peletovány odstředěním a hustota osteoklastů je upravena na  $1,5 \times 10^4$ /ml v EMEM mediu, doplněném 10% fetálním telecím sérem a 1,7 g/l hydrogenuhličitanu sodného. 3ml stejné části buněčných suspenzí (na zpracování) jsou dekantovány do 15ml odstředivkových zkumavek. Tyto buňky se peletují odstředěním. Do každé zkumavky se přidají 3 ml z vhodného zpracování (zředěné na 50  $\mu$ M v mediu EMEM). Obsaženy jsou také vhodné kontroly přenašečů, pozitivní kontrola (87MEM1 zředěný na 100  $\mu$ g/l) a isotypová kontrola (IgG2a zředěný na 100  $\mu$ g/l). Zkumavky se inkubují 30 min při 37 °C.

0,5ml stejné části byly naočkovány na sterilní dentinové plátky v 48-jamkové plotně a inkubovány 2 h při 37 °C. Každé zpracování je prověřováno 4-mi provedeními. Plátky jsou promyty v šesti šaržích horkého PBS (10 ml/jamku v 6-jamkové plotně) a potom jsou umístěny do nového zpracování nebo kontroly a inkubovány 48 h při 37 °C. Plátky jsou potom promyty ve fosfátem pufovaném fyziologickém roztoku a fixovány v 2% glutaraldehydu (v 0,2M kakodylátu sodného) po dobu 5 min, po čemž následuje promytí ve vodě a inkubování v pufru 5 min při 37 °C. Plátky jsou potom promyty ve studené vodě a inkubovány v studeném acetátovém pufru/stálý červený granát 5 min při 4 °C. Přebytek pufru je odsát a po promytí ve vodě jsou plátky sušeny vzduchem.

TRAP pozitivní osteoklasty jsou spočteny pomocí mikroskopie v jasném poli a potom jsou odstraněny z povrchu



dentinu pomocí sonikace. Počty jamek se stanoví použitím konfokálního mikroskopu typu Nikon/Lasertec ILM21W.

Dále následuje popis obecných pojmů.

Nukleárně magneticko-resonanční spektra jsou zaznamenávány při buď 250 nebo 400 MHz při použití spektrometru Bruker AM 250 nebo Bruker AC 400.  $\text{CDCl}_3$  je deuteriochloroform,  $\text{DMSO-d}_6$  je hexadeuteriodimethylsulfoxid a  $\text{CD}_3\text{OD}$  je tetra-deuteriomethanol. Chemické posuny jsou uváděny v částicích na milion (d) ve směru klesajícího pole od vnitřního standardu trimethylsilanu. Zkratky pro údaje NMR jsou následující: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, dd = dublet dubletů; dt = dublet tripletů, app = zdánlivý, br = široký. J znamená NMR interakční konstantu měřenou v hertzech. Infračervené spektrum s plynulou změnou frekvence (IR) je zaznamenáváno na infračerveném spektrometru Perkin-Elmer 683 a infračervené spektrum s Fourierovou transformací (FTIR) je zaznamenáváno na infračerveném spektrometru Nicolet Impact 400 D. Infračervená spektra a infračervená spektra s Fourierovou transformací jsou zaznamenávána v režimu propustnosti a polohy pásů jsou uváděny v inverzním vlnočtu ( $\text{cm}^{-1}$ ). Hmotnostní spektra jsou zachycována buď na přístrojích VG 70 FE, PE Syx API III nebo VG ZAB HF, které využívají bombardování rychlými atomy (FAB) nebo techniky ionizace elektrosprejováním (ES). Elementární analýzy se získají použitím elementárního analyzáru Perkin-Elmer 240C. Teploty tání jsou odečteny na přístroji pro zjišťování teploty tání Thomas-Hoover a jsou nekorigovány. Všechny teploty jsou uváděny ve stupních celsia.

Pro chromatografii na tenké vrstvě jsou používány desky pro tenkou vrstvu Analtech Silica Gel GF a E. Merck Silica Gel 60 F-254. Jak mžiková, tak gravitační chromatografie je

prováděna na silikagelu (0,066 do 0,038 mm (230 až 400 mesh))  
E. Merck Kiesegel 60.

Kde je to uvedeno, byly určité látky zakoupeny od společností Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin; Chemical Dynamic Corp., South Plainfield, New Jersey a Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky.

### Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech syntézy se teplota uvádí ve stupních celsia (°C). Pokud není uvedeno jinak, získaly se všechny výchozí látky z komerčních zdrojů. Bez dalšího propracování se věří, že odborník v oboru může za využití předchozího popisu využít přítomný vynález v jeho plném rozsahu. Tyto příklady jsou uváděny pro ilustraci tohoto vynálezu a ne pro omezení jeho rozsahu. Odkazuje se na patentové nároky ke zjištění co je vyhrazeno pro nositele patentu.

#### Příklad 1

Příprava benzylesteru ((S)-1-[1-((S)-2-benzyloxykarbonyl-amino-4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]}karbamové kyseliny

#### a) terc-Butylester allylpent-4-enylkarbamové kyseliny

K suspenzi hydridu sodného (3,05 g, 76,33 mmol 60% NaH v oleji; promytého hexany) v DMF (30 ml) se po kapkách přidá terc-butyl-N-allylkarbamát (6,0 g, 38,2 mmol). Reakční směs se zahřívá na 40 °C po přibližně 2 hodiny, po čemž se reakční směs rozdělí mezi ethyl-acetát a vodu. Organická vrstva se promyje vodou (2-krát), roztokem chloridu sodného, suší se (síranem

hořečnatým), filtruje a odpaří za získání 10 gramů sloučeniny pojmenované v názvu jako oleje.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 226 (M + H<sup>+</sup>).

b) *tert*-Butylester 2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 1a) (4,5 g) v benzenu se přidá 2,6-diisopropylfenylimidoneofylidenmolybden-bis(*tert*-butoxid) (600 mg). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem do varu 1,5 hodiny, po čemž se reakční směs odpaří ve vakuu. Chromatografií (50 % methylenchloridu v hexanech) odparku se získá 3,92 g produktu.

c) *tert*-Butylester 8-oxa-3-azabicyklo[5.1.0]oktan-3-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 1b) (3,0 g, 15,2 mmol) v methylenchloridu se přidá *m*-CPBA (7,8 g, 45,6 mmol). Tato směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený uhličitan draselný. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpařením se získá 3,11 g sloučeniny pojmenované v názvu jako oleje.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 214 (M + H<sup>+</sup>).

d) *tert*-Butylester 4-azido-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku epoxidu z příkladu 1c) (3,92 g, 20 mmol) ve směsi methanol : voda (180 ml roztoku 8 : 1) se přidá chlorid amonný (3,18 g, 60 mmol) a azid sodný (3,9 g, 60 mmol).

Reakční směs se zahřívá na 40 °C dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozího epoxidu. Většina rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbývající roztok se zředí ethyl-acetátem a promyje se vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem sodným), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (40 % ethyl-acetátu v hexanech) poskytuje 3,43 g sloučeniny pojmenované v názvu.

e) *tert*-Butylester 4-amino-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku azidoalkoholu z příkladu 1d) (3,4 g) a 10% Pd/C (katalyzátor) v ethyl-acetátu : methanolu (roztok 2 : 1) se připojí balón vodíku. Reakční směs se míchá dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se filtruje pro odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří ve vakuu. Sloupcovou chromatografií odparku (25 % methanolu v methylenchloridu) se získá 2,57 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 231 (M + H<sup>+</sup>).

f) *tert*-Butylester 4-((S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku aminoalkoholu z příkladu 1e) (160 mg, 0,70 mmol) v methylenchloridu se přidá EDC (134 mg), HOBT (94 mg) a Cbz-leucin (185 mg). Reakční směs se udržuje na teplotě místnosti dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem uhličitanu draselného,

vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (3 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 200 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 478 (M + H<sup>+</sup>), 500 (M + Na<sup>+</sup>).

g) Benzylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 1f) (200 mg, 0,42 mmol) v methanolu (5 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (5 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přibližně 2 hodiny, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu pro získání 168 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 378 (M + H<sup>+</sup>).

h) Benzylester {(S)-1-[4-((S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karbonyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku aminové soli z příkladu 1g) (168 mg, 0,42 mmol) v methylenchloridu se přidá EDC (81 mg), HOBt (57 mg), triethylamin (0,09 ml) a Cbz-leucin (111 mg). Reakční směs se míchá dokud reakce není dokončena, což se zjistí pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování, po kterém následuje sloupcová chromatografie (5 % methylalkoholu v methylenchloridu) poskytuje 159 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 625 (M + H<sup>+</sup>).

i) Benzylester {(S)-1-[4-((S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepan-1-karbonyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku alkoholu z příkladu 1h) (130 mg, 0,21 mmol) v DMSO se přidá TEA (0,17 ml) a komplex pyridin-oxid sírový (97 mg, 0,62 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přibližně 2 hodiny, načež se rozdělí mezi ethyl-acetát a vodu. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpařuje. Sloupcová chromatografie odparku (5 % methylalkoholu v methylenchloridu) poskytuje 100 mg sloučeniny pojmenované v názvu jako směsi diastereomerů.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 12H), 1,52 až 2,1 (m, 8H), 2,2 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 5H), 7,3 (m, 10H).

Hmotnostní spektroskopie MS(EI) = 623 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 645 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

Dělení diastereomerů pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 623 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 645 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 623 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 645 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

## Příklad 2

Příprava [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu naftylen-2-karboxylové kyseliny

### a) Benzylester allylpent-4-enylkarbamové kyseliny

K suspenzi hydridu sodného (1,83 g, 76,33 mmol 90% hydridu sodného) v DMF se po kapkách přidá benzylester benzylallylkarbamové kyseliny (7,3 g, 38,2 mmol). Tato směs se míchá při teplotě místnosti přibližně 10 minut načež se po kapkách přidá 5-brom-1-penten (6,78 ml, 57,24 mmol). Reakční směs se zahřívá na 40 °C přibližně 4 hodiny, načež se reakční směs rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva se

promyje vodou (2-krát), roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpařuje. Sloupcová chromatografie odparku (10 % ethyl-acetátu v hexanech) poskytuje 10,3 g sloučeniny pojmenované v názvu jako oleje. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 260 (M + H<sup>+</sup>).

b) Benzylester 2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2a) (50 g) v methylenchloridu se přidá bis(tricyklohexylfosfin)-benzylidenruthenium(IV) dichlorid (5,0 g). Reakční směs se zahřívá až do varu pod zpětným chladičem dokud reakce úplně neproběhne, což se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Sloupcová chromatografie odparku (50 % methylenchloridu v hexenech) poskytuje 35 g sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 232 (M + H<sup>+</sup>).

c) Benzylester 8-oxa-3-azabicyklo[5.1.0]oktan-3-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 2b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 248 (M + H<sup>+</sup>), 270 (M + Na<sup>+</sup>).

d) Benzylester 4-azido-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku epoxidu z příkladu 2c) (2,0 g, 8,1 mmol) ve směsi methanol : voda (roztok 8 : 1) se přidá chlorid amonný (1,29 g, 24,3 mmol) a azid sodný (1,58 g, 24,30 mmol). Tato

reakční směs se zahřívá na 40 °C dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozího epoxidu. Většina rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytkový roztok se rozdělí mezi ethyl-acetát a pufr s pH 4. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (20 % ethyl-acetátu v hexenech) poskytuje 1,3 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 291 (M + H<sup>+</sup>) plus 0,14 g trans-4-hydroxy-3-azidhexahydro-1H-azepinu.

e) Benzylester 4-amino-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku azidoalkoholu z příkladu 2d) (1,1 g, 3,79 mmol) v methanolu se přidá triethylamin (1,5 ml, 11,37 mmol) a 1,3-propandithiol (1,1 ml, 11,37 mmol). Reakční směs se míchá dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky, načež se reakční směs odpaří ve vakuu. Sloupcová chromatografie odparku (20 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,72 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 265 (M + H<sup>+</sup>).

f) Benzylester 4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku aminoalkoholu z příkladu 2e) (720 mg, 2,72 mmol) v methylenchloridu se přidá EDC (521 mg), HOBt (368 mg) a N-Boc-leucin (630 mg). Reakční směs se udržuje na teplotě místnosti dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje 1N kyselinou



chlorovodíkovou, nasyceným roztokem uhličitanu draselného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (3 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 1,0 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 478 (M + H<sup>+</sup>).

g) *terc*-Butylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

~~K roztoku sloučeniny z příkladu 2f) (1,0 g) a 10% Pd/C~~ (katalyzátor) ve směsi ethyl-acetát : methanol (roztok 2 : 1) se připojí balón vodíku. Reakční směs se míchá dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se filtruje pro odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří ve vakuu pro získání 0,82 g sloučeniny pojmenované v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 344 (M + H<sup>+</sup>).

h) *terc*-Butylester [(S)-1-(1-benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (0,69 g, 2,01 mmol) v methylenchloridu se přidá benzaldehyd (0,32 ml, 3,01 mmol) následovaný triacetoxytetrahydroboritanem sodným (0,85 g, 4,02 mmol). Reakční směs se míchá dokud není reakce dokončena, jak se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě, načež se k reakční směsi přidá několik kapek vody pro rozložení přebytečného triacetoxytetrahydroboritanu sodného. Tato směs se zředí ethyl-acetátem, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem sodným), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (5 % methanolu v

methylenchloridu) poskytuje 800 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 434 (M + H<sup>+</sup>).

i) (1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-yl)amid (S)-2-amino-4-methyl-pentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2h) (800 mg) v methanolu (15 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (15 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, načež se odpaří ve vakuu pro získání 800 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 334 (M + H<sup>+</sup>).

j) [(S)-1-(1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amid naftylen-2-karboxylové kyseliny

K roztoku aminové soli z příkladu 2i) (200 mg, 0,49 mmol) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,17 ml, 1,22 mmol), EDC (103,5 mg, 0,54 mmol), HOBt (73 mg, 0,54 mmol) a 2-naftoové kyseliny (93 mg, 0,54 mmol). Reakční směs se míchá dokud není reakce dokončena, jak se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem sodným), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,14 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 488 (M + H<sup>+</sup>).

k) [(S)-1-(1-Benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amid naftylen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 2j) sloučeniny z příkladu 1i), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 12H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 486 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 486,3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 486,3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

### Příklad 3

Příprava [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se nahradí piperonylovou kyselinou 2-naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 482 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) [(S)-1-(1-Benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 3a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,5 (q, 1H), 3,7 (m,

2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 480 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomery se rozdělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Lyofilizace eluentů poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 480,3 (M + H<sup>+</sup>), 959,6 (2M + H<sup>+</sup>) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 480,3 (M + H<sup>+</sup>), 959,6 (2M + H<sup>+</sup>).

Příklad 4

Příprava [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 2-naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 478 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(1-Benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 4a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 476 (M + H<sup>+</sup>), 492 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomery se oddělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Lyofilizace eluentů poskytuje

diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 476,4 (M + H<sup>+</sup>), 951,6 (2M + H<sup>+</sup>) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 476,4 (M + H<sup>+</sup>), 951,6 (2M + H<sup>+</sup>).

Příklad 5

Příprava [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se nahradí benzothiofen-2-karboxylovou kyselinou 2-naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 494 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(1-Benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 5a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 10H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 492 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomery se oddělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Lyofilizace eluentů poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 492,4 (M + H<sup>+</sup>), 983,7 (2M + H<sup>+</sup>) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 492,4 (M + H<sup>+</sup>), 983,7 (2M + H<sup>+</sup>).

## Příklad 6

Příprava naftylen-2-sulfonyl-[(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu

a) Naftylen-2-sulfonyl-[(S)-1-(1-benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid

K roztoku aminové soli z příkladu 2i) (200 mg, 0,49 mmol) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,24 ml, 1,72 mmol) a 2-naftalensulfonylchlorid (122 mg, 0,54 mmol). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, jak se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Reakční směs se zpracuje, suší se (síranem sodným), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (10 % methanolu v dichlometanu) poskytuje 52 mg sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 524 (M + H<sup>+</sup>).

b) Naftylen-2-sulfonyl-[(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amid

Podle obecného postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 6a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (dd, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 12H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 522 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

## Příklad 7

Příprava [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou 2-naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 489 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(1-Benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 7a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 11H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 487 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomery se oddělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Lyofilizace eluentů poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 492,4 (M + H<sup>+</sup>), 983,7 (2M + H<sup>+</sup>) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 492,4 (M + H<sup>+</sup>), 983,7 (2M + H<sup>+</sup>).

Příklad 8

Příprava [(S)-1-(1-benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 3,4-dichlorbenzoové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 3,4-dichlorbenzoové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se nahradí 3,4-dichlorbenzoovou kyselinou 2-naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 506 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(1-Benzyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 3,4-dichlorbenzoové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 1i, s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 8a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 504 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 9

Příprava 4-((S)-methyl-2-[(chinolin-2-karbonyl)amino]penta-nyolamino)-3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepania

a) 4-((S)-2-terc-Butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepanium

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (0,5 g, 1,46 mmol) v methylenchloridu se přidá EDC (307 mg, 1,60 mmol), HOBt (216 mg, 1,60 mmol) a 3-(2-pyridyl)fenyloctové kyseliny (341 mg, 1,60 mmol). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, jak se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (2 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 539 (M + H<sup>+</sup>).

b) 4-((S)-Amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxy-1-[2-(3-



-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepanium

K roztoku sloučeniny z příkladu 9a) (1,3 g) rozpuštěné v methanolu (20 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (20 ml). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, jak se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě, načež se odpaří ve vakuu pro získání 1,1 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 439 (M + H<sup>+</sup>).

c) ~~4-((S)-Methyl-2-[(chinolin-2-karbonyl)amino]pentanoyl-~~  
amino)-3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepanium

Podle postupu z příkladu 7a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 9b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 594 (M + H<sup>+</sup>).

d) 4-((S)-Methyl-2-[(chinolin-2-karbonyl)amino]penta-  
nyolamino)-3-oxo-1[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepanium

Podle postupu z příkladu 1i, s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 9c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,8 (m, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (m, 3H), 5,4 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 14H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 592 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Příklad 10

Příprava 1-((S)-2-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentyl)-4-  
-((S)-4-methyl-2-[(chinolin-2-karbonyl)amino]pentanoylamino)-  
-3-oxazepania

a) 1-((S)-2-Benzyloxykarbonylamino-4-methylpentyl)-4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 2h), s tím rozdílem, že se nahradí Cbz-leucinalem benzaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 577 (M + H<sup>+</sup>).

b) 4-((S)-2-Amino-4-methylpentanoylamino)-1-((S)-2-terc-benzyloxykarbonylamino-4-methylpentyl)-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 2i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 10a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 477 (M + H<sup>+</sup>).

c) 1-((S)-2-Benzyloxykarbonylamino-4-methylpentyl)-4-((S)-4-methyl-2-[(2-chinolin-2-karbonyl)amino]pentanoylamino)-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 7a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 10b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 632 (M + H<sup>+</sup>).

d) 1-((S)-2-Benzyloxykarbonylamino-4-methylpentyl)-4-((S)-4-methyl-2-[(2-chinolin-2-karbonyl)amino]pentanoylamino)-3-oxoazepanium

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 10c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 12H), 1,5 až 2,1 (m, 10H), 2,2 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 3H), 7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 630 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 11

Příprava 1-benzoyl-4-((S)-2-(benzo[1,3]dioxolkarbonylamino)-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepania

a) ~~1-Benzoyl-4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-4-methyl-~~  
pentanoylamino)-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 9a), s tím rozdílem, že se nahradí benzoovou kyselinou 3-(2-pyridyl)fenyloctová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 448 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) 4-((S)-2-Amino-4-methylpentanoylamino)-1-benzoyl-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 2i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 11a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 348 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

c) 1-Benzoyl-4-((S)-2-(benzo[1,3]dioxolkarbonylamino)-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 11b) místo sloučeniny z příkladu 2j) a s tím rozdílem, že se nahradí piperonylovou

kyselinou 2-naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 496 (M + H<sup>+</sup>).

d) 1-Benzoyl-4-((S)-2-(benzo[1,3]dioxolkarbonylamino)-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepanium

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 11c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 7,2 až 8,4 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 494 (M + H<sup>+</sup>, 70 %).

Příklad 12

Příprava 1-benzoyl-4-((S)-2-(4-fluorbenzoylamino)-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepania

a) 1-Benzoyl-4-((S)-2-(4-fluorbenzoylamino)-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 11c), s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzoovou kyselinou piperonylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 470 (M + H<sup>+</sup>).

b) 1-Benzoyl-4-((S)-2-(4-fluorbenzoylamino)-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepanium

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 12a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (dd, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 468 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 10 %).

Příklad 13

Příprava 3-oxo-4-((S)-4-methyl-2-([5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karbonyl]amino)pentanoylamino)-1-(4-methylpentanoyl)azepania

a) 4-((S)-2-terc-Butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxy-1-(4-methylpentanoyl)azepanium

Podle postupu z příkladu 9a), s tím rozdílem, že se nahradí isokapronovou kyselinou 3-(2-pyridyl)fenyloctová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 442 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) 4-((S)-2-Amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxy-1-(4-methylpentanoyl)azepanium

Podle postupu z příkladu 2i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 13a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 342 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

c) 3-Hydroxy-4-((S)-4-methyl-2-([5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karbonyl]amino)pentanoylamino)-1-(4-methylpentanoyl)azepanium

K roztoku sloučeniny z příkladu 13b) (200 mg, 0,53 mmol) v methylenchloridu se přidá EDC (111 mg, 0,58 mmol), HOBt (78 mg, 0,58 mmol), TEA (0,11 ml, 0,79 mmol) a 5-(2-morfolin-4-



-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud se reakce nedokončí, jak se prokáže chromatografickou analýzou na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 160 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 615 (M + H<sup>+</sup>).

d) 3-Oxo-4-((S)-4-methyl-2-([5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karbonyl]amino)pentanoylamino)-1-(4-methyl-pentanoyl)azepanium

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 13c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 12H), 1,5 až 2,1 (m, 8H), 2,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,4 až 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 4,5 až 4,6 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 613 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomery se oddělí pomocí preparativní vysokotlaké kapalinové chromatografie. Lyofilizace eluentů poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 14

Příprava 3-oxo-4-((S)-4-methyl-2-([5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karbonyl]amino)pentanoylamino)-1-benzensulfonyl-azepania

a) 1-Benzensulfonyl-4-((S)-2-terc-butoxykarbonylaminomethyl-pentanoylamino)-3-hydroxyazepanium

K roztoku aminu z příkladu 2g) (0,5 g, 1,46 mmol) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,4 ml, 2,92 mmol), následovaný benzensulfonylchloridem (0,28 ml, 2,18 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud se reakce nedokončí, jak se prokáže chromatografickou analýzou na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (10 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 450 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 484 (M + H<sup>+</sup>).

b) 4-((S)-2-Aminomethylpentanoylamino)-1-benzensulfonyl-3-hydroxyazepanium

Podle postupu z příkladu 2i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 14a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 384 (M + H<sup>+</sup>).

c) 3-Hydroxy-4-((S)-4-methyl-2-([5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karbonyl]amino)pentanoylamino)-1-benzensulfonylazepanium

Podle postupu z příkladu 13c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 14b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 657 (M + H<sup>+</sup>).

d) 3-Oxo-4-((S)-4-methyl-2-([5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karbonyl]amino)pentanoylamino)-1-benzensulfonylazepanium

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 14c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,7 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 4H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 655 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

~~Analýza diastereomerní směsi analytickou vysokotlakou kapalinovou chromatografií (od 40 : 60 do 45 : 55 acetamid : 20mM hydrogenfosforečnan draselný (pH 7 pufr) 60 min gradient 1 ml/min; intersilová kolona ODS-3 4,6 x 250 mm; detekce UV záření při 215 nm) vykazuje dva píky ( $R_t$  = 44,6 min a 45,9 min). Diastereomery se dělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (od 40 : 60 do 50 : 50 acetamidu v mM hydrogenfosforečnanu draselném (pH 7 pufr) gradient, 12 ml/min, 60 min; intersilová kolona ODS-3 250 x 20 mm; detekce UV záření při 215 nm). Lyofilizace eluentů poskytuje diastereomer 1 (anal.  $R_t$  = 44,6 min) a diastereomer 2 (anal.  $R_t$  = 45,9 min).~~

#### Příklad 15

Příprava fenylamidu 4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino}pentanoylamino)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

a) *tert*-Butylester [(S)-1-(3-hydroxy-1-fenylkarbamoylazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

K roztoku aminu z příkladu 2g) (0,5 g, 1,46 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá fenylisokyanát (0,24 ml,



2,18 mmol). Reakční směs se míchá při pokojové teplotě dokud se reakce nedokončí, jak se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 578 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 463 (M + H<sup>+</sup>).

b) Fenylamid 4-((S)-2-aminomethylpentanoylamino)-3-hydroxy-azepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 2i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 15a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 363 (M + H<sup>+</sup>).

c) Fenylamid 3-hydroxy-4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)azepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 13c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 15b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 636 (M + H<sup>+</sup>).

d) Fenylamid 4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 15c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (m,

4H), 4,2 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 7,8 (m, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 634 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Analýza diastereomerní směsi analytickou vysokotlakou kapalinovou chromatografií (40 : 60 acetamid : 20mM hydrogenfosforečnan draselný) (pH 7 pufr) isokratickou, 1 ml/min; intersilová kolona ODS-3 4,6 x 250 mm; detekce UV záření při 215 nm) vykazuje dva píky (R<sub>t</sub> = 27,3 min a 30,1 min). Diastereomery se dělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (od 40 : 60 do 50 : 50 acetamidu : 20mM hydrogenfosforečnanu draselnému (pH 7 pufr) gradient, 12 ml/min, 60 min; intersilová kolona ODS-3 250 x 20 mm; detekce UV záření při 215 nm). Lyofilizace eluentů a desalinace eluentů pomocí extrakce hydrogenuhličitanem sodným v ethylacetátu poskytuje diastereomer 1 (anal. R<sub>t</sub> = 27,3 min) a diastereomer 2 (anal. R<sub>t</sub> = 30,1 min).

#### Příklad 16

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-4-yl-ethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 13c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 9b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 712 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-(3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl)butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 16a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 3H), 4,3 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,4 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 13H), 8,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 710 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Analýza diastereomerní směsi analytickou vysokotlakou kapalinovou chromatografií (40 : 60 acetamid : 20mM hydrogenfosforečnan draselný (pH 7 pufr) isokratickou, 1 ml/min; intersilová kolona ODS-3 4,6 x 250 mm; detekce UV záření při 215 nm) vykazuje dva píky ( $R_t$  = 33,9 min a 37,9 min). Diastereomery se dělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (od 40 : 60 do 45 : 55 acetamidu : 20mM hydrogenfosforečnanu draselného (pH 7 pufr) gradient, 12 ml/min, 60 min; intersilová kolona ODS-3 250 x 20 mm; detekce UV záření při 215 nm). Lyofilizace a desalinace eluentů pomocí extrakce hydrogenuhlíčitanem sodným v ethyl-acetátu poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 710,3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) (anal.  $R_t$  = 33,9 min) a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 710,3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) (anal.  $R_t$  = 37,9 min).

#### Příklad 17

Příprava [(S)-1-(benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(Benzoyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 13c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 11b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 621 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(Benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 17a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,7 (m, 5H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,4 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 11H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 619 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Analýza diastereomerní směsi analytickou vysokotlakou kapalinovou chromatografií (od 40 : 60 do 55 : 45 acetamid : 20mM hydrogenfosforečnan draselný (pH 7 pufr) 30 min gradient, 1 ml/min; intersilová kolona ODS-3 4,6 x 250 mm; detekce UV záření (při 215 nm) vykazuje dva píky (R<sub>t</sub> = 13,5 min a 17,6 min). Diastereomery se dělí preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií (od 40 : 60 do 45 : 55 acetamidu : mM hydrogenfosforečnanu draselnému (pH 7 pufr) 60 min gradient, 15 ml/min, 60 min; intersilová kolona ODS-3 250 x 20 mm; detekce UV záření (při 215 nm). Lyofilizace a desalinace eluentů pomocí extrakce hydrogenuhlíčanem sodným v ethyl-

-acetátu poskytuje diastereomer 1 (anal.  $R_t = 13,5$  min) a diastereomer 2 (anal.  $R_t = 17,6$  min).

#### Příklad 18

Příprava [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 14c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(2-pyrrolidin-1-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxolovou kyselinou 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 641 ( $M + H^+$ ).

b) [(S)-1-(Benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 18a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 9H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,7 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 11H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 639 ( $M + H^+$ , 100 %).

#### Příklad 19

Příprava [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-

-3-methylbutyl]amidu 5-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 14c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 655 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-(2-piperidin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 19a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 11H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 11H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 653 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 20

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Methoxymethylamid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku 3-(2-pyridyl)fenylocetové kyseliny (1 g) v methylenchloridu se přidá N,O-dimethylhydroxylaminhydrochlorid (0,92 g), triethylamin (1,3 ml), HOBt (0,96 g) a EDC (1,1 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (40 % ethyl-acetátu v hexanech) poskytuje 1,1 g sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 257 (M + H<sup>+</sup>).

b) Aldehyd 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku methoxymethylamidu 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny (0,2 g) z příkladu 20a) v THF se přidá LAH (2,0 ml 1M roztoku v THF). Reakční směs se míchá dokud se úplně nespotřebuje výchozí látka. Zpracování poskytuje 160 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

c) terc-Butylester ((S)-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 2g), s tím rozdílem, že se nahradí aldehydem 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny benzaldehyd se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 525 (M + H<sup>+</sup>).

d) {3-Hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-yl}-amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 2i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 20c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

e) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 13c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 20 d), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

f) ((S)-3-Methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 20e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,8 (m, 6H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 4,2 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,4 (m, 13H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 696 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 80 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 696 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 696 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 21

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu naftalen-2-karboxylové kyseliny



a) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid      naftalen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 20f), s tím rozdílem, že se nahradí 2-naftoovou kyselinou 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 579 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]-azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid      naftalen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 21b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,8 až 7,2 (m, 6H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 6H), 8,2 (m, 1H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 577 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 22

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu      1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid      1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 20f), s tím rozdílem, že se nahradí 1H-indol-2-karboxylovou kyselinou 5-(2-morfolin-4-yl-ethyloxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 568 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]-azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 22a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,8 až 7,2 (m, 6H), 7,0 až 7,9 (m, 12H), 8,7 (m, 1H), 9,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 566 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 23

Příprava [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 2j), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 14b) a že se nahradí 1H-indol-2-karboxylovou kyselinou naftoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 527 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-

-3-methylbutyl]amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 23b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (dd, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,6 (m, 10H), 9,5 (b, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 525 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 24

Příprava [(S)-1-(1-benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 23a) s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 1H-indol-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 528 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) [(S)-1-(1-Benzensulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 24b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,2 (m, 10H).

## Příklad 25

Příprava [(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl) amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [(S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl) amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 20e) s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 569 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-3-Methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]-azepan-4-ylkarbamoyl}butyl) amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 25a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 5H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 7,7 (m, 14H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 567 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 656 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 656 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

## Příklad 26

Příprava [(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-fenetylazepan-4-yl-karbamoyl}butyl]amidu 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 20c) až f), s tím rozdílem, že se nahradí fenylacetaldehydem aldehyd 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (m, 4H), 2,7 (m, 6H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,5 (q, 1H), 3,7 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,2 (m, 11H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 619 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 80 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 619 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 619 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

## Příklad 27

Příprava [(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-fenetylazepan-4-yl-karbamoyl}butyl]amidu naftylen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladů 2h až k) s tím rozdílem, že se nahradí fenylacetaldehydem benzaldehyd z příkladu 2h, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,7 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (q, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 6,9 až 7,2 (m, 7H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 4H), 8,4 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 500 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

## Příklad 28

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladů 14a) a b), s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridinsulfonylchloridem benzensulfonylchlorid z příkladu 14a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 385(M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 28a) (0,15 g) v methylenchloridu se přidá TEA (0,11 ml), HOBt (49 mg), EDC (69 mg) a benzofuran-2-karboxylová kyselina (58 mg). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 529(M + H<sup>+</sup>).

c) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 28b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m,

1H), 7,2 až 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 527 (M + H<sup>+</sup>, 40 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 527 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 527 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 29

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu naftylen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid naftylen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 2-naftoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 539 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid naftylen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 29a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,9 (m, 6H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 537 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 50 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 537 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 537 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 30

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 13c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 28a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 658 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 30a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,7 (m, 6H), 4,1 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 656 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji elujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 656 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji elujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 656 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 31

Příprava terc-butylesteru 4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester 4-((S)-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 1f) (0,89 g) v ethyl-acetátu : methanolu (30 ml směsi 2 : 1) se přidá 10% Pd/C a připojí se balón plynného vodíku. Reakční směs se míchá dokud se reakce, podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě, nedokončí, načež se směs filtruje a odpaří pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,57 g).

b) terc-Butylester 4-((S)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 13c) s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 31a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

c) *tert*-Butylester 4-((*S*)-4-methyl-2-[[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karbonyl]amino]pentanoylamino)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 31b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 (m, 9H), 1,7 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 4H), 4,1 (m, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 615 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 32

Příprava [(*S*)-3-methyl-1-(3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]-amidu 4-((*S*)-4-methyl-2-[5-(2-morfolin-4-ylethoxy)]-benzofuran-2-karboxylové kyseliny)

K roztoku sloučeniny z příkladu 31c) v THF (5 ml) se přidá 1M chlorovodík v etheru (5 ml). Reakční směs se míchá přes noc, načež se odpařuje pro získání sloučeniny z názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 3,2 (dd, 3H), 3,7 (m, 6H), 4,0 (m, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 515 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 33

Příprava {3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amidu 4-methylpentanové kyseliny

a) *tert*-Butylester 3-hydroxy-4-(4-methylpentanoylamino)-azepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1f), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methylpentanovou kyselinou Cbz-leucin, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 329 (M + H<sup>+</sup>).

b) (3-Hydroxyazepan-4-yl)amid 4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 33a) (200 mg) v methanolu (5 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (5 ml). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, načež se odpaří pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (132 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 229 (M + H<sup>+</sup>).

c) {3-Hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amid 4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 9a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 33b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 424 (M + H<sup>+</sup>).

d) {3-Oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amid 4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 33c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,1 (m,

3H), 4,6 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 7H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 422 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 34

Příprava terc-butylesteru ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)-naftalen-2-methylkarbamové kyseliny

a) Methylester (S)-4-methyl-2-[(naftalen-2-ylmethyl)amino]-pentanové kyseliny

K roztoku leucin(methyl)esterhydrochloridu (0,5 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,9 ml), 2-naftaldehyd (0,43 g) a triacetoxytetrahydroboritan sodný (0,87 g). Směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % ethyl-acetátu v methylenchloridu) poskytuje 0,4 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 286 (M + H<sup>+</sup>).

b) Methylester (S)-2-(terc-butoxykarbonylnaftalen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 34a (0,35 g) v methylenchloridu se přidá di-terc-butylkarbonát (0,29 g). Po 2 hodinách při teplotě místnosti se přidá triethylamin a reakční směs se zahřívá do teploty varu pod zpětným chladičem. Po dokončení se reakční směs odpařuje a odparek se čistí sloupcovou chromatografií (50 % hexanu v methylenchloridu) pro získání 0,17 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 386 (M + H<sup>+</sup>).

c) (S)-2-(terc-Butoxykarbonylnaftalen-2-yl-methylamino)-4-methylpentanová kyselina

K roztoku sloučeniny z příkladu 34b) (0,17 g) v THF : methanolu (15 ml roztoku 2 : 1) se přidá hydroxid lithný (0,019 g). Reakční směs se míchá přes noc, načež se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu.

d) Benzylester 4-[(S)-terc-butoxykarbonylnaftylen-2-yl-methylamino)-4-methylpentanoylamino]-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2e) (0,11 g) v dichlormethanu se přidá EDC (0,08 g), HOBt (0,06 g) a kyselina z příkladu 34c). Po dokončení reakce se reakční směs zpracuje a podrobí chromatografii (5 % methanolu : methylenchloridu) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,18 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 618 (M + H<sup>+</sup>).

e) terc-Butylester [(S)-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]naftylen-2-ylmethylkarbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 34d) (0,17 g) v ethyl-acetátu : methanolu (20 : 10 ml) se přidá 10% Pd/C. Připojí se balón s vodíkem a reakční směs se míchá dokud se úplně nespotřebuje výchozí látka. Reakční směs se filtruje a odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,10 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 484 (M + H<sup>+</sup>).

f) terc-Butylester ((S)-3-methyl-1-(3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)-naftylen-2-methylkarbamové kyseliny

Podle postupu z příkladu 9a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 34e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 679 (M + H<sup>+</sup>).

g) *tert*-Butylester ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)-naftylen-2-methylkarbamové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 34f), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 16H), 2,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 16H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 677 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 35

Příprava {3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amidu (S)-4-methyl-2-[naftylen-2-ylmethyl]amino]pentenové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 34g) (20 mg) v THF se přidá 1M chlorovodík v etheru. Reakční směs se míchá dokud se úplně nespoteřebuje výchozí látka, načež se reakční směs odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,5 (m, 5H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 16H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 577 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 36

Příprava *tert*-butylesteru 4-[2-(2-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-

-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl}-  
benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

a) *tert*-Butylester 4-[2-(2-((*S*)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-  
-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl}-  
benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 28a) (0,15 g)  
v methylenchloridu se přidá EDC (0,07 g), HOBt (0,05 g),  
triethylamin (0,11 ml) a *tert*-butylester 4-[2-(2-karboxy-  
benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny.  
Reakční směs se míchá dokud se reakce úplně nedokončí.  
Zpracování a sloupcová chromatografie (10 % methanolu v ethyl-  
-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,10 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 757 (M + H<sup>+</sup>).

b) *tert*-Butylester 4-[2-(2-((*S*)-3-methyl-1-[3-oxo-1-  
-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl}-  
benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se  
provede náhrada sloučeninou z příkladu 36a), se připraví  
sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 14H), 2,2 (m,  
2H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,5 (m, 4H), 3,7 (m, 6H), 4,1  
(m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,6 (m,  
6H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 755 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 37

Příprava ((*S*)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-  
-4-ylkarbamoyl]-3-butyl)amidu 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)-  
benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina z příkladu 36b) (0,02 g) se rozpustí v 4M kyselině chlorovodíkové v dioxanu. Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, načež se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 1,7 (m, 7H), 2,7 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,8 (m, 5H), 4,1 (m, 3H), 4,7 (m, 4H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 6H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 655 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 38

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 28a) (0,15 g) v methylenchloridu se přidá EDC (0,07 g), HOBt (0,05 g), triethylamin (0,11 ml) a 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,01 g). Reakční směs se míchá do úplného dokončení reakce, což se zjistí pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (100% ethyl-acetát) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 655 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 38a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 653 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 39

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 20d) (0,15 g) v methylenchloridu se přidá EDC (0,06 g), HOBT (0,04 g), triethylamin (0,14 ml) a 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-karboxylová kyselina (0,09 g). Reakční směs se míchá do úplného dokončení reakce, což se zjistí pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (100% ethyl-acetát) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,10 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 695 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-cyklohexylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 39a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 18H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,3 (m, 13H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 693 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 40

Příprava terc-butylesteru 4-[2-(2-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl)-benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester 4-[2-(2-((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl)-benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 20d) (0,15 g) v dichlormethanu se přidá EDC (0,06 g), HOBT (0,04 g), triethylamin (0,14 ml) a terc-butylester 4-[2-(2-karboxybenzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny (0,12 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, což se zjistí pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (10 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,09 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 797 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) terc-Butylester 4-[2-(2-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(3-pyridin-2-ylfenyl)ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl)-benzofuran-5-yloxy)ethyl]piperazin-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 40a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 795,9 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

## Příklad 41

Příprava ((S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)-ethyl]azepan-4-ylkarbamoyl)butyl)amidu 5-(2-piperazin-1-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 37), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 40b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 3,4 až 3,6 (m, 19H), 4,5 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 695 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 70 %).

## Příklad 42

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethylamino)pentanové kyseliny

a) Benzylester 4-[(S)-2-terc-butoxykarbonylmethylamino]-4-methylpentanoylamino]-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2e) (0,35 g) v methylenchloridu se přidá N-methyl-N-Boc-leucin (0,36 g), HOBT (0,2 g) a EDC (0,28 g). Reakční směs se míchá dokud reakce úplně neproběhne. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,6 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 492 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) terc-Butylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]methylkarbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 42a) (0,6 g) v methanolu : ethyl-acetátu (10 : 20 ml) se přidá 10% Pd/C a připojí se balón s vodíkem. Reakční směs se míchá přes noc, načež se reakční směs filtruje a odpaří pro získání 0,50 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 358 (M + H<sup>+</sup>).

c) terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}methylkarbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 42b) (0,2 g) v dichlor-methanu se přidá triethylamin (0,16 ml) a 2-pyridin-sulfonylchlorid (0,15 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,23 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 499 (M + H<sup>+</sup>).

d) [3-Hydroxy-1-(2-pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-methylaminopentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 42c) (0,23 g) v methanolu (3,0 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (3,0 ml). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Odpařením se získá sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 399 (M + H<sup>+</sup>).

e) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethylamino)pentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 42d) (0,05 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,07 ml), 2-naft-aldehyd (0,05 g) a triacetoxytetrahydroboritan sodný (0,11 g).

Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,03 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 539 (M + H<sup>+</sup>).

f) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 42e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 5H), 2,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 10H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 537 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 43

Příprava {3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amidu (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethylamino)pentanové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}-3-methylbutyl)methylkarbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 42b) (0,25 g) se přidá 3-(2-pyridyl)fenyloctová kyselina (0,16 g), HOBt (0,12 g) a EDC (0,15 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,24 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 553 (M + H<sup>+</sup>).

b) {3-Hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-

-yl}amid (S)-4-methyl-2-methylaminopentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 42d), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 43a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 453 (M + H<sup>+</sup>).

c) {3-Oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-yl}amid (S)-4-methyl-2-(methylnaftalen-2-ylmethylamino)-pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladů 42e až f), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 43b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 5H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 15H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 591 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 44

Příprava methyl((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Methyl((S)-3-methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 43b) (0,1 g) v methylenchloridu se přidá 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,06 g), HOBT (0,026 g), TEA (0,07 ml) a EDC (0,04 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a chromatografie (20 % methanolu

v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,07 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 726 (M + H<sup>+</sup>).

b) Methyl((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-yl-fenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 44a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 5H), 2,7 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 3H), 4,3 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,4 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 12H), 8,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 724 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 45

Příprava methyl{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Methyl{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 42d) (0,1 g) v methylenchloridu se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,04 g), TEA (přebytek), HOBt (0,03 g) a EDC (0,04 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,04 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542,9 (M + H<sup>+</sup>).

b) Methyl{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 45a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 8H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 8H), 8,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 541 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Příklad 46

Příprava 2,2,2-trifluor-N-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)-N-naftylen-2-ylmethylacetamidu

a) Methylster (S)-4-methyl-2-[naftylen-2-ylmethyl-(2,2,2-trifluoracetyl)amino]pentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 34a) (0,5 g) v methylenchloridu se přidá uhličitan draselný (katalytické množství) a kyselina trifluoroctová (0,44 g). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, načež se odpařuje a podrobí chromatografii (20 % ethyl-acetátu v hexanu) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu.

b) Lithná sůl (S)-4-methyl-2-[naftylen-2-ylmethyl-(2,2,2-trifluoracetyl)amino]pentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 46a) (0,49 g) ve směsi THF : voda (3 ml roztoku 2 : 1) se přidá monohydrát hydroxidu



lithného (0,06 g). Reakční směs se míchá přes noc, načež se odpaří pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,46 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 366 (M + H<sup>+</sup>).

c) Benzylester 3-hydroxy-4-[(S)-4-methyl-2-[naftalen-2-ylmethyl-(2,2,2-trifluoracetyl)amino]pentanoylamino]azepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2e) (0,29 g) v methylenchloridu se přidá EDC (0,24 g), HOBT (0,16 g) a sloučenina z příkladu 46b) (0,46 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,25 g).  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 614 (M + H<sup>+</sup>).

d) 2,2,2-Trifluor-N-[(S)-1-(3-hydroxyazepanylkarbamoyl)-3-methylbutyl]-N-naftalen-2-ylmethylacetamid

Podle postupu z příkladu 42b), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 46c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 480 (M + H<sup>+</sup>).

e) 2,2,2-Trifluor-N-[(S)-3-methyl-1-{3-hydroxy-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl]-N-naftalen-2-ylmethylacetamid

Podle postupu z příkladu 43a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 46d), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 675 (M + H<sup>+</sup>).

f) 2,2,2-Trifluor-N-((S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-[2-(3-pyridin-2-ylfenyl)acetyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)-N-naftylen-2-ylmethylacetamid

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 46e) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,2 až 8,0 (m, 14H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 673 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 47

Příprava benzylesteru 4-[(S)-(methansulfonylnaftylen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanoylamino]-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

a) Methylester (S)-2-(methansulfonylnaftylen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 34a) (0,5 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,36 ml) a methansulfonylchlorid (0,16 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud se reakce nedokončí. Zpracování a podrobení chromatografii (20 % ethyl-acetátu v hexanech) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,24 g).

b) Lithná sůl (S)-2-(methansulfonylnaftylen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 46b), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 47a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 348 (M + H<sup>+</sup>).

c) Benzylester 4-[(S)-(methansulfonylnaftylen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanoylamino]-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 46c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 47b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 596 (M + H<sup>+</sup>).

d) Benzylester 4-[(S)-(methansulfonylnaftylen-2-ylmethylamino)-4-methylpentanoylamino]-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 47c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 47c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 5H), 3,0 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,5 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 3H), 7,2 až 8,0 (m, 13H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 596 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 48

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 48a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (m, 3H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,7 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 49

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu chinolin-8-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid chinolin-8-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-8-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-

-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-8-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 49a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 50

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinolin-6-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-6-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-6-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-6-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 50a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 51

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinolin-4-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-4-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-4-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 51a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,5 až 7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

~~Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).~~

#### Příklad 52

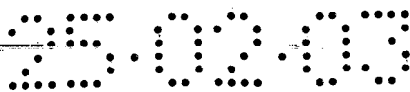
Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinolin-3-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-3-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-3-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-3-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 52a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,7 až 7,9 (m, 4H), 8,1 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 9,3 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 53

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu isochinolin-3-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid isochinolin-3-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí isochinolin-3-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid isochinolin-3-karboxylové kyseliny





Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 53a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 4H), 8,7 (m, 3H), 9,2 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 54

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu isochinolin-1-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid isochinolin-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí isochinolin-1-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid isochinolin-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 54a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7 až 8,0 (m, 6H), 8,7 (m, 3H), 9,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 538 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 537 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 537 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 55

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 541 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 55a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 3H), 8,2 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 9,5 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 539 (M + H<sup>+</sup>, 30 %).

#### Příklad 56

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-



-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 545 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 56a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,8 až 7,2 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 8,0 (m, 6H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 543 (M + H<sup>+</sup>, 60 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,4 až 7,8 (m, 8H), 8,7 (m, 1H) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 543 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až

2,2 (m, 6H), 2,7 (m 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,4 až 7,8 (m, 8H), 8,7 (m, 1H) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 543 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 57

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1,8-nafthyridin-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1,8-nafthyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 1,8-nafthyridin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 541 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1,8-nafthyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 57a, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,5 (m, 2H), 9,2 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 539 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 58

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 1H-indol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 528 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 58a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H), 9,4 (b, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 526 (M + H<sup>+</sup>, 80 %).

#### Příklad 59

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 559 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 59a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 4H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 557 (M + H<sup>+</sup>, 70 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,7 (t, 1H), 3,7 (m, 4H), 4,0 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 557 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 557 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 60

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-brom-2-furoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 558 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 60a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 555 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 555 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 555 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 61

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu furan-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 2-furoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 479 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 61a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 477 (M + H<sup>+</sup>, 50 %).

Příklad 62

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-nitrofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-nitrofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-nitro-2-furoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 524 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-nitrofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 62a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.





$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 522 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 80 %).

### Příklad 63

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(4-nitrofenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-nitrofenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(4-nitrofenyl)-2-furoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 600 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-nitrofenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 63a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 až 8,0 (m, 4H), 8,5 (m, 1H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 598 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 80 %).

## Příklad 64

Příprava {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 623 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 64a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 8,0 (m, 4H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 621 (M + H<sup>+</sup>, 80 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 621 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 621 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

## Příklad 65

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu tetrahydrofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid tetrahydrofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí tetrahydrofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 483 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid tetrahydrofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 65a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 12H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 481 (M + H<sup>+</sup>, 80 %).

## Příklad 66

Příprava [3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(2-fenoxyacetylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(2-fenoxyacetylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí fenoxyoctovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 519 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(2-fenoxycetylamo)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 66a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 517 (M + H<sup>+</sup>, 60 %).

Příklad 67

Příprava [3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-[2-(4-fluorfenoxy)acetylamo]-4-methylpentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-[2-(4-fluorfenoxy)acetylamo]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenoxyoctovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 537 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-[2-(4-fluorfenoxy)acetylamo]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i) s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 67a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (, 3H), 4,8 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 535 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 50 %).

#### Příklad 68

Příprava ~~{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-karbonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny~~

a) ~~terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-karbonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny~~

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (0,25 g) v methylenchloridu se přidá pikolinová kyselina (0,09 g), EDC (0,14 g) a HOBT (0,10 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,35 g).

b) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-karbonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 68a) (0,34 g) v methanolu (6 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (6 ml). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, načež se reakční směs odpaří pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,34 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 349 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

c) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-karbonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 68b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 493 (M + H<sup>+</sup>).

d) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-karbonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 68c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,7 (m, 4H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 8H), 8,2 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 491 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 69

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-karbonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 68a) až d) s tím rozdílem, že se nahradí N-oxidem pikolinové kyseliny pikolinová kyselina z příkladu 68c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 3H), 5,5 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 až 7,5 (m, 7H), 8,1 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 507 (M + H<sup>+</sup>, 20 %).

#### Příklad 70

Příprava benzylesteru 4-((S)-2-terc-butylkarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepan-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 92j), s tím rozdílem, že se nahradí benzylesterem 4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny ((S)-1-[3-hydroxy-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 476,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,40 až 6,95 (m, 7H), 5,25 až 4,60 (m, 4H), 4,40 až 4,06 (m, 2H), 3,70 až 3,58 (t, 1H), 2,70 až 2,50 (m, 1H), 2,25 až 1,30 (m, 16H), a druhý eluující diastereomer:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,00 až 0,85 (d, 6H), hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 476,2$ .

#### Příklad 71

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-[3-hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

K roztoku aminu z příkladu 2g) v methylenchloridu (5 ml) se přidá pyridin (92  $\mu$ l, 1,14 mmol), následovaný 1-methylimidazol-4-sulfonylchloridem (0,112 g, 0,623 mmol). Reakční směs se nechá míchat 16 hodin při teplotě místnosti. Roztok se potom promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel; methanol/methylen-

chlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (0,172 g, 68 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 1 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 488,2 (M + H) $^+$ .

b) [3-Hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 71a) (0,172 g, 0,353 mmol) v minimálním množství MeOH se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (10 ml) a míchá se 4 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpařuje a azeotropicky odpařuje s toluenem (2-krát) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 388,2 (M + H) $^+$ .

c) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 71b) (0,137 g, 0,353 mmol), 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny (0,86 g, 0,388 mmol), triethylaminu (246 ml, 1,77 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolu (0,01 g, 0,070 mmol) v DMF (5 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,074 g, 0,388 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 16 h se roztok zředí ethyl-acetátem a postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou (2-krát) a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje a odpařuje. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel,



methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,088 g, 42 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 592,1 (M + H)<sup>+</sup>.

d) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Oxalylchlorid (52  $\mu$ l, 0,596 mmol) se ochladí na -78 °C. K němu se přidá po kapkách dimethylsulfoxid (106  $\mu$ l, 1,49 mmol) v methylenchloridu. Po míchání 15 minut při -78 °C se pomalu přidá alkohol v methylenchloridu a směs se nechá míchat 1 h, kdy se přidá Et<sub>3</sub>N (416  $\mu$ l, 2,98 mmol). Roztok se potom přivede na teplotu místnosti a rychle se ochladí vodou a extrahuje do methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a promyje roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým, filtruje a odpařuje. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,068 g, 78 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,8 až 7,6 (m, 14H), 4 (d, 12H), 1 (d, 12H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 590,1 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 72

Příprava ((S)-3-methyl-1-[1-(5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-((S)-2-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 2f) (3,5 g, 7,33 mmol) v ethyl-acetátu (0,5 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (12,8 ml). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se potom odpařuje a azeotropicky odpařuje s toluenem (2 x 20 ml) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako světle žlutého oleje (3,13 g, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 378,4 (M + H)<sup>+</sup>.

b) Benzylester 4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 72a) (3,13 g, 7,57 mmol), benzofuran-2-karboxylové kyseliny (1,35 g, 8,32 mmol), triethylaminu (1,17 ml, 8,25 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolu (0,2 g, 1,48 mmol) v DMF (30 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (1,6 g, 8,33 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 16 hodin se roztok zředí ethyl-acetátem a promyje se postupně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou (2-krát) a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a odpařuje. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, ethyl-acetát/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (3,7 g, 93 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,8 až 7,7 (m, 12H), 5,35 (s, 2H), 1,0 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 522 (M + H)<sup>+</sup>.

c) [(S)-1-(3-Hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 72b) (2,6 g, 4,9 mmol) v ethyl-acetátu (150 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (1,3

g) a směs se míchá při teplotě místnosti 64 hodin pod vodíkovou atmosférou. Směs se potom filtruje přes rozsivkovou zeminu (celit) a filtrát se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (1,92 g, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,8 až 7,7 (m, 7H), 1,02 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 388 (M + H) $^+$ .

d) {(S)-3-Methyl-1-[1-(5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 72c) (0,100 g, 0,25 mmol) a triethylaminu (35  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmol) v methylenchloridu (2 ml) se přidá 5-methyl-1H-1,2,4-triazol-sulfonylchlorid (0,043 g, 0,25 mmol). Reakční směs se nechá míchat 10 min a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje a odpařuje. Sloučenina se čistí pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, ethyl-acetát/hexan) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako světle žlutého oleje (0,111 g, 84 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 532,73 (M + H) $^+$ .

e) {(S)-3-Methyl-1-[1-(5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 72d) (0,108 g, 0,206 mmol) v dimethylsulfoxidu (2 ml) se přidá triethylamin (172  $\mu\text{l}$ , 1,23 mmol), následovaný komplexem pyridin-oxid sírovým (0,116 g, 0,718 mmol) a směs se míchá 16 h při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje

vodou (2-krát). Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje a odpařuje. Surový odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,08 g, 81 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,1 až 7,7 (m, 7H), 2,65 (s, 3H), 1,0 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 552,71 (M + Na)<sup>+</sup>.

#### Příklad 73

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-3-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-3-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 72c) (0,100 g, 0,25 mmol) a triethylaminu (35  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmol) se přidá 1-methylimidazolsulfonylchlorid (0,046 g, 0,255 mmol). Reakční směs se nechá míchat 10 min a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a odpařuje. Sloučenina se čistí pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, ethyl-acetát/hexan) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako světle žlutého oleje (0,113 g, 82 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,9 až 7,7 (m, 9H), 3,9 (2s, 3H), 1,0 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 531,8 (M + H)<sup>+</sup>.

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-3-sulfonyl)-3-

-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 73a) (0,085 g, 0,159 mmol) v dimethylsulfoxidu se přidá triethylamin (133  $\mu$ l, 0,95 mmol) následovaný komplexem pyridin-oxid sírový (0,08 g, 0,5 mmol) a směs se míchá 16 h při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje vodou (2-krát). Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a odpařuje. Surový odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylen-chlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (0,072 g, 83 %).  
Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 529,76 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 74

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(1H-imidazol-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu      benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(1H-imidazol-2-sulfonyl)-3-hydroxy-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 72c) (0,100 g, 0,25 mmol) a triethylaminu (35  $\mu$ l, 0,25 mmol) se přidá 2-imidazolsulfonylchlorid (0,046 g, 0,255 mmol). Reakční směs se nechá míchat 10 min a promyje se nasyceným vodným hydrogenuhličitánem sodným, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a odpařuje. Sloučenina se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, ethyl-acetát/hexan) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako světle žlutého oleje (0,113 g, 82 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,1 až 7,7 (m, 9H), 4,8 (s, 1H), d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 517,76 (M + H) $^+$ .

b) ((S)-3-Methyl-1-[1-(1H-imidazol-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 74a) (0,107 g, 0,206 mmol) v dimethylsulfoxidu (2 ml) se přidá triethylamin (172  $\mu\text{l}$ , 1,23 mmol), následovaný komplexem pyridin-oxid sírovým (0,115 g, 0,718 mmol) a míchá se 16 h při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje vodou (2-krát). Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a odpařuje. Surový odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,09 g, 85 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 515,84 (M + H) $^+$ .

#### Příklad 75

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-[3-hydroxy-1-(thiazol-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (2,50 g, 7,29 mmol) v DCE (100 ml) se přidá p-NMM (4,0 g) a thiazol-2-sulfonylchlorid (1,6 g, 8,75 mmol). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok filtruje. Filtrát se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (2,50 g, 5,10 mmol, 70 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 490,91 (M + H) $^+$ .

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 75b) (0,15 g, 0,45 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,109 g, 0,172 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,106 g, 0,762 mmol) a p-EDC (0,85 g, 1 mmol/g) v methylenchloridu (10 ml). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok zpracuje s tisaminem (0,589 g, 3,75 mmol/g). Po protřepávání po další 2 hodiny se roztok filtruje a odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (166,7 mg, 70 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 535,3 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 75c) (166,7 mg, 0,313 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se přidá Dess-Martinovo činidlo (265,5 mg, 0,626 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se k roztoku současně přidají roztoky thiosíranu sodného (2 ml 10% roztoku ve vodě) a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (2-krát). Organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtrují a odpařují. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (50 : 50 ethanol v hexanu, 20 ml/min, 25 min, kolona WhelkO-1(R,R) 21 x 250 mm, detekce UV záření při 280 nm a 305 nm) pro získání první eluce jako bílé pevné látky (84,8 mg, 50,8 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 533,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhé eluce jako pevné bílé látky (50,1 mg, 30,0 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 533,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 76

Příprava ((S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-[3-hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

K roztoku aminu z příkladu 2g) v methylenchloridu (5 ml) se přidá pyridin (92  $\mu$ l, 1,14 mmol) následovaný 1-methylimidazol-4-sulfonylchloridem (0,112 g, 0,623 mmol). Reakční směs se nechá míchat 16 h při pokojové teplotě. Roztok se potom promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (0,172 g, 68 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 1 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 488,2 (M + H) $^+$ .

b) [3-Hydroxy-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 76a) (0,172 g, 0,353 mmol) v minimálním MeOH se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (10 ml) a míchá se 4 h při teplotě místnosti. Reakční směs se odpařuje a azeotropicky odpařuje s toluenem (2-krát) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 388,2 (M + H) $^+$ .



c) {(S)-3-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 72c) (0,2 g, 0,471 mmol), benzofuran-2-karboxylové kyseliny (0,084 g, 0,388 mmol), triethylaminu (72  $\mu$ l, 0,517 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolu (0,012 g, 0,088 mmol) v DMF (5 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,099 g, 0,515 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 16 h se roztok zředí ethyl-acetátem a promyje postupně nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vodou (2-krát) a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje se a odpařuje. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (0,226 g, 90 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,9 až 8,1 (m, 18H), 3,75 (2s, 6H), 1 (d, 12H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 531,80 (M + H) $^+$ .

d) {(S)-3-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 76a) (0,226 g, 0,426 mmol) v dimethylsulfoxidu (2 ml) se přidá triethylamin (355  $\mu$ l, 2,55 mmol) následovaný pyridin-oxidem sírovým (0,238 g, 1,48 mmol) a směs se míchá 16 h při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje vodou (2-krát). Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje a odpařuje. Surový odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel,

methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,168 g, 76 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,1 až 7,7 (9m, 18H), 3,7 (2s, 6H), 0,9 (d, 12H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 529,80 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 77

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(4-oxymorfolin-4ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 30b) (0,01 g) v dichlor-methanu (2 ml) se přidá m-CPBA (0,008 g). Reakční směs se míchá přes noc. Zpracování a sloupcová chromatografie (30 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 671 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 78

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-((S)-2-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku benzylesteru 4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny z příkladu 2f) (4,0 g) v methanolu (20 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (20 ml). Reakční směs se

míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, načež se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (3,8 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 378 (M + H<sup>+</sup>).

b) Benzylester 4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku benzylesteru 4-((S)-2-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny z příkladu 78a) (3,2 g) v methylenchloridu (200 ml) se přidá EDC (1,48 g), HOBT (1,05 g), TEA (1,29 ml) a benzofuran-2-karboxylová kyselina. Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (2 % methanolu : methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (3,78 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 521 (M + H<sup>+</sup>).

c) [(S)-1-(3-Hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku benzylesteru 4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny z příkladu 78b) (1,6 g) ve směsi methanol : ethyl-acetát (50 ml : 100 ml) se přidá 10% Pd/C. Reakční směs se míchá pod vodíkovou atmosférou z balónu naplněného plynným vodíkem 2 hodiny, načež se filtruje a odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (1,16 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 387 (M + H<sup>+</sup>).

d) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 78c) (0,3 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,17 ml) následovaný 3-pyridinsulfonylchloridem (0,25 g). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud se reakce nedokončí, jak se stanoví chromatografickou analýzou na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v ethyl-acetátu) poskytuje 0,32 g sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 528 (M + H<sup>+</sup>).

e) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i) s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-3-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 78d) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 až 7,5 (m, 6H), 8,1 (m, 1H), 8,9 až 9,0 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 526 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 79

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-3-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-3-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 78d) (0,05 g) v methylenchloridu se přidá m-CPBA (0,05 g). Reakční směs se míchá přes noc. Zpracování a sloupcová chromatografie (10 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,03 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 544 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-3-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-3-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 79a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,2 až 7,5 (m, 7H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542 (M<sup>+</sup>, 50 %).

#### Příklad 80

Příprava ((S)-1-[(3,4-dichlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-3-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladů 75a) až d) s tím rozdílem, že se nahradí 3,4-dichlorsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid z příkladu 75a) a chinolin-3-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,01 (m, 6H).

#### Příklad 81

Příprava ((S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 5-hydroxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-hydroxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 76b) (0,1 g, 0,235 mmol), 5-hydroxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny (0,046 g, 0,256 mmol), triethylaminu (36  $\mu\text{l}$ , 0,258 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolu (0,006 g, 0,044 mmol) v DMF (5 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (0,05 g, 0,26 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 16 h se roztok zředí ethyl-acetátem a postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou (2-krát) a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje a odpařuje. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (0,129 g, 100 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,8 až 8 (m, 16H), 3,6 (2s, 6H), 0,85 (d, 12H).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 547,88 (M + H) $^+$ .

b) ((S)-3-Methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-hydroxybenzofuran-2-

-karboxylové kyseliny

Oxalylchlorid (13  $\mu\text{l}$ , 0,149 mmol) se přivede na teplotu  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . K němu se po kapkách přidá dimethylsulfoxid (28  $\mu\text{l}$ , 0,349 mmol) v methylenchloridu. Po míchání 15 min při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se pomalu přidá alkohol z příkladu 81a) v methylenchloridu a směs se nechá míchat 1 h, kdy se přidá  $\text{Et}_3\text{N}$  (7  $\mu\text{l}$ , 0,05 mmol). Roztok se potom přivede na teplotu místnosti a rychle zchladí vodou a extrahuje do methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí a promyje roztokem chloridu sodného, suší se síranem hořečnatým, filtruje a odpařuje. Odparek se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methanol/metylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (0,021 g, 78 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 545,9 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 82

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 78c) (0,10 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,07 ml) následovaný N-oxidem 2-pyridinsulfonylchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Zpracování a chromatografie (10 % methanolu : methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,01 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 544 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i) s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 82a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 9H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542 ( $\text{M}^+$ , 20 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 9H), 8,1 až 8,2 (m, 2H), hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542 ( $\text{M}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru: hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

### Příklad 83

Příprava 2-(4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepan-1-sulfonyl)benzoové kyseliny

a) Methylester 2-(4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-sulfonyl)benzoové kyseliny





Podle postupu z příkladu 75a) až c) s tím rozdílem, že se nahradí 2-karboxymethylsulfonfylchloridem 2-thiazolsulfonfylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS( $M + H^+$ ) = 585,56,  $M + Na^+$  = 607,76,  $2M + H^+$  = 1170,48.

b) 2-(4-((S)-2-[(Benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-sulfonyl)benzoová kyselina

Methylester 2-(4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-sulfonyl)benzoové kyseliny (sloučenina 83a), 180 mg, 0,309 mmol) se rozpustí ve směsi 5 : 1 MeOH/voda (6 ml), přidá se hydroxid lithný (14 mg, 0,34 mmol) a reakční směs se míchá a zahřívá pod zpětným chladičem 6 h. Reakční směs se potom ochladí vodou a 6N kyselinou chlorovodíkovou (upraví se na pH = 2), extrahuje se ethyl-acetátem (3 x 10 ml), suší se síranem hořečnatým, filtruje, odpařuje a podrobí chromatografii (silikagel, 1 % kyseliny octové/4 % MeOH/methylenchlorid) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné bílé látky (48 mg, 27 %).

Hmotnostní spektrometrie  $M + H^+$  = 572,2.

c) 2-(4-((S)-2-[(Benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepan-1-sulfonyl)benzoová kyselina

Podle postupu z příkladu 75d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-(4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-sulfonyl)benzoovou kyselinou ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(thiazol-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS( $M + H^+$ ) = 570,2 ( $M + H^+$ ).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,05 až 7,95 (m, 1H), 7,70 až 7,15 (m, 8H), 5,15 až 5,00 (m, 1H), 4,95 až 4,75 (m, 2H), 4,15 až 4,00 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 2,85 až 2,70 (m, 1H), 2,25 až 2,05 (m, 2H), 1,90 až 1,70 (m, 4H), 1,60 až 1,45 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

#### Příklad 84

Příprava 3-(4-((S)-2-[(benzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino)-3-oxazepan-1-sulfonyl)benzoové kyseliny

Podle postupu z příkladu 83, s tím rozdílem, že se nahradí 3-karboxymethylbenzensulfonylchloridem 2-karboxymethylbenzen-sulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS = 570,2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,46 (d, 1H), 8,31 až 8,25 (m, 1H), 8,00 až 7,97 (m, 1H), 7,70 až 7,62 (m, 2H), 7,55 až 7,46 (m, 1H), 7,45 až 7,35 (m, 1H), 7,30 až 7,25 (m, 1H), 5,10 až 5,05 (m, 1H), 4,95 až 4,78 (m, 1H), 4,75 až 4,55 (q, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,5 (d, 1H), 2,60 až 2,40 (m, 2H), 2,25 až 2,15 (m, 1H), 1,95 až 1,70 (m, 4H), 1,55 až 1,40 (m, 1H), 0,98 (t, 6H).

#### Příklad 85

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) *tert*-Butylester ((S)-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

K roztoku *tert*-butylesteru [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny z příkladu 2g (2,5 g) v methylenchloridu (100 ml) a nasycenému roztoku

hydrogenuhličitanu sodného se přidá čerstvě připravený N-oxid 2-pyridinsulfonylchloridu (připravený probubláváním plynného chloru roztokem 2-mekaptopyridin-N-oxideinu v 9M kyselině chlorovodíkové přibližně 90 minut. Odstranění přebytku chloru ve vakuu poskytuje N-oxid 2-pyridinsulfonylchloridu). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 h. Zpracování a sloupcová chromatografie (10 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (2,0 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 500 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Hydroxy-1-(1-oxypyridinsulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku terc-butylesteru ((S)-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridinsulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny z příkladu 85a) (2,0 g) v methanolu (20 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny, načež se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (1,8 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 400 (M + H<sup>+</sup>).

c) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [3-hydroxy-1-(1-oxypyridinsulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 85b) (0,25 g) v methylenchloridu (12 ml) se přidá triethylamin (0,12 ml), EDC (0,11 g), HOBt (0,077 g) a benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina. Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (10 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,26 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 560 (M + H<sup>+</sup>).

d) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid                      benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i) s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 85c) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,8 (m, 3H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 558 (M<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se dělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 558 (M<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 558 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 86

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu                      5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid                      5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c) s tím rozdílem, že se nahradí 5-brom-2-furoovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 574 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 86a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 570 (M<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se dělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 572 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 572 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 87

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny



a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c) s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 604 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 87a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 7H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,5 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 602 (M<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se dělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 602 (M<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 602 (M<sup>+</sup>, 100 %).

Příklad 88

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí N-oxidem pikolinové kyseliny benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 505 (M + H<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl)amidem 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny z příkladu 88a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,9 (m, 2H), 8,3 až 8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 503 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 89

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(pyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(pyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

K roztoku [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-amidu (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 28a) (0,25 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,27 ml) a 2-pyridinsulfonylchlorid (0,15 g). Reakční směs se míchá dokud

se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,09 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 525 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(pyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-4-methyl-2-(pyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny z příkladu 89a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 3H), 8,6 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 523 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 90

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-(3-benzylureido)-4-methylpentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-(3-benzylureido)-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 28a) (0,25 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,17 ml) a benzylisokyanát (0,088 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,12 g).



b) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-(3-benzylureido)-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-2-(3-benzylureido)-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 89a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 3H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 515 ( $\text{M}^+$ , 60 %).

Diastereomerní směs se dělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 516 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 516 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Příklad 91

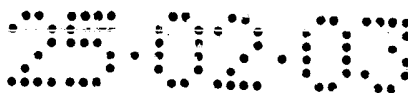
Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-(3-fenylureido)-4-methylpentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-(3-fenylureido)-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 90a), s tím rozdílem, že se nahradí fenylisokyanátem benzylisokyanát, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 503 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) [3-Oxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-(3-fenylureido)-4-methylpentanové kyseliny



Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-2-(3-fenylureido)-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 91a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 až 7,9 (m, 8H), 8,6 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 501 ( $\text{M}^+$ , 60 %).

#### Příklad 92

Příprava ((S)-1-[6,6-dimethyl-3-oxo-1-(pyridinsulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

##### a) Allyl-(2,2-dimethylpent-4-enyliden)amin

2,2-Dimethyl-4-pentenal (2,8 g, 25 mmol) se rozpustí v 15 ml benzenu. K tomuto roztoku se přidá allylamin (2,85 g, 50 mmol). Použije se několik molekulárních sít pro absorpci vody, která se vytvoří během reakce. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Odstranění rozpouštědla a přebytku allylaminu v rotační odparce poskytuje 3,76 g sloučeniny pojmenované v názvu jako čiré kapaliny (výtěžek 100 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52 (s, 1H), 5,99 až 5,90 (m, 1H), 5,80 až 5,70 (m, 1H), 5,15 až 4,99 (m, 4H), 4,01 až 3,99 (m, 2H), 2,17 (d, 2H), 1,06 (s, 6H).

##### b) Allyl-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amin

Allyl-(2,2-dimethylpent-4-enyliden)amin z příkladu 92a) (3,76 g, 25 mmol) se zředí 5 ml MeOH. K roztoku se při 0 °C přidá tetrahydroboritan sodný (0,95 g, 25 mmol). Po přidání se

směs míchá při teplotě místnosti 5 h. Methanol se odpaří v rotační odparce a odparek se dělí mezi ethyl-acetát/20% NaOH. Organická vrstva se suší síranem sodným, filtruje a odpařuje pro získání 2,26 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 154,0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,93 až 5,76 (m, 2H), 5,29 až 4,99 (m, 4H), 3,22 (d, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,01 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

c) Allyl-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amin pyridin-2-sulfonové kyseliny

Allyl-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amin (0,43 g, 2,8 mmol a NMM (0,57 g, 5,6 mmol) se smíchají v 30 ml methylenchloridu. K roztoku se přidává pomalu 2-pyridinsulfonylchlorid, zatímco se roztok chladí v lázni ledové vody. Po přidání se reakční směs míchá při teplotě místnosti přes noc. Promyje se 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Čištění sloupcovou chromatografií poskytuje 0,6 g bezbarvého oleje v 73% výtěžku.

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 295,2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,71 až 8,70 (d, 1H), 7,98 až 7,86 (m, 2H), 7,48 až 7,46 (m, 1H), 5,88 až 5,77 (m, 1H), 5,55 až 5,45 (m, 1H), 5,13 až 5,00 (m, 4H), 4,05 až 4,04 (d, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,07 až 2,05 (d, 2H), 0,96 (s, 6H).

d) 3,3-Dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin

Allyl-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amid pyridin-2-sulfonové kyseliny (0,6 g, 2 mmol) se zředí methylenchloridem (50 ml). Po pečlivém odplynění pomocí argonu, se pod ochrannou atmosférou argonu přidá Grubbův katalyzátor (0,17 g, 0,2

mmol). Směs se potom zahřívá pod zpětným chladičem 2 h před odpařením rozpouštědla v rotační odparce. Surový odparek se čistí sloupcovou chromatografií (5 % až 20 % E/H) pro získání 0,47 g sloučeniny pojmenované v názvu s 87% výtěžkem.

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 267,0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 až 8,69 (d, 1H), 7,96 až 7,88 (m, 2H), 7,49 až 7,46 (m, 1H), 5,81 až 5,70 (m, 2H), 3,93 až 3,92 (d, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,13 až 2,12 (d, 2H), 1,00 (s, 6H).

e) 5,5-Dimethyl-3-(pyridin-2-sulfonyl)-8-oxa-3-aza-bicyklo[5.1.0]oktan

K roztoku sloučeniny z příkladu 92d) (1,2 g, 4,5 mmol) v 50 ml methylenchloridu se přidá hydrogenuhličitan sodný (2,4 g, 13,5 mmol) a potom MCPBA (1,2 g, 13,5 mmol) po částech. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 h před zpracováním promytím 15% hydroxidem sodným, nasyceným roztokem uhličitanu draselného, roztokem chloridu sodného a sušením (síranem sodným) pro získání 1,0 g surového produktu se 79% výtěžkem (dost dobrého pro další reakci bez dalšího čištění).

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 283,0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 až 8,67 (d, 1H), 8,03 až 7,87 (m, 2H), 7,49 až 7,40 (m, 1H), 4,44 až 3,89 (q, 1H), 3,62 až 3,59 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,78 až 2,62 (m, 2H), 2,12 až 2,06 (m, 1H), 1,52 až 1,46 (q, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

f) 4-Azido-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-ol

5,5-Dimethyl-3-(pyridin-2-sulfonyl)-8-oxa-3-aza-bicyklo[5.1.0]oktan z příkladu 92e) (1,2 g, 4,3 mmol) se rozpustí ve směsi ze 7 ml MeOH a 1 ml vody. K roztoku se přidá

azid sodný (0,83 g, 13 mmol) a chlorid amonný (0,7 g, 13 mmol). Výsledná směs se přes noc zahřívá pod zpětným chladičem. Po odpaření MeOH se odparek zředí ethyl-acetátem a promyje 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Čištění sloupcovou chromatografií poskytuje 0,4 g 4-azido-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-olu (výtěžek 29 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 326,2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 až 8,67 (m, 1H), 8,05 až 7,90 (m, 2H), 7,53 až 7,50 (m, 1H), 3,75 až 3,60 (m, 3H), 3,49 až 3,30 (m, 3H), 1,73 až 1,66 (m, 1H), 1,56 až 1,52 (d, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

g) 4-Amino-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-ol

4-Azido-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-ol z příkladu 92f) (0,4 g, 1,23 mmol) se rozpustí v THF (50 ml) a vodě (0,2 ml). K tomuto roztoku se přidá PPh<sub>3</sub> (0,48 g, 1,85 mmol). Reakční směs se míchá při 45 °C přes noc. Chromatografie na tenké vrstvě ukazuje, že nezůstala žádná nespotebovaná výchozí látka. THF se odpaří, reakční směs se azeotropicky odpařuje s toluenem (2-krát). Výsledný hustý olej se rozpustí v MeOH, zpracuje s chlorovodíkem v etheru pro upravení pH do kyselé oblasti. Přidá se větší množství etheru a roztok se zakalí. Zychytí se 0,22 g bílé sraženiny sloučeniny pojmenované v názvu (45% výtěžek).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,68 (m, 1H), 8,10 až 7,93 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,40 až 2,90 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,05 (s, 6H).

h) terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

Sůl 4-amino-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-olu s kyselinou chlorovodíkovou z příkladu 92g) (0,22 g, 0,6 mmol) se rozpustí v 5 ml DMF. K tomuto roztoku se přidá Boc-Leu-OH (0,22 g, 0,9 mmol) a HBTU (0,34 g, 0,9 mmol) a potom NMM (0,24 g, 2,4 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. DMF se odpaří ve vysokém vakuu. Odparek se zředí ethyl-acetátem a promyje vodou, 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Čištění sloupcovou chromatografií poskytuje 0,22 g sloučeniny pojmenované v názvu (72% výtěžek).

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 512,9.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 až 8,67 (d, 1H), 7,97 až 7,88 (m, 2H), 7,69 až 7,64 (m, 1H), 6,62 až 6,53 (m, 1H), 5,06 až 5,00 (m, 1H), 4,03 až 3,18 (m, 7H), 1,80 až 1,42 (m, 15H), 1,04 až 0,92 (m, 12H).

i) {(S)-1-[3-Hydroxy-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K terc-butylesteru {(S)-1-[3-hydroxy-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}-karbamové kyseliny z příkladu 92h) (0,22 g, 0,43 mmol) se přidá kyselina chlorovodíková/dioxan (4M, 20 ml, 80 ml). Směs se míchá při teplotě místnosti 2 h před odpařením rozpouštědel a přebytku kyseliny chlorovodíkové v rotační odparce. Výsledná bílá pevná látka se rozpustí v 5 ml DMF. K tomuto roztoku se přidá 2-benzofurankarboxylová kyselina (84 mg, 0,52 mmol), HBTU (0,2 g, 0,52 mmol) a NMM (0,2 g, 2 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. DMF se potom odpaří a odparek se znovu rozpustí v ethyl-acetátu (50 ml), promyje 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml) a roztokem chloridu sodného (50 ml). Odpaření rozpouštědla poskytuje

surový odparek 0,26 g. Čištění sloupcovou chromatografií poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu 0,15 g s 63% výtěžkem.

Hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 556,8$ .

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,66 až 8,63 (m, 1H), 7,94 až 7,11 (m, 10H), 4,72 (m, 1H), 4,01 až 2,98 (m, 7H), 1,78 až 1,39 (m, 5H), 1,02 až 0,85 (m, 12H).

j) ((S)-1-[3-Oxo-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku ((S)-1-[3-hydroxy-6,6-dimethyl-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 92j) (100 mg, 0,18 mmol) ve 2 ml methylenchloridu se přidá při teplotě místnosti Dess-Martinovo činidlo (76 mg, 0,18 mmol). Roztok se míchá 2 h, kdy se přidá 20 ml methylenchloridu a směs se potom promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Čištění sloupcovou chromatografií (50 % ethyl-acetátu v hexanu) poskytuje 70 mg sloučeniny pojmenované v názvu se 70% výtěžkem.

Hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 555,4$ .

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,68 až 8,67 (d, 1H), 7,97 až 7,93 (m, 2H), 7,69 až 7,28 (m, 6H), 7,32 až 6,92 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,79 až 4,69 (m, 2H), 3,80 až 3,71 (m, 2H), 2,54 až 2,50 (d, 1H), 1,92 až 1,76 (m, 4H), 1,45 až 1,40 (m, 4H), 1,01 až 0,91 (m, 9H).

Diastereomerní směs se dělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji elujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 555,2$  a pomaleji

eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS( $M + H^+$ ) = 555,2.

Příklad 93

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 574 ( $M + H^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 93a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 4H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,6 (m, 8H), 8,0 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 572 ( $M^+$ , 30 %).



Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,6 (m, 8H), 8,0 až 8,2 (m, 2H) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 573 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 573 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 94

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85 c), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 566 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 94a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 1H), 8,0 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 564 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 7,5 (m, 6H), 7,7 (d, 1H), 8,0 až 8,2 (m, 2H), hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 565 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %), a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 565 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 95

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 556 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem chinoxalin-2-karboxylové kyseliny z příkladu 95a) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 7,5 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,0 až 8,4 (m, 4H), 9,6 (d, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 554 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 555 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 555 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 96

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 555 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem chinolin-2-karboxylové kyseliny z příkladu 96a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,6 (m, 10H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 553 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 554 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 554 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 97

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu thiofen-3-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thiofen-3-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-3-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 510 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thiofen-3-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem thiofen-3-karboxylové kyseliny z příkladu 97a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 4H), 7,8 (m, 1H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 508 ( $\text{M}^+$ , 80 %).

Příklad 98

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1H-indol-5-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-5-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 1H-indol-5-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 543 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-5-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-

-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem 1H-indol-5-  
-karboxylové kyseliny z příkladu 98a), se připraví sloučenina  
pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H),  
2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m,  
1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 7H), 8,1 až 8,2 (m, 2H), 8,6  
(b, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 541 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké  
kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího  
diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 542 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ,  
80 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní  
spektrometrií MS(EI) = 542 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 80 %).

Příklad 99

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzo[1,3]dioxol-5-  
-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-  
azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové  
kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se  
nahradí benzo[1,3]dioxol-5-karboxylovou kyselinou  
benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina  
pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 548 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-  
4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové  
kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny z příkladu 99a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 7,4 až 8,0 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 546 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 547 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 547 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 100

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu furan-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí furoovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 494 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem furan-2-karboxylové kyseliny z příkladu 100a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 492 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

~~Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 493 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 493 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).~~

#### Příklad 101

Příprava [3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-2-ylacetylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-2-ylacetylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-oxovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

b) [3-Oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-2-ylacetylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-



-4-yl]amidem (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-2-ylacetyl-amino)-pentanové kyseliny z příkladu 101a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 522 ( $\text{M}^+$ , 20 %).

#### Příklad 102

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 1H-indol-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 543 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 1H-indol-2-karboxylové kyseliny z příkladu 102a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m,

1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 7H), 8,1 až 8,2 (m, 2H), 9,4 (b, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 541 ( $M^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 542 ( $M + H^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 542 ( $M + H^+$ , 100 %).

#### Příklad 103

Příprava 4-fluor-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-karbamoyl]butyl}benzamid

a) 4-Fluor-((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-karbamoyl]butyl}benzamid

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzoovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 522 ( $M^+$ ).

b) 4-Fluor-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-karbamoyl]butyl}benzamid

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada 4-fluor-((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-karbamoyl]butyl}benzamidem z příkladu 103a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 520 ( $M^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 521 ( $M + H^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 521 ( $M + H^+$ , 100 %).

#### Příklad 104

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)-benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(2-morfolin-4-ylethyloxy)benzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 673 ( $M^+$ ).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidem 5-(2-morfolin-4-ylethoxy)benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 104a). se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,7 (m, 3H), 3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 3H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 671 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 672 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 672 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 105

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 510 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem thiofen-2-

-karboxylové kyseliny z příkladu 105a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 508 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 509 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 509 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 106

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 558 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 106a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 556 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (t, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,7 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 4H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 557 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %), a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 557 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 107

Příprava 6-methyl-N-{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}nikotinamidu

a) 6-Methyl-N-{(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}nikotinamid

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 6-methylnikotinovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 519 ( $\text{M}^+$ ).

b) 6-Methyl-N-((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}nikotinamid

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada 6-methyl-N-((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-

-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}nikotinamidem z příkladu 107a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 3H), 8,1 až 8,2 (m, 3H), 9,0 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 517 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 518 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 518 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 108

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]butyl}amidu (S)-4-methyl-2-(2-thiofenylacetylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]butyl}amid (S)-4-methyl-2-(2-thiofenylacetylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 508,8 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]butyl}amid (S)-4-methyl-2-(2-thiofen-ylacetylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]butyl}amidem (S)-4-methyl-2-(2-thiofenylacetylamino)-pentanové kyseliny z příkladu 108a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 506,8 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 109

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1H-indol-6-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-6-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 1H-indol-6-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 527 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-indol-6-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 1H-indol-6-karboxylové kyseliny z příkladu 109a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 525 (M + H<sup>+</sup>).



## Příklad 110

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí piperonylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 532,7 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny z příkladu 110a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 530,8 (M + H<sup>+</sup>).

## Příklad 111

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 576 ( $M^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-karboxylové kyseliny

~~Podle postupu z příkladu 11), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-dioxepin-7-karboxylové kyseliny z příkladu 111a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.~~

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 4H), 2,5 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,2 (m, 4H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 575 ( $M^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 575 ( $M + H^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 575 ( $M + H^+$ , 100 %).

#### Příklad 112

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methylthiofen-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 524 ( $M^+$ ).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidem 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 112a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 4H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 523 ( $M^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 523 ( $M + H^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 523 ( $M + H^+$ , 100 %).

Příklad 113

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 4,5-dibromthiofen-2-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 4,5-dibromthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 4,5-dibromthiofen-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 668 ( $M^+$ ).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 4,5-dibromthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 11), s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidem 4,5-dibromthiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 113a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 3H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 665 ( $M^+$ , 100 %).

#### Příklad 114

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 3,5-dimethylisoxazol-4-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,5-dimethylisoxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 3,5-dimethylisoxazol-4-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 524 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,5-dimethylisoxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 3,5-dimethylisoxazol-4-karboxylové kyseliny z příkladu 114a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 3H), 2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 5H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 521 (M<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 115

Příprava [1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (S)-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny

a) terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(4-methoxybenzen-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

ter-Butylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny (sloučenina 2g), 0,8 g, 2,33 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (DCE, 20 ml). Potom se přidají kuličky z morfolinmethylpolystyrenové pryskyřice (1,26 g, 3,7 mmol/g, Nova) a roztok se 5 minut protřepává. Potom se p-methoxybenzensulfonylchlorid (0,48 g, 2,33 mmol) rozpustí v DCE (10 ml) a tento roztok se přidá do reakční směsi. Reakční směs se potom protřepává přes noc, filtruje, promyje DCE (2-krát), potom methylenchloridem (10 ml). Spojené organické fáze se odpařují ve vakuu a používají v další reakci bez dalšího čištění.

Hmotnostní spektrometrie  $M + H^+ = 514,2$ .

b) Sůl kyseliny chlorovodíkové s [3-hydroxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny (sloučenina 207a), 0,59 g, 1,15 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (8 ml), potom se přidá roztok 4M kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (8 ml) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 h. Reakční směs se odpařuje ve vakuu, azeotropicky se ve vakuu 2-krát odpařuje z toluenu (10 ml) a použije v další reakci bez dalšího čištění.

Hmotnostní spektrometrie  $M + H^+ = 413,8$ .

c) [3-Hydroxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-(2-benzyloxyacetylamo)-4-methylpentanové kyseliny

Sůl kyseliny chlorovodíkové s [3-hydroxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny (surový produkt z reakční směsi z příkladu

115b)) se rozpustí v MeOH (10 ml) a zpracuje se s kuličkami karbonátpolystyrenové pryskyřice (1,75 g, 2,63 mmol/g, 4,6 mmol) a protřepává se 2 h, filtruje, promyje MeOH (10 ml) a spojené organické fáze se odpařují ve vakuu. Odparek se potom rozpustí v DCE (2 ml) a přidají se kuličky morfolinmethylpolystyrenové pryskyřice (0,25 g, 3,77 mmol/g, 0,91 mmol, Nova) a reakční směs se protřepává 5 minut. Potom se přidá benzylacetylchlorid (0,081 g, 0,44 mmol) a reakční směs se protřepává přes noc. Potom se přidají trisaminpolystyrenové kuličky (0,1 g, 3,66 mmol/g, 0,366 mol) a reakční směs se protřepává 1,5 h. Reakční směs se potom filtruje, promyje DCE (2 x 10 ml) a methylenchloridem (10 ml) a spojené organické fáze se odpařují ve vakuu. Surový odparek se používá v další reakci bez dalšího čištění.

Hmotnostní spektrometrie  $M + H^+ = 562,2$ .

d) [1-(4-Methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amid (S)-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny

[3-Hydroxy-1-(4-methoxybenzensulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny (sloučenina 207c), 0,24 g, 0,44 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (5 ml), potom se přidá Dess-Martinův perjodinan (0,3 g, 0,7 mmol) a reakční směs se míchá 30 min. Reakční směs se zředí methylenchloridem (20 ml), potom se extrahuje vodným 10%  $Na_2S_2O_5$  (10 ml), potom 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), vodou (10 ml), roztokem chloridu sodného (10 ml). Spojené organické fáze se odpařují ve vakuu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií (50 : 50 ethanol v hexanech, 20 ml/min, 25 min, kolona WhelkO-1(R,R) 21 x 250 mm, detekce UV záření v 280 nm a 305 nm) pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (47 mg, 43 %): hmotnostní spektrometrie MS = 560,4

(M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (d, 2H), 7,40 až 7,30 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,28 až 2,10 (m, 2H), 0,95 (t, 6H), a druhého eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS = 560,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 116

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(3-trifluormethylfenyl)-furan-2-karboxylové kyseliny

a) ~~{(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid~~ 5-(3-trifluormethylfenyl)-furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(3-trifluormethyl)furan-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 638 (M<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny z příkladu 116a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 9H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).



Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 637 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 637 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 637 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 117

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové kyseliny

a) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 585 (M<sup>+</sup>).

b) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 11), s tím rozdílem, že se provede náhrada ((S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidem 5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-karboxylové kyseliny z příkladu 117a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 7H), 8,1 až 8,2 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 584 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 584 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 584 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 118

Příprava {(S)-1-[1-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-1-[1-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 78c) (0,175 g) v methylenchloridu se přidá triethylamin (0,1 ml) a 3,4-dimethoxybenzensulfonylchlorid (0,12 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,21 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 587 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-1-[1-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-1-[1-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 118a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,6 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (t, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 586 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 119

Příprava {(S)-1-[1-(4-brombenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-1-[1-(4-Brombenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 118a), s tím rozdílem, že se nahradí 4-brombenzensulfonylchloridem 3,4-dimethoxybenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 606 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-1-[1-(4-Brombenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-1-[1-(4-brombenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 119a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,6 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,7 (t, 6H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 604 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 120

Příprava {(S)-1-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ~~{(S)-1-[1-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny~~

Podle postupu z příkladu 118a), s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-4-sulfonylchloridem 3,4-dimethoxybenzen-sulfonylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 569 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-1-[1-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-1-[1-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 120a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 568 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

## Příklad 121

Příprava {(S)-1-[1-(3,5-dimethyloxazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-1-[1-(3,5-Dimethyloxazol-4-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 118a), s tím rozdílem, že se nahradí 3,5-dimethyloxazol-4-sulfonylchloridem 3,4-dimethoxybenzensulfonylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 546 ( $M^+$ ).

b) {(S)-1-[1-(3,5-Dimethyloxazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-1-[1-(3,5-dimethyloxazol-4-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 121a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (d, 3H), 2,7 (t, 3H), 3,6 (d, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 5H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 544 ( $M^+$ , 100 %).

## Příklad 122

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542 ( $M^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 122a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 7H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 ( $M^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 7H), 8,7 (m, 1H), hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 541 ( $M + H^+$ , 100 %), a

pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií  
MS(EI) = 541 ( $M + H^+$ , 100 %).

Příklad 123

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 550 ( $M^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 123a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 548 ( $M^+$ , 100 %).



Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (t, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H), 8,7 (d, 1H), hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 549 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %), a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 549 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 124

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové kyseliny

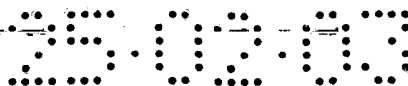
a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 620 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]-thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-terc-butyl-3-methylthieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 124a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.





$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (d, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 4H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 618 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Příklad 125

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 569 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methyl-2-fenyloxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem 5-methyl-2-fenyl-oxazol-4-karboxylové kyseliny z příkladu 125a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H), 8,7 (m, 1H).



Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 567 ( $M^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 568 ( $M + H^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 568 ( $M + H^+$ , 100 %).

Příklad 126 .

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 623 ( $M^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 2-fenyl-5-trifluormethyloxazol-4-karboxylové kyseliny z příkladu 126a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 621 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 622 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 622 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

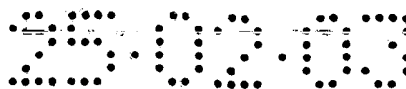
#### Příklad 127

Příprava [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí mehtansulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 2-chinolinkarboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS( $\text{M} + \text{H}^+$ ) = 475,2,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,65 (d, 1H), 8,35 až 8,28 (q, 2H), 8,20 až 8,18 (d, 1H), 7,91 až 7,89 (d, 1H), 7,80 až 7,78 (t, 1H), 7,67 až 7,65 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,56 až 4,51 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,67 až 3,62 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,32 až 2,10 (m, 2H), 1,95 až 1,40 (m, 5H), 1,02 až 1,00 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS( $\text{M} + \text{H}^+$ ) = 475,2.

#### Příklad 128

Příprava [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

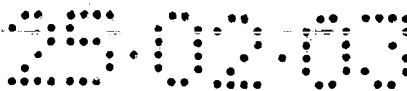


Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 477,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,65 až 7,63 (d, 1H), 7,39 až 7,33 (m, 2H), 7,17 až 7,14 (t, 1H), 6,98 až 6,95 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 až 4,52 (d, 1H), 4,03 (m, 4H), 3,67 až 3,63 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,32 až 2,10 (m, 2H), 1,95 až 1,40 (m, 5H), 1,02 až 1,00 (m, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 477,2$ .

#### Příklad 129

Příprava [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl)-3-methylbutylkarbamoyl]methyl}amidu furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-(2-furankarbonyl)glycinem benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 471,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,50 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,20 až 1,40 (m, 7H), 0,95 (m, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 471,4$ .



## Příklad 130

Příprava [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75 s tím rozdílem, že se nahradí methan-sulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 494,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,42 až 7,40 (d, 2H), 7,08 až 6,94 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,56 až 4,52 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,86 až 3,63 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,30 až 1,15 (m, 2H), 1,95 až 1,40 (m, 5H), 0,99 (d, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 494,2$ .

## Příklad 131

Příprava [(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 476,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,66 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,20 až 8,18 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,57 až 4,52 (d, 1H), 4,08 až 4,00 (m, 1H), 3,69 až 3,64 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,42 až 2,15 (m, 2H), 1,95 až 1,42 (m, 5H), 1,02 až 1,01 (d, 6H); a

druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS( $M + H^+$ ) = 476,2.

Příklad 132

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(4-chlorfenyl)-2-furoovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

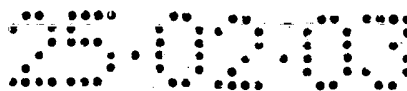
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 590 ( $M^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny z příkladu 132a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 587 ( $M^+$ , 80 %).



Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 587 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 587 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 133

Příprava (1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-yl)amidu (S)-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetylamo]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí methan-sulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 2-(4-methoxyfenyl)octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 468,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19 až 7,17 (d, 2H), 6,90 až 6,88 (d, 3H), 5,83 až 5,81 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,53 až 4,40 (m, 2H), 4,03 až 3,99 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 až 3,61 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,73 (t, 1H), 2,22 až 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,62 až 1,35 (m, 4H), 0,90 až 0,88 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(M + H<sup>+</sup>) = 468,2.

#### Příklad 134

Příprava {[ (S)-1-[1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanbensensulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se

první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 562,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65 (d, 1H), 8,48 až 8,40 (q, 2H), 8,25 až 8,10 (q, 2H), 7,91 až 7,65 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,61 až 4,56 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,73 až 3,68 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,91 až 1,40 (m, 5H), 1,03 až 1,01 (m, 6H), hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 562,2.

#### Příklad 135

Příprava {[ (S)-1-[1-(2-kyanbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 564,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 až 7,67 (m, 3H), 7,38 až 7,16 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,70 až 4,60 (m, 1H), 4,55 až 4,50 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,76 až 3,71 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,00 až 1,45 (m, 5H), 1,00 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(M + H<sup>+</sup>) = 564,2.

#### Příklad 136

Příprava ({[(S)-1-[1-(2-kyanbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutylkarbamoyl)methyl}amidu furan-2-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-(2-furankarbonyl)glycinem benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 558,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 až 8,12 (d, 1H), 7,91 až 7,90 (d, 1H), 7,80 až 7,72 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,52 až 6,51 (t, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,60 až 4,53 (m, 2H), 4,17 až 4,14 (m, 3H), 3,74 až 3,69 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,00 až 1,40 (m, 5H), 1,03 až 1,01 (d, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(M + H<sup>+</sup>) = 558,2.

#### Příklad 137

Příprava {[(S)-1-[1-(2-kyanbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 581,4, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 až 8,13 (d, 1H), 7,92 až 7,90 (d, 1H), 7,81 až 7,74 (m, 2H), 7,42 až 7,40 (m, 2H), 7,08 až 7,03 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,72 až 4,60 (m, 2H), 4,17 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 až 3,70 (d, 1H), 2,83 až 2,76 (t, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,92 až 1,51 (m, 5H), 1,02 až 1,01 (m, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(M + H<sup>+</sup>) = 581,4.



## Příklad 138

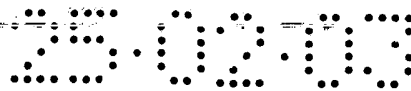
Příprava {[ (S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 563,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,65 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,22 až 8,10 (m, 3H), 7,90 až 7,22 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,65 až 4,60 (d, 1H), 4,20 až 4,10 (m, 1H), 3,72 až 3,70 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,95 až 1,40 (m, 5H), 1,02 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 563,2$ .

## Příklad 139

Příprava [1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (S)-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetylamino]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 2-(4-methoxyfenyl)octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 555,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,14 až 8,12 (d, 1H), 7,91 až 7,89 (d, 1H), 7,79 až 7,73 (m, 2H), 7,19 až 7,17 (d, 2H), 6,90 až 6,88 (d, 3H), 5,80 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,59 až 4,55 (d, 1H), 4,45 až 4,42 (m, 1H), 4,18 až 4,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 až 3,67 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,82 až 2,79 (t,



1H), 2,22 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,60 až 1,30 (m, 4H), 0,91 až 0,89 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 555,2$ .

#### Příklad 140

Příprava {[ (S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxybenzensulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 2-chinolinkarboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 567,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,72 až 8,61 (d, 1H), 8,35 až 8,28 (q, 2H), 8,21 až 8,18 (d, 1H), 7,91 až 7,60 (m, 5H), 7,10 až 6,99 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,59 až 4,52 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 až 3,38 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,30 až 1,35 (m, 7H), 1,03 až 1,01 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 567,2$ .

#### Příklad 141

Příprava {[ (S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxybenzensulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou

chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 569,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,78 až 7,72 (d, 2H), 7,70 až 7,65 (d, 1H), 7,42 až 7,30 (m, 2H), 7,17 až 7,14 (t, 1H), 7,05 až 6,95 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,70 až 4,50 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,45 až 3,40 (d, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 až 2,10 (m, 2H), 1,90 až 1,35 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 569,2$ .

#### Příklad 142

Příprava ((S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutylkarbamoyl)methyl)amidu furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxybenzensulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-(2-furankarbonyl)glycinem benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 563,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,74 až 7,72 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,15 až 6,99 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,52 až 6,51 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,53 až 4,49 (m, 2H), 4,17 až 4,14 (m, 2H), 4,00 až 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 až 3,41 (d, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,85 až 1,40 (m, 5H), 0,95 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 563,2$ .

#### Příklad 143

Příprava [(S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

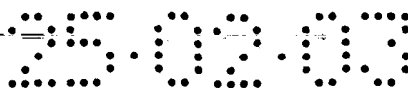


Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxyfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 586,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,75 až 7,73 (d, 2H), 7,42 až 7,40 (m, 2H), 7,08 až 6,99 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,70 až 4,55 (m, 2H), 4,05 až 4,00 (m, 1H), 4,05 až 4,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,45 až 3,40 (d, 1H), 2,50 až 2,40 (m, 1H), 2,30 až 2,10 (m, 2H), 1,90 až 1,35 (m, 5H), 1,01 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 586,2$ .

#### Příklad 144

Příprava {(S)-1-[1-(4-methoxybensensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxyfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 568,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,66 (s, 1H), 8,40 až 8,35 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,75 až 7,73 (d, 2H), 7,02 až 6,90 (m, 3H), 5,10 až 5,05 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,60 až 4,55 (d, 1H), 4,05 až 3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,45 až 3,41 (d, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,30 až 2,10 (m, 2H), 1,95 až 1,40 (m, 5H), 1,04 až 1,02 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 568,2$ .



## Příklad 145

Příprava [1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (S)-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetylamin]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxyfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 2-(4-methoxyfenyl)octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 560,4, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 až 7,71 (d, 2H), 7,19 až 7,17 (d, 2H), 7,01 až 6,99 (m, 2H), 6,90 až 6,88 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,55 až 4,44 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,43 až 3,38 (d, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,85 až 1,35 (m, 5H), 0,90 až 0,89 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(M + H<sup>+</sup>) = 560,2.

## Příklad 146

Příprava {[ (S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 557,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 až 7,80 (m, 2H), 7,66 až 7,65 (d, 1H), 7,40 až 7,14 (m, 5H), 6,95 (m, 2H), 6,65 až 6,63 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,68 až 4,55 (m, 2H), 4,04 (s,



3H), 3,48 až 3,43 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,89 až 1,39 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 557,4$ .

#### Příklad 147

Příprava ((S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutylkarbamoyl)methyl)amidu furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a N-(2-furankarbonyl)glycinem benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 551,4$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,81 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,27 až 7,16 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,60 až 4,48 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,00 až 3,90 (d, 1H), 3,48 až 3,44 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,90 až 1,40 (m, 5H), 0,95 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 551,2$ .

#### Příklad 148

Příprava ((S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer:



hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 574,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,84 až 7,81 (m, 2H), 7,42 až 7,40 (m, 2H), 7,27 až 7,22 (m, 2H), 7,08 až 7,04 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 5,10 až 5,02 (m, 1H), 4,69 až 4,55 (m, 2H), 4,05 až 4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,47 až 3,43 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,90 až 1,40 (m, 5H), 1,01 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 574,2$ .

#### Příklad 149

Příprava {[*(S)*]-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie  $MS(M + H^+) = 556,2$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,66 (s, 1H), 8,40 až 8,35 (d, 1H), 8,21 až 8,18 (m, 2H), 7,90 až 7,81 (m, 4H), 7,27 až 7,22 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 5,10 až 5,02 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,59 až 4,55 (d, 1H), 4,05 až 4,39 (m, 1H), 3,48 až 3,44 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,32 až 2,10 (m, 2H), 1,90 až 1,40 (m, 5H), 1,03 až 1,02 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 556,2$ .

#### Příklad 150

Příprava [1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (*S*)-2-[2-(4-methoxyfenyl)acetyl]amino]-4-methylpentanové kyseliny



Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 2-(4-methoxyfenyl)octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií a získá se první elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 548,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 až 7,80 (m, 2H), 7,27 až 7,17 (m, 4H), 6,90 až 6,88 (d, 3H), 5,85 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,55 až 4,43 (m, 2H), 4,00 až 3,97 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,45 až 3,41 (d, 1H), 2,48 (t, 1H), 2,17 až 2,14 (m, 2H), 1,90 až 1,30 (m, 5H), 0,90 až 0,88 (d, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(M + H<sup>+</sup>) = 548,4.

#### Příklad 151

Příprava ((S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (2,50 g, 7,29 mmol) v DCE (100 ml) se přidá p-NMM (4,0 g) a 3-chlorbenzensulfonylchlorid (1,85 g, 8,75 mmol). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok filtruje. Filtrát se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (3,13 g, 83,3 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 539,78 (M + Na)<sup>+</sup>.

b) [1-(3-Chlorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny



K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 151a) (1,0 g, 1,93 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (10 ml). Po míchání při teplotě místnosti 3 h se roztok odpařuje pro získání bílé pevné látky. K roztoku této bílé pevné látky (0,68 g, 1,50 mmol, 78 %) v methanolu (37 ml) se přidá P-CO<sub>3</sub> (2,85 g, 2,63 mmol/g). Po protřepávání po dobu 2 h se roztok filtruje a odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,59 g, 1,42 mmol, 95 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 417,86 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {(S)-1-[1-(3-Chlorbenszensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 151b) (0,14 g, 0,33 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,81 g, 0,50 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,77 g, 0,57 mmol) a p-EDC (0,67 g, 1 mmol/g) v methylenchloridu (10 ml). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok zpracuje s tisaminem (0,45 g, 3,75 mmol/g). Po protřepávání další 2 h se roztok filtruje a odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (122 mg, 65 %).  
Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 562,2 (M + H)<sup>+</sup>.

d) {(S)-1-[1-(3-Chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 151c) (122 mg, 0,22 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se přidá Dess-Martinovo činidlo (185 mg, 0,44 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se k roztoku současně přidají roztok thiosíranu sodného (2

ml 10% ve vodě) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2-krát). Organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpařuje. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (62,7 mg, 51,6 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 560,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (40,2 mg, 33,1 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 560,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 152

Příprava ((S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina z příkladu 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (64,4 mg, 50,3 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 590,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (44,4 mg, 34,7 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 590,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 153

Příprava ((S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c) a d) s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou



benzofuran-2-karboxylová kyselina z příkladu 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (51,1 mg, 39,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 590,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (36,7 mg, 28,7 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 590,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 154

Příprava {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina z příkladu 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (51,1 mg, 39,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 622,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (36,7 mg, 28,7 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 622,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 155

Příprava {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího



diastereomeru jako bílé pevné látky (78,6 mg, 63,1 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 574,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (40,7 mg, 32,6 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 574,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 156

Příprava {(S)-1-[1-(3-chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c a d), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (41,0 mg, 32,8 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 576,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (31,0 mg, 24,8 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 576,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 157

Příprava {(S)-1-[1-(3-chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (28,5 mg, 22,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 573,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího

diastereomeru jako bílé pevné látky (28,5 mg, 22,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 573,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 158

Příprava {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 151c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 151c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (63,1 mg, 50,8 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 572,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (43,2 mg, 34,8 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 572,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 159

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (1,03 g, 3,00 mmol) v DCE (20 ml) se přidá p-NMM (1,65 g, 3,64 mmol/g) a 2-fluorbenzensulfonyl-1-chlorid (0,70 g, 3,60 mmol). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok filtruje. Filtrát se odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (1,13 g, 75,1 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 523,88 (M + Na)<sup>+</sup>.

b) [1-(2-Fluorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 159a) (1,13 g, 2,25 mmol) v methanolu (15 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (15 ml). Po míchání při teplotě místnosti 3 h se roztok odpaří pro získání bílé pevné látky. K roztoku bílé pevné látky (1,11 g, 2,60 mmol, 75%) v methanolu se přidá P-CO<sub>3</sub> (5,70 g, 2,63 mmol/g). Po protřepávání 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,868 g, 2,16 mmol, 96 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 401,96 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {(S)-1-[1-(2-Fluorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 159b) (0,11 g, 0,26 mmol) v methylenchloridu (10 ml) se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (64,7 g, 0,39 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (61,1 g, 0,45 mmol) a p-EDC (0,53 g, 1 mmol/g) v methylenchloridu (10 ml). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok zpracuje s tisaminem (0,35 g, 3,75 mmol/g). Po protřepávání další 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (103,5 mg, 70 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 546,2 (M + H)<sup>+</sup>.

d) {(S)-1-[1-(2-Fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 159c) (103,5 mg, 0,19 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se přidá Dess-Martinovo činidlo (164,7 mg, 0,39 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se k roztoku současně přidají roztok thiosíranu sodného (2 ml 10% ve vodě) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (2-krát). Organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtrují a odpařují. Odparek se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (76,2 mg, 73,6 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 544,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (20,7 mg, 20,0 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 544,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 160

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (48,3 mg, 59,2 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 574,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (24,2 mg, 29,6 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 574,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 161



Příprava        {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu        7-methoxybenzofuran-2-  
karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (47,7 mg, 58,5 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 574,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (27,7 mg, 33,9 %).

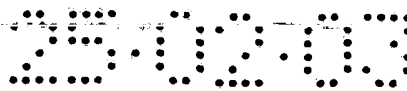
#### Příklad 162

Příprava        {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu        5,6-dimethoxybenzofuran-2-  
karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 606,4 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 606,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 163

Příprava        {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu        3-methylbenzofuran-2-karboxy-  
lové kyseliny



Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (50,5 mg, 63,7 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 558,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (20,6 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 558,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 164

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (52,5 mg, 65,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 560,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (20,7 mg, 26,0 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 560,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 165

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-

-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (51,4 mg, 64,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 557,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (21,0 mg, 26,5 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 557,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 166

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(1-oxypyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(1-oxypyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

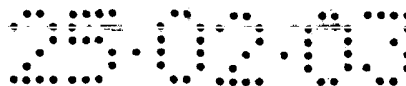
K roztoku sloučeniny z příkladu 28a) (0,1 g) v methylenchloridu (10 ml) a nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného se po kapkách během 3 minut přidá N-oxid 2-pyridin-sulfonylchlorid (0,9 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 30 min. Zpracování a sloupcová chromatografie poskytuje 9,2 mg sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 541 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(1-oxypyridin-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 166a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 539 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 167



Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové  
kyseliny

Podle postupu z příkladů 159c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 159c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (49,7 mg, 62,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 556,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (19,9 mg, 25,1 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 556,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 168

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75a) až d) s tím rozdílem, že se nahradí 2-thiofensulfonylchloridem 2-thiazolsulfonylchlorid z příkladu 75a) a 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (71 mg, 65 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 562,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (21,6 mg, 20,0 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 562,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 169

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168, s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina, se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (88 mg, 80 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 562,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (18 mg, 16 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 562,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 170

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168 s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 594,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru.

#### Příklad 171

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168, s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxy-



benzofuran-2-karboxylová kyselina se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (88 mg, 83 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 546,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (16 mg, 15 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 546,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 172

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168, s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (43,4 mg, 41 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 548,4 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (33,4 mg, 31,5 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 548,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 173

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168, s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylindol-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina, se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru



jako bílé pevné látky (35,8 mg, 34,0 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 545,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (45,8 mg, 43 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 545,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 174

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168, s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (60 mg, 56 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 544,4 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (38,7 mg, 37 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 544,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 175

Příprava {(S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) *tert*-Butylester {(S)-1-[1-(3-chlorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (2,50 g, 7,29 mmol) v DCE (100 ml) se přidá *p*-NMM (4,0 g) a 4-chlorbenzensulfonylchlorid (1,85 g, 8,75 mmol). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok filtruje. Filtrát se odpaří do

získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (3,13 g, 83,3 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 539,78 (M + Na)<sup>+</sup>.

b) [1-(3-Chlorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 175a) (1,0 g, 1,93 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (10 ml). Po míchání při teplotě místnosti 3 h se roztok odpařuje do získání bílé pevné látky.

K roztoku této bílé pevné látky (0,68 g, 1,50 mmol, 78%) v methanolu (37 ml) se přidá P-CO<sub>3</sub> (2,85 g, 2,63 mmol/g). Po protřepávání 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,59 g, 1,42 mmol, 95 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 417,86 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {(S)-1-[1-(4-Chlorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 175b) (0,14 g, 0,335 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,81 g, 0,50 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,77 g, 0,569 mmol) a p-EDC (0,67 g, 1 mmol/g) v methylenchloridu (10 ml). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok zpracuje s tisaminem (0,446 g, 3,75 mmol/g). Po protřepávání 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (122,2 mg, 65 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 562,2 (M + H)<sup>+</sup>.



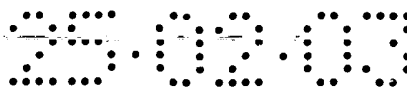
d) {(S)-1-[1-(4-Chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 175c) (122,2 mg, 0,217 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se přidá Dess-Martinovo činidlo (184,8 mg, 0,436 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se k roztoku současně přidají roztok thiosíranu sodného (2 ml 10% ve vodě) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (2-krát). Organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší (síranem hořečnatým), filtrují a odpařují. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (62,7 mg, 51,6 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 560,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (32,7 mg, 26,9 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 560,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 176

Příprava {(S)-1-[1-(4-chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 175c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (64,4 mg, 50 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 590,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (32,2 mg, 25,2 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 590,0 (M + H)<sup>+</sup>.



## Příklad 177

Příprava ((S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 175c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (51,1 mg, 40 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 590,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (41 mg, 32 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 590,2 (M + H)<sup>+</sup>.

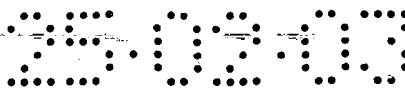
## Příklad 178

Příprava ((S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 175c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 622,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 622,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 179

Příprava ((S)-1-[1-(4-chlorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladů 175c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (78,6 mg, 63 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 574,2 (M + H)^+$  a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (27,6 mg, 22 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 574,2 (M + H)^+$ .

#### Příklad 180

Příprava {(S)-1-[1-(4-chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 175c) a d) s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (41 mg, 33 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 576,2 (M + H)^+$  a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (32,6 mg, 26 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 576,2 (M + H)^+$ .

#### Příklad 181

Příprava {(S)-1-[1-(4-chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 175c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-

-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (28,5 mg, 23 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 573,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (38,5 mg, 31 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 573,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 182

Příprava ((S)-1-[1-(4-chlorbenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 175c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 175c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (63 mg, 51 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 572,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (44,5 mg, 36 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 572,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 183

Příprava ((S)-1-[1-(3-methoxybenszensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-[1-(3-methoxybenszensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2g) (1,60 g, 4,66 mmol) v DCE (50 ml) se přidá p-NMM (2,56 g, 3,64 mmol/g) a 3-

-methoxybenzensulfonylchlorid (1,15 g, 5,59 mmol). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok filtruje. Filtrát se odpaří do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (1,70 g, 71,1 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 535,8 (M + Na)<sup>+</sup>.

b) [1-(3-Methoxybenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl]amid  
(S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 183a) (1,70 g, 3,31 mmol) v methanolu (22 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (22 ml). Po míchání při teplotě místnosti 3 h se roztok odpařuje do získání bílé pevné látky. K roztoku této bílé pevné látky (1,19 g, 2,64 mmol, 80%) v methanolu (50 ml) se přidá P-CO<sub>2</sub> (5,02 g, 2,63 mmol/g). Po protřepávání 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (1,03 g, 2,49 mmol, 96 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 413,90 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {(S)-1-[1-(3-Methoxybenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 183b) (0,11 g, 0,26 mmol) v methylenchloridu (10 ml) se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (64,69 mg, 0,399 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (61,1 mg, 0,452 mmol) a p-EDC (0,532 g, 1 mmol/g) v methylenchloridu (10 ml). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok zpracuje s tisaminem (0,355 g, 3,75 mmol/g). Po protřepávání 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (103,5 mg, 70 %).



Hmotnostní spektrometrie MS = 558,2 (M + H)<sup>+</sup>.

d) {(S)-1-[1-(3-Methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid                      benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 183c) (103 mg, 0,19 mmol) v methylenchloridu (4 ml) se přidá Dess-Martinovo činidlo (157 mg, 0,37 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se k roztoku současně přidají roztok thiosíranu sodného (2 ml 10% ve vodě) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (2 ml). Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem (2krát). Organické fáze se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší (síranem hořečnatým), filtrují a odpařují. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (76,2 mg, 73,6 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 556,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (24,1 mg, 23,3 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 556,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 184

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (33 mg, 31 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI)= 586,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího



diastereomeru jako bílé pevné látky (35,2 mg, 32 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 586,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 185

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (41 mg, 38 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 586,4 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (39,5 mg, 36 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 586,2 (M + H)<sup>+</sup>.

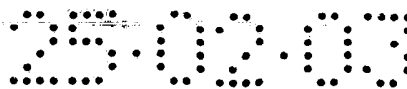
#### Příklad 186

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 618,4 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru.

#### Příklad 187

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-



-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-  
-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (76 mg, 72 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 570,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (23,2 mg, 22 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 570,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 188

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (37 mg, 35 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 572,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého elujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (31 mg, 29 %) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 572,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 189

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-  
-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 1-methyl-1H-indol-2-  
-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (34 mg, 32 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 569,2 (M + H)^+$  a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (38 mg, 38 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 569,4 (M + H)^+$ .

#### Příklad 190

Příprava {(S)-1-[1-(3-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 183c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 183c), se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (71 mg, 67 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 568,2 (M + H)^+$  a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (27 mg, 24 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS(ESI) = 568,2 (M + H)^+$ .

#### Příklad 191

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiofen-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 168, s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina, se získá sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí vysokotlakou kapalinovou

chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (76 mg, 73 %) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 532,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (25 mg, 23 %) s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 532,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 192

Příprava {(S)-3-methyl-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 28c) (0,03 g) v D<sub>2</sub>O : CD<sub>3</sub>OD (0,4 : 4 ml) se přidá triethylamin (0,04 ml). Reakční směs se zahřívá do teploty varu pod zpětným chladičem 2 hodiny, načež se odpařuje a suší ve vakuu. Odparek se znovu rozpustí ve stejné směsi a zahřívá pod zpětným chladičem přes noc. Reakční směs se odpařuje a odparek se čistí sloupcovou chromatografií (5 % methanolu v methylenchloridu) pro získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,02 g).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,7 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 7,4 až 8,0 (m, 8H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 529 (M<sup>+</sup>, 45 %).

Diastereomerní směs se rozdělí pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie pro získání rychleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 530 (M + H<sup>+</sup>, 100 %) a pomaleji eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS(EI) = 530 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

#### Příklad 193

Příprava {(S)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-terc-butoxykarbonylamino-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 2e) (1,04 g, 3,92 mmol) v THF se přidá di-terc-butyldikarbonát (0,864 g). Po míchání při teplotě místnosti 30 min se reakční směs zředí diethyletherem a extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se suší bezvodým síranem sodným, filtruje a čistí silikagelovou kolonou pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako žlutého oleje (0,963 g, 2,64 mmol, 67 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 365,03 (M + H<sup>+</sup>).

b) terc-Butylester (3-hydroxyazepan-4-yl)karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 193a) (0,963 g, 2,64 mmol) v ethyl-acetátu (16 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (500 mg). Po míchání roztoku při teplotě místnosti 48 hodin se směs filtruje přes rozsivkovou zeminu (cellit). Filtrát se odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu (0,529 g, 2,29 mmol, 87 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 231,92 (M + H)<sup>+</sup>.

c) terc-Butylester [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 193b) (0,53 g, 2,29 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá triethylamin (232 mg) a pyridin-2-sulfonylchlorid (410 mg, 2,32 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 30 minut se směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se suší,

filtruje, odpaří a čistí na silikagelové koloně pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné látky (0,58 g, 1,57 mmol, 68 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 372,95 (M + H<sup>+</sup>).

d) 4-Amino-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-ol

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 193c) (0,583 g, 1,57 mmol) v ethyl-acetátu (0,5 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu, 3,9 ml). Po míchání reakční směsi 30 min při teplotě místnosti se směs odpařuje do získání bílé pevné látky. Pevná látka se zpracuje s hydroxidem sodným a potom se extrahuje ethyl-acetátem. Organická vrstva se suší, filtruje a odpařuje pro získání žluté pevné látky (0,35 g, 1,28 mmol, 81 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 272,93 (M + H<sup>+</sup>).

e) terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-2-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 193d) (19 mg, 0,070 mmol) v methylenchloridu se přidá N-Boc-isoleucin (24,5 mg, 0,10 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (16,1 mg, 0,12 mmol) a p-EDC (140 mg, 0,14 mmol) v methylenchloridu. Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se směs zpracuje s PS-trisaminem. Po protřepávání další 2 h se směs filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné látky.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 484,97 (M + H<sup>+</sup>).

f) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-3-methylpentanové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 193e) (34 mg, 0,07 mmol) v methylenchloridu (0,50 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (0,165 ml). Po míchání při teplotě místnosti 30 min se směs odpařuje, čímž se získá bílá pevná látka. Tato bílá pevná látka se azeotropicky odpařuje s toluenem a potom se zpracuje MP-karbonátem (0,35 mmol) v methanolu. Po 4 h protřepávání se směs filtruje a odpařuje pro získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné látky. Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 384,9 (M + H<sup>+</sup>).

g) {(S)-2-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 193f) (27 mg, 0,070 mmol) v methylenchloridu se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (17,0 g, 0,106 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (16,1 mg, 0,12 mmol) a p-EDC (140 mg, 0,14 mmol) v methylenchloridu. Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se směs zpracuje s PS-trisaminem. Po protřepávání další 2 h se směs filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako pevné látky.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 528,9 (M + H)<sup>+</sup>.

h) {(S)-2-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 193g) (37 mg, 0,07 mmol) v methylenchloridu se přidá Dess-Martinovo činidlo (45 mg, 0,105 mmol). Po míchání 30 min se do reakční směsi současně přidají roztoky thiosíranu sodného (10% ve vodě, 0,05 ml) a nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného (0,50 ml). Směs se extrahuje methylchloridem (2-krát). Organická vrstva se suší, filtruje a odpařuje. Odparek se čistí vysokotlakou



kapalinovou chromatografií za získání dvou diastereomerů sloučeniny pojmenované v názvu jako pevných látek (první eluující 7 mg, druhý eluující 5,5 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 526,91 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 194

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]propyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada ~~N-Boc-alfa-aminomáselnou kyselinou~~ v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 5 mg, druhý eluující 5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 543,8 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 195

Příprava {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-cyklohexylalaninem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 4,5 mg, druhý eluující 4,5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 566,87 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 196

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-alaninem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 5,5 mg, druhý eluující 5 mg).

#### Příklad 197

Příprava {(S)-3-methansulfinyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-glycinem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 3 mg, druhý eluující 3 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 470,81 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 198

Příprava {[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-methyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-glycinem z kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů, jako pevných látek (první eluující 3 mg, druhý eluující 3 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 560,7 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 199

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]pentyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-norleucinem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 4 mg, druhý eluující 5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 526,85 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 200

Příprava ((S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-norvalinem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 7,5 mg, druhý eluující 3,5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 512,8 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 201

Příprava ((S)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]propyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-valinem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 6 mg, druhý eluující 4,5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 512,8 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 202

Příprava ((S)-2-hydroxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]propyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladu 193e) až h) s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-L-threoninem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 3 mg, druhý eluující 3 mg).

#### Příklad 203

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-2-fenethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-fenylalaninem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 5 mg, druhý eluující 5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 560,8 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 204

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu 1-(benzofuran-2-karbonyl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-L-prolinem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 4 mg, druhý eluující 5 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 205

Příprava 3,4-dimethoxy-N-((S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)benzamidu



Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 3,4-dimethoxybenzoylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 576,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,38 (t, 1H), 0,94 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 576,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 206

Příprava ((S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-thiofenkarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 572,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 až 7,68 (m, 5H), 7,38 až 7,34 (m, 2H), 7,01 až 6,93 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 2,38 (t, 1H), 0,97 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 572,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 207

Příprava ((S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)amidu benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 548,2 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,85 až 7,78 (m, 2H), 7,38 až 7,20 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 2,52 až 2,40 (m, 1H), 1,0 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 548,2 ( $M + H^+$ ).

#### Příklad 208

Příprava [1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (S)-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 548,2 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ - $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,88 až 7,80 (m, 2H), 7,45 až 7,30 (m, 5H), 7,30 až 7,20 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,60 až 2,48 (m, 1H), 0,96 (t, 6H) a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 548,2 ( $M + H^+$ ).

#### Příklad 209

Příprava {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a benzo[b]thiofenkarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 560,2 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,80 až 7,72 (m,

5H), 7,37 až 7,34 (m, 2H), 7,37 až 7,15 (m, 2H), 2,43 (t, 1H), 0,96 (d, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 560,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 210

Příprava {(S)-1-[1-benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-1-[1-Benzoyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 78c) (0,2 g) v methylenchloridu se přidá benzoová kyselina (0,12 g), HOBt (0,07 g) a EDC (0,99 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,2 g).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,0 až 7,7 (m, 10H), 8,7 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 492 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

b) {(S)-1-[1-Benzoyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-1-[1-benzoyl-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-butyl}amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 210a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 490 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 211

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(chinolin-8-sulfonylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(chinolin-8-sulfonylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 89a), s tím rozdílem, že se nahradí 8-chinolinsulfonylchloridem 2-pyridinsulfonylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 576 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(chinolin-8-sulfonylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-4-methyl-2-(chinolin-8-sulfonylamino)pentanové kyseliny z příkladu 211a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,5 až 0,8 (m, 6H), 1,4 až 1,8 (m, 7H), 2,5 (m, 1H), 3,5 až 3,9 (m, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,7 až 7,0 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 8,0 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 674 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 100 %).

#### Příklad 212

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-



-4-methyl-2-(naftýlen-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-  
-4-methyl-2-(naftýlen-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 89a), s tím rozdílem, že se nahradí 2-naftýlensulfonylchloridem 2-pyridinsulfonylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 575 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-  
-4-methyl-2-(naftýlen-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-amidem (S)-4-methyl-2-(naftýlen-2-sulfonylamino)pentanové kyseliny z příkladu 212a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

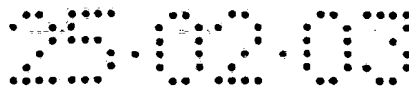
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,5 až 0,8 (m, 6H), 1,4 až 1,8 (m, 7H), 2,5 (m, 1H), 3,5 až 3,9 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 7,5 až 8,0 (m, 9H), 8,5 až 8,6 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 673 (M + H<sup>+</sup>, 100 %).

Příklad 213

Příprava {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylchloridem 4-methoxybenzen-sulfonylchlorid a 2-benzofurankarbonylchloridem benzyloxy-acetylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií.



První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 544,2 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,79 až 7,77 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,46 až 7,38 (m, 3H), 7,25 až 7,06 (m, 5H), 2,43 (t, 1H), 0,95 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 544,4 ( $M + H^+$ ).

#### Příklad 214

Příprava N-{(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}-3,4-dimethoxybenzamidu

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a 3,4-dimethoxybenzoylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 564,2 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,80 až 7,76 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,43 (t, 1H), 0,94 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 546,2 ( $M + H^+$ ).

#### Příklad 215

Příprava {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu cyklohexankarboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a cyklohexylkarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 510,4 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,83 až 7,80 (m,



2H), 7,27 až 7,20 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,50 (t, 1H), 1,90 až 1,20 (m, 15H), 0,94 (t, 6H). Druhý eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 510,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 216

Příprava [1-(methansulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (S)-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 468,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 až 7,24 (m, 4H), 6,93 až 6,91 (m, 2H), 5,02 až 5,00 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (t, 1H), 0,92 (t, 6H). Druhý eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 468,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 217

Příprava ((S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a benzo[b]thiofenkarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 468,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 až 7,24 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (t, 1H), 0,95 (t, 6H). Druhý eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 468,2 (M + H<sup>+</sup>).



## Příklad 218

Příprava {(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím, rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a benzo[b]thiofenkarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 480,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 až 7,78 (m, 3H), 7,42 až 7,37 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 0,97 (t, 6H). Druhý eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 480,2 (M + H<sup>+</sup>).

## Příklad 219

Příprava {(S)-1-(1-methansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a 2-benzofurankarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 464,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (d, 1H), 7,51 až 7,37 (m, 3H), 7,29 až 7,28 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (t, 1H), 0,97 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 464,2 (M + H<sup>+</sup>).

## Příklad 220

Příprava N-([(S)-1-(1-methansulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)-3,4-dimethoxybenzamidu

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí methansulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a 3,4-dimethoxybenzoylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 484,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,94 až 6,88 (m, 3H), 6,58 až 6,55 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 0,95 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 484,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 221

Příprava [1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl]amidu (S)-2-(2-benzyloxyacetylamino)-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 555,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 až 7,70 (m, 2H), 7,35 až 7,31 (m, 5H), 6,93 (d, 2H), 4,61 až 4,47 (m, 4H), 2,77 (t, 1H), 0,92 (t, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 555,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 222

Příprava N-((S)-1-[1-(2-kyanbensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)-4-methansulfonyl-1-benzamidu

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a 4-methansulfonylbenzoylchloridem benzyloxy-

acetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 589,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H), 7,96 (s, 4H), 7,88 (d, 1H), 7,78 až 7,71 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,79 (t, 1H), 0,97 (t, 6H). Druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 589,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 223

Příprava {(S)-1-[1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem 4-methoxybensensulfonylchlorid a benzo[b]thiofen-2-karbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 567,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H), 7,86 až 7,70 (m, 6H), 7,37 až 7,30 (m, 2H), 2,76 (t, 1H), 0,98 (d, 6H). Druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 567,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 224

Příprava {(S)-1-[1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem 4-methoxybensensulfonylchlorid a piperonyloylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí

vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 555,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 až 7,71 (m, 2H), 7,31 až 7,24 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 2,77 (t, 1H), 0,97 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 555,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 225

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-[4-oxo-4-((4-fenoxyfenyl)butyrylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 4-fenoxyfenylkarboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 635,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (d, 1H), 7,99 až 7,94 (m, 4H), 7,53 až 7,39 (m, 3H), 7,23 až 6,95 (m, 7H), 6,20 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,77 až 4,72 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,13 až 4,09 (m, 1H), 3,85 až 3,80 (d, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,70 až 2,64 (m, 3H), 2,20 až 1,40 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer: 0,96 až 0,92 (m, 6H), hmotnostní spektrometrie MS = 635,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 226

Příprava N-{(S)-1-[(1-(2-kyanbensensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl)karbamoyl]-3-methylbutyl}-3,4-dimethoxybenzamidu

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-kyanfenylsulfonylchloridem 4-methoxybensensulfonylchlorid a 3,4-dimethoxybenzoylchloridem benzyloxy-

acetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 571,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 až 7,70 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,76 (t, 1H), 0,96 (d, 6H). Druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 571,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 227

Příprava {(S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu cyklohexankarboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí cyklohexylkarbonylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 522,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 2,40 (t, 1H), 1,90 až 1,20 (m, 16H), 0,92 (d, 6H). Druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 522,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 228

Příprava 4-methansulfonyl-N-{(S)-1-[1-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}benzamidu

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-methansulfonylbenzoylchloridem benzyloxyacetylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 594,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (s, 4H), 7,69 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,98 (d, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,04 (d,

3H), 2,42 (t, 1H), 0,95 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 594,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 229

Příprava 4-methansulfonyl-N-((S)-1-[(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-karbamoyl]-3-methylbutyl)benzamidů

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylbenzoylchloridem 4-methoxybenzen-sulfonylchlorid a 4-methansulfonylbenzoylchloridem benzyloxyacetalchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 582,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (s, 4H), 7,80 až 7,77 (m, 2H), 7,25 až 7,19 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 3,04 (s, 3H), 0,96 (d, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 582,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 230

Příprava benzylesteru ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butylkarbamoyl)karbamové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem benzensulfonylchlorid a N-karbo-benzyloxykarbonylglycinem benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 574,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (d, 1H), 7,97 až 7,90 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 až 7,25 (m, 5H), 6,90 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,18 až 5,10 (m, 4H), 4,78 až 4,72 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,12 až 4,05 (m, 1H), 3,95 až 3,85 (m, 2H), 2,72

(m, 1H), 2,25 až 2,10 (m, 2H), 1,90 až 1,40 (m, 5H), 0,92 (m, 6H). Druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS ( $M + H^+$ ) = 574,2.

#### Příklad 231

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-[5-(4-methoxyfenyl)pentanoylamino]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem benzensulfonylchlorid a 5-(4-methoxyfenyl)pentanovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 573,4 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,59 (d, 1H), 7,97 až 7,94 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,09 až 7,07 (d, 2H), 6,89 až 6,81 (m, 3H), 5,90 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,79 až 4,74 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,86 až 3,81 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,59 až 2,57 (m, 2H), 2,23 až 2,10 (m, 3H), 1,75 až 1,45 (m, 10H), 0,96 až 0,95 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 573,4 ( $M + H^+$ ).

#### Příklad 232

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-[2-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)acetylamino]-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem benzensulfonylchlorid a (3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou

chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 637,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (d, 1H), 7,98 až 7,91 (m, 2H), 7,53 až 7,30 (m, 6H); a druhý eluující diastereomer: 6,89 až 6,82 (m, 4H), 5,82 (m, 1H), 5,14 až 5,07 (m, 3H), 4,78 až 4,73 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,82 až 1,40 (m, 5H), 0,89 (d, 6H), hmotnostní spektrometrie MS = 637,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 233

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 564

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 233a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer



s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 562$  a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS(M + H^+) = 562$ .

#### Příklad 234

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(5-oxohexanoylamino)pentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 115, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridinsulfonylchloridem 4-methoxybenzensulfonylchlorid a 5-oxohexanoylchloridem benzyloxyacetalchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS = 495,4 (M + H^+)$  a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií  $MS = 495,4 (M + H^+)$ .

#### Příklad 235

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

##### a) 6-Methylpyridin-2-sulfonylchlorid

Sloučenina pojmenovaná v názvu se připraví podobným způsobem, který je popsán v příkladu 85a) pro přípravu N-oxidu 2-pyridinsulfonylchloridu.

##### b) terc-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku terc-butylesteru [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny z příkladu 2g)

(1,0 g) v methylenchloridu (20 ml) se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). K tomuto roztoku se přidá 6-methylpyridin-2-sulfonylchlorid (6,44 ml z roztoku 0,13 g/ml v 9M kyselině chlorovodíkové). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (1,2 g).

c) [3-Hydroxy-1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid  
(S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku terc-butylesteru {(S)-1-[3-hydroxy-1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}-karbamové kyseliny z příkladu 235b) (1,2 g) v methanolu (20 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (20 ml). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, načež se resakční směs odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu (1 g).

d) {(S)-3-Methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxy-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se provede náhrada [3-hydroxy-1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl]amidem (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 235c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 542 ( $M^+$ ).

e) {(S)-3-Methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada  $\{(S)\text{-}3\text{-methyl-}1\text{-}[1\text{-}(6\text{-methylpyridin-}2\text{-sulfonyl})\text{-}3\text{-hydroxyazepan-}4\text{-ylkarbamoyl}]\text{butyl}\}$ amidem benzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 235d), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 540 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 236.

Příprava  $\{(S)\text{-}3\text{-methyl-}1\text{-}[1\text{-}(6\text{-methylpyridin-}2\text{-sulfonyl})\text{-}3\text{-oxazepan-}4\text{-ylkarbamoyl}]\text{butyl}\}$ amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a)  $\{(S)\text{-}3\text{-Methyl-}1\text{-}[1\text{-}(6\text{-methylpyridin-}2\text{-sulfonyl})\text{-}3\text{-hydroxyazepan-}4\text{-ylkarbamoyl}]\text{butyl}\}$ amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a [3-hydroxy-1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidem (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 235c) [3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 28b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 572 ( $\text{M}^+$ ).

b)  $\{(S)\text{-}3\text{-Methyl-}1\text{-}[1\text{-}(6\text{-methylpyridin-}2\text{-sulfonyl})\text{-}3\text{-oxazepan-}4\text{-ylkarbamoyl}]\text{butyl}\}$ amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 236a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 7H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 570 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 237

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 236a), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 556 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 3-

-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 237a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 564 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 238

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 559 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 238a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 557 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

## Příklad 239

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 604 ( $M^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(pyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amidem 5,6-dimethoxybenzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 239a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 602,9 ( $M + H^+$ ).

## Příklad 240

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu (R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a (R)-1-

-benzyl-5-oxopyrrolidin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 584,4 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,69 (d, 1H), 7,99 až 7,92 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,32 až 7,22 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,15 až 5,08 (m, 2H), 4,80 až 4,75 (d, 1H), 4,47 až 4,44 (m, 1H), 4,14 až 4,10 (m, 1H), 3,89 až 3,80 (m, 3H), 2,75 až 2,63 (m, 2H), 2,46 až 1,44 (m, 10H), 0,95 (d, 6H); a druhý elující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 584,4 ( $M + H^+$ ).

#### Příklad 241

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu (S)-1-benzyl-5-oxopyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a (S)-1-benzyl-5-oxopyrrolidin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 584,4 ( $M + H^+$ ),  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,69 (d, 1H), 7,98 až 7,92 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,32 až 7,22 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,22 až 5,18 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,80 až 4,75 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,12 až 4,08 (m, 1H), 3,91 až 3,79 (m, 3H), 2,71 až 1,38 (m, 12H), 0,97 (d, 6H) a druhý elující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS ( $M + H^+$ ) = 584,4.

#### Příklad 242

Příprava {(S)-2-cyklopropyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-cyklopropylalaninem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 8 mg, druhý eluující 8 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 525 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 243

Příprava {(S)-3-methylsulfanyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]propyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 193e) až g), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-L-methioninem v kroku 193e). Oxidace podle příkladu 193g) se provádí přidáním komplexu pyridin-oxid sírového (34 mg, 0,211 mmol) a triethylaminu (0,077 ml) k meziproduktnímu alkoholu v rozpouštědle DMSO (0,200 ml). Po míchání při teplotě místnosti 2 hodiny se směs zředí vodou a extrahuje ethyl-acetátem. Organická vrstva se suší, filtruje, odpařuje a čistí se vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání dvou diastereomerů sloučeniny pojmenované v názvu jako pevných látek (první eluující 8 mg, druhý eluující 5 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 545 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 244

Příprava {(S)-2-naftylen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle postupu z příkladů 193e) až h) s tím rozdílem, že se provede náhrada N-(terc-butoxykarbonyl)-3-(2-naftyl)-L-alaninem se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se čistí pro získání dvou diastereomerů jako pevných látek (první eluující 5,3 mg, druhý eluující 3,3 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 610,8 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 245

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 236a), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou 5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 564 (M<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 245a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 562 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 246

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

a) [3-Hydroxy-1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid  
(S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladů 235b) a c), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylpyridin-2-sulfonylchloridem 6-methylpyridin-2-sulfonylchlorid se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 399 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

K roztoku [3-hydroxy-1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny z příkladu 246a) (0,25 g) v methylenchloridu se přidá thieno[3,2-b]thiofen (0,10 g), triethylamin (0,12 ml), HOBt (0,085 g) a EDC (0,12 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje sloučeninu pojmenovanou v názvu (0,18 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 564 ( $\text{M}^+$ ).

c) {(S)-3-Methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-

-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny z příkladu 246a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H), 8,4 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 562 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

Příklad 247

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 246c), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 556 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 247a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (d, 3H), 3,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H), 8,4 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 554 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 248

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 246c), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 572 ( $\text{M}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada {(S)-3-methyl-1-[1-(3-methylpyridin-2-sulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidem 5-

-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny z příkladu 248a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,0 (m, 6H), 1,5 až 2,2 (m, 6H), 2,6 (d, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 7,4 až 8,0 (m, 6H), 8,4 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS(EI) = 570 ( $\text{M}^+$ , 100 %).

#### Příklad 249

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 85c), s tím rozdílem, že se nahradí 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 580,9 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5,6-difluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 249a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 578,87 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### Příklad 250

Příprava ((S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl)amidu 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-3-cyklohexylpropionylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 2e) (3,2 g, 12,2 mmol) v DMF (35 ml) se přidá N-Boc-cyklohexylalanin (3,3 g), HOBT (1,8 g) a EDC (2,56 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie odparku (65 % hexanů v ethyl-acetátu) poskytuje 5,5 g sloučeniny pojmenované v názvu.

b) terc-Butylester [(S)-cyklohexyl-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)ethyl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 250a) (5,5 g) v ethyl-acetátu : methanolu (185 ml : 40 ml) se přidá 10% Pd/C. Tato směs se míchá po vodíkovou atmosférou dokud se nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se filtruje a odpařuje pro získání 3,75 g sloučeniny pojmenované v názvu.

c) terc-Butylester ((S)-2-cyklohexyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl)karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 250b) (1,0 g, 1,91 mmol) v methylenchloridu (5 ml) se přidá voda (10 ml) a hydrogenuhličitan sodný (1 g). K této směsi se po kapkách přidá 2-pyridinsulfonylchlorid (0,55 g v 5 ml methylenchloridu). Tato směs se míchá 20 min, načež se organická vrstva oddělí a promyje vodou, roztokem chloridu sodného, suší, filtruje a odpařuje. Sloupcová chromatografie



(2 % methanolu v methylenchloridu) odparku poskytuje 1,0 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 525 (M + H<sup>+</sup>).

d) (S)-2-Amino-3-cyklohexyl-N-[3-hydroxy-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]propionamid

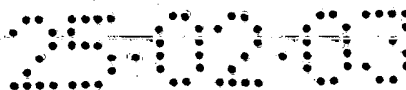
K roztoku sloučeniny z příkladu 250c) (1,0 g) v methanolu (10 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (10 ml 4M HCl v dioxanu). Reakční směs se míchá do úplného spotřebování výchozí látky, načež se odpařuje. Odparek se azeotropicky odpařuje s toluenem, potom se promyje etherem za získání 0,95 g sloučeniny pojmenované v názvu.

e) {(S)-2-Cyklohexyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 250d) (0,20 g, 0,4 mmol) v DMF (0,5 ml) se přidá diisopropylethylamin (0,16 ml), HOBt (0,06 g). EDC (0,084 g) a 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoové kyseliny (0,11 g). Reakční směs se míchá dokud se úplně nespoteřebuje výchozí látka. Zpracování a sloupcová chromatografie (4 % methanolu v methylenchloridu) dávají 0,23 g sloučeniny pojmenované v názvu.

f) {(S)-2-Cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75d), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 250e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení diastereomerů



vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje první eluující diastereomer (52 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 661,4; a druhý eluující diastereomer (45,8 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 661,6.

#### Příklad 251

Příprava {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu 5-(4-chlorfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 250e) a f), s tím rozdílem, že se nahradí 5-(4-chlorfenyl)-2-furoovou kyselinou 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina z příkladu 252e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje první eluující diastereomer (57 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 627,4 a druhý eluující diastereomer (53 mg) s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 627,4.

#### Příklad 252

Příprava {(S)-3-methyl-1-[6-methyl-3-oxo-1-(pyridinsulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 92, s tím rozdílem, že se nahradí 2-methyl-4-pentenalem 2,2-dimethyl-4-pentenal, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(M + H<sup>+</sup>) = 541,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,71 až 8,66 (m, 1H), 7,98 až 7,93 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,67 až 7,29 (m, 5H), 7,15 až 6,92 (m, 2H), 5,28 až 5,20 (m, 1H), 4,82 až 4,47 (m, 2H), 3,97 až 3,78 (m, 1H), 3,65 až





2,98 (m, 1H), 2,37 až 2,34 (m, 1H), 2,20 až 1,55 (m, 3H), 1,00 až 0,86 (m, 9H).

#### Příklad 253

Příprava {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu 5-(4-chlorfenyl)-furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 250c) až f), s tím rozdílem, že se nahradí N-oxidem 2-pyridinsulfonylchloridu 2-pyridin-sulfonylchlorid z příkladu 250c) a že se nahradí 5-(4-chlorfenyl)-2-furoovou kyselinou 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina z příkladu 252e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje první eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 643,4 a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 643,2.

#### Příklad 254

Příprava {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu 5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 250c) až f), s tím rozdílem, že se nahradí N-oxidem 2-pyridinsulfonylchloridu 2-pyridin-sulfonylchlorid z příkladu 250c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje první eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 677,2 a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 677,4.

## Příklad 255

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 28b), s tím rozdílem, že se nahradí 5-fluorbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 547 (M + H<sup>+</sup>).

b) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

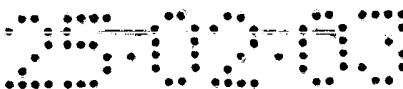
Podle postupu z příkladu 1i, s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 255a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 544,9 (M + H<sup>+</sup>).

## Příklad 256

Příprava {(S)-2-cyklohexyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 250c) až f) s tím rozdílem, že se nahradí N-oxidem 2-pyridinsulfonylchloridu 2-pyridin-sulfonylchlorid z příkladu 250c) a že se nahradí 5,6-dimethoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-[3-



-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina z příkladu 252e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje první eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 643,4 a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 643,2.

#### Příklad 257

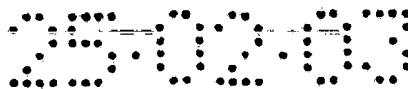
Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 5,5-bis(4-methoxyfenyl)pent-4-enové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridylsulfonylchloridem thiazol-2-sulfonylchlorid a 5,5-bis(4-methoxyfenyl)pent-4-enovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií. První eluující diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS = 677,4 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (d, 1H), 7,98 až 7,92 (m, 2H), 7,53 až 7,50 (m, 1H), 7,27 až 6,77 (m, 10H), 6,00 až 5,87 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,76 až 4,72 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,70 až 1,35 (m, 12H), 0,91 (d, 6H), a druhý eluující diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS = 677,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 258

Příprava ((S)-2-naftylen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl)amidu chinolin-8-karboxylové kyseliny

a) 4-Amino-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-3-ol



K roztoku sloučeniny z příkladu 193c) (1,5 g) v methanolu (10 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (10 ml 4M HCl v dioxanu). Reakční směs se míchá do dokončení reakce, což se zjistí chromatografickou analýzou na tenké vrstvě, načež se směs odpařuje do získání 1,2 g sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky.

b) *terc*-Butylester {(S)-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-2-naftylen-2-ylethyl}karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 258a) (225 mg) v methylenchloridu se přidá TEA (0,15 ml), HOBt (99 mg), EDC (140 mg) a N-Boc-L-2-naftylalanin (230 mg). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie odparku (3 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,35 g sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 569 (M + H<sup>+</sup>).

c) (S)-2-Amino-N-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-3-naftylen-2-ylpropionamid

K roztoku sloučeniny z příkladu 258b) (0,35 g) v methanolu (5 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (5 ml 4M HCl v dioxanu). Reakční směs se míchá do dokončení reakce, což se zjistí chromatografickou analýzou na tenké vrstvě, načež se směs odpařuje do získání 0,31 g sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky.

d) {(S)-2-Naftylen-2-yl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid chinolin-8-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 258c) (131 mg) v methylenchloridu se přidá TEA, HOBt (39 mg), EDC (55 mg) a chinolin-8-karboxylová kyselina (51 mg). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí. Zpracování a sloupcová chromatografie odparku (5 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,35 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 574 (M + H<sup>+</sup>).

e) {(S)-2-naftylen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amid chinolin-8-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu li) s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 258d) se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

#### Příklad 259

Příprava {(S)-2-naftylen-2-yl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]ethyl}amidu naftylen-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 258d) a e), s tím rozdílem, že se nahradí 1-naftovou kyselinou chinolin-8-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

#### Příklad 260

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-2-fenethyl}amidu chinolin-8-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 258a) až e), s tím rozdílem, že se nahradí N-Boc-fenylalaninem N-Boc-L-2-naftylalanin se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

## Příklad 261

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu nafthyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 258d) a e), s tím rozdílem, že se nahradí 1,6-nafthyridin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

## Příklad 262

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-2-fenethyl}amidu naftýlen-1-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 260, s tím rozdílem, že se nahradí 1-naftoovou kyselinou chinolin-8-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

## Příklad 263

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(cyklohexylpropionyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-{(S)-2-[(3-methylbenzofuran-2-karbonyl)amino]-4-methylpentanoylamino}-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 72a) (1,2 g, 2,67 mmol) se přidá EDC (0,56 g), HOBt (0,36 g), TEA (0,67 g) a 3-methylbenzofuran-2-karboxylová kyselina (0,47 g). Reakční směs se míchá dokud se nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Zpracování a sloupcová chromatografie (4 : 1 hexanů : ethyl-acetátu) poskytuje 1,05 g sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 536 (M + H<sup>+</sup>).

b) [(S)-1-(3-Hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid  
3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 2g), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 263a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 402 (M + H<sup>+</sup>).

c) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(cyklohexylpropionyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 263a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 263b) a nahradí se 3-cyklohexylpropionovou kyselinou 3-methylbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 540 (M + H<sup>+</sup>).

d) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(cyklohexylpropionyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 1i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 263c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 538 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 264

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(4-methylpentanoyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 263c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methylpentanovou kyselinou 3-cyklohexylpropionová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 498 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 265

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-karbonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 263c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí N-oxidem pikolinové kyseliny 3-cyklohexylpropionová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 498 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 266

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-acetylamino-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí octovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního elujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS (M + H<sup>+</sup>) = 455,2, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,69 (d, 1H), 7,96 až 7,94 (m, 2H), 7,53 až 7,52 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,69 až 4,53 (m, 2H), 4,05 až 3,90 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,25 až 2,12 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,90 až 1,40 (m, 5H), 0,95 (m, 6H) a druhého elujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS (M + H<sup>+</sup>) = 425,2.

#### Příklad 267



Příprava ((S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-penty]amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-((S)-2-terc-butoxykarbonylaminohexanol-amino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny aminoalkoholu z příkladu 2e) (200 mg, 0,74 mmol) v DMF se přidá N-Boc-norleucin (175 mg, 0,76 mmol) EDC-HCl (145 mg, 0,76 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol (21 mg, 0,16 mmol). Reakční směs se nechá pracovat přes noc při teplotě místnosti. Následující ráno se směs zředí ethyl-acetátem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Suší se síranem hořečnatým, filtruje a čistí sloupcovou chromatografií za získání 300 mg sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 478,11 (M + H<sup>+</sup>).

b) terc-Butylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-penty]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 267a) (300 mg, 0,63 mmol) v ethyl-acetátu se přidá 10% palladium na uhlí (160 mg) a plynný vodík z naplněného balónu. Po míchání roztoku při teplotě místnosti 48 hodin se směs filtruje přes rozsivkovou zeminu (cellit). Filtráty se odpařují do získání sloučeniny pojmenované v názvu (surová, 161 mg, 0,47 mmol).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 344,19 (M + H<sup>+</sup>).

c) terc-Butylester ((S)-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]penty]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 267b) (161 mg, 0,47 mmol) v methylenchloridu (6 ml) se přidá triethylamin (0,065 ml, 0,47 mmol) a pyridin-2-sulfonylchlorid (83 mg, 0,47 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 1 h se směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organické vrstvy se suší, filtrují, odpařují a čistí na silikagelové koloně za získání sloučeniny pojmenované v názvu (142 mg, 0,29 mmol).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 485,10 (M + H<sup>+</sup>).

d) [3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-2-aminohexanové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 267c) (142 mg, 0,29 mmol) v ethyl-acetátu se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (0,760 ml, 3,0 mmol). Po míchání reakční směsi 1 h při teplotě místnosti se směs odpařuje do získání bílé pevné látky. Tato bílá pevná látka se dvakrát azeotropicky odpařuje s toluenem v rotační odparce a potom se zpracuje s pryskyřicí vázaným uhličitanem (1,47 mmol) v methanolu a umístí se na třepadlo. Po 4 h se suspenze filtruje a odpařuje za získání 104 mg surového produktu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 385,08 (M + H<sup>+</sup>).

e) {(S)-1-[3-Hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-pentyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 267d) (104 mg, 0,27 mmol) v methylenchloridu se přidá chinaldinová kyselina (47 mg, 0,27 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (7,4 mg, 0,055 mmol), EDC-HCL (52 mg, 0,27 mmol) v DMF (2 ml). Po míchání při teplotě místnosti přes noc se směs zředí ethyl-acetátem, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, suší se síranem hořečnatým a filtruje za získání 172 mg surového produktu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 539,90 (M + H<sup>+</sup>).

f) ((S)-1-[3-Oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]-pentyl)amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 267e) (172 mg surového, 0,32 mmol) v DMSO se přidá komplex pyridin-oxid sírový (260 mg, 1,6 mmol) a triethylamin (0,88 ml, 3,2 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se směs zředí vodou a extrahuje ethyl-acetátem. Organická vrstva se suší, filtruje a čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání dvou diastereomerů sloučeniny pojmenované v názvu jako pevných látek (první 40 mg, druhý 43 mg).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 537,86 (M + H<sup>+</sup>).

Příklad 268

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(cyklohexylpropionyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 263a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 3-methylbenzofuran-2-karboxylová kyselina z příkladu 263a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 524 (M + H<sup>+</sup>).

Příklad 269

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(4-methylpentanoyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 263a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 3-methylbenzofuran-2-karboxylová kyselina z příkladu 263a) a 5-methyl-

pentanovou kyselinou cyklohexylpropionová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 484 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 270

Příprava {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-2-fenethyl}amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 267a) až f), s tím rozdílem, že se nahradí N-Boc-fenylalaninem N-Boc-norleucin v kroku 267a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení směsi vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje dva diastereomery jako pevné látky (první eluující 20,5 mg, druhý eluující 27 mg)

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 571,95 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 271

Příprava {(S)-2-benzyloxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 193e) až h), s tím rozdílem, že se provede náhrada N-Boc-O-benzyl-L-serinem v kroku 193e), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů. K roztoku {(S)-2-benzyloxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny (90 mg) v ethyl-acetátu se přidá 10% Pd/C (50 mg). Po hydrogenolyze přibližně 50 % z výchozího benzylétheru se reakční směs filtruje a odpařuje. Čištění této 4-složkové směsi vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje první eluující diastereomer (1 mg) a druhý eluující diastereomer (0,3 g) sloučeniny pojmenované v názvu

s hmotnostní spektrometrií MS(ESI) = 590,94 (M + H)<sup>+</sup>. Další dva jednotlivé diastereomery {(S)-2-hydroxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny se také izolují podle popisu uvedeného níže v příkladu 272.

#### Příklad 272

Příprava {(S)-2-hydroxy-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]ethyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina pojmenovaná v názvu se získá podle výše uvedeného popisu v příkladu 271. Čištění směsi vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje dva diastereomery ve formě pevné látky (první eluující 1,6 mg, druhý eluující 2,1 g).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 500,9 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 273

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75c) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (144,3 mg, 85,1 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 563,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (16,9 mg, 10,0 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 563,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 274

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 7-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 75c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 7-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (75 mg, 47 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS = 563,2 (M + H)^+$  a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (57 mg, 35 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS = 563,0 (M + H)^+$ .

## Příklad 275

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 75c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (69,5 mg, 42 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS = 547,2 (M + H)^+$  a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (65 mg, 40 %) s hmotnostní spektrometrií  $MS = 547,2 (M + H)^+$ .

## Příklad 276

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-

-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu                      benzo[b]thiofen-2-karboxylové  
kyseliny

Podle postupu z příkladů 75c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (79,5 mg, 48 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 549,3 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (50,5 mg, 31 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 549,3 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 277

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu                      1-methyl-1H-indol-2-karboxylové  
kyseliny;

Podle postupu z příkladů 75c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylindol-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (75 mg, 47 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 563,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (57 mg, 35 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 563,0 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 278

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(thiazol-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;

Podle postupu z příkladů 75c) až d), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina v kroku 75c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu, která se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání prvního eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (126 mg, 77 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 545,2 (M + H)<sup>+</sup> a druhého eluujícího diastereomeru jako bílé pevné látky (25 mg, 15 %) s hmotnostní spektrometrií MS = 545,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 279

Příprava {(S)-1-[1-(4-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 75, s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorfenylsulfonylchloridem benzensulfonylchlorid a chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro získání prvního eluujícího diastereomeru: hmotnostní spektrometrie MS = 555,2 (M + H<sup>+</sup>), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,62 (d, 1H), 8,34 až 8,23 (q, 2H), 8,19 až 8,17 (d, 1H), 7,90 až 7,88 (d, 1H), 7,88 až 7,80 (m, 3H), 7,66 až 7,64 (t, 1H), 7,25 až 7,07 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,58 až 4,53 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,46 až 3,42 (d, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,27 až 2,12 (m, 2H), 1,90 až 1,40 (m, 5H), 1,03 až 1,01 (m, 6H), a druhého eluujícího diastereomeru s hmotnostní spektrometrií MS = 555,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 280

Příprava {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-



-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester allylpent-4-enylkarbamové kyseliny

K suspenzi hydridu sodného (1,83 g, 76,33 mmol 90% hydridu sodného) v DMF se po kapkách přidá benzylester allylkarbamové kyseliny (7,3 g, 38,2 mmol). Tato směs se míchá při teplotě místnosti přibližně 10 minut načež se po kapkách přidá 5-brom-1-penten (6,78 ml, 57,24 mmol). Reakční směs se zahřívá na 40 °C přibližně 4 hodiny, načež se reakční směs rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva se promyje vodou (2-krát), roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpařuje. Sloupcová chromatografie odparku (10 % ethyl-acetátu v hexanech) poskytuje 10,3 g sloučeniny pojmenované v názvu jako oleje.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 260 (M + H<sup>+</sup>).

b) Benzylester 2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280a) (50 g) v methylenchloridu se přidá bis(tricyklohexylfosfin)-benzylidintruthenium(IV) dichlorid (5,0 g). Reakční směs se zahřívá až do varu pod zpětným chladičem dokud reakce úplně neproběhne, což se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Reakční směs se odpaří ve vakuu. Sloupcová chromatografie odparku (50 % methylenchloridu v hexanech) poskytuje 35 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 232 (M + H<sup>+</sup>).

c) Benzylester 8-oxa-3-azabicyklo[5.1.0]oktan-3-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280b) (35 g, 1,5 mmol) v methylenchloridu se přidá m-CPBA (78 g, 0,45 mmol). Tato směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se filtruje pro odstranění pevných částic. Filtrát se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (několikrát). Organická vrstva se suší (síranem hořečnatým), filtruje a odpařuje za získání 35 g sloučeniny pojmenované v názvu, která má dostatečnou čistotu pro provedení dalšího kroku.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 248 (M + H<sup>+</sup>), 270 (M + Na<sup>+</sup>).

d) Benzylester 4-azido-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku epoxidu z příkladu 280c) (2,0 g, 8,1 mmol) ve směsi methanol : voda (roztok 8 : 1) se přidá chlorid amonný (1,29 g, 24,3 mmol) a azid sodný (1,58 g, 24,30 mmol). Tato reakční směs se zahřívá na 40 °C, dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozího epoxidu. Většina rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytkový roztok se rozdělí mezi ethyl-acetát a pufer s pH 4. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (20 % ethyl-acetátu v hexanech) poskytuje 1,3 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 291 (M + H<sup>+</sup>) plus 0,14 g trans-4-hydroxy-3-azidhexahydro-1H-azepinu.

e) Benzylester 4-amino-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku azidoalkoholu z příkladu 280d) (1,1 g, 3,79 mmol) v methanolu se přidá triethylamin (1,5 ml, 11,37 mmol) a

1,3-propandithiol (1,1 ml, 11,37 mmol). Reakční směs se míchá, dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky, načež se reakční směs odpaří ve vakuu. Sloupcová chromatografie odparku (20 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,72 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 265 (M + H<sup>+</sup>).

f) Benzylester 4-((S)-2-terc-butoxykarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku aminoalkoholu z příkladu 280e) (720 mg, 2,72 mmol) v methylenchloridu se přidá EDC (521 mg), HOBt (368 mg) a N-Boc-leucin (630 mg). Reakční směs se udržuje na teplotě místnosti, dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se zředí ethyl-acetátem a promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem uhličitanu draselného, vodou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpaří. Sloupcová chromatografie odparku (3 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 1,0 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 478 (M + H<sup>+</sup>).

g) terc-Butylester [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280f) (1,0 g) a 10% Pd/C (katalyzátor) ve směsi ethyl-acetát : methanol (roztok 2 : 1) se připojí balón vodíku. Reakční směs se míchá, dokud se pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě (TLC) nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Reakční směs se

filtruje pro odstranění katalyzátoru a filtrát se odpaří ve vakuu pro získání 0,82 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 344 (M + H<sup>+</sup>).

h) [1-(3-Fluorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-yl]amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280g) (0,2 g) v dichlorethanu (20 ml) se přidá p-NMM (0,32 g) a 3-fluorbenzesulfonylchlorid (0,11 g). Reakční směs se míchá dokud není reakce dokončena, jak se stanoví pomocí hmotnostní spektrometrie, načež se reakční směs filtruje a odpaří. Odparek se rozpustí v methanolu (10 ml) a přidá se 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (10 ml). Reakční směs se udržuje na teplotě místnosti dokud se úplně nespoteřebuje výchozí látka, načež se směs odpařuje. Odparek se rozpustí v methanolu, načež se přidá p-karbonátová pryskyřice. Směs se protřepává při teplotě místnosti 4 h a potom se filtruje a odpařuje za získání 0,64 g sloučeniny pojmenované v názvu.

i) {(S)-1-[1-(3-Fluorbenzensulfonyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280h) (0,15 g) v methylenchloridu se přidá benzofuran-2-karboxylová kyselina (0,56 mmol), HOBt (0,09 mg) a p-EDC (0,75 mg). Reakční směs se míchá přes noc, načež se přidá trisamin (0,50 g) a míchá se další 1,5 h. Reakční směs se filtruje a odpařuje za získání sloučeniny pojmenované v názvu.

j) {(S)-1-[1-(3-Fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-

-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280i) (0,3 mmol) v methylenchloridu se přidá Dess-Martinovo činidlo (Dess-Martinův periodinan) (0,25 g). Reakční směs se míchá dokud není reakce dokončena, jak se stanoví pomocí hmotnostní spektrometrické analýzy. Zpracování, vysokotlaká kapalinová chromatografie poskytuje první diastereomer s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 543,2 (M + H<sup>+</sup>) a druhý diastereomer: hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 543,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 281

Příprava [3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amidu (S)-4-methyl-2-(3-piperidin-1-ylpropanoylamino)pentanové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280 h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 2-pyridinsulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid a 1-piperidinpropionovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 521,9 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 282

Příprava {(S)-1-[(4-ethylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280 h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 4-ethylenbenzensulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu. Dělení diastereomerů poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 554,4 (M +

H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 554,4 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 283

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-(1-oxypyridin-2-yl)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 5-(3-trifluor-methylfenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-((S)-2-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280f) (7,32 g) v methanolu se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (38 ml). Reakční směs se míchá do dokončení reakce, načež se odpařuje do získání 6,9 g sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky.

b) Benzylester 3-hydroxy-4-[(S)-4-methyl-2-({1-[5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-yl]methanoyl}amino)-pentanoyl-amino]azepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 283a) (1,2 g) v methylenchloridu se přidá TEA (0,93 ml), EDC (0,56 g), HOBt (0,36 g) a 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina (0,68 g). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud se reakce nedokončí, což se stanoví pomocí chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Zpracování a sloupcová chromatografie poskytuje 1,35 g sloučeniny pojmenované v názvu. Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 616 (M + H)<sup>+</sup>.

c) [(S)-1-(3-Hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]furan-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 283b) (1,3 g) v ethyl-  
-acetátu : methanolu (20 ml směsi 8 : 1) se přidá 10% Pd/C.  
Směs se míchá pod vodíkovou atmosférou z balónu s plynným  
vodíkem, dokud se nespotřebuje výchozí látka, což se stanoví  
chromatografickou analýzou na tenké vrstvě. Reakční směs se  
filtruje a odpařuje za získání 0,96 g sloučeniny pojmenované  
v názvu, která se používá přímo bez dalšího čištění.

d) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[1-(1-oxypyridin-2-yl)-  
methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(3-trifluormethyl-  
fenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 283c) (0,3 g)  
v methylenchloridu se přidá TEA (0,22 ml), EDC (0,13 g), HOBT  
(0,8 g) a N-oxid pikolinové kyseliny (0,09 g). Reakční směs se  
míchá dokud se nespotřebuje výchozí látka, což se stanoví  
chromatografickou analýzou na tenké vrstvě. Zpracování a  
sloupcová chromatografie poskytuje 0,16 g sloučeniny  
pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 603 (M + H)<sup>+</sup>.

e) ((S)-3-Methyl-1-{3-oxo-1-[1-(1-oxypyridin-2-yl)-  
methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(3-trifluormethyl-  
fenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 283d) (0,15 g) v DMSO (1,5  
ml) se přidá TEA (0,37 ml) a komplex pyridin-oxid sírový (0,21  
g). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud se  
reakce nedokončí, což se stanoví pomocí LCMS. Zpracování a  
sloupcová chromatografie (10 % methanolu v methylenchloridu)  
poskytuje 0,12 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 601 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

Příklad 284

Příprava ((S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-[(1-oxypyridin-2-yl)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl)butyl)amidu benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 283b) až e), s tím rozdílem, že se nahradí piperonylovou kyselinou 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 511 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

Příklad 285

Příprava {(S)-1-[1-(3-cyklohexylpropanoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5-(3-trifluormethylfenyl)-furan-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 283b) až e), s tím rozdílem, že se nahradí 3-cyklohexylpropionovou kyselinou N-oxid pikolinové kyseliny, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 618 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

Příklad 286



Příprava { (S)-1-[1-(3-cyklohexylpropanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 283b) až e), s tím rozdílem, že se nahradí 3-cyklohexylpropionovou kyselinou N-oxid pikolinové kyseliny a piperonylovou kyselinou 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 528 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

#### Příklad 287

Příprava { (S)-1-[1-(4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5(3-trifluormethyl-fenyl)furan-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 283b) až e), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methylpentanovou kyselinou N-oxid pikolinové kyseliny se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 578 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

#### Příklad 288

Příprava { (S)-1-[1-(4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 283b) až e), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methylpentanovou kyselinou N-oxid pikolinové kyseliny a piperonylovou kyselinou 5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-furoová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 488 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se rozdělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

#### Příklad 289

Příprava [ {(S)-1-[3-oxo-1-(propansulfonylazepan-4-yl-karbamoyl)-3-methyl-1-butyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí propansulfonylchloridem 3-fluor-sulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 491,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 491,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 290

Příprava [ {(S)-1-[3-oxo-1-(ethansulfonylazepan-4-yl-karbamoyl)-3-methyl-1-butyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí ethansulfonylchloridem 3-fluor-sulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 477,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 477,4 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 291

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ~~terc-Butylester~~ {(S)-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

Příprava N-oxidu 2-pyridinsulfonylchloridu: roztokem N-oxidu 2-merkaptopyridinu (2,23 g, 17,55 mmol) v 9M kyselině chlorovodíkové (33 ml) o teplotě 0 °C se přibližně 90 min probublává plynný chlor. Rozpuštěný chlor se odstraní ve vakuu při 0 °C.

K roztoku terc-butylesteru [(S)-1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny z příkladu 280g) (2,5 g, 7,28 mmol) v methylenchloridu (100 ml) a nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného (400 ml) se po kapkách po částech přidá roztok N-oxidu 2-pyridinsulfonylchloridu (27 ml, 102 mg/ml). Jak probíhá adice, přidává se další nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného pro udržení pH v rozmezí přibližně 8 až 9. Po dokončení adice sulfonylchloridu se reakční směs míchá další hodinu, načež se odstraní organická vrstva a promyje roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se odpařuje a odparek se podrobí chromatografii (5 % methanolu v methylenchloridu) za získání 2,5 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 500 (M + H<sup>+</sup>).

b) [3-Hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid  
(S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku terc-butylesteru ((S)-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl)-karbamové kyseliny z příkladu 291a) (2,0 g) v methanolu (20 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 h, načež se odpařuje pro získání 1,8 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 400 (M + H<sup>+</sup>).

c) ((S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 291b) (0,30 g) v methylenchloridu se přidá 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina (0,11 g), EDC (0,13 g), HOBt (0,086 g) a TEA (0,22 ml). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, což se stanoví pomocí LCMS, načež se zředí ethyl-acetátem a promyje vodou, nasyceným roztokem uhličitanu draselného, 1N kyselinou chlorovodíkovou, roztokem chloridu sodného, suší se (síranem hořečnatým), filtruje a odpařuje. Sloupcová chromatografie (10 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 0,27 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 563 (M + H)<sup>+</sup>.

d) ((S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 291c) (0,19 g) v DMSO (1,5 ml) se přidá komplex pyridin-oxid sírový (0,26 g). Reakční směs se míchá dokud se reakce nedokončí, což se stanoví pomocí LCMS, načež se zředí ethyl-acetátem a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného, suší se a odpařuje. Sloupcová chromatografie odparku poskytuje 0,15 g sloučeniny pojmenované v názvu jako směsi diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 561 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 292

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

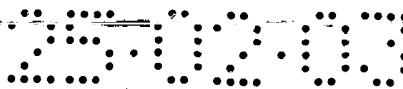
Podle obecných postupů z příkladů 291c) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 575 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 293

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 575 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 294

{(R)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280f) až i), s tím rozdílem, že se nahradí N-Boc-D-leucinem N-Boc-L-leucin, N-oxidem 2-pyridinsulfonylchloridu 3-fluorbenzensulfonylchlorid a 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

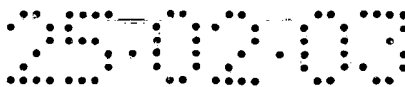
Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 556 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 295

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-



-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 558 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 296

Příprava {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 574,5 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 574,5 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 297

Příprava {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 557,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 557,4 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 298

Příprava ((S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 559,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 559,4 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 299

Příprava ((S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amid 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylfuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní



spektrometrií MS(ES) = 507,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 507,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 300

Příprava {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 554,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 545,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 301

Příprava {(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 565,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 565,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 302

Příprava ((S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 555,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 555,4 (M + H)^+$ .

#### Příklad 303

Příprava ((S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 509,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 509,2 (M + H)^+$ .

#### Příklad 304

Příprava ((S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methylthiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 523,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 523,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 305

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 507,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 507,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 306

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 491,2 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 491,2 (M + H)^+$ .

## Příklad 307

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 493,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 493,4 (M + H)^+$ .

## Příklad 308

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylfuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní

spektrometrií MS(ES) = 441,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 441,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 309

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 488,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 488,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 310

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h až j), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní

spektrometrií MS(ES) = 499,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 499,4 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 311

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 489,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 489,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 312

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 443,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 443,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 313

Příprava [(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methylthiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a ethansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 457,2 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 457,4 (M + H)^+$ .

## příklad 314

Příprava [(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl]amidu 5-methoxy-benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propan-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 521,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 521,2 (M + H)^+$ .

## Příklad 315

Příprava ((S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propan-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 505,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 505,2 (M + H)^+$ .

Příklad 316

Příprava ((S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propan-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 507,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 507,4 (M + H)^+$ .

Příklad 317



Příprava { (S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylfuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 455,2 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 455,4 (M + H)^+$ .

Příklad 318

Příprava { (S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu 2,5-dimethylfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 2,5-dimethylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propan-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 469,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 469,2 (M + H)^+$ .

Příklad 319

Příprava           {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu           chinolin-2-karboxylové  
kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení           diastereomerů           vysokotlakou           kapalinovou  
chromatografií           poskytuje           diastereomer 1 s hmotnostní  
spektrometrií MS(ES) = 565,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2  
s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 565,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 320

Příprava           {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-  
-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propan-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení           diastereomerů           vysokotlakou           kapalinovou  
chromatografií           poskytuje           diastereomer 1 s hmotnostní  
spektrometrií MS(ES) = 513,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2  
s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 513,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 321

Příprava           {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu           chinoxalin-2-karboxylové  
kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení           diastereomerů           vysokotlakou           kapalinovou  
chromatografií           poskytuje           diastereomer 1 s hmotnostní  
spektrometrií MS(ES) = 503,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2  
s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 503,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 322

Příprava           {(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-  
karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amidu           thiofen-2-karboxylové  
kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propansulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení           diastereomerů           vysokotlakou           kapalinovou  
chromatografií           poskytuje           diastereomer 1 s hmotnostní  
spektrometrií MS(ES) = 457,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2  
s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 457,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 323

Příprava ((S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl)amidu 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methylthiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina a 1-propan-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 471,4 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 471,4 (M + H)^+$ .

Příklad 324

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie  $MS(ES) = 587 (M + H)^+$ .

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 565,2 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 565,2 (M + H)^+$ .

Příklad 325

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 3,5-dimethylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3,5-dimethylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 571 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 326

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 3-ethylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-ethylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 571 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 327

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 587 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 328

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

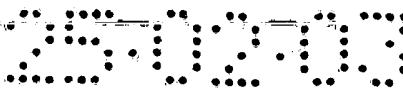
Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 607 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

#### Příklad 329

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-



-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu jako směs diastereomerů.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 587 (M + H)<sup>+</sup>.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 a diastereomer 2.

### Příklad 330

Příprava {1,3-dimethyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) Benzylester 4-(2-terc-butoxykarbonylamino-2,4-dimethylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-2-methyl-(d,l)-leucinu (3,0 g) v methylenchloridu se přidá EDC (2,34 g), HOBt (1,65 g), Et<sub>3</sub>N (1,7 ml) a sloučenina z příkladu 280e) (3,23 g). Po míchání při teplotě místnosti přes noc se směs promyje 0,1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se odpaří a odparek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií s elučním činidlem methylenchlorid v methylalkoholu (95 : 5) za získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (4,0 g, 66,6 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 492,4 (M + H)<sup>+</sup>.

b) terc-Butylester [1-(3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl)-1,3-dimethylbutyl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 330a) (3,04 g, 8,00 mmol) v ethyl-acetátu (50 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (1,5

g). Po míchání při teplotě místnosti pod vodíkovou atmosférou 16 h se směs filtruje přes rozsivkovou zeminu (cellit). Filtrát se odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako žlutého oleje (1,97 g, 100 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 358,4 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {1-[3-Hydroxy-1-(1-hydroxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-1,3-dimethylbutyl}karbamové kyseliny

2-Merkaptan-N-oxid (1,25 g) se rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové (5,5 ml). Po ochlazení na 0 °C se přidá voda (3 ml). Plynný chlor se probublává tímto roztokem 1,5 h. Vodný roztok se extrahuje studeným methylenchloridem, potom se spojené organické vrstvy promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. K roztoku sloučeniny z příkladu 330b) (1,20 g) a Et<sub>3</sub>N (1,3 ml) v DCE (10 ml) se přidá sulfonylchlorid, který se jako čerstvý připraví při teplotě vyšší než 0 °C. Míchá se 1 h a potom se reakční směs promyje roztokem chloridu sodného, suší síranem sodným, odpařuje a čistí mžikovou sloupcovou chromatografií s elučním činidlem methylenchlorid v methylalkoholu (95 : 5) za získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (1,2 g, 70 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 515,4 (M + H)<sup>+</sup>.

d) [3-Hydroxy-1-(1-hydroxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid 2-amino-2,4-dimethylpentanové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 330c) (1,0 g, 2,04 mmol) v methanolu (10 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v dioxanu) (10 ml). Po míchání při teplotě místnosti 3 h se roztok odpařuje do získání bílé pevné látky. K roztoku této bílé pevné látky (0,81 g, 1,53 mmol, 75%)



v methanolu (30 ml) se přidá P-CO<sub>3</sub> (2,9 g, 2,63 mmol/g). Po protřepávání 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (0,57 g, 1,45 mmol, 95 %).

Hmotnostní spektrometrie MS = 415,4 (M + H)<sup>+</sup>.

e) {1,3-Dimethyl-1-[3-hydroxy-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

~~K roztoku sloučeniny z příkladu 330d) (0,150 g, 0,448 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá 3-methylbenzofuran-2-karboxylová kyselina (0,109 g), 1-hydroxybenzotriazol (0,106 g, 0,762 mmol) a p-EDC (0,85 g, 1 mmol/g) v methylenchloridu (10 ml). Po protřepávání při teplotě místnosti přes noc se roztok zpracuje s tisaminem (0,589 g, 3,75 mmol/g). Po protřepávání po další 2 h se roztok filtruje a odpařuje do získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (166,7 mg, 70 %).~~

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 573,2 (M + H)<sup>+</sup>.

f) {1,3-Dimethyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

K míchanému roztoku sloučeniny z příkladu 330e) (140,7 mg, 0,245 mmol) v DMSO (2 ml) se přidá Py-SO<sub>3</sub> (155,7 mg, 0,98 mmol) a Et<sub>3</sub>N (0,27 ml, 1,96 mmol). Po míchání při teplotě místnosti 2 h se přidá do reakční směsi pro zhašení reakce nasycený hydrogenuhličitan sodný a ethyl-acetát. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, suší se síranem sodným a odpařuje se. Odparek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií s elučním činidlem methylenchlorid

v methylalkoholu (95 : 5) za získání sloučeniny pojmenované v názvu jako bílé pevné látky (60,9 mg, 50,8 %).

Hmotnostní spektrometrie MS(ESI) = 571,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 331

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester [(S)-1-(3-hydroxy-1-chinolin-2-yl-methylazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280g) (1,0 g) v methylenchloridu se přidá  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd (0,68 g) a NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,2 g). Zpracování a sloupcová chromatografie (6 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 1,4 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 485 (M + H)<sup>+</sup>.

b) (3-Hydroxy-1-chinolin-2-methylazepan-4-yl)amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 331a) (1,4 g) v methanolu (20 ml) se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (20 ml). Reakční směs se míchá do dokončení reakce, načež se odpařuje za získání 1,3 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 385 (M + H)<sup>+</sup>.

c) {(S)-3-Methyl-1-[3-hydroxy-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladu 291c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 331b) a nahradí benzofuran-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-

-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 545 (M + H)<sup>+</sup>.

d) {(S)-3-Methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladu 291c), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 331c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 543 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 332

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladů 331c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

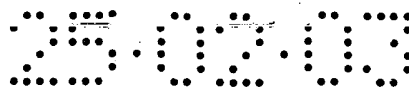
Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 541 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 333

Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 331c) až d,) s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 541 (M + H)<sup>+</sup>.



## Příklad 334

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) terc-Butylester ((S)-1-{3-hydroxy-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280g (1,0 g) v methylenchloridu se přidá o-toluensulfonylisokyanát (0,68 g). Reakční směs se míchá dokud se nezpozoruje úplné spotřebování výchozí látky. Zpracování a sloupcová chromatografie (6 % methanolu v methylenchloridu) poskytuje 1,28 g sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 541 (M + H)<sup>+</sup>.

b) {3-Hydroxy-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)methanoyl]azepan-4-yl}amid (S)-2-amino-4-methylpentanové kyseliny

Podle postupu z příkladu 283a), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 334a), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 441 (M + H)<sup>+</sup>.

c) ((S)-3-Methyl-1-{3-hydroxy-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 280i), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 334b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 585 (M + H)<sup>+</sup>.

d) ((S)-3-Methyl-1-(3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino]-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl)butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupu z příkladu 291d), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 334c), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 583 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 335

Příprava ((S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino]-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl)butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladů 334c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 597 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 336

Příprava ((S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino]-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl)butyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladů 334c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 599 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 337

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonyl-amino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-chlorbenzensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 603 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 338

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonyl-amino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-chlorbenzensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát a 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 617 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 339

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonyl-amino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-chlorbenzensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát a benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 619 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 340

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 587 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 341

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát a 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 601 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 342

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-fluorbenzensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát a benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 603 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 343

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladu 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí p-toluensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 583 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 344

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladů 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí p-toluensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát a 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 597 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 345

Příprava ((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle postupů z příkladů 334a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí p-toluensulfonylisokyanátem o-toluensulfonylisokyanát a benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 597 (M + H)<sup>+</sup>.



## Příklad 346

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 6-methylpyridin-2-aldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 491 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

## Příklad 347

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 6-methylpyridin-2-aldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd a 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 505 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

## příklad 348

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 6-methylpyridin-2-aldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd a benzo[b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 507 (M + H)<sup>+</sup>.

Diastereomery se dělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií za získání diastereomeru 1 a diastereomeru 2.

#### Příklad 349

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

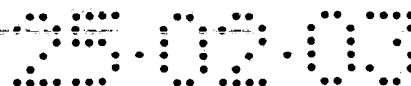
a) terc-Butylester {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-hydroxyazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}karbamové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 280g) (0,1 g, 0,29 mmol) rozpuštěné v THF se přidá 2-fluorfenylisokyanát (32 ml, 0,29 mmol) a míchá se 1 h. THF se odpaří ve vakuu a sloučenina se přímo použije v dalším kroku.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 481,02 (M + H)<sup>+</sup>.

b) (2-Fluorfenyl)amid 4-((S)-2-amino-4-methylpentanoylamino)-3-hydroxyazepan-1-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 349a) (1,96 g, 4,1 mmol) rozpuštěné v MeOH se přidá 4M kyselina chlorovodíková v dioxanu (5 ml, 20,3 mmol) a směs se nechá míchat při teplotě místnosti 2 h. Přebytečné činidlo se odpaří ve vakuu a azeotropicky odpařuje s toluenem za získání 1,84 mg produktu.



c) {(S)-1-[1-(2-Fluorfenylkarbamoyl)-3-hydroxyazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 349b) (0,11 g, 0,28 mmol) rozpuštěné v methylenchloridu se přidá p-EDC (0,35 g, 1,8 mmol/g), HOBt (0,06 g, 0,49 mmol) a 2-benzothiofen karboxylová kyselina (0,077 mg, 0,432 mmol). Reakční směs se protřepává 16 h. Reakce pokračuje další jednu hodinu přidáváním trisaminu (0,38 mg, 3,7 mmol/g), po kterém následuje filtrace produktu. Produkt se čistí silikagelovou kolonou za získání 112,5 mg produktu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 541,2 (M + H)<sup>+</sup>.

d) {(S)-1-[1-(2-Fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

K roztoku sloučeniny z příkladu 349c) (0,112 g, 0,2 mmol) rozpuštěné v methylenchloridu se přidá Dess-Martinovo činidlo (Dess-Martinův periodinan) (0,175 g, 0,41 mmol). Reakční směs se míchá 1 h, načež se promyje Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Sloučenina se čistí na silikagelové koloně za získání 78 mg produktu jako směsi diastereomerů. Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 539 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 539 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 350

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-

-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 537 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 537 (M + H)^+$ .

Příklad 351

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu 2,4-dimethylfuran-3-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 2,4-dimethylbenzofuran-3-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 501 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 501 (M + H)^+$ .

Příklad 352

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu chinoxalin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí chinoxalin-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 535 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 535 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 353

Příprava ((S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 545 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 545 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 354

Příprava ((S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl)amidu chinolin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí chinolin-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 534 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 534 (M + H)^+$ .

Příklad 355

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 4-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methylthiofen-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 503 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 503 (M + H)^+$ .

Příklad 356

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-methoxybenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní

spektrometrií MS(ES) = 553 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 553 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 357

Příprava [(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl]amidu 4-methylfuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 349c) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methylfuran-2-karboxylovou kyselinou benzo[b]thiofen-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 487 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 487 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 358

Příprava [(S)-1-(1-butyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí butyraldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 441,9 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 441,9 (M + H)<sup>+</sup>.

Příklad 359

Příprava [(S)-1-(1-propyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-

-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí propionaldehydem  $\alpha$ -chinolin-karbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 428 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 428 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 360

Příprava {(S)-1-[1-(2-fluorbenzyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-fluorbenzaldehydem  $\alpha$ -chinolin-karbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 494,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 494,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 361

Příprava {(S)-3-methyl-1-[1-(2-morfolin-4-ylthiazol-4-yl-methyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-morfolin-4-ylthiazol-4-karbaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.





Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 568,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 568,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 362

Příprava {(S)-1-[1-(5-ethylfuran-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 5-ethyl-2-furaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 549,4 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 549,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 363

Příprava {(S)-1-[1-(3,4-dimethylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 3,4-dimethylthieno[3,2-b]thiofen-2-karboxaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 566,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 566,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 364

Příprava [(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(3-fenyl-3H-[1.2.3]triazol-4-ylmethyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 2-fenyl-2H-pyrazol-3-karbaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 543,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 543,2 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 365

Příprava [(S)-1-[1-(isothiazol-3-ylmethyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí isothiazol-3-karbaldehydem  $\alpha$ -chinolin-karbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 483,1 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 483,1 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 366

Příprava [(S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-thiofen-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny



Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí thiofen-2-karbaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 582 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 582 (M + H)^+$ .

#### Příklad 367

Příprava [(S)-1-(1-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

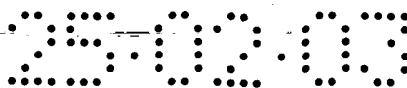
Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí benzo[b]thiofen-2-karbaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 546 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 546 (M + H)^+$ .

#### Příklad 368

Příprava [(S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-pentylazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amidu benofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí pentanalem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.



Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 556 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 556 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 369

Příprava ((S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl-methyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 331a) až d), s tím rozdílem, že se nahradí 3-methyl-3H-imidazol-4-karbaldehydem  $\alpha$ -chinolinkarbaldehyd, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 480,4 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 370

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j) s tím rozdílem, že se nahradí 1-oxypyridin-2-karboxylovou kyselinou 2-benzofuran-2-karboxylová kyselina a 2-pyridinsulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií ESMS: M + H<sup>+</sup> = 504,2 a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií ESMS: M + H<sup>+</sup> = 504,2.

#### Příklad 371

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-



-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 2-oxypyridin-3-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 2-oxypyridin-2-karboxylovou kyselinou 2-benzofuran-2-karboxylová kyselina a 2-pyridinsulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií ESMS:  $M + H^+ = 504,2$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií ESMS:  $M + H^+ = 504,2$ .

#### Příklad 372

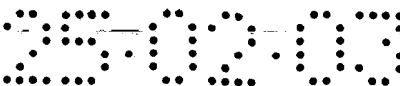
Příprava {(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu 1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 1H-benzoimidazol-5-karboxylovou kyselinou 2-benzofuran-2-karboxylová kyselina a 2-pyridin-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií ESMS:  $M + H^+ = 504,2$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií ESMS:  $M + H^+ = 504,2$ .

#### Příklad 373

Příprava 4-{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ylmethanoyl)amino]-4-methylpenatanoylamino}-1-methyl-3-oxo-1-pentyl-azepania



Roztok sloučeniny z příkladu 368 v čistém methylijodidu se zahřívá pod zpětným chladičem 48 hodin, načež se směs odpaří za získání sloučeniny pojmenované v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 471,6 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 374

Příprava {(S)-1-[1-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 544,4 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 375

Příprava {(S)-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 530,2 (M + H<sup>+</sup>).

#### Příklad 376

Příprava {(S)-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 4-methansulfonylbenzensulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 604,2 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 604,2 (M + H)^+$ .

#### Příklad 377

Příprava {(S)-1-[1-(2-methansulfonylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 2-methansulfonylbenzensulfonylchloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 604,2 (M + H)^+$  a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií  $MS(ES) = 604,2 (M + H)^+$ .

#### Příklad 378

Příprava {(S)-1-[1-(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amidu benzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 280h) až j), s tím rozdílem, že se nahradí 3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl-

chloridem 3-fluorbenzensulfonylchlorid, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 545,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 545,2 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 379

Příprava ((1S,2R)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

a) ((1S,2R)-2-methyl-1-[3-hydroxy-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladu 280f) až i), s tím rozdílem, že se nahradí N-Boc-alloisoleucinem N-Boc-leucin a 2-pyridin-sulfonylchloridem 3-fluorbenzesulfonylchlorid a 3-methylbenzofuran-2-karboxylovou kyselinou benzofuran-2-karboxylová kyselina se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

b) ((1S,2R)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl)amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladu 291d), s tím rozdílem, že se provede náhrada sloučeninou z příkladu 105b), se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.





Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 541 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 541 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 380

Příprava {1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-yl-karbamoyl]cyklopentyl}amidu 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny

Podle obecných postupů z příkladů 379a) a b), s tím rozdílem, že se nahradí N-Boc-cykloleucinem N-Boc-alloleucin, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.  
Hmotnostní spektrometrie MS(ES) = 539 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 381

Příprava ((S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amidu furo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny

Podle obecného postupu z příkladů 291c) a d), s tím rozdílem, že se nahradí furo[3,2-b]pyridin-2-karboxylovou kyselinou 5-fluorbenzofuran-2-karboxylová kyselina, se připraví sloučenina pojmenovaná v názvu.

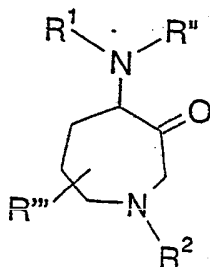
Dělení diastereomerů vysokotlakou kapalinovou chromatografií poskytuje diastereomer 1 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 544,2 (M + H)<sup>+</sup> a diastereomer 2 s hmotnostní spektrometrií MS(ES) = 544,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Výše uvedený popis příkladů plně zveřejňuje jak připravit a použít sloučeniny podle přítomného vynálezu. Avšak přítomný vynález není omezen na specifická ztělesnění popsaná zde výše,

ale zahrnuje všechny jejich modifikace v rámci následujících patentových nároků. Různé odkazy na časopisy, patenty a jiné publikace, které jsou zde citovány, zahrnují stav techniky a jsou zde zahrnuty formou odkazu, jako by byly plně uvedeny.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

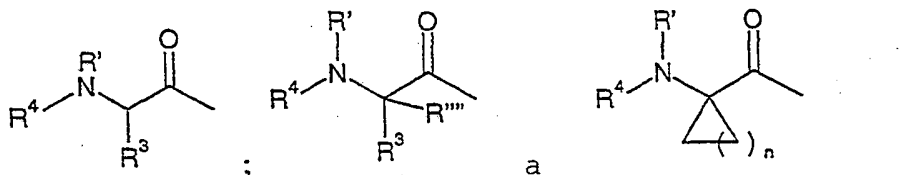
1. Sloučenina obecného vzorce IA



IA

ve kterém

$R^1$  je vybrán ze souboru skládajícího se z



$R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $Ar-C_{0-6}$ alkylu,  $HetC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$ ,  $R^9R^{11}NC(O)-$  a  $R^9SO_2R^{11}NC(O)-$ ;

$R^3$  je  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^4$  je skupina  $R^5C(O)-$ ;

$R^5$  je  $HetC_{0-6}$ alkyl;

$R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;

$R^{11}$  je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku,  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu;

$R'$  je vodík;

$R''$  je vodík;

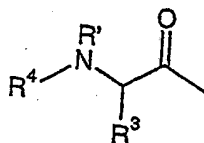
$R'''$  je vodík;

$R''''$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{3-6}$ cykloalkyl- $C_{0-6}$ alkylu,  $C_{2-6}$ alkenyly,  $C_{2-6}$ alkynyly,  $HetC_{0-6}$ alkylu a  $ArC_{0-6}$ alkylu; a

$n$  je celé číslo od 1 do 5;

a její farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^1$  je



3. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^3$  je vybrán ze souboru skládajícího se z isobutylu a but-2-ylu.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které  $R^3$  je isobutyl.

5. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

piperidylethylu;

benzo[1,3]dioxolyly;

furylu, arylem substituovaného furylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného furylu;

benzofuranylu,  $C_{1-6}$ alkoxykupinou substituovaného benzofuranylu, halogenem substituovaného benzofuranylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného benzofuranylu;

nafto[2,1-b]furanylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného nafto[2,1-b]furanylu;

benzo[b]thiofenylu;

chinolyly;

chinoxalinyly;

1-oxypyridylu;

furo[3,2-b]pyridylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného

furo[3,2-b]pyridylu;

thiofenylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného thiofenylu;

thieno[3,2-b]thiofenylu; a

1H-benzoimidazol-5-ylu.

6. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

piperidin-1-ylethylu;  
benzo[1,3]dioxol-5-ylu;  
furan-2-ylu;  
benzofuran-2-ylu;  
nafto[2,1-b]furan-2-ylu;  
benzo[b]thiofen-2-ylu;  
chinolin-2-ylu;  
chinoxalin-2-ylu;  
1-oxypyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-3-ylu;  
furo[3,2-b]pyridin-2-ylu;  
thiofen-2-ylu;  
thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu; a  
1H-benzoimidazol-5-ylu.

7. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-ylu, 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu a 2,4-dimethylfuran-3-ylu;

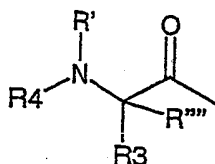
5-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-fluorbenzofuran-2-ylu, 3-methylbenzofuran-2-ylu, 3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu a 3-ethylbenzofuran-2-ylu, 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu;

1-methylnafto[2,1-b]furan-2-ylu;  
5-methylthiofen-2-ylu; a  
3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-ylu.

8. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z 3-methylbenzofuran-2-ylu,

thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu,  
 chinoxalin-2-ylu a chinolin-2-ylu.

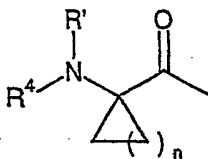
9. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^1$  je



10. Sloučenina podle nároku 9, ve které  $R''''$  je  $C_{1-6}$ alkyl.

11. Sloučenina podle nároku 10, ve které  $C_{1-6}$ alkyl je methyl.

12. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^1$  je



13. Sloučenina podle nároku 12, ve které  $n$  je 3.

14. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

ethylu, a  $C_{3-6}$ cykloalkylem substituovaného ethylu;

propylu;

butylu;

isopentylu;

fenylu, zvláště halogenem substituovaného fenylu,

$C_{1-6}$ alkylem substituovaného fenylu,  $C_{1-6}$ alkylsulfonylem substituovaného fenylu;

pyridylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného pyridylu;

1-oxypyridilu; a

isoxazolylu,  $C_{1-6}$ alkylem substituovaného isoxazolylu.

15. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

cyklohexylethylu;

prop-1-ylu;

but-1-ylu;

3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, 4-ethylfenylu, 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu;

pyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-2-ylu;

1,2-dimethyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu; a

3,5-dimethylisoxazol-4-ylu.

16. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu,  $ArC_0$ -alkylu a  $HetC_0$ -alkylu.

17. Sloučenina podle nároku 16, ve které  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_1$ -alkylu a  $HetC_0$ -alkylu.

18. Sloučenina podle nároku 17, ve které  $C_1$ -alkyl a  $HetC_0$ -alkyl jsou vybrány ze souboru skládajícího se z  $Het$ -skupinou substituovaného methylu a pentylu.

19. Sloučenina podle nároku 18, ve které  $Het$ -skupinou substituovaný methyl je vybrán ze souboru skládajícího se z

chinolin-2-ylmethylu;

6-methylpyridin-2-ylmethylu;

2-morfolin-4-ylthiazol-4-ylmethylu;

5-ethylfuran-2-ylmethylu;

3,4-dimethylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethylu;

3-fenyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethylu;

isothiazol-3-ylmethylu;  
benzo[b]thiofen-2-ylmethylu; a  
1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethylu.

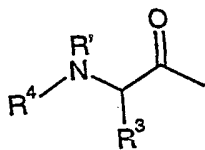
20. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $ArC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$ ,  $R^9SO_2-$  a  $R^9R^{11}NC(O)-$ .

21. Sloučenina podle nároku 20, ve které  $R^2$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $ArC_{0-6}$ alkylu, skupin  $R^9C(O)-$  a  $R^9SO_2-$ .

22. Sloučenina podle nároku 21, ve které  $R^9$  je  $R^9SO_2-$ .

23. Sloučenina podle nároku 22, ve kterém  $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu.

24. Sloučenina podle nároku 1, ve které



$R^1$  je

$R^2$  je  $R^9SO_2$ ; a

$R^3$  je isobutyl;

$R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z  $C_{1-6}$ alkylu,  $ArC_{0-6}$ alkylu a  $HetC_{0-6}$ alkylu.

25. Sloučenina podle nároku 24, ve které

$R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

piperidylethylu;

benzo[1,3]dioxolyly;



furylu, arylem substituovaného furylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furylu;

benzofuranylu, C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou substituovaného benzofuranylu, halogenem substituovaného benzofuranylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného benzofuranylu;

nafto[2,1-b]furanylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného nafto[2,1-b]furanylu;

benzo[b]thiofenylu;

chinolyly;

chinoxalynilu;

1-oxypyridylu;

furo[3,2-b]pyridyl, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného furo[3,2-b]pyridylu;

thiofenylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného thiofenylu;

thieno[3,2-b]thiofenylu; a

1H-benzoimidazol-5-ylu; a

R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z

ethylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkylem substituovaného ethylu;

propylu;

butylu;

isopentylu;

halogenem substituovaného fenylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného fenylu, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylem substituovaného fenylu;

pyridylu, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného pyridylu;

1-oxypyridylu; a

isoxazolyly, C<sub>1-6</sub>alkylem substituovaného isoxazolyly.

26. Sloučenina podle nároku 24, ve které R<sup>5</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z

piperidin-1-ylethylu;

benzo[1,3]dioxol-5-ylu;

furan-2-ylu;

benzofuran-2-ylu;  
nafto[2,1-b]furan-2-ylu;  
benzo[b]thiofen-2-ylu;  
chinolin-2-ylu;  
chinoxalin-2-ylu;  
1-oxypyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-3-ylu;  
furo[3,2-b]pyridin-2-ylu;  
thiofen-2-ylu;  
thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu; a  
1H-benzoimidazol-5-ylu.

27. Sloučenina podle nároku 24, ve které  $R^5$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

5-(3-trifluormethylfenyl)furan-2-ylu, 3-methylfuran-2-ylu, 4-methylfuran-2-ylu, 2,5-dimethylfuran-2-ylu, 2,4-dimethylfuran-2-ylu;

5-methoxybenzofuran-2-ylu, 5-fluorbenzofuran-2-ylu, 3-methylbenzofuran-2-ylu, 3,5-dimethylbenzofuran-2-ylu, 3-ethylbenzofuran-2-ylu, 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-ylu, 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu, 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu a 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-ylu;

1-methylnafto[2,1-b]furan-2-ylu;

5-methylthiofen-2-ylu;

3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-ylu.

28. Sloučenina podle nároku 24, ve které  $R^9$  je vybrán ze souboru skládajícího se z

cyklohexylethylu;

prop-1-ylu;

but-1-ylu;

3-fluorfenylu, 4-fluorfenylu, 2-chlorfenylu, 2-methylfenylu, 4-methylfenylu, 4-ethylfenylu, 4-methansulfonylfenylu a 2-methansulfonylfenylu;

pyridin-2-ylu, 1-oxypyridin-2-ylu;

1,2-dimethyl-1H-imidazol-2-ylu, 1-methyl-1H-imidazol-2-ylu; a

3,5-dimethylisoxazol-4-ylu.

29. Sloučenina podle nároku 24, ve které

R<sup>5</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z 3-methylbenzofuran-2-ylu, thieno[3,2-b]thiofen-2-ylu, 5-methoxybenzofuran-2-ylu, chinoxalin-2-ylu nebo chinolin-2-ylu; a

R<sup>9</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z pyridin-2-ylu a 1-oxypyridin-2-ylu.

30. Sloučenina podle nároku 29, ve které R<sup>5</sup> je 3-methylbenzofuran-2-yl.

31. Sloučenina podle nároku 30, ve které R<sup>9</sup> je 1-oxypyridin-2-yl.

32. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze souboru skládajícího se z

{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl]amid (S)-4-methyl-2-(3-piperidin-1-ylpropanoylamino)pentanové kyseliny;

{(S)-1-[(4-ethylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-(1-oxypyridin-2-yl)methanoyl]-azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 5-(3-trifluormethylfenyl)-furan-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[(1-oxypyridin-2-yl)methanoyl]-azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(3-cyklohexylpropanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-(3-trifluormethylfenyl) furan-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(3-cyklohexylpropanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5(3-trifluormethylfenyl) furan-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(4-methylpentanoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzo[1,3]dioxol-5-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(ethansulfonylazepan-4-yl-karbamoyl)-3-methyl-1-butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluorbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 6-fluor-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(R)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylfuro[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-

-3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové  
kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;  
{(S)-1-[1-(3-fluorbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
-3-methylbutyl}amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;  
[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-  
butyl]amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;

[(S)-1-(1-ethansulfonyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methyl-butyl]amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 3-methylfuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 2,5-dimethylfuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;

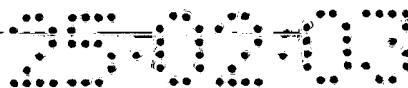
{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[3-oxo-1-(propan-1-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]-3-methyl-1-butyl}amid 5-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 5-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3,5-dimethylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-



-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-ethylbenzofuran-2-karboxylové  
kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-  
-ylkarbamoyl]butyl}amid 4-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karbo-  
xylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-  
-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-methylnafto[2,1-b]furan-2-karboxy-  
lové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-  
-ylkarbamoyl]butyl}amid 6-methoxy-3-methylbenzofuran-2-karbo-  
xylové kyseliny;

{1,3-dimethyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-  
-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové  
kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-yl-  
karbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-yl-  
karbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové  
kyseliny;

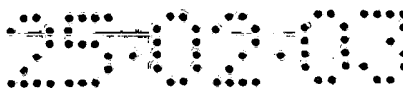
{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-chinolin-2-ylmethylazepan-4-yl-  
karbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)methanoyl]-  
azepan-4-ylkarbamoyl}butyl}amid benzofuran-2-karboxylové  
kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)methanoyl]-  
azepan-4-ylkarbamoyl}butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxy-  
lové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-2-sulfonylamino)methanoyl]-  
azepan-4-ylkarbamoyl}butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové  
kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonylamino)-  
methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl}amid benzofuran-2-karbo-  
xylové kyseliny;



((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[2-chlorbenzensulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[4-fluorbenzensulfonylamino)-methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

((S)-3-methyl-1-{3-oxo-1-[1-toluen-4-sulfonylamino)methanoyl]azepan-4-ylkarbamoyl}butyl)amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

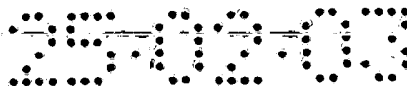
{(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[1-(6-methylpyridin-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-





-3-methylbutyl}amid benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid 2,4-dimethylfuran-3-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid chinoxalin-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid thieno[3,2-b]thiofen-2-karboxylové  
 kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid 4-methylthiofen-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid 5-methoxybenzofuran-2-karboxylové  
 kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorfenylkarbamoyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-  
 -3-methylbutyl}amid 4-methylfuran-2-karboxylové kyseliny;  
 [(S)-1-(1-butyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid  
 benzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
 [(S)-1-(1-propyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid  
 benzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(2-fluorbenzyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-  
 -methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;  
 {(S)-3-methyl-1-[1-(2-morfolin-4-ylthiazol-4-ylmethyl)-3-  
 -oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid benzofuran-2-karboxylové  
 kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(5-ethylfuran-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-yl-  
 karbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-karboxylové  
 kyseliny;  
 {(S)-1-[1-(3,4-dimethylthieno[3,2-b]thiofen-2-ylmethyl)-3-  
 -oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid benzofuran-2-



-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(3-fenyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl-methyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

[(S)-1-[1-(isothiazol-3-ylmethyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

[(S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-thiofen-2-ylmethylazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

[(S)-1-(1-benzo[b]thiofen-2-ylmethyl-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl)-3-methylbutyl]amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

[(S)-3-methyl-1-(3-oxo-1-pentylazepan-4-ylkarbamoyl)butyl]amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1-oxypyridin-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 2-oxypyridin-3-karboxylové kyseliny;

{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-ylkarbamoyl]butyl}amid 1H-benzoimidazol-5-karboxylové kyseliny;

4-{(S)-2-[(1-benzofuran-2-ylmethanoyl)amino]-4-methylpenatanoylamino}-1-methyl-3-oxo-1-pentylazepanium;

{(S)-1-[1-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(1-methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(4-methansulfonylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-ylkarbamoyl]-3-methylbutyl}amid      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(2-methansulfonylbenzensulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid                      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(S)-1-[1-(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl)-3-oxazepan-4-yl-karbamoyl]-3-methylbutyl}amid                      benzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{(1S,2R)-2-methyl-1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid                      3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny;

{1-[3-oxo-1-(pyridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ylkarbamoyl]-cyklopentyl}amid 3-methylbenzofuran-2-karboxylové kyseliny; a  
{(S)-3-methyl-1-[3-oxo-1-(1-oxypyridin-2-sulfonyl)azepan-4-yl-karbamoyl]butyl}amid                      furo[3,2-b]pyridin-2-karboxylové kyseliny.

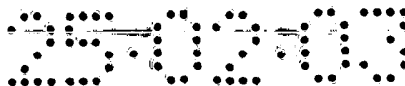
33. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo excipient.

34. Způsob inhibice proteasy, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje podávání pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

35. Způsob podle nároku 34, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedená proteasa je vybrána ze souboru obsahujícího cystein proteasu a serin proteasu.

36. Způsob podle nároku 35, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou proteasou je cystein proteasa.

37. Způsob podle nároku 36, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou cystein proteasou je kathepsin K.



38. Způsob léčení nemoci charakterizované úbytkem kosti, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje inhibici uvedeného úbytku kosti pomocí podávání pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

39. Způsob podle nároku 38, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nemocí je osteoporóza.

40. Způsob podle nároku 38, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nemocí je periodontitida.

41. Způsob podle nároku 38, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nemocí je zánět dásní.

42. Způsob léčení nemoci charakterizované nadměrnou degradací chrupavky nebo základní hmoty, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje inhibici uvedené nadměrné degradace chrupavky nebo základní hmoty pomocí podávání pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

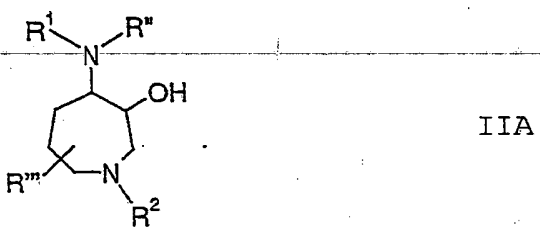
43. Způsob podle nároku 42, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nemocí je osteoartritida.

44. Způsob podle nároku 42, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedenou nemocí je revmatická artritida.

45. Způsob léčení parazitických nemocí, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se provádí podáváním pacientovi, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

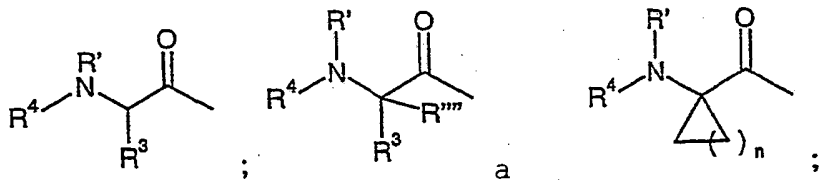
46. Způsob podle nároku 45, vyznačující se tím, že uvedená nemoc je vybrána ze souboru skládajícího se ze schistosomózy, malárie a infekcí, které způsobují pneumocystis carinii, trypsanoma cruzi, trypsanoma brucei a crithidia fusiculata.

47. Sloučenina obecného vzorce IIA



ve kterém

R¹ je vybrán ze souboru skládajícího se z



R² je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, Ar-C<sub>0-6</sub>alkylu, HetC<sub>0-6</sub>alkylu, skupin R<sup>9</sup>C(O)-, R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-, R<sup>9</sup>R<sup>11</sup>NC(O)- a R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>NC(O)-;

R³ je C<sub>1-6</sub>alkyl;

R⁴ je skupina R<sup>5</sup>C(O)-;

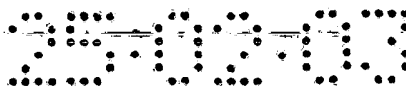
R⁵ je HetC<sub>0-6</sub>alkyl;

R⁹ je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1-6</sub>alkylu, C<sub>3-6</sub>cykloalkyl-C<sub>0-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;

R<sup>11</sup> je vybrán ze souboru skládajícího se z vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylu, ArC<sub>0-6</sub>alkylu a HetC<sub>0-6</sub>alkylu;

R' je vodík;

R'' je vodík;



R'''' je vodík;  
R'''''' je vybrán ze souboru skládajícího se z C<sub>1</sub>-alkylu, C<sub>3</sub>-cykloalkyl-C<sub>0</sub>-alkylu, C<sub>2</sub>-alkenyly, C<sub>2</sub>-alkynyly, HetC<sub>0</sub>-alkylu a ArC<sub>0</sub>-alkylu; a  
n je celé číslo od 1 do 5;  
a její farmaceuticky přijatelné soli, hydráty a solváty.

48. Způsob syntézy sloučeniny podle nároku 1, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že zahrnuje krok oxidace odpovídající sloučeniny z nároku 47 oxidantem pro získání sloučeniny obecného vzorce (IA) jako směsi diastereomerů.

49. Způsob podle nároku 48, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že oxidantem je komplex pyridin-oxid sírový v DMSO nebo triethylamin.

50. Způsob podle nároku 48, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje krok oddělení diastereomerů pomocí způsobu dělení.

51. Způsob podle nároku 50, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedeným způsobem dělení je vysokotlaká kapalinová chromatografie (HPLC).

52. Způsob podle nároku 48, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje krok deuterace uvedených diastereomerů deuteračním činidlem.

53. Způsob podle nároku 52, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedeným deuteračním činidlem je CD<sub>3</sub>OD : D<sub>2</sub>O (10 : 1) v triethylaminu.

54. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léčiva pro použití při inhibici proteasy vybrané ze souboru skládajícího se z cystein proteasy a serin proteasy.

55. Použití podle nároku 54, při kterém uvedená proteasa je cystein proteasou.

56. Použití podle nároku 55, při kterém uvedenou cystein proteasou je kathepsin K.

57. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léčiva pro použití pro léčení nemoci charakterizované úbytkem kosti.

58. Použití podle nároku 57, při kterém uvedenou nemocí je osteoporóza.

59. Použití podle nároku 57, při kterém uvedenou nemocí je periodontitida.

60. Použití podle nároku 57, při kterém uvedenou nemocí je zánět dásní.

61. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léčiva pro použití při léčení nemoci charakterizované nadměrnou degradací chrupavky nebo základní hmoty.

62. Použití podle nároku 61, při kterém uvedenou nemocí je osteoartritida.

63. Použití podle nároku 61, při kterém uvedenou nemocí je revmatická artritida.

64. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léčiva pro použití při léčení nemocí vyvolaných parazity.

65. Způsob podle nároku 64, při kterém uvedená nemoc je vybrána ze souboru skládajícího se ze schistosomózy, malárie a infekcí, které způsobují pneumocystis carinii, trypanoma cruzi, trypanoma brucei a crithidia fusiculata.