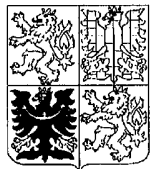


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 23.02.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.03.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/9804504

(33) Země priority: GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.01.2001  
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: PCT/DK99/00072

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/44989

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3184

(13) Druh dokumentu: A3

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

C 07 C 327/42

C 07 C 327/44

C 07 D 209/20

A 61 K 31/16

A 61 K 31/197

A 61 P 19/00

A 61 P 27/06

(71) Přihlašovatel:

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S,  
Ballerup, DK;

(72) Původce:

Christensen Mette Knak, Holte, DK;

(74) Zástupce:

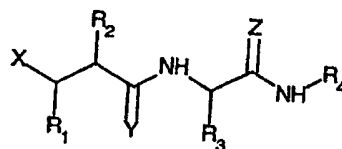
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhibitory matricových metaloproteinás**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce (I), kde X je -CO<sub>2</sub>H nebo -CONHOH skupina; Y a Z jsou nezávisle síra nebo kyslík, alespoň jeden je síra; R<sub>1</sub> je vodík, hydroxyskupina, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl nebo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cykloalkyl; R<sub>2</sub> je (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>)alkyl, fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, nebo fenyl(C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl a kterýkoliv z nich může být popřípadě substituován (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylem, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxyskupinou, halogenem nebo kyanoskupinou (CN); R<sub>3</sub> je charakterizující boční řetězec přírodní α-aminokyseliny, v němž mohou být funkční skupiny chráněny, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, který může být popřípadě substituován, nebo cykloalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sub>4</sub> je vodík, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo heteroaryl, nebo skupina vzorce -(Q-O)<sub>n</sub>, kde Q je (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl a kde n je celé číslo větší než 1, a žádná kontinuální lineární sekvence atomů ve skupině R<sub>4</sub> není větší než 12; kterákoliv z výše uvedených alkylových nebo alkenylových skupin je přímá nebo větvená; nebo jejich soli, hydráty nebo solváty. Sloučeniny jsou inhibitory matricových metaloproteináz a jsou vhodné pro léčení stavů zahrnujících rozpad a zánět tkáně a neurozánětlivých onemocnění.



(I)

01-1810-00-Ma

## Inhibitory matricových metaloproteinas

### Oblast techniky:

Tento vynález zahrnuje nové matricové metaloproteinasové inhibitory, kterými jsou sukcinamid na bázi hydroxamové kyseliny nebo thioamidy karboxylových kyselin. Vynález dále zahrnuje způsoby jejich přípravy, farmaceutické prostředky, které je obsahují, a použití těchto sloučenin v medicíně. Konkrétně jsou sloučeniny inhibitory matricových metaloproteinas zapojených do degradace tkáně. Některé z těchto sloučenin podle vynálezu jsou dále inhibitory uvolňování  $\alpha$ -faktoru nádorové nekrosy (TNF- $\alpha$ ) z buněk.

### Dosavadní stav techniky:

Matricové metaloproteinasy (MMP) jsou rodinou zinečnatých endopeptidů, které vykazují proteolytickou aktivitu vůči většině, pokud ne všem, složkám extracelulární matrice, jako jsou kolageny intersticiální a bazální membrány, fibronectin, a laminin. Hrají klíčovou roli ve fyziologických a patologických degradacích tkáně.

Bylo charakterizováno alespoň 16 rozdílných a přesto vysoce homologických MMP-typů. Sdílejí katalytickou doménu s upořádáním HisGluXaaGlyHis zodpovědným za vázání zinku, což je pro katalytickou funkci podstatné. Členy rodiny MMP se navzájem liší strukturně přítomností nebo absencí adičních domén, které jsou příčinami aktivit, jako je specifika substrátu, vázání inhibitoru, vázání matrice a lokalizace buněčného povrchu. (H.Birdekal-Hansen; W.G.Moore, M.K. Bodden; C.J. Windsor; B. Birdekal-Hansen; A. DeCarlo: Crit. Rev. Oral

*Biol. Med.* (1993) 4, 197-250 a A. F. Chambers; L. M. Matristan: *J. Natl. Cancer Inst.* (1997) 89 (17), 1260-1270). Jsou tři větší skupiny MMP, identifikované svými preferencemi k substrátu: kolagenasy degradují fibrilární kolagen, stromelysiny preferují proteoglykany a glykoproteiny jako substráty, a gelatinasy jsou zejména účinné při degradaci nefibrilárních a denaturovaných kolagenů (želatina).

Sloučeniny, které mají vlastnosti inhibující činnost matricových metaloproteinase, jsou považovány za potenciálně vhodné pro léčení nebo prevenci stavů zahrnujících rozpad tkáně a zánět tkáně, například revmatoidní artritidy, osteoartrididy, osteopenie jako je osteoporosa, periodontitida, gingivitida, tvorbu korneálních epidermálních nebo gastrických vředů, a tumorových metastáz, invaze a růstu. MMP inhibitory jsou také potenciálně hodnotné při léčení neurozánětlivých onemocnění, včetně těch, které zahrnují degradaci myelinu, například sklerózy multiplex, stejně jako v léčbě onemocnění odvíjejících se od angiogeneze, které zahrnují artritické stavy a růst pevných tumorů stejně jako psoriasis, proliferativní retinopatii, neovaskulární glaukom, oční tumory, angiofibromy a hemangiomy. Nicméně vzájemné přínosy jednotlivých MMP ve výše uvedených chorobných stavech nejsou doposud zcela vysvětleny.

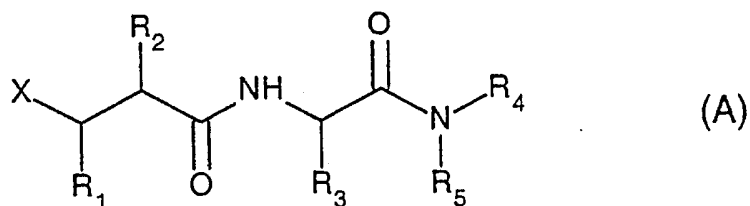
TNF- $\alpha$  je cytokin, který je produkován jako 28-kDa prekurzor a uvolňován v aktivní 17-kDa formě. Tato aktivní forma může *in vivo* zprostředkovat velký počet nežádoucích účinků, včetně zánětů, horečky, kardiovaskulárních vlivů, krvácení, koagulace a akutních fázových reakcí obdobných těm, které jsou patrné při akutních infekcích a šokových stavech. Chronické podávání TNF- $\alpha$  může zapříčinit kachexii a anorexii; akumulování přebytku TNF- $\alpha$  může být osudové.

Sloučeniny, které inhibují produkci nebo působení  $\text{TNF-}\alpha$  jsou tedy považovány za potenciálně vhodné pro léčení nebo profylaxi mnoha zánětlivých, infekčních, imunologických a zhoubných chorob. Tyto zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, septický šok, hemodynamický šok a syndromy sepse, postischemické reperfusní zranění, malárii, Crohnovu nemoc, mykobakteriální infekci, meningitidu, psoriasu, kognitivní srdeční selhání, fibrotické onemocnění, kachexii, odmítání štěpu, autoimunní onemocnění, revmatoidní artritidu, sklerosu multiplex, nemoci z ozáření, toxicitu doprovázející podávání imunosupresivních monoklonálních protilátek a hyperoxické alveolární zranění.

$\text{TNF-}\alpha$  konvertasa je metaloproteasa zahrnutá do biosyntézy  $\text{TNF-}\alpha$ . Inhibice  $\text{TNF-}\alpha$  konvertasy inhibuje produkci  $\text{TNF-}\alpha$ . Protože byla zaznamenána u řady onemocnění, charakteristických degradací tkáně zprostředkovanou MMP, včetně multiplex sklerózy, artritidy a rakoviny, produkce  $\text{TNF-}\alpha$  v nadbytku, mohou být sloučeniny vykazující obě, MMP a  $\text{TNF-}\alpha$  produkci zejména výhodné při léčení nebo profylaxi chorob nebo stavů, v nichž jsou oba mechanismy obsaženy.

Mnoho známých MMP inhibitorů jsou deriváty peptidů, založených na přirozeně se vyskytujících aminokyselinách, a jsou analogy míst štěpení v přirozených substrátech MMP. Další známé MMP inhibitory jsou strukturně méně peptidické a může na ně být nahlíženo jako na pseudopeptidy nebo peptidomimetika. Tyto sloučeniny mají obvykle skupinu vázající zinek, kterou je nejčastěji hydroxamová kyselina, karboxylová kyselina, sulphdryl, a kyslíkaté skupiny obsahující fosfor (jako kyselina fosforná a fosfonamidy včetně kyseliny aminofosfonové).

Jsou dvě známé třídy pseudopeptidových nebo peptidomimetických MMP inhibitorů, které mají skupinu hydroxamové kyseliny a resp. skupiny karboxylové kyseliny jako své skupiny vázající zinek. S několika výjimkami mohou být tyto známé inhibitory reprezentovány strukturním vzorcem (A)



v němž X je skupina hydroxamové kyseliny (-CONHOH) vázající zinek nebo karboxylové kyseliny (skupina -COOH), a skupiny R<sub>1</sub> až R<sub>5</sub> jsou proměnné s ohledem na konkrétně popsané sloučeniny ve známém stavu techniky.

Ze stavu techniky je obecně známo, že u těchto sloučenin mohou mít změny skupin vázajících zinek a substituentů R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> pozoruhodný vliv na vzájemnou inhibici MMP. Předpokládá se, že skupina X je v interakci s MMP navázáním na zinečnatý (Zn II) iont na aktivním místě. Obecně se dává přednost na základě inhibiční aktivity vůči jednotlivým MMP hydroxamové kyselině před kyselinou karboxylovou. Nicméně karboxylová část kyseliny v kombinaci s jinými substituenty může poskytovat selektivní inhibici gelatinasy (EP-489 577-A). Předpokládá se, že skupiny R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> zabírají vazebná místa P1, P1<sup>1</sup> a P2<sup>1</sup> aminokyselinových vedlejších řetězců pro přirozené enzymové substráty. Je zřejmé, že větší R<sub>1</sub> substituent může zvýšit aktivitu vůči stromelysinu, a že (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylskupina, jako je isobutyl na R<sub>2</sub> může být preferována s ohledem na aktivitu vůči kolagenase zatímco fenylalkylskupina (jako je fenylpropyl)

na  $R_2$  může poskytnout selektivitu pro gelatinasu oproti jiným MMP.

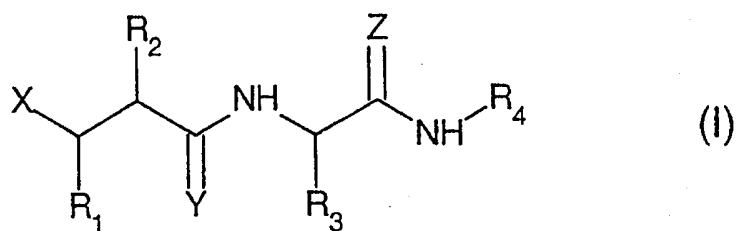
Ačkoliv je známa řada MMP inhibitorů s potentními in vitro aktivitami, řada z nich není vhodná pro další vývoj jako léčiva, neboť postrádají jakoukoliv vhodnou účinnost při orálním podávání ve farmaceuticky přijatelných dávkách. Ačkoliv je známo, že řada faktorů ovlivňuje orální biodostupnost, provedení enzymových inhibitorů s vysokou orální biodostupností je daleko od uskutečnění. Nalezení kombinace  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  nebo  $R_5$  substituentů, které připouštějí dobrou vyváženost skutečné hladiny účinnosti, rozpustnosti ve vodě, orální absorpce a farmakokinetických vlastností je přetrvávajícím problémem ve stavu techniky, jelikož se tyto vlastnosti mohou měnit neočekávaným směrem, jak se mění  $R_1$ - $R_5$  substituenty. Identifikací MMP inhibitorů založených na hydroxamové kyselině a karboxylové kyselině a majících tyto vlastnosti zůstává v technice vyhledávaným cílem.

Nyní jsme našli nové vhodné thioamidové deriváty hydroxamových kyselin a karboxylových kyselin, které mají výhodně dobro orální biodostupnost a po orálním podání mají výhodně delší dobu působení a farmakokineticky lepší profil, než jejich strukturálně blízce podobné analogy.

#### Podstata vynálezu

Tento vynález se tedy týká doposud neznámé třídy sloučenin vzorce (I) dále, kde X je skupina hydroxamové kyseliny nebo karboxylové kyseliny charakterizovaná primárně tím, že jedna nebo obě Y a Z skupiny jsou atom S.

Předložený vynález popisuje sloučeniny obecného vzorce (I)



kde

X je  $-\text{CO}_2\text{H}$  nebo  $-\text{CONHOH}$  skupina;

Y a Z jsou nezávisle síra nebo kyslík, alespoň jeden je síra;

$\text{R}_1$  je vodík, hydroxyskupina,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alkenyl, nebo  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cykloalkyl;

$\text{R}_2$  je  $(\text{C}_1-\text{C}_{24})$ alkyl, fenyl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, nebo fenyl  $(\text{C}_6-\text{C}_6\text{alkyl})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, a který kterýkoliv z nich může být popřípadě substituován  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylem,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxyskupinou, halogenem nebo kyanoskupinou (CN);

$\text{R}_3$  je charakterizující boční řetězec přírodní  $\alpha$ -aminokyseliny, v němž mohou být funkční skupiny chráněny,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, který může být popřípadě substituován, nebo cykloalkyl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl;

$\text{R}_4$  je vodík,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, fenyl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo heteroaryl, nebo skupina vzorce  $-(\text{Q}-\text{O})_n-\text{Q}$ , kde Q je přímý nebo větvený  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, kde n je celé číslo větší než 1 a žádná kontinuální lineární sekvence atomů ve skupině  $\text{R}_4$  není  $>12$ ; kterýkoliv z výše uvedených alkylových nebo alkenylových skupin je přímý nebo větvený;

nebo jejich soli, hydráty nebo solváty.

Pokud nebude uvedeno jinak, mají následující termíny používané v popisu uvedené významy:

„Alkyl“ označuje přímý nebo větvený alkylový řetězec, sestávající pouze z uhlíku a vodíku, neobsahující žádnou nenasyčenost, a se specifikovaným počtem atomů uhlíku, včetně např. metylu, n-propylu, isobutylu, terc.butylu, hexylu a dodecylu.

„(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl“ označuje přímý nebo větvený alkenylový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, který má alespoň jednu dvojnou vazbu, buď E nebo Z stereochemie, kde je použitelný. Tento termín může zahrnovat, například, vinyl, allyl, 1- a 2-butenyl a 2-methyl-2-propenyl.

„Alkoxy(skupina)“ označuje radikál vzorce -OR, kde R je alkyl, jak je definován výše, například methoxyskupina, n-propoxyskupina, terc.butoxyskupina a podobné.

„Cykloalkyl“ označuje nasycenou alicyklickou část mající od 3-8 atomů uhlíku a zahrnuje, například, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cyklooktyl.

„Charakterizující vedlejší(boční) řetězec přírodní α-aminokyseliny“ označuje charakteristický boční řetězec navázaný na -CH(NH<sub>2</sub>)(COOH)část následujících aminokyselin: alanin, arginin, kyselina asparťová, cystein, cystin, kyselina glutamová, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, fenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptofan, tyrosin, valin. Boční řetězce aminokyselin mohou být chráněné.

Pokud nebude v kontextu, kde se vyskytne, uvedeno jinak, znamená termín „substituovaný“, použitý u částí, jejich substituci do čtyř substituentů, kdy každý z nich nezávisle může být (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxyskupina, hydroxyskupina, thioskupina, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthioskupina, aminoskupina, halogen (včetně fluoru, chloru, bromu a jodu), kyanoskupina, trifluormethyl, nitroskupina, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup> nebo -CONR<sup>A</sup>R<sup>A</sup>, kde R<sup>A</sup> je (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylskupina nebo zbytek přírodní α-aminokyseliny.

Soli sloučenin podle vynálezu mohou vzniknout s bázemi. Tyto soli zahrnují soli odvozené od anorganických nebo organických bází, například kovové soli jako je sodná nebo draselná sůl, soli kovů alkalických zemin jako jsou hořečnaté nebo vápenaté soli, a organické aminové soli jako soli morfolinu, piperidinu, dimethylaminové nebo diethylaminové soli.

Pokud sloučeniny podle vynálezu obsahují bázecké části, mohou být soli tvořeny také s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková a jodovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, přičemž tyto příklady nejsou pro vynález omezující.

Sloučeniny podle vynálezu mají více chirálních center vzhledem k přítomnosti asymetrických uhlíkových atomů. Přítomnost více asymetrických atomů uhlíku zvyšuje počet diastereoisomerů s R nebo S stereochemií v každém chirálním centru. Obecným vzorcem (I) a (pokud nebude specifikováno jinak) všemi dalšími vzorci v tomto popisu se rozumí, že zahrnují všechny takové stereoisomery a směsi (například racemické směsi).

Sloučeniny podle vynálezu mají výhodně následující obecnou stereochemii:

C atom nesoucí  $R_1$  a X skupiny -(S),

C atom nesoucí  $R_2$  skupinu -(R),

C atom nesoucí  $R_3$  skupinu -(S),

ale rovněž je třeba brát v úvahu sloučeniny, které mají výše uvedené konfigurace z větší části.

Bez omezení všeobecně platí pro předcházející:

Výhodnými sloučeninami vzorce I jsou ty, v nichž X znamená CONHOH.

Příklady konkrétních  $R_1$  skupin zahrnují vodík, hydroxyskupinu, methyl, ethyl, n-propyl, allyl a methoxyskupinu. V současnosti jsou výhodné sloučeniny, v nichž  $R_1$  je vodík, hydroxyl, allyl nebo propyl.

Příklady konkrétních  $R_2$  skupin zahrnují  $(C_4-C_{24})$ alkyl, fenyl( $C_1-C_6$ )alkyl. V současnosti jsou výhodné sloučeniny, v nichž  $R_2$  je isobutyl, fenylpropyl, (4-chlorfenyl)propyl, (4-methylfenoxy)ethyl nebo  $(C_6-C_{16})$ alkyl.

Příklady konkrétních  $R_3$  skupin zahrnují benzyl, 4-methoxybenzyl, isobutyl, terc.butyl, cyklohexylmethyl, indolmethyl, 1-fluormethylethyl, isopropyl. V současné době jsou výhodné sloučeniny, v nichž  $R_3$  je benzyl, terc.butyl, cyklohexylmethyl, 4-methoxybenzyl, indolmethyl, isobutyl nebo isopropyl.

Příklady konkrétních  $R_4$  skupin zahrnují  $(C_1-C_6)$ alkyl, fenyl( $C_1-C_6$ )alkyl a polyetherový řetězec vykazující alespoň dva nesousedící atomy kyslíku. V současné době jsou preferované sloučeniny, v nichž  $R_4$  je methyl, fenylpropyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(2-methoxyethoxymethoxy)ethyl nebo 2-(ethoxyethoxymethoxy)ethyl.

Příklady vynálezu jsou:

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylethyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-2-(R)-fenylpropyl-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylpropyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropyl-thiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylethyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropyl-thiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexyl]-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -thiono- $N^1$ -[1(S)-(methylkarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid

3(S),  $N^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid

3(S),  $N^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropyl-thiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-fenylethyl}-2R-fenylpropyl-sukcinamid

3(S),  $N^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-sukcinamid

3(S)-allyl- $N^4$ -hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2,2-dimethyl-propyl}-sukcinamid

3 (S) -allyl-*N*<sup>4</sup>-hydroxy-2 (R) -isobutyl-*N*<sup>1</sup>-{1 (S) -[2- (2-methoxy-ethoxy) -ethylthiokarbamoyl] -2- (4-methoxyfenyl) ethyl}-sukcinamid

*N*<sup>4</sup>-Hydroxy-2 (R) -isobutyl-*N*<sup>1</sup>-[1 (S) - (methylthiokarbamoyl) -2-methyl-propyl]-3 (S) -propyl-sukcinamid

*N*<sup>4</sup>-Hydroxy-2 (R) -isobutyl-*N*<sup>1</sup>- (1 (S) -{2-[2- (2-methoxy-ethoxy) -ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl)-3 (S) -propyl-sukcinamid

2 (R) -Dodecyl-*N*<sup>4</sup>-hydroxy-*N*<sup>1</sup>-[1 (S) - (methylthiokarbamoyl) -3-methyl-butyl]-sukcinamid

2 (R) -Dodecyl-*N*<sup>4</sup>-hydroxy-*N*<sup>1</sup>-[1 (S) - (fenylethylthiokarbamoyl) -2-methyl-butyl]-sukcinamid

2 (R) -Hexadecyl-*N*<sup>4</sup>-hydroxy-*N*<sup>1</sup>-[1 (S) - (fenylthiokarbamoyl) -ethyl]-sukcinamid

2 (R) -Hexadecyl-*N*<sup>4</sup>-hydroxy-*N*<sup>1</sup>-[1 (S) - (methylthiokarbamoyl) -2,2-dimethyl-propyl]-sukcinamid

3 (S) ,*N*<sup>4</sup>-Dihydroxy-*N*<sup>1</sup>-{1 (S) -[2- (2-methoxy-ethoxy) -ethylthiokarbamoyl]-2- (4-methoxyfenyl) -ethyl}-2 (R) -fenylpropyl-sukcinamid

3 (S) ,*N*<sup>4</sup>-Dihydroxy-*N*<sup>1</sup>-{1 (S) -[2- (2-methoxy-ethoxymethoxy) -ethylthiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}-2 (R) -fenylpropyl-sukcinamid

*N*<sup>4</sup>-Hydroxy-2 (R) - (4-chlorfenyl) propyl-*N*<sup>1</sup>-{1 (S) -[2- (2-methoxy-ethoxy) -ethylthiokarbamoyl] -2- (4-methoxyfenyl) ethyl}-sukcinamid

*N*<sup>4</sup>-Hydroxy-2 (R) - (4-chlorfenyl) propyl-*N*<sup>1</sup>- (1 (S) -{2-[2- (2-methoxy-ethoxy) -ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl) -sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methylpropyl}-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-(4-methoxyfenyl)ethyl)-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid

$N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid.

Příklady patentových přihlášek známých ze stavu techniky jsou uvedeny dále:

EP-A-0214639 (Searle)

EP-A-0489577 (Celltech)

WO 96/16931 (British Biotech)

WO 96/33991 (Sankyo).

Obecný vzorec (A) z patentových přihlášek ze stavu techniky zobrazuje jednoduché peptidické sloučeniny v porovnání s thiopeptidy obecného vzorce (I) podle předloženého vynálezu. Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu mají nejenom zvýšenou stabilitu směrem k enzymatické degradaci v porovnání s jejich kyslíkatými protějšky, ale jsou zároveň mnohem silnějšími inhibitory, než sloučeniny známé ze zveřejněných přihlášek.

Sloučeniny byly testovány in vitro s použitím následujícího postupu: matrice metaloproteinas byly získány

z kultivačního media upraveného MCF-7 buňkami lidského prsního karcinomu a odděleny elektroforesou na SDS-akrylamidových gelech (7,0%) kopolymerovaných s želatinou (1 mg/ml, Sigma, MO, USA). Gely obsahující MMP byly inkubovány s testovanou sloučeninou přes noc v 10 ml pufru (50 mM tris-HCl, pH 7,5, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 μM ZnCl<sub>2</sub>, 0,002% NaN<sub>3</sub>) při 37 °C., Gely byly barveny po 60 minut 0,5% Coomassie brilliantovou modří R-250 v 10% kyselině octové, odbarveny 10% kyselinou octovou, inkubovány 5% glycerolem a sušeny gelovým sušidlem. Byly stanoveny molární koncentrace, které inhibovaly průměrně polovinu maximální enzymatické aktivity. Výsledky některých sloučenin podle vynálezu a srovnávací sloučeniny vybrané z jedné ze zveřejněných přihlášek uvedených výše (EP-A-0214639) jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Inhibice MMP 2/3 a 9 in vitro sloučeninami z následujících příkladů z předloženého vynálezu a srovnávacích vzorků

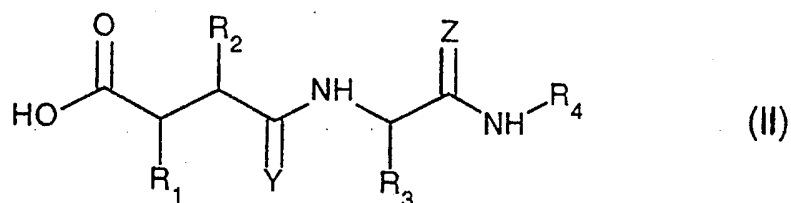
| Sloučenina | In vitro inhibice matrice metaloproteinas<br>(nM) |                    |
|------------|---------------------------------------------------|--------------------|
|            | MMP-2/3                                           | MMP-9              |
| Příklad 3  | $1 \times 10^{-9}$                                | $1 \times 10^{-9}$ |
| Příklad 4  | $1 \times 10^{-9}$                                | $1 \times 10^{-9}$ |
| Příklad 5  | $1 \times 10^{-9}$                                | $1 \times 10^{-9}$ |
| Srov. 1    | $1 \times 10^{-8}$                                | $1 \times 10^{-8}$ |

Srov.1: N<sup>1</sup>-Hydroxy-3R-isobutyl-N<sup>4</sup>-[1S-(methylkarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (EP-A 0214639)

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny řadou postupů známých odborníkovi z oblasti organických syntéz. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být syntetizovány použitím metod popsaných dále, spolu s metodami známými z oblasti syntetické organické chemie, nebo jejich obměnami, jak odborník z dané oblasti techniky může odvodit. Preferované metody zahrnují, ale neomezují se na ně, postupy popsané dále.

Nové sloučeniny vzorce (I) lze připravit reakcemi a technikami popsanými v této části. Reakce probíhají v rozpouštědlech vhodných pro reagující složky a použité materiály, a vhodných pro účinné provedení transformace. Je zřejmé, že v syntézách popsaných dále všechny navržené reakční podmínky, včetně výběru rozpouštědla, reakční atmosféry, reakční teploty, průběhu experimentu a zpracovatelských postupů jsou vybrány podmínky standardní pro dané reakce, které odborník v dané oblasti techniky snadno určí. Odborník v oblasti organických syntéz ví, že funkčnost různých částí eduktu molekuly musí být kompatibilní s navrhovanými reakčními složkami a reakcemi. Ne všechny sloučeniny vzorce (I) spadající do dané třídy musí být kompatibilní s reakčními podmínkami požadovanými u některých z popsaných postupů. Tato omezení týkající se substituentů, které jsou kompatibilní s reakčními podmínkami, jsou pro odborníka zjevné, a tedy lze použít alternativních metod.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, v nichž X je skupina -CONHOH hydroxamové kyseliny, mohou být připraveny ze sloučenin podle vynálezu, v nichž X je karboxylová skupina -COOH. Tento postup, který tvoří jiný aspekt tohoto vynálezu, zahrnuje reakci kyseliny obecného vzorce (II)



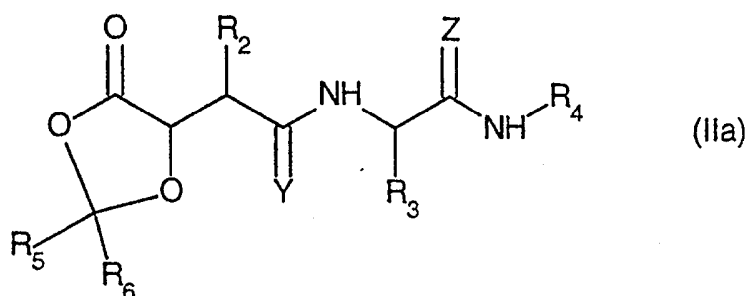
s hydroxylaminem, O-chráněným hydroxylaminem, N,O-dvakrát chráněným hydroxylaminem. Kyseliny (II) mohou být samy chráněny před takovými reakcemi, potom je zahrnuto i odstranění chránících skupin ze získaných částí hydroxamové kyseliny a jakýchkoliv chráněných substituentů v  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$ .

Kondenzace se provádí s použitím některého z mnoha postupů pro vznik amidových vazeb, které odborník z oblasti organických syntéz zná. Tyto metody zahrnují, ale neomezují se na ně, použití standardních kuplovacích postupů, jako je oxid uhličitý (isobutyl-chlorformiat) metoda, karbodiimid(N,N-dimethylamino-propyl-N<sup>1</sup>-ethyl-karbodiimid (EDC), dicyklohexyl-karbodiimid, diisopropylkarbodiimid)metoda, metoda aktivního esteru (pentafluorfenylester, p-nitrofenylester, N-hydroxy-sukcinimid-ester) metoda, karbonyldiimidazolová metoda, azidová metoda, metoda fosforečných reagens jako je BOP-Cl, azid, konverze kyseliny (II) na chlorid kyseliny. Některé z těchto metod (zejména karbodiimidová) mohou být vylepšeny přidáním 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt).

Chránící skupiny, jak byly označeny výše, jsou velmi dobře známé *per se*, například z chemie peptidů. Aminogrupy jsou často chráněny terc.butoxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou nebo acetylovou skupinou, nebo ve formě ftalimidové skupiny. Hydroxyskupiny jsou často chráněny jako snadno odštěpitelné ethery, jako je terc.butyl nebo benzylether, nebo jako snadno štěpitelné estery, jako je

acetát. Karboxylové skupiny jsou často chráněny jako snadno štěpitelné estery, jako je terc.butyl- nebo benzylester.

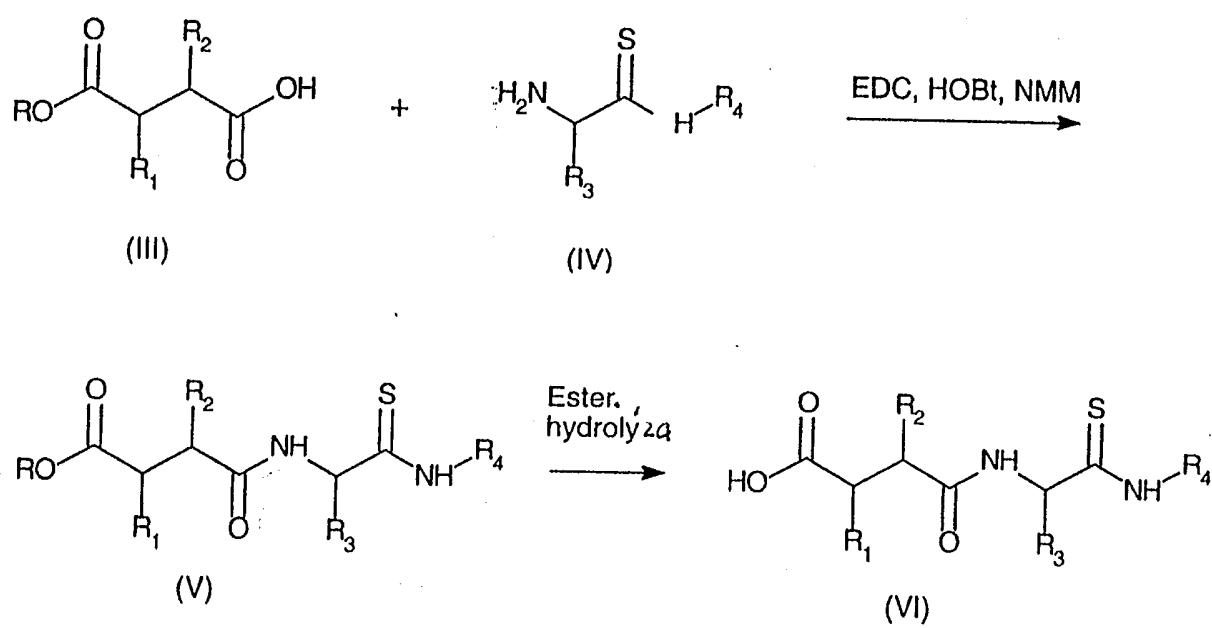
Ve zvláštním případě, kde  $R_1$  je ve sloučenině (I) hydroxyskupina, může být rovněž během slučování sloučeniny (II) chráněna. V tomto případě může být zejména výhodnou technikou současná ochrana hydroxyskupiny  $R_1$  a sousední karboxylové skupiny jako dioxalonu vzorce (IIa):



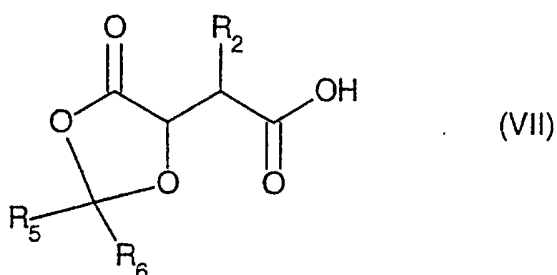
kde skupiny  $R_5$  a  $R_6$  jsou odvozeny z látky tvořící dioxalon, a mohou být například vodík, alkyl, fenyl nebo substituovaný fenyl. Dioxalonový kruh je v reakci s hydroxylaminem otevřen za vzniku požadovaného derivátu vzorce (I) kyseliny hydroxamové.

Sloučeniny podle vynálezu, kde X je karboxylová skupina  $-COOH$ , Y je kyslík a Z je síra, mohou být připraveny postupem zahrnujícím: kuplování kyseliny vzorce (III) nebo jejího aktivního derivátu s aminem vzorce (IV), jak je znázorněno ve schematu I, kde R je skupina chránící ester, a  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  jsou stejné, jak je definováno v obecném vzorci (I), s tím rozdílem, že substituenty  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$ , které jsou potenciálně reaktivní v kuplovací reakci, mohou být samy chráněny před těmito reakcemi, a chránící skupiny musí být postupně odstraněny. Kondenzace se provádí použitím některé z metod tvorby amidových vazeb, jak bylo popsáno výše.

Schema 1



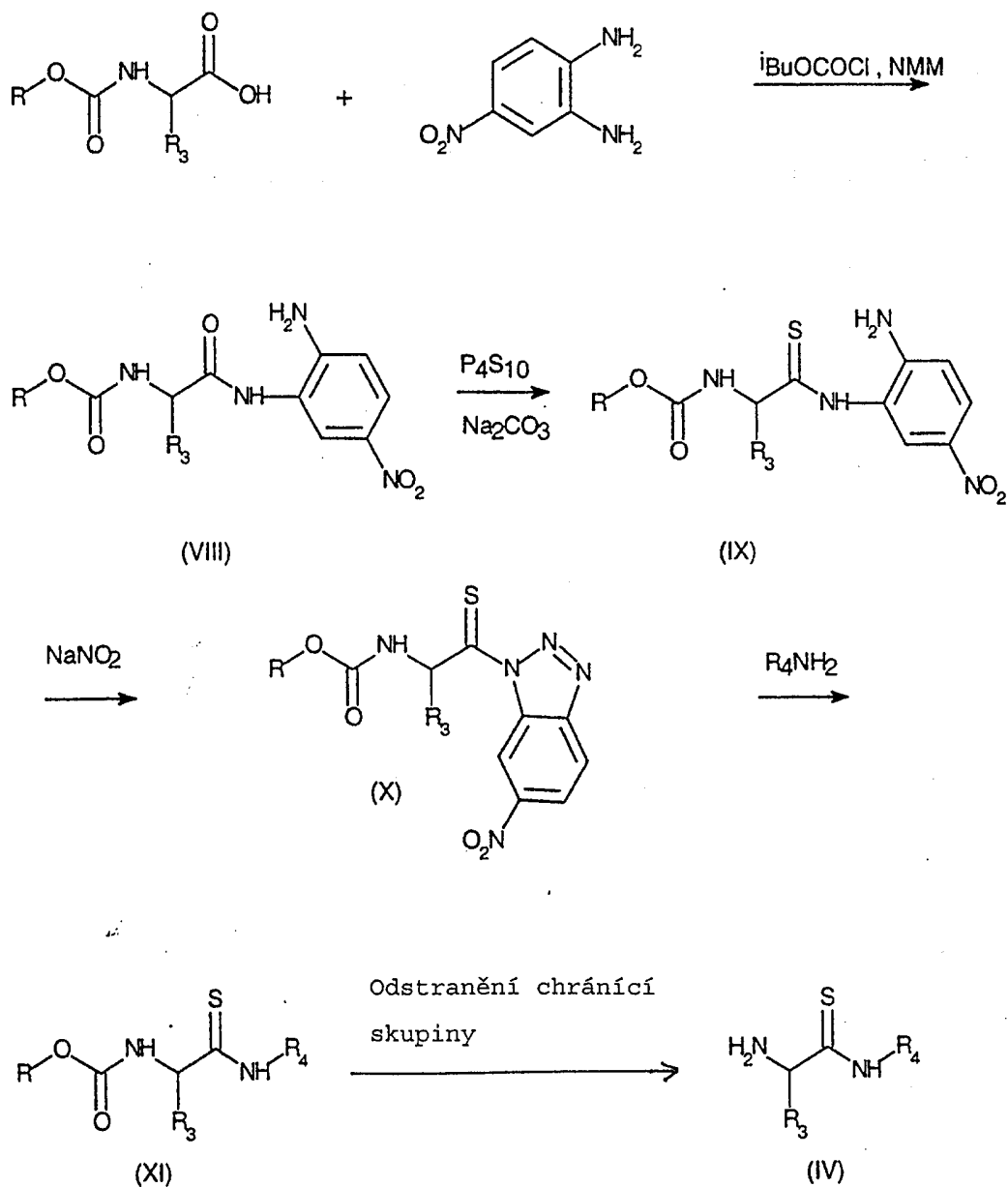
Ve zvláštním případě, kde  $R_1$  ve sloučenině (III) je hydroxyskupina, může být také chráněna během slučování sloučenin (III) a (IV). V tomto případě je zejména vhodnou metodou současná ochrana hydroxy- a karboxyskupin jako dioxalon vzorce (VII), jak bylo popsáno výše pro sloučeniny obecného vzorce (IIa):



Aminy vzorce (IV) jsou připraveny z odpovídajících  $\alpha$ -aminokyselin metodami popsanými v literatuře (M.A.Shalaby, C.W.Grote, H.Rapoport; *J. Org. Chem.* (1996) 61 9045-48) a dále ve schematu 2, v němž R je aminová chránicí skupina ve formě karbamatu, například terc.butyl- nebo benzyl-.

Výchozí materiály (III) a výchozí materiály  $\alpha$ -aminokyselin uváděné výše jsou buď známými sloučeninami, nebo jsou připraveny běžně známými syntézami, například jako jsou popsány v relevantních patentových dokumentech uvedených výše.

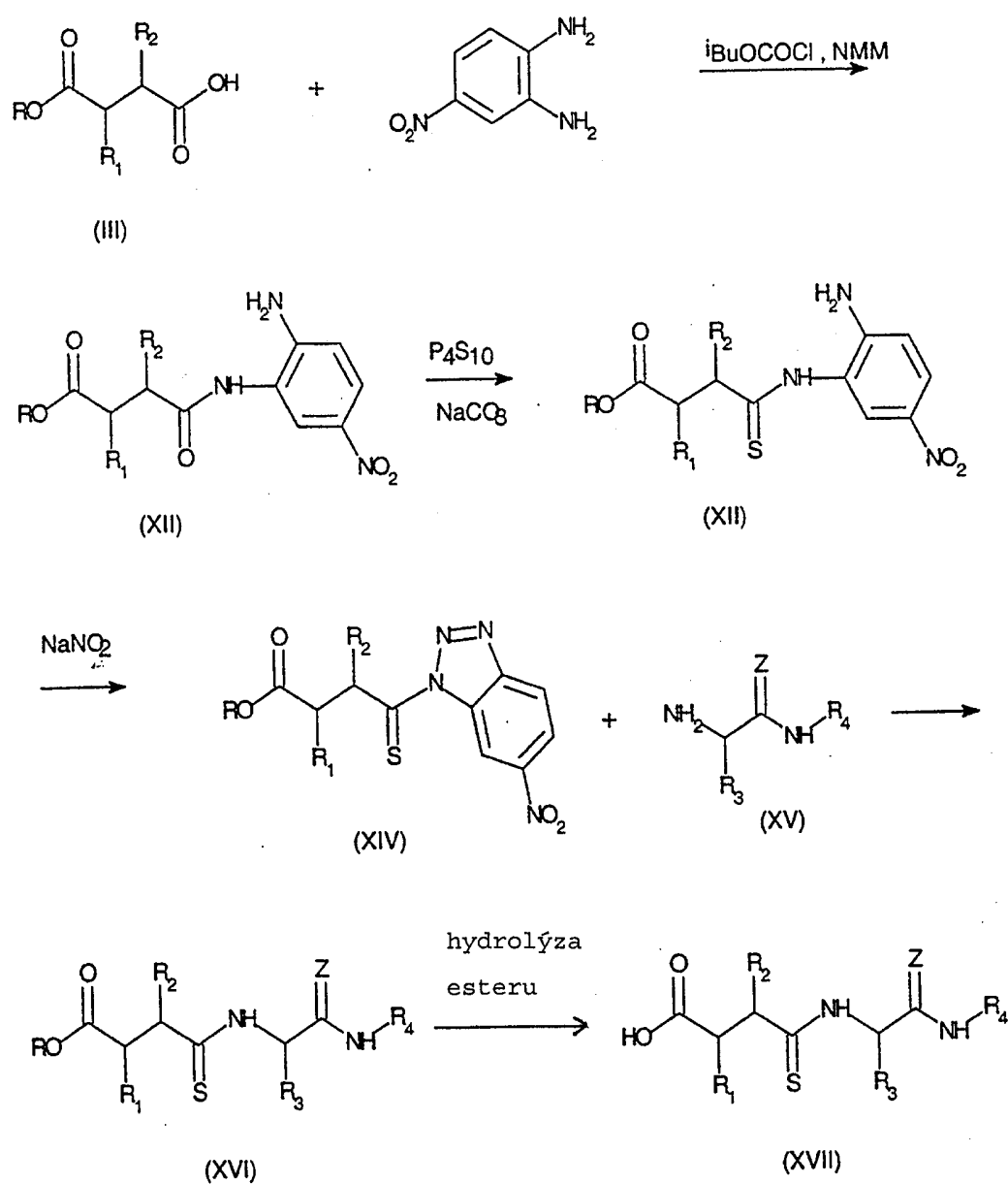
Schema 2



Sloučeniny podle vynálezu, v nichž X je karboxylová skupina  $-COOH$ , Y je kyslík a Z je kyslík nebo síra mohou být připraveny postupem zahrnujícím: konverzi výchozího materiálu (III) na aktivovaný typ (XIV), který je potom ponechán reagovat s aminem (XV), jak je znázorněno na schématu 3 dále.

Předložené sloučeniny jsou zvažovány pro použití ve farmaceutických prostředcích, které jsou vhodné pro léčení dříve zmíněných nemocí.

Schema 3



Množství sloučeniny vzorce (I) (dále označované jako účinné množství) požadované pro terapeutický účinek se bude samozřejmě měnit podle konkrétní sloučeniny, cesty podávání a subjektu léčení. Vhodná dávka sloučeniny vzorce I pro systémové léčení je 0,1 až 200 mg /kg tělesné hmotnosti, nejvýhodnější dávka je 0,2 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti savce, podávané jednou nebo vícekrát denně.

Ačkoliv je možné, aby byla účinná látka, jako je sloučenina podle tohoto vynálezu, podávána samotná jako surová chemikálie, je výhodné, aby byla sloučenina podle vynálezu podávána jako farmaceutický prostředek. Běžně zahrnuje účinná složka od 0,1 % do 100 % hmotnostních prostředku. Běžně obsahují dávkové jednotky prostředků mezi 0,07 mg a 1 g účinné složky, přednostně od 0,5 mg do asi 500 mg účinné složky, nejvýhodněji kolem 50 mg, např. pro orální podávání. Pro topické podávání zahrnuje přednostně účinná složky od 1 % do 20 % hmotnostních v prostředku, ale účinná složka může zahrnovat až asi 50 % hmotn./hmotn. Prostředky určené pro nasální nebo bukalní mohou obsahovat 0,1 % až 20 % hmotn./hmotn., například kolem 2 % hmotn./hmotn., účinné složky.

Termínem „dávková jednotka“ se míní jednotná, tedy jediná dávka, která je schopná být podávána pacientovi, se kterou lze snadno manipulovat a která může být snadno balena, která zůstává fyzikálně a chemicky stabilní jednotkovou dávkou obsahující buď účinný materiál jako takový nebo směs s pevnými nebo tekutými farmaceutickými ředidly nebo nosiči.

Prostředky, pro obě, veterinární i humánní medicínální užití, podle předloženého vynálezu, obsahují účinnou složku ve spojení s jeho farmaceuticky přijatelným nosičem a popřípadě jinými terapeutickými složkami (složkou). Nosič (nosiče) musí

být „přijatelný“ ve smyslu být kompatibilní s ostatními složkami prostředků a nesmí být pro příjemce škodlivý.

Prostředky zahrnují formy vhodné pro orální, oftalmické rektální, parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenosního podání), transdermální, intra-artikulární, topické, nasální nebo bukalní podávání.

Prostředky mohou být běžně přítomny v jednotkové dávkové formě a mohou být připraveny jakýmkoliv postupem, známým v oblasti farmacie. Všechny metody zahrnují krok uvedení účinné složky do spojení s nosičem, který je tvořen jednou nebo více průvodními složkami. Obecně jsou prostředky připravovány homogenním a dokonalým uvedením účinné složky do styku s tekutým nosičem nebo jemně děleným pevným nosičem nebo oběma, a potom, pokud je to nezbytné, tvarováním produktu do požadovaných formulací.

Prostředky podle předloženého vynálezu vhodné pro orální podávání mohou být ve formě diskretních jednotek, jako jsou kapsle, sáčky, tablety nebo pastilky, každá obsahující předem určené množství účinné složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze ve vodném kapalném nebo nevodném kapalném prostředí; nebo ve formě emulze oleje-ve-vodě nebo emulze vody-v-oleji. Účinná složka může být rovněž podávána jako bolus, nebo ve formě lektvaru nebo pasty.

Prostředky pro rektální podávání mohou být ve formě čípků obsahujících účinnou složku a nosič, jako je kakaové máslo, nebo ve formě výplachu.

Prostředky vhodné pro parenterální podávání obsahují běžně sterilní olejový nebo vodný přípravek z účinné složky, který je přednostně isotonický s krví příjemce.

Prostředky vhodné pro intra-artikulární podávání mohou být ve formě sterilního vodného přípravku z účinné složky, která

může být v mikrokryсталické formě, například ve formě vodné mikrokryсталické suspenze. S účinnou složkou mohou být použity liposomální prostředky nebo biodegradovatelné polymerní systémy, jak pro intra-artikulární tak pro oftalmické podávání.

Prostředky vhodné pro topické podávání, včetně očního léčení, zahrnují tekuté nebo polotekuté přípravky, jako jsou tekuté masti, omývací prostředky, gely, aplikanty, emulze olej-ve-vodě nebo voda-v-oleji, jako jsou krémy, mastě nebo pasty; nebo roztoky nebo suspenze jako kapky.

Prostředky vhodné pro podávání nosní nebo ústní dutinou zahrnují prášky, samohybné a sprejové prostředky, jako jsou aerosoly a atomizéry.

Spolu s výše uvedenými složkami mohou zahrnovat prostředky podle vynálezu jednu nebo více přídavných přísad.

Dále mohou prostředky obsahovat další terapeuticky účinné sloučeniny, obvykle používané pro léčení.

Vynález bude dále ilustrován následujícími obecnými postupy, přípravou a příklady.

#### Příklady provedení

#### Obecné postupy, přípravy a příklady

Příkladné sloučeniny jsou uvedeny v tabulce 6, sloučeniny obecného vzorce (II) v tabulce 5, meziprodukty obecného vzorce (X) v tabulce 2, meziprodukty obecného vzorce (IV) v tabulce 3, a meziprodukty obecného vzorce (IIa) jsou uvedeny v tabulce 4. Sloučeniny obecného vzorce (II) jsou k nalezení v přípravách, nikoliv v příkladech.

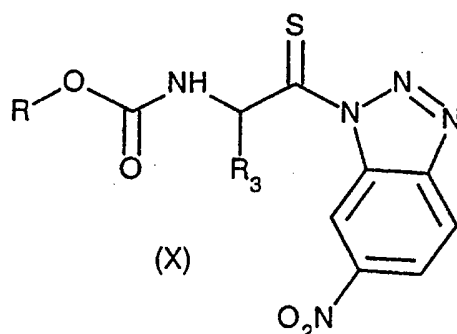
Všechny teploty tání jsou nekorigované. U spekter  $^1\text{H}$  nukleární magnetické resonance (NMR) (300 MHz) a  $^{13}\text{C}$  NMR (75,6 MHz) jsou udávány hodnoty chemického posunu ( $\delta$ ) (v ppm), pokud

není specifikováno jinak, pro roztoky deuteriochloroformu vzhledem k internímu tetramethylsilanu ( $\delta=0,00$ ) nebo chloroformu ( $\delta=7,25$ ) nebo deuteriochloroformu ( $\delta=76,81$  pro  $^{13}\text{C}$  NMR). Pokud není udáno rozmezí, jsou uvedeny hodnoty multipletu, buď definovaného (dublet (d), triplet (t), kvarteru (q), nebo bez (m), v přibližném středním bodu. Hmotová spektra byla zaznamenávána na QUATTRO II (mikrohmotový). Použitá organická rozpouštědla byla bezvodá. Chromatografie se prováděla na silikagelu.

Jsou používány následující zkratky:

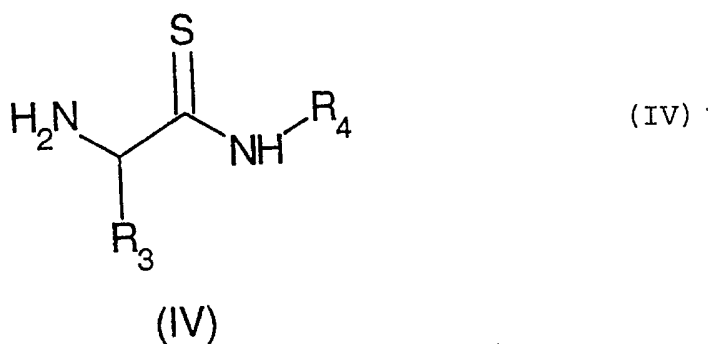
|                 |                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| BOC             | terc. Butyloxykarbonyl                                                     |
| DMF             | N,N-Dimethylformamid                                                       |
| EDC             | N-Ethyl-N <sup>1</sup> -(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid<br>hydrochlorid |
| HOBt            | 1-Hydroxybenzotriazol                                                      |
| <sup>i</sup> Bu | Isobutyl                                                                   |
| Me              | Methyl                                                                     |
| MS              | Hmotová spektroskopie                                                      |
| NMM             | N-methylmorfolin                                                           |
| NMR             | Nukleární magnetická resonance                                             |
| RT              | Teplota místnosti                                                          |
| TFA             | Trifluoroctová kyselina                                                    |
| THF             | Tetrahydrofuran                                                            |

Tabulka 2 Některé sloučeniny obecného vzorce (X)



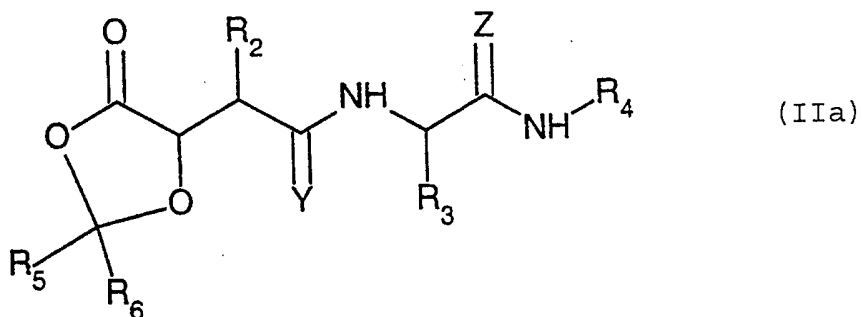
| Sloučenina č. | Příprava č. | R          | R <sub>3</sub>   |
|---------------|-------------|------------|------------------|
| 201           | 1           | terc.butyl | fenylmethyl      |
| 202           | 2           | terc.butyl | cyklohexylmethyl |
| 203           | 3           | terc.butyl | terc.butyl       |

Tabulka 3 Některé sloučeniny obecného vzorce (IV)



| Sloučenina č. | Příprava č. | R                | R <sub>3</sub> |
|---------------|-------------|------------------|----------------|
| 205           | 5           | fenylmethyl      | methyl         |
| 206           | 6           | fenylmethyl      | 3-fenylpropyl  |
| 207           | 7           | cyklohexylmethyl | methyl         |
| 208           | 8           | cyklohexylmethyl | 3-fenylpropyl  |

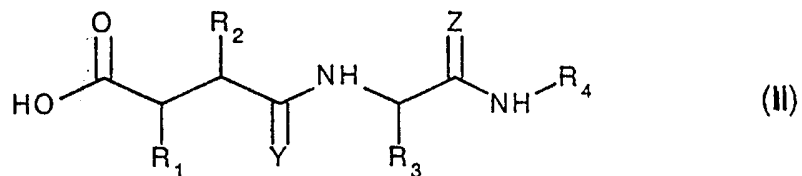
Tabulka 4 Některé sloučeniny obecného vzorce (IIa)

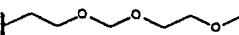
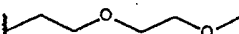
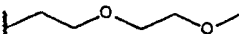
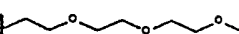
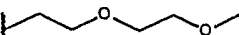
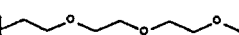
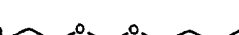


30.10.00

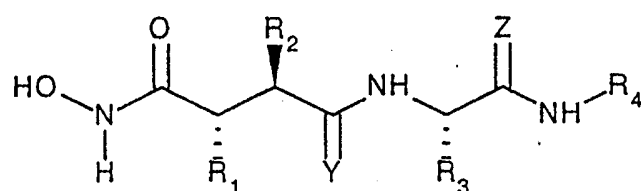
| Sl. č. | Přípr. č. | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>          | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> =R <sub>6</sub> | Y | Z |
|--------|-----------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------------|---|---|
| 217    | 17        | isobutyl       | cyklohexylmethyl        | methyl         | methyl                         | O | S |
| 218    | 18        | isobutyl       | fenylmethyl             | methyl         | methyl                         | O | S |
| 223    | 23        | isobutyl       | terc.butyl              | methyl         | methyl                         | O | S |
| 232    | 32        | fenylpropyl    | (4-MeO)-<br>fenylmethyl |                | methyl                         | O | S |
| 233    | 33        | fenylpropyl    | isopropyl               |                | methyl                         | O | S |

Tabulka 5      Sloučeniny obecného vzorce (II)



| Sl. Př. |    | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                          | R <sub>3</sub>                 | R <sub>4</sub>                                                                       | Y Z |
|---------|----|----------------|-----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Č.      | č. |                |                                         |                                |                                                                                      |     |
| 209     | 9  | H              | 2- <i>f</i> enylethyl                   | <i>f</i> enylmethyl            | 3- <i>f</i> enylpropyl                                                               | O S |
| 210     | 10 | H              | isobutyl                                | <i>f</i> enylmethyl            | 3- <i>f</i> enylpropyl                                                               | O S |
| 211     | 11 | H              | isobutyl                                | <i>f</i> enylmethyl            | methyl                                                                               | O S |
| 212     | 12 | H              | 3- <i>f</i> enylpropyl                  | <i>f</i> enylmethyl            | methyl                                                                               | O S |
| 213     | 13 | H              | 3- <i>f</i> enylpropyl                  | <i>f</i> enylmethyl            | 3- <i>f</i> enylpropyl                                                               | O S |
| 214     | 14 | H              | 3- <i>f</i> enylpropyl                  | cyclohexylmethyl               | 3- <i>f</i> enylpropyl                                                               | O S |
| 215     | 15 | H              | 3- <i>f</i> enylpropyl                  | cyclohexylmethyl               | methyl                                                                               | O S |
| 216     | 16 | H              | isobutyl                                | <i>f</i> enylmethyl            | methyl                                                                               | S O |
| 219     | 19 | H              | Isobutyl                                | cyclohexylmethyl               | 3- <i>f</i> enylpropyl                                                               | O S |
| 220     | 20 | H              | isobutyl                                | cyclohexylmethyl               | methyl                                                                               | O S |
| 221     | 21 | H              | isobutyl                                | indolmethyl                    | methyl                                                                               | O S |
| 222     | 22 | H              | 3- <i>f</i> enylpropyl                  | <i>f</i> enylmethyl            |  | O S |
| 224     | 24 | allyl          | isobutyl                                | <i>tert</i> -butyl             |  | O S |
| 225     | 25 | allyl          | isobutyl                                | 4-methoxy- <i>f</i> enylmethyl |  | O S |
| 226     | 26 | propyl         | isobutyl                                | isopropyl                      | methyl                                                                               | O S |
| 227     | 27 | propyl         | isobutyl                                | isobutyl                       |  | O S |
| 228     | 28 | H              | dodecyl                                 | isobutyl                       | methyl                                                                               | O S |
| 229     | 29 | H              | dodecyl                                 | 2-butyl                        | <i>f</i> enylethyl                                                                   | O S |
| 230     | 30 | H              | hexadecyl                               | methyl                         | <i>f</i> enyl                                                                        | O S |
| 231     | 31 | H              | hexadecyl                               | <i>tert</i> -butyl             | methyl                                                                               | O S |
| 234     | 34 | H              | 3-(4-Cl- <i>f</i> enyl)4-methoxy-propyl | <i>f</i> enylmethyl            |  | O S |
| 235     | 35 | H              | 3-(4-Cl- <i>f</i> enyl)isobutyl         |                                |  | O S |
| 236     | 36 | H              | 3-(4-Cl- <i>f</i> enyl)isopropyl        |                                |  | O S |
| 237     | 37 | H              | 3-(4-Cl- <i>f</i> enyl)propyl           | indolmethyl                    | methyl                                                                               | O S |
| 238     | 38 | H              | 2-(4-Me- <i>f</i> enoxy)ethyl           | isopropyl                      |  | O S |
| 239     | 39 | H              | 2-(4-Me- <i>f</i> enoxy)ethyl           | 4-methoxy- <i>f</i> enylmethyl |  | O S |
| 240     | 40 | H              | 2-(4-Me- <i>f</i> enoxy)ethyl           | indolmethyl                    | methyl                                                                               | O S |

Tabulka 6 Příkladné sloučeniny



| Sl. č. | Př. č. | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                 | R <sub>3</sub>        | R <sub>4</sub> | Y Z |
|--------|--------|----------------|--------------------------------|-----------------------|----------------|-----|
| 101    | 1      | H              | 2-fenylethyl                   | fenylmethyl           | 3-fenylpropyl  | O S |
| 102    | 2      | H              | isobutyl                       | fenylmethyl           | 3-fenylpropyl  | O S |
| 103    | 3      | H              | isobutyl                       | fenylmethyl           | methyl         | O S |
| 104    | 4      | H              | 3-fenylpropyl                  | fenylmethyl           | methyl         | O S |
| 105    | 5      | H              | 3-fenylpropyl                  | fenylmethyl           | 3-fenylpropyl  | O S |
| 106    | 6      | H              | 3-fenylpropyl                  | cyclohexylmethyl      | 3-fenylpropyl  | O S |
| 107    | 7      | H              | 3-fenylpropyl                  | cyclohexylmethyl      | methyl         | O S |
| 108    | 8      | H              | isobutyl                       | fenylmethyl           | methyl         | S O |
| 109    | 9      | OH             | isobutyl                       | cyclohexylmethyl      | methyl         | O S |
| 110    | 10     | OH             | isobutyl                       | fenylmethyl           | methyl         | O S |
| 111    | 11     | H              | Isobutyl                       | cyclohexylmethyl      | 3-fenylpropyl  | O S |
| 112    | 12     | H              | isobutyl                       | cyclohexylmethyl      | methyl         | O S |
| 113    | 13     | H              | isobutyl                       | indolmethyl           | methyl         | O S |
| 114    | 14     | H              | 3-fenylpropyl                  | fenylmethyl           |                | O S |
| 115    | 15     | OH             | isobutyl                       | tert-butyl            | methyl         | O S |
| 116    | 16     | allyl          | isobutyl                       | tert-butyl            |                | O S |
| 117    | 17     | allyl          | isobutyl                       | 4-methoxy-            |                | O S |
| 118    | 18     | propyl         | isobutyl                       | isopropyl             | methyl         | O S |
| 119    | 19     | propyl         | isobutyl                       | isobutyl              |                | O S |
| 120    | 20     | H              | dodecyl                        | isobutyl              | methyl         | O S |
| 121    | 21     | H              | dodecyl                        | 2-butyl               | fenylethyl     | O S |
| 122    | 22     | H              | hexadecyl                      | methyl                | fenyl          | O S |
| 123    | 23     | H              | hexadecyl                      | tert-butyl            | methyl         | O S |
| 124    | 24     | OH             | 3-fenylproyl                   | 4-methoxy-            |                | O S |
| 125    | 25     | OH             | 3-fenylpropyl                  | isopropyl             |                | O S |
| 126    | 26     | H              | 3-(4-Cl-fenyl)                 | 4-methoxy-            |                | O S |
| 127    | 27     | H              | 3-(4-Cl-fenyl)                 | isobutyl              |                | O S |
| 128    | 28     | H              | 3-(4-Cl-fenyl)                 | isopropyl             |                | O S |
| 129    | 29     | H              | 3-(4-Cl-fenyl)                 | indolmethyl           | methyl         | O S |
| 130    | 30     | H              | propyl<br>2-(4-Me-fenoxy)ethyl | isopropyl             |                | O S |
| 131    | 31     | H              | 2-(4-Me-fenoxy)ethyl           | 4-methoxy-fenylmethyl |                | O S |
| 132    | 32     | H              | 2-(4-Me-fenoxy)ethyl           | indolmethyl           | methyl         | O S |

Obecný postup 1: Příprava thioacylačních činidel obecného vzorce (X) (viz schema 2)

(M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport; J.Org. Chem.(1996) 61 9045-48). NMM (2,2 ml; 20 mmol) byl přidán do roztoku  $N^{\alpha}$ -BOC aminokyseliny v THF při  $-20^{\circ}\text{C}$ , následovalo přidávání po kapkách isobutylformiátu (1,3 ml, 10 mmol). Směs byla míchána po 30 minut, byl přidán 4-nitro-1,2-fenylendiamin (1,53 g, 10 mmol), a získaná suspenze byla míchána při  $-15^{\circ}\text{C}$  po 2 hodiny, a přes noc při teplotě místnosti. Směs byla filtrována přes Celit a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl rozpuštěn v EtOAc, a roztok byl postupně promýván 1 M  $\text{NaHPO}_4$ , solankou, 5%  $\text{NaHCO}_3$  a solankou, potom sušen ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentrován. Zbytek byl purifikován buď krystalizací (EtOAc/petrolether) nebo chromatografií (EtOAc/petrolether) za získání anilidu (VIII)

Pod průtokem argonu byl  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  (1,1 g, 2,5 mmol) smísen s  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,27 g, 2,5 mmol) v THF (100 ml). Směs byla míchána po 1 h při RT a potom chlazena na  $0^{\circ}\text{C}$ . Do tohoto roztoku byl přidán anilid (VIII) (5 mmol) a reakční směs byla míchána při  $0^{\circ}\text{C}$  po 30 min a při RT po 2,5 h. Směs byla filtrována přes Celit a filtrát byl odpařen. Zbytek byl rozpuštěn v EtOAc a promyt dvakrát s 5%  $\text{NaHCO}_3$ , a vodné vrstvy byly zpětně extrahovány EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentrovány. Zbytek byl purifikován chromatografií (/EtOAc/petrolether) za získání thioanilidu (IX). Do roztoku thioanilidu (IX) (2 mmol) v ledové kyselině octové (zředěno vodou 5%, 15 ml) byl přidáván za míchání  $\text{NaNO}_3$  (0,21 g, 3 mmol) po částech po 5 min. Po 30 min byla přidána ledová voda (asi 100 ml) a vysrážený produkt byl filtrován a promyt vodou. Pevná látka byla sušena ve vakuu

přes noc a potom při 50 °C za získání thioacylačního činidla (X).

Obecný postup 2: Příprava aminů obecného vzorce (IV) (viz schema 2)

Do ochlazeného (0 °C) roztoku thioacylačního činidla (X) (2 mmol) ve 30 ml THF byl přidán po kapkách roztok aminu  $R_4NH_2$  (2 mmol) v 10 ml THF po období 15 min. Po 1 h bylo rozpouštědlo odpařeno a zbytek byl purifikován chromatografií (EtOAc/petrolether) za získání chráněného aminu (XI).

Do roztoku chráněného aminu (XI) v  $CH_2Cl_2$  (4 ml) byly přidány po kapkách za míchání 4 ml  $Et_2O$  nasyceného HCl. Po 1 h 20 min byl vysrážený produkt odfiltrován a promyt  $Et_2O$ , za získání aminu obecného vzorce (IV) jako chlorovodíkové soli.

Alternativně, chráněný amin (XI) (2 mmol) byl rozpuštěn v THF (20 ml). Po 50 min při RT byl roztok koncentrován, odpařen dvakrát s toluenem a jednou s methanolem, za získání aminu obecného vzorce (IV) jako soli kyseliny trifluoroctové.

Obecný postup 3: Spojení kyselin obecného vzorce (III) s aminy obecného vzorce (IV) a následná hydrolýza esteru (viz schema 1).

Do roztoku kyseliny obecného vzorce (III) (3,4 mmol), aminu obecného vzorce (IV) (3,4 mmol, jako soli kyseliny chlorovodíkové nebo trifluoroctové), HOBt (3,4 mmol) a NMM (10,2 mmol) v DMF (20 ml) byl přidán za míchání EDC (4,4 mmol). Směs byla ponechána při RT přes noc a extrahována EtOAc/ $H_2O$ . Vodná vrstva byla zpětně extrahována s EtOAc. Spojené organické vrstvy byly promyty 2N NaOH,  $H_2O$ , 1N HCl,  $H_2$ ,

solankou, sušeny ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentrovány. Zbytek byl purifikován chromatografií ( $\text{EtOAc}$ /petrolether) za získání esteru obecného vzorce (V). Ester obecného vzorce (V) (2,9 mmol) byl postupně rozpouštěn v kyselině mravenčí (50 ml) a byl ponechán při RT po 1 h 20 min, koncentrován, koncentrován dvakrát toluenem a jednou methanolem za získání kyseliny obecného vzorce (VI).

Obecný postup 4: Spojení kyselin obecného vzorce (VII) s aminy obecného vzorce (IV)

Kyselina obecného vzorce (VII) (2,4 mmol) byla rozpuštěna v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a ochlazená na 0 °C před přidáním pentafluorfenolu (670 mg, 3,6 mmol) a EDC (560 mg, 2,9 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po 2 h, potom byl roztok promyt 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a solankou. Organická vrstva byla sušena ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentrována. Zbytek byl purifikován chromatografií ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) za získání pentafluorfenyl-esteru.

Pentafluorfenyl-ester (2,0 mmol) byl rozpuštěn v DMF (2 ml) a ochlazen na 0 °C před přidáním aminu obecného vzorce (IV) (1,095 mmol). Roztok byl míchán při 0 °C po 10 min, potom přes noc při RT. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl rozpuštěn v  $\text{Et}_2\text{O}$  a promýván postupně  $\text{H}_2\text{O}$ , 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2$ , solankou, sušen ( $\text{MgSO}_4$ ) a koncentrován. Zbytek byl purifikován buď krystalizací nebo chromatografií za získání sloučeniny obecného vzorce (IIa).

Obecný postup 5: Příprava thioacylačních činidel obecného vzorce (XIV) (viz schema 3).

Thioacylační činidla obecného vzorce (XIV) byla připravena analogicky k thioacylačnímu činidlu (X), viz Obecný postup 1, s karboxylovými kyselinami obecného vzorce (III) jako výchozími látkami.

Obecný postup 6: Příprava karboxylových kyselin obecného vzorce (XVII) (viz schema 3)

Do ochlazeného (0 °C) roztoku thioacylačního činidla (XIV) (2 mmol) ve 30 ml THF byl přidán po kapkách roztok aminu (XV) (2 mmol) v 10 ml THF po dobu 15 min. Po 1 h bylo rozpouštědlo odpařeno a zbytek byl purifikován chromatografií (EtOAc/petrolether) za získání esteru obecného vzorce (XVI).

Ester obecného vzorce (XVI) (1,6 mmol) byl rozpuštěn s TFA a ponechán při RT po 15 min. Potom byl roztok koncentrován, koncentrován dvakrát s toluenem, jednou s methanolem, a purifikován chromatografií (1-5% methanol v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) za získání karboxylové kyseliny obecného vzorce (XVII).

Obecný postup 7: Příprava hydroxamových kyselin obecného vzorce (I) z odpovídajících karboxylových kyselin obecného vzorce (II) nebo (XVII).

Roztok karboxylové kyseliny obecného vzorce (II) (2,9 mmol) v THF (45 ml) byl ochlazen na -10 °C pod argonem. NMM (0,3 ml, 3,0 mmol) a isobutylchlorformiát (0,4 ml, 3,0 mmol) byly potom přidány za míchání. Po 30 min při -10 °C byl přidán O-trimethylsilyl-hydroxylamin (0,4 ml, 3,2 mmol), a směs byla ponechána při -10 °C po 2 hodiny. Potom byla směs okyselena 1N

kyselinou octovou, extrahována EtOAc/H<sub>2</sub>O. Vodná vrstva byla extrahována zpět s EtOAc a spojené organické vrstvy byly promyty H<sub>2</sub>O, solankou, sušeny (MgSO<sub>4</sub>) a odpařeny. Zbytek byl purifikován chromatografií (chloroform : methanol : NH<sub>3</sub> (25%) 95:5:1) nebo krystalizací za získání hydroxamové kyseliny obecného vzorce (I).

Obecný postup 8: Příprava hydroxamových kyselin obecného vzorce (I) z odpovídajících sloučenin obecného vzorce (IIa):

Do roztoku sloučeniny obecného vzorce (IIa) (0,1 mmol) v dichlormethanu (2 ml) byl přidán O-trimethylsilylhydroxylamin (0,037 ml, 0,3 mmol). Roztok byl ponechán přes noc a koncentrován. Zbytek byl purifikován chromatografií (chloroform : methanol : NH<sub>3</sub> (25%) 95:5:1) nebo krystalizací za získání hydroxamové kyseliny obecného vzorce (I).

Obecný postup 9: Příprava hydroxamových kyselin obecného vzorce (I) z odpovídajících karboxylových kyselin obecného vzorce (II) nebo (XVII) :

Do roztoku karboxylové kyseliny obecného vzorce (II) (0,29 mmol) v suchém DMF (4,5 ml) byl přidán HOBt (0,38 mmol), NMM (0,38 mmol) a EDC (0,38 mmol). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a byly přidány hydroxylamin hydrochlorid (0,58 mmol) a NMM (0,58 mmol). Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Po přidání ethylacetátu a vody byla vodná fáze oddělena a promyta 3krát ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a solankou, sušeny a koncentrovány za sníženého tlaku. Mžikovou chromatografií (chloroform:methanol:NH<sub>3</sub> (25%) 95:5:1) se získala hydroxamová kyselina obecného vzorce (I).

Příprava 1: 1-(N<sup>α</sup>-BOC-L-thiofenylalanin)-6-nitrobenzotriazol (sloučenina 201).

Obecný postup 1.

Výchozí materiál: N<sup>α</sup>-BOC-L-fenylalanin.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 209,0, 155,0, 149,5, 149,0, 135,3, 131,7, 129,4, 128,5, 127,3, 122,2, 121,5, 112,7, 80,5, 62,0, 42,8, 28,3.

Příprava 2: 1-(N<sup>α</sup>-BOC-L-thionocyklohexylalanin)-6-nitrobenzotriazol (sloučenina 202).

Obecný postup 1.

Výchozí materiál: N<sup>α</sup>-BOC-L-cyklohexylalanin.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 211,9, 155,5, 149,6, 149,0, 132,0, 122,1, 121,4, 112,9, 80,5, 59,7, 44,6, 35,0, 34,1, 32,0, 28,4, 26,4, 26,2, 25,9.

Příprava 3: 1-(N<sup>α</sup>-BOC-L-thiono-terc.leucin)-6-nitrobenzotriazol (sloučenina 203).

Obecný postup 1.

Výchozí materiál: N<sup>α</sup>-BOC-L-terc.leucin.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 210,4, 155,5, 149,6, 149,4, 131,4, 122,2, 121,6, 112,9, 80,4, 66,3, 37,1, 28,4, 26,6.

Příprava 4: 1-[2(R)-isobutyl-1-thiojantarová kyselina 4-terc.butylester]-6-nitrobenzotriazol (sloučenina 204)

Obecný postup 1.

Výchozí materiál: 4-terc.butylester 2(R)-isobutyl-jantarové kyseliny,

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 215,6, 170,7, 149,4, 149,4, 131,9, 121,9, 121,3, 113,3, 81,1, 47,6, 46,6, 41,3, 28,0, 26,1, 23,0, 22,4.

Příprava 5: L-thionofenylalanin -N-methylamid sůl kyseliny chlorovodíkové (sloučenina 205).

Obecný postup 2

Výchozí materiály : sloučenina 201 a methylamin.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,68 (bs, 1H), 8,46 (bs, 3H), 7,36-7,18 (m, 5H), 4,32 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Příprava 6: L-thionofenylalanin -N-(3-fenylpropyl)amid sůl kyseliny trifluoroctové (sloučenina 206).

Obecný postup 2

Výchozí materiály : sloučenina 201 a 3-fenylpropylamin.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196,8, 141,2, 134,7, 129,4, 128,4, 128,3, 128,2, 127,2, 125,9, 58,7, 44,6, 32,2, 28,2.

Příprava 7: L-thionocyklohexylalanin -N-methylamid sůl kyseliny chlorovodíkové (sloučenina 207).

Obecný postup 2

Výchozí materiály : sloučenina 202 a 3-fenylpropylamin.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  198,9, 55,2, 41,3, 32,7, 32,6, 32,2, 31,9, 25,7, 25,4, 25,3.

Příprava 8: L-thionocyklohexylalanin -N-(3-fenylpropyl)amid hydrochloridová sůl (sloučenina 208).

Obecný postup 2

Výchozí materiál : sloučenina 202.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  198,3, 141,2, 128,2, 125,8, 55,3, 44,7, 41,3, 32,9, 32,8, 32,4, 32,0, 28,6, 25,7, 25,4, 25,4.

Příprava 9: 2(R)-fenylethyl-N-[1(S)-(3-fenylpropylthio-karbamoyl)-2-fenylethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 209).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-fenylethyl-jantarové kyseliny a sloučenina 206.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,7, 175,9, 174,2, 140,8, 140,8, 136,4, 129,3, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,3, 127,1, 126,2, 126,1, 60,7, 45,3, 41,9, 41,8, 36,4, 33,8, 33,0, 33,0, 28,9.

Příprava 10: 2(R)-isobutyl-N-[1(S)-(3-fenylpropylthio-karbamoyl)-2-fenylethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 210).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-isobutyl-jantarové kyseliny a sloučenina 206.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,7, 175,6, 174,8, 140,9, 136,6, 129,3, 128,6, 128,5, 128,3, 127,1, 126,1, 60,7, 45,3, 41,8, 41,2, 40,7, 36,7, 33,0, 28,9, 25,6, 22,6, 22,3.

Příprava 11: 2(R)-isobutyl-N-[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 211).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-isobutyl-jantarové kyseliny a sloučenina 205.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,7, 176,2, 174,8, 136,5, 129,2, 128,5, 127,0, 60,4, 41,9, 41,3, 40,7, 36,7, 32,4, 25,6, 22,6, 22,3.

Příprava 12: N-[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-2(R)-fenylpropyl-jantarová kyselina (sloučenina 212).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-fenylpropyl-jantarové kyseliny a sloučenina 205.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (bq, 1H), 7,34-7,07 (m, 10H), 6,87 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,77-2,31 (m, 5H), 1,74-1,36 (m, 4H).

Příprava 13: 2(R)-fenylpropyl-N-[1(S)-(3-fenylpropylthio-karbamoyl)-2-fenylethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 213).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-fenylpropyl-jantarové kyseliny a sloučenina 206.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (bt, 1H), 7,32-7,01 (m, 15H), 6,88 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,72-2,50 (m, 5H), 2,43 (t, 2H), 1,75-1,40 (m, 6H).

Příprava 14: 2(R)-fenylpropyl-N-[1(S)-(3-fenylpropylthio-karbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 214).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-fenylpropyl-jantarové kyseliny a sloučenina 208.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (t, 1H), 7,36-7,06 (m, 10H), 6,46 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,73-3,44 (m, 2H), 2,79-2,49 (m, 6H), 2,42 (dd, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,77-0,73 (m, 17H).

Příprava 15: N-[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-2(R)-fenylpropyl-jantarová kyselina (sloučenina 215).

Obecný postup 3

Výchozí materiály : 4-terc.butylester 2(R)-fenylpropyl-jantarové kyseliny a sloučenina 207.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (q, 1H), 7,32-7,09 (m, 5H), 6,48 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 2,99 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,43 (dd, 1H), 1,77-0,75 (m, 17H).

Příprava 16: (R)-isobutyl-N-thiono-N-[1(S)-(methylkarbamoyl)-2-fenylethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 216).

Obecný postup 6

Výchozí materiály : L-fenylalanin N-methylamid a  
sloučenina 204.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208,6, 177,1, 171,0, 136,5, 129,2, 128,7, 127,1, 60,5, 49,2, 44,1, 40,5, 37,2, 26,2, 25,3, 23,0, 22,1.

Příprava 17: [1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-amid 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-4-methylpentanové kyseliny (sloučenina 217)

Obecný postup 4

Výchozí materiály: 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-4-methylpentanová kyselina a sloučenina 207

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,1, 172,0, 171,1, 111,0, 75,4, 56,6, 47,2, 42,9, 36,8, 34,1, 33,7, 32,6, 32,5, 26,9, 26,4, 26,4, 26,1, 25,8, 25,7, 23,4, 21,7.

Příprava 18: [1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-amid 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-4-methylpentanové kyseliny (sloučenina 218)

Obecný postup 4

Výchozí materiály: 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-4-methylpentanová kyselina a sloučenina 205

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,6, 172,2, 170,5, 136,6, 129,1, 128,7, 127,1, 111,2, 74,8, 60,7, 46,8, 41,5, 36,2, 32,5, 26,8, 25,8, 25,6, 23,3, 21,7.

Příprava 19: 2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthio-karbamoyl)]-2-cyklohexylethyl]jantarová kyselina (sloučenina 219)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)isobutyl-jantarové kyseliny a sloučenina 208

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,1, 176,1, 175,1, 141,0, 128,5, 128,4, 126,2, 57,0, 45,4, 42,8, 41,4, 40,6, 36,6, 34,1, 33,4, 33,3, 32,9, 29,3, 26,4, 26,2, 26,0, 25,6, 22,7, 22,3, 15,2.

Příprava 20: 2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-methylthiokarbamoyl)]-2-cyklohexylethyl]jantarová kyselina (sloučenina 220)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)isobutyl-jantarové kyseliny a sloučenina 207

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,78 (q, 1H), 3,08 (d, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 1,7 (m, 6H), 1,2 (10 H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (d, 3H).

Příprava 21: 2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-methylthiokarbamoyl)]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]jantarová kyselina (sloučenina 221)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)isobutyl-jantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionotryptofan  $N$ -methyramidu (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,2, 177,9, 176,4, 136,0, 127,4, 123,5, 122,1, 119,5, 118,6, 111,5, 110,3, 60,0, 41,7, 32,6, 31,5, 25,5, 22,5.

Příprava 22:  $N^1$ -{1(S)-[2-(2methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthio-karbamoyl]-2-fenylethyl}-2(R)-fenylpropyl-jantarová kyselina (sloučenina 222)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)fenylpropyl-jantarové kyseliny a L-thionofenylalanin  $N$ -[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethyl]amid (připravený postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,0, 141,7, 136,6, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 126,9, 125,9, 95,5, 71,8, 66,8, 65,5, 60,5, 58,9, 45,8, 42,5, 42,1, 35,6, 31,7, 29,7, 28,8.

Příprava 23: [1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-amid 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-4-methyl-pentanové kyseliny (sloučenina 223)

Obecný postup 4

Výchozí materiály: 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-4-methylpentanová kyselina a chlorovodíková sůl L-thiono-terc.butylglycin  $N$ -methyramidu (připravené jak je popsáno u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,2, 171,9, 170,5, 110,9, 74,8, 65,2, 47,7, 37,0, 35,7, 32,5, 26,9, 26,8, 25,8, 25,7, 23,2, 21,9.

Příprava 24: 3(S)-Allyl-2(R)-isobutyl-N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2,2-dimethylpropyl}-jantarová kyselina (sloučenina 224)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 3(R,S)-allyl-2(R)-isobutyljantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionoterc.butylglycin N-methylamidu (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 200,8, 175,6, 174,9, 135,1, 117,7, 71,9, 70,3, 68,1, 65,2, 59,0, 47,6, 46,0, 45,5, 39,2, 36,0, 34,6, 27,0, 25,9, 23,7, 21,7.

Příprava 25: 3(S)-Allyl-2(R)-isobutyl-N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)ethyl}-jantarová kyselina (sloučenina 225)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 3(R,S)-allyl-2(R)-isobutyljantarové kyseliny a L-thiono-4-methoxy-fenylalanin N-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]amid (připravený postupem popsaným u sloučeniny 205)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 201,7, 175,5, 174,4, 158,8, 135,1, 130,3, 128,3, 117,7, 114,0, 71,8, 70,1, 68,1, 60,4, 58,9, 55,2, 47,2, 45,6, 41,4, 38,5, 34,4, 25,9, 23,7, 21,5.

Příprava 26: 2(R)-isobutyl-N<sup>1</sup>-[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-methyl-propyl]-3(S)-propyl-jantarová kyselina (sloučenina 226)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-isobutyl-3(S)-

-propyljantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionovalin N-methylamidu (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,07 (q, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,14 (d, 3H), 2,60 (d, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,14 (m, 4H), 1,05-0,80 (m, 17H).

Příprava 27: 2(R)-isobutyl- $N^1$ -(1(S)-{2-[-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl)-3(S)-propyl-jantarová kyselina (sloučenina 227)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-isobutyl-3(S)-propyljantarové kyseliny a L-thionoleucin N-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl}amid (připravený postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,3, 177,7, 174,2, 71,9, 70,6, 70,4, 70,3, 68,0, 59,0, 57,1, 48,3, 47,4, 45,6, 45,2, 40,0, 32,9, 25,9, 24,9, 23,7, 22,9, 22,2, 21,6, 20,7, 13,9.

Příprava 28: 2(R)-Dodecyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-3-methyl-butyl]-jantarová kyselina (sloučenina 228)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-dodecyljantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionoleucin N-methylamidu (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,0, 177,2, 175,4, 57,5, 44,4, 42,9, 36,9, 32,7, 32,5, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 27,2, 24,8, 22,8, 22,7, 22,1, 14,1.

Příprava 29: 2(R)-Dodecyl- $N^1$ -[1(S)-(fenylethylthiokarbamoyl)-2-methyl-butyl]-jantarová kyselina (sloučenina 229)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-dodecyljantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionoisoleucin N-fenylethylamidu (připravená postupem popsáním u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,5, 176,8, 175,3, 138,2, 128,6, 126,6, 63,6, 46,7, 43,0, 39,2, 37,1, 33,6, 32,7, 31,9, 29,7, 29,6, 29,4, 27,3, 24,8, 22,7, 15,3, 14,1, 10,9.

Příprava 30: 2(R)-Hexadecyl- $N^1$ -[1(S)-(fenylthiokarbamoyl)-ethyl]-jantarová kyselina (sloučenina 230)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-hexadecyljantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionoalanin N-fenylamidu (připravená postupem popsáním u sloučeniny 205)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,67 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,25 (m, 30H), 0,87 (t, 3H).

Příprava 31: 2(R)-Hexadecyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-jantarová kyselina (sloučenina 231)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-hexadecyljantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thiono-

terc.butylglycin N-methylamidu (připravená postupem  
popsaným u sloučeniny 205)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,7 (s, 1H), 10,08 (q, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 2,94 (d, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,4 (dd, 1H), 2,25 (dd, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,35-1,05 (m, 29H), 0,92 (s, 9H), 0,85 (t, 3H).

Příprava 32: 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-(3-fenyl)propanové kyseliny {1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl} amid (sloučenina 232)

Obecný postup 4

Výchozí materiály: 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-5-fenylpentanová kyselina a L-thiono-4-methoxy-fenylalanin N-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]amid (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,9, 172,0, 169,8, 158,7, 141,8, 130,3, 128,6, 128,4, 128,4, 125,9, 114,0, 111,0, 74,4, 71,8, 70,2, 68,0, 61,2, 59,0, 55,2, 49,0, 45,4, 41,2, 35,6, 28,8, 27,4, 26,9, 25,9.

Příprava 33: {1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}amid 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-(3-fenyl)-propanové kyseliny (sloučenina 233)

Obecný postup 4

Výchozí materiály: 2(R)-(2,2-dimethyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4(S)-yl)-5-fenylpentanová kyselina a L-thiono-valin N-[2-

(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]amid (připravená postupem  
popsaným u sloučeniny 205)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,6, 172,1, 170,2, 141,8, 128,4, 128,3,  
125,8, 110,8, 95,9, 74,4, 71,9, 67,0, 66,2, 64,3, 59,1, 49,5,  
46,0, 35,6, 33,9, 28,7, 27,5, 27,0, 26,0, 19,5, 18,3.

Příprava 34: 2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $\text{N}^1$ -(1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)ethyl} jantarová  
kyselina (sloučenina 234)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-jantarové kyseliny a L-thiono-4-methoxy-fenylalanin N-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]amid (připravená  
postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,0, 174,7, 174,1, 158,7, 140,1, 131,6,  
130,3, 129,8, 128,6, 128,5, 114,0, 71,8, 70,1, 68,1, 61,0,  
58,9, 55,2, 45,6, 42,6, 41,1, 36,4, 34,9, 31,6, 28,6.

Příprava 35: 2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $\text{N}^1$ -(1(S)-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-3-methyl-butyl} jantarová  
kyselina (sloučenina 235)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-jantarové kyseliny a L-thionoleucin N-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl}amid (připravená postupem  
popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,5, 175,1, 174,5, 140,2, 131,6, 129,8,

128,4, 71,9, 70,5, 70,3, 70,2, 68,1, 58,9, 57,5, 45,6, 44,9,  
42,5, 36,5, 34,9, 31,8, 28,7, 14,8, 22,9, 22,1.

Příprava 36: 2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methylpropyl} jantarová kyselina (sloučenina 236)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-chlor-fenyl)propyl-jantarové kyseliny a L-thionovalin N-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]amid (připravená postupem popsáním u sloučeniny 205)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 203,7, 176,1, 174,7, 140,3, 131,5, 129,8, 128,4, 95,8, 71,9, 67,1, 65,7, 64,4, 59,0, 45,8, 42,9, 37,3, 34,9, 33,7, 32,0, 28,6, 19,4, 18,6.

Příprava 37: 2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-N<sup>1</sup>-[1(S)-(methylthio-karbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]- jantarová kyselina (sloučenina 237)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-chlor-fenyl)propyl-jantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionotryptofan N-methylamidu (připravená postupem popsáním u sloučeniny 205)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 203,6, 173,9, 173,8, 141,0, 135,9, 130,0, 127,9, 127,2, 123,5, 120,7, 118,3, 118,0, 111,2, 110,3, 59,8, 42,1, 37,8, 34,2, 32,1, 31,6, 30,4, 28,1.

Příprava 38: N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethyl-thiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-jantarová kyselina (sloučenina 238)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-jantarové kyseliny a L-thionovalin N-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethyl]amid (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 203,5, 175,4, 174,2, 156,4, 130,2, 129,9, 114,6, 95,8, 71,9, 67,0, 65,9, 65,3, 64,6, 59,0, 45,9, 39,5, 36,4, 33,8, 31,9, 20,5, 19,4, 18,5.

Příprava 39: N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthio-karbamoyl]-(4-methylfenoxy)ethyl-(2R)-(4-methylfenoxy)ethyl-jantarová kyselina (sloučenina 239)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-jantarové kyseliny a L-thiono-4-methoxy-fenylalanin N-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl}amid (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39(t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,80 (q, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,8-3,4 (m, 12H), 3,36 (s, 3H), 3,13 (d, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

Příprava 40: N<sup>1</sup>-[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-jantarová kyselina (sloučenina 240)

Obecný postup 3

Výchozí materiály: 4-terc.butylester 2(R)-(4-methyl-fenoxy)ethyl-jantarové kyseliny a chlorovodíková sůl L-thionotryptofan N-methylamidu (připravená postupem popsaným u sloučeniny 205)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,2, 177,6, 175,7, 156,2, 136,1, 130,4, 130,0, 127,4, 123,6, 122,1, 119,5, 118,8, 114,5, 111,5, 110,2, 65,6, 60,3, 40,3, 38,6, 32,6, 31,9, 31,3, 20,4.

Příklad 1:  $\text{N}^1$ -Hydroxy-2(R)-fenylethyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-fenylpropyl-thiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (sloučenina 101)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 209.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  202,7, 173,2, 167,4, 141,9, 141,4, 137,6, 129,1, 128,2, 128,1, 128,1, 127,9, 126,2, 125,6, 125,5, 60,0, 44,4, 41,4, 34,6, 33",5, 32,4, 32,3, 28,6.

Příklad 2:  $\text{N}^1$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-fenylpropyl-thiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (sloučenina 102)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 210.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  202,5, 173,5, 167,4, 141,4, 137,7, 129,0, 128,1, 127,9, 126,1, 125,7, 59,9, 44,4, 40,5, 40,2, 35,6, 32,8, 28,6, 25,0, 23,2, 21,8.)

Příklad 3:  $\text{N}^1$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-methyl-thiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (sloučenina 103)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 211.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,7, 174,9, 168,9, 136,5, 129,2, 128,6, 127,0, 60,3, 42,0, 41,4, 36,2, 32,7, 25,7, 22,9, 22,1.

Příklad 4:  $\text{N}^4$ -Hydroxy- $\text{N}^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid (sloučenina 104)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 212.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  203,1, 173,4, 167,6, 142,0, 137,9, 128,9, 128,0, 128,0, 127,9, 126,2, 125,5, 60,1, 41,8, 40,1, 35,0, 34,7, 32,0, 31,3, 28,3.

Příklad 5:  $\text{N}^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylpropyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (sloučenina 105)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 213.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,5, 174,6, 169,0, 141,7, 141,0, 136,3, 129,3, 128,6, 128,4, 128,3, 128,3, 127,1, 126,0, 125,9, 60,7, 45,3, 43,1, 41,5, 35,5, 35,3, 32,9, 32,1, 28,8, 28,6.

Příklad 6:  $\text{N}^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylpropyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid (sloučenina 106)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 214.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,8, 174,9, 169,0, 141,6, 141,2, 128,5, 128,4, 126,1, 125,9, 57,2, 45,5, 43,0, 42,6, 35,5, 34,0, 33,3, 33,2, 33,0, 32,4, 29,2, 28,7, 26,4, 26,1, 25,9.

Příklad 7:  $\text{N}^4$ -Hydroxy- $\text{N}^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid (sloučenina 107)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 215.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  204,8, 173,5, 167,6, 142,0, 128,1, 128,0, 125,5, 56,5, 42,0, 41,8, 35,1, 34,8, 33,5, 33,1, 32,0, 31,6, 31,6, 28,4, 26,0, 25,7, 25,4.

Příklad 8:  $N^1$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -thiono- $N^1$ -[1(S)-(methylkarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (sloučenina 108)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 216.

MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  364,  $[\text{M}-\text{OH}]^-$  348  $[\text{M}-\text{NH}_2\text{OH}]^-$  331.

Příklad 9: 3(S),  $N^1$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid (sloučenina 109)

Obecný postup 8

Výchozí materiál: sloučenina 217.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204,2, 174,5, 169,8, 71,2 57,3, 47,2, 42,9, 38,9, 34,5, 33,7, 33,0, 32,3, 26,3, 26,2, 26,0, 25,8, 23,0, 22,1.

Příklad 10: 3(S),  $N^1$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid (sloučenina 110)

Obecný postup 8

Výchozí materiál: sloučenina 218.

MS  $[\text{MH}]^+$  382,  $[\text{MNa}]^+$  404,  $[\text{MH}-\text{NH}_2\text{OH}]^+$  349.

Příklad 11:  $N^1$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid (sloučenina 111)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 219.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  205,9, 176,7, 170,6, 142,9, 129,5, 129,4, 127,0, 58,3, 46,1, 43,9, 42,6, 42,4, 37,1, 35,5, 34,7, 34,3, 33,9, 30,6, 27,7, 27,4, 27,2, 26,9, 23,8, 22,4.

Příklad 12:  $\text{N}^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-methylthio-karbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid (sloučenina 112)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 220.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  206,6, 176,8, 58,2, 43,9, 42,7, 37,1, 35,5, 34,9, 33,6, 32,7, 27,7, 27,4, 27,2, 26,9, 23,8, 22,4, 15,5.

Příklad 13:  $\text{N}^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(3-methylthio-karbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-sukcinamid (sloučenina 113)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 221.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  204,4, 174,4, 168,4, 136,8, 128,1, 124,4, 121,6, 119,2, 118,9, 112,0, 111,0, 60,5, 41,4, 36,3, 33,0, 31,4, 25,8, 23,9, 22,8.

Příklad 14:  $\text{N}^4$ -Hydroxy- $\text{N}^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-fenylethyl}-2(R)-fenylpropyl sukcinamid (sloučenina 114)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 222.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,2, 174,1, 141,7, 136,6, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 126,9, 125,9, 95,6, 71,8, 66,9, 65,4, 60,7, 58,9, 45,8, 43,3, 41,8, 35,5, 32,0, 29,7, 28,7.

Příklad 15: 3(S)- $\text{N}^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $\text{N}^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-sukcinamid (sloučenina 115)

Obecný postup 8.

Výchozí materiál: sloučenina 223.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  201,7, 171,6, 168,8, 71,6, 64,3, 48,3, 35,2, 31,8, 26,9, 26,8, 25,2, 23,6, 21,7.

Příklad 16: 3(S)-Allyl- $N^4$ -hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxyethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2,2-dimethyl-propyl} sukcinamid (sloučenina 116)

Obecný postup 9

Výchozí materiál: sloučenina 224.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  201,6, 173,0, 169,2, 135,9, 116,2, 71,2, 69,4, 67,1, 64,6, 58,1, 46,3, 45,9, 44,7, 34,9, 34,5, 26,9, 25,1, 24,2, 21,7.

Příklad 17: 3(S)-Allyl- $N^4$ -hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxyethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)ethyl}-sukcinamid (sloučenina 117)

Obecný postup 9

Výchozí materiál: sloučenina 225.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  204,4, 172,8, 169,2, 157,7, 135,8, 130,3, 129,5, 115,5, 113,2, 71,1, 69,4, 67,1, 60,0, 58,0, 54,6, 45,9, 45,6, 44,9, 34,2, 24,9, 24,2, 21,5.

Příklad 18:  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthio-karbamoyl)-2-methyl-propyl]-3(S)-propyl-sukcinamid (sloučenina 118)

Obecný postup 9

Výchozí materiál: sloučenina 226.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  204,1, 173,2, 170,0, 64,4, 46,1, 45,7, 32,7, 31,7, 31,5, 25,0, 24,1, 21,6, 19,9, 19,2, 18,9, 13,8.

Příklad 19: N<sup>4</sup>-Hydroxy-2(R)-isobutyl-N<sup>1</sup>-1(S)-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl)-3(S)-propyl-sukcinamid (sloučenina 119)

Obecný postup 9

Výchozí materiál: sloučenina 227.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 206,0, 173,8, 170,4, 71,7, 70,1, 70,0, 67,5, 58,5, 57,3, 46,6, 46,3, 45,3, 44,0, 33,3, 25,5, 24,7, 23,6, 22,0, 20,5, 14,4.

Příklad 20: 2(R)-Dodecyl-N<sup>4</sup>-hydroxy-N<sup>1</sup>-[1(S)-(methylthio-karbamoyl)-3-methyl-butyl]-sukcinamid (sloučenina 120)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 228.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 204,7, 175,0, 169,3, 57,6, 43,8, 43,5, 33,1, 32,7, 31,9, 29,7, 29,4, 27,2, 24,9, 22,9, 22,7, 22,2, 14,1.

Příklad 21: 2(R)-Dodecyl-N<sup>4</sup>-hydroxy-N<sup>1</sup>-[1(S)-(fenylethylthio-karbamoyl)-2-methyl-butyl]-sukcinamid (sloučenina 121)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 229.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 203,5, 173,5, 167,5, 138,8, 128,4, 128,2, 126,1, 62,7, 46,0, 41,4, 37,8, 34,9, 32,8, 31,8, 31,2, 29,1, 29,0, 28,9, 28,9, 28,9, 28,6, 26,4, 24,2, 22,0, 15,1, 13,8, 10,7.

Příklad 22: 2(R)-Hexadecyl-N<sup>4</sup>-hydroxy-N<sup>1</sup>-[1(S)-(fenylthio-karbamoyl)-ethyl]-sukcinamid (sloučenina 122)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 230.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  204,9, 173,7, 167,7, 139,4, 128,4, 125,9, 122,8, 55,6, 41,5, 34,8, 32,0, 31,3, 29,1, 28,7, 26,5, 22,1, 21,0, 14,0.

Příklad 23: 2(R)-Hexadecyl- $N^1$ -hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthio-karbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-sukcinamid (sloučenina 123)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 231.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  201,7, 173,3, 167,4, 64,3, 41,6, 35,0, 34,7, 31,7, 31,6, 31,2, 29,0, 28,8, 28,6, 26,7, 26,4, 22,0, 13,8.

Příklad 24: 3(S), $N^1$ -Dihydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]}-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl}-2(R)-fenyl-propyl-sukcinamid (sloučenina 124)

Obecný postup 8

Výchozí materiál: sloučenina 232.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,9, 173,4, 169,6, 158,6, 141,7, 130,3, 128,4, 128,4, 125,9, 113,9, 72,2, 71,7, 69,9, 68,2, 61,3, 58,9, 55,2, 48,4, 45,5, 40,3, 35,5, 29,4, 28,7.

Příklad 25: 3(S), $N^1$ -Dihydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]}-2-methyl-propyl}-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid (sloučenina 125)

Obecný postup 8

Výchozí materiál: sloučenina 233.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  203,1, 174,1, 169,6, 141,7, 128,4, 128,4, 125,9, 95,7, 72,3, 71,9, 67,0, 65,6, 64,8, 59,0, 47,8, 45,8, 35,5, 33,3, 29,5, 28,8, 19,4, 18,4.

Příklad 26: N<sup>4</sup>-Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)ethyl}-sukcinamid (sloučenina 126)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 234.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 203,6, 173,3, 167,5, 157,7, 141,0, 130,1, 130,0, 129,5, 127,9, 113,3, 71,1, 69,3, 66,9, 60,1, 58,0, 54,8, 44,7, 41,5, 34,7, 34,2, 31,0, 28,1.

Příklad 27: N<sup>4</sup>-Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl)-sukcinamid (sloučenina 127)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 235.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 205,0, 173,4, 167,5, 141,0, 130,0, 127,9, 71,2, 69,6, 69,5, 66,9, 58,0, 57,1, 44,7, 43,6, 41,4, 34,8, 34,2, 31,3, 28,2, 24,1, 22,8, 21,6.

Příklad 28: N<sup>4</sup>-Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-N<sup>1</sup>-{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}-sukcinamid (sloučenina 128)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 236.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 203,9, 173,4, 167,5, 141,0, 130,0, 127,9, 94,6, 71,1, 66,2, 64,0, 57,9, 44,7, 41,1, 34,9, 34,2, 32,2, 31,3, 28,1, 19,1, 18,5.

Příklad 29: N<sup>4</sup>-Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl-N<sup>1</sup>-[1(S)-methylthiokarbamoyl]-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-sukcinamid (sloučenina 129)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 237.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  203,7, 173,4, 167,6, 141,0, 135,9, 130,0, 127,9, 127,2, 123,6, 120,7, 118,3, 118,1, 111,2, 110,1, 59,7, 41,8, 34,7, 34,2, 32,1, 31,2, 30,5, 28,1.

Příklad 30:  $N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]}-2-methyl-propyl}-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid (sloučenina 130)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 238.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203,5, 174,0, 168,4, 156,4, 130,2, 129,9, 114,6, 95,8, 71,9, 67,1, 65,8, 65,5, 65,5, 59,0, 45,8, 40,5, 35,4, 33,5, 32,2, 20,5, 19,4, 18,6.

Příklad 31:  $N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -(1(S)-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-(4-methoxyfenyl)ethyl)-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid (sloučenina 131)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 239.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,5, 173,8, 168,7, 158,5, 156,4, 130,3, 130,1, 129,9, 128,8, 114,5, 113,9, 71,9, 70,4, 70,3, 70,1, 68,2, 65,4, 61,7, 58,9, 55,2, 45,4, 40,4, 40,3, 35,3, 31,8, 20,5.

Příklad 32:  $N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl}-sukcinamid (sloučenina 132)

Obecný postup 7

Výchozí materiál: sloučenina 240.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  203,7, 172,9, 167,3, 156,2, 135,9, 129,6, 128,9, 127,2, 123,7, 120,7, 118,4, 118,1, 114,1, 111,2, 110,0, 65,3, 59,8, 34,8, 32,1, 31,0, 30,5, 20,0.

Příklad 33: Kapsle obsahující sloučeninu 103

Sloučenina 103 byla rozpuštěna ve frakcionovaném kokosovém oleji na výslednou koncentraci 10 mg/ml. Deset dílů hmotnostních želatiny, 5 dílů hmotnostních glycerinu, 0,08 dílů hmotnostního sorbátu draselného a 14 dílů hmotnostních destilované vody bylo za zahřívání smíseno dohromady a zformováno do měkkých želatinových kapslí. Každá z nich potom byla plněna 500  $\mu\text{l}$  olejového roztoku sloučeniny 103.

Příklad 34: Tableta obsahující sloučeninu 103

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Sloučenina 103 (účinná složka) | 50 mg  |
| Laktosa                        | 125 mg |
| Škrob                          | 12 mg  |
| Methylceluloza                 | 2 mg   |
| Karboxymethylceluloza sodná    | 10 mg  |
| Stearát hořečnatý              | 1 mg   |

Účinná složka, laktosa a škrob se smísí ve vhodném mixeru do homogenizovaného stavu a zvlhčí se 5% vodným roztokem methylcelulozy 15 cps (1 ps = 0,1 Pa.s). Mísení pokračuje, až se vytvoří granule. Pokud je to nezbytné, protlačuje se vlhký granulát vhodným sítem a suší se na obsah vody menší než 1 % ve vhodné sušičce, jako např. s fluidním ložem nebo sušicí pecí. Usušené granule jsou prosity přes 1mm síto a mísí se do homogenního stavu s karboxymethylcelulozou sodnou. Přidá se stearát hořečnatý a mísení pokračuje po krátké časové období.

Z granulátu se vyrobí na vhodném tabletovacím zařízení tablety o hmotnosti 200 mg.

Příklad 35: Příprava injekcí obsahujících sloučeninu 103

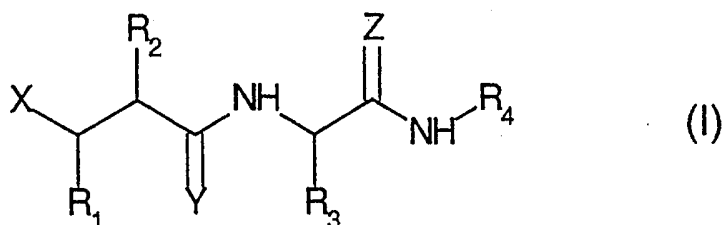
Sloučenina 103

|                 |          |
|-----------------|----------|
| (účinná složka) | 1 %      |
| Chlorid sodný   | q.s.     |
| Ethanol         | 10 %     |
| Injekční voda   | do 100 % |

Účinná složka se rozpustí v ethanolu (10%), potom se do 100 % přidá voda pro injekce, která je pomocí chloridu sodného upravena jako isotonická. Směs se plní do ampulí a sterilizuje.

## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

## 1. Sloučenina obecného vzorce (I)



kde

- X je  $-\text{CO}_2\text{H}$  nebo  $-\text{CONHOH}$  skupina;
- Y a Z jsou nezávisle síra nebo kyslík, alespoň jeden je síra;
- $\text{R}_1$  je vodík, hydroxyskupina,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl,  $(\text{C}_2-6)$ alkenyl, nebo  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cykloalkyl;
- $\text{R}_2$  je  $(\text{C}_1-\text{C}_{24})$ alkyl, fenyl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, nebo fenyl  $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{alkyl})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, a kterýkoliv z nich může být popřípadě substituován  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylem,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxy-skupinou, halogenem nebo kyanoskupinou (CN);
- $\text{R}_3$  je charakterizující boční řetězec přírodní  $\alpha$ -aminokyseliny, v němž mohou být funkční skupiny chráněny,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, který může být popřípadě substituován, nebo cykloalkyl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl;
- $\text{R}_4$  je vodík,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, fenyl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, popřípadě substituovaný fenyl nebo heteroaryl, nebo skupina vzorce  $-(\text{Q}-\text{O})_n-\text{Q}$ , kde Q je  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl a kde n je celé číslo větší než 1, a žádná kontinuální lineární sekvence atomů ve skupině  $\text{R}_4$  není  $>12$ ;
- kterákoliv z výše uvedených alkylových nebo alkenylových skupin je přímá nebo větvená;
- nebo jejich soli, hydráty nebo solváty.

2. Diastereoisomer sloučeniny podle nároku 1 v čisté formě; nebo směs stereoisomerů sloučeniny podle nároku 1.

3. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, kde  $R_1$  je vodík, hydroxyl, allyl nebo propyl.

4. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, kde  $R_2$  je isobutyl, fenylpropyl, (4-chlorfenyl)propyl, (4-methylfenoxy)ethyl nebo  $(C_6-C_{16})$ alkyl.

5. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, kde  $R_3$  je benzyl, terc.butyl, cyklohexylmethyl, 4-methoxybenzyl, indolmethyl, isobutyl a isopropyl.

6. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, kde  $R_4$  je methyl, fenylpropyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(2-methoxyethoxymethoxy)ethyl nebo 2-(ethoxyethoxymethoxy)ethyl.

7. Sloučenina podle nároku 1, kde  $R_1$  je vodík, hydroxyl, allyl nebo propyl;  $R_2$  je isobutyl, fenylpropyl, (4-chlorfenyl)propyl, (4-methylfenoxy)ethyl nebo  $(C_6-C_{16})$ alkyl;  $R_3$  je benzyl, terc.butyl, cyklohexylmethyl, 4-methoxybenzyl, indolmethyl, isobutyl nebo isopropyl;  $R_4$  je methyl, fenylpropyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(2-methoxyethoxymethoxy)ethyl, nebo 2-(ethoxyethoxymethoxy)ethyl.

8. Sloučenina podle předchozích nároků, která je vybrána ze skupiny sestávající z :

- a)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylethyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid,
- b)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid,
- c)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid,
- d)  $N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-2-(R)-fenylpropyl-sukcinamid,
- e)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylpropyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid,
- f)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-fenylpropyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid,
- g)  $N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid,
- h)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -thiono- $N^1$ -[1(S)-(methylkarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid,
- i) 3(S),  $N^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid,
- j) 3(S),  $N^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-fenylethyl]-sukcinamid,

30.10.00

k)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-fenylpropylthio-karbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid,

l)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-methylthio-karbamoyl)-2-cyklohexylethyl]-sukcinamid,

m)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(3-methylthio-karbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-sukcinamid,

n)  $N^4$ -Hydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethyl-thiokarbamoyl]-2-fenylethyl}-2R-fenylpropyl-sukcinamid,

o) 3(S),  $N^4$ -Dihydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthio-karbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-sukcinamid,

p) 3(S)-allyl- $N^4$ -hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2,2-dimethyl-propyl}-sukcinamid,

q) 3(S)-allyl- $N^4$ -hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)ethyl}-sukcinamid,

r)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-methyl-propyl]-3(S)-propyl-sukcinamid,

s)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-isobutyl- $N^1$ -(1(S)-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl)-3(S)-propyl-sukcinamid,

30.10.00

t) 2(R)-Dodecyl- $N^4$ -hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-3-methyl-butyl]-sukcinamid,

u) 2(R)-Dodecyl- $N^4$ -hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(fenylethylthio-karbamoyl)-2-methyl-butyl]-sukcinamid,

v) 2(R)-Hexadecyl- $N^4$ -hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(fenylthiokarbamoyl)-ethyl]-sukcinamid,

w) 2(R)-Hexadecyl- $N^4$ -hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthio-karbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl]-sukcinamid,

x) 3(S),  $N^4$ -Dihydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl}-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid,

y) 3(S),  $N^4$ -Dihydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}-2(R)-fenylpropyl-sukcinamid,

z)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-(4-methoxyfenyl)ethyl}-sukcinamid

aa)  $N^4$ -Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $N^1$ -(1(S)-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-3-methyl-butyl)-sukcinamid,

bb)  $N^1$ -Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methyl-propyl}-sukcinamid,

cc)  $N^1$ -Hydroxy-2(R)-(4-chlorfenyl)propyl- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-sukcinamid,

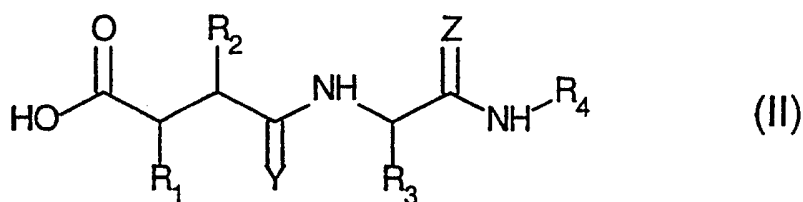
dd)  $N^1$ -Hydroxy- $N^1$ -{1(S)-[2-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-ethylthiokarbamoyl]-2-methylpropyl}-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid,

ee)  $N^1$ -Hydroxy- $N^1$ -(1(S)-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethylthiokarbamoyl}-(4-methoxyfenyl)ethyl)-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid,

ff)  $N^1$ -Hydroxy- $N^1$ -[1(S)-(methylthiokarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-2(R)-(4-methylfenoxy)ethyl-sukcinamid,

diastereoisomer kterékoliv z uvedených sloučenin v čisté formě; směs stereoisomerů kterékoliv z uvedených sloučenin; farmaceuticky přijatelná sůl, hydrát nebo solvát kterékoliv z uvedených sloučenin.

9. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle nároku 1 vyznačující se tím, že kyselina obecného vzorce (II)



reaguje s hydroxylaminem, O-chráněným hydroxylaminem, nebo N,O-dvakrát chráněným hydroxylaminem, přičemž kyselina vzorce (II) může být chráněna proti této reakci, a tedy se odstraní chránicí skupiny ze získané části kyseliny hydroxamové a chráněných substituentů v  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$ .

10. Farmaceutický prostředek vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství jedné nebo více sloučenin podle nároků 1 až 8 jako účinné složky, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými činidly.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10 vyznačující se tím, že je v jednotkové dávkové formě pro systémové léčení a obsahuje od 0,07 mg do 1 g jedné nebo více sloučenin podle nároků 1 až 8 jako účinné složky.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 10 vyznačující se tím, že v jednotkové dávkové formě obsahuje od 0,5 mg do asi 500 mg jedné nebo více sloučenin podle nároků 1 až 8 jako účinné složky.

~~13. Způsob léčení nebo prevence stavů zahrnujících rozpad tkáně a zánět tkáně, například revmatoidní artritidy, osteoartrididy, osteopenie jako je osteoporosa, periodontitida, gingivitida, tvorbu korneálních epidermálních nebo gastrických vředů, a tumorových metastáz, invaze a růstu, a pro léčení neurozánětlivých onemocnění, včetně těch, které zahrnují degradaci myelinu, například sklerózy multiplex, stejně jako pro léčbu onemocnění odvíjejících se od angiogenese, které zahrnují artritické stavy a růst pevných tumorů stejně jako psoriasis, proliferativní retinopatii, neovaskulární glaukom, oční tumory, angiofibromy a hemangiomy, spočívající v podávání~~

~~pacientovi, který tuto léčbu potřebuje, farmaceutického prostředku podle nároku 10, 11, nebo 12.~~

14. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 8 pro výrobu léčiva pro léčení nebo prevenci stavů zahrnujících rozpad tkáně a zánět tkáně, například revmatoidní artritidy, osteoartrididy, osteopenie jako je osteoporosa, periodontitida, gingivitida, tvorbu korneálních epidermálních nebo gastrických vředů, a tumorových metastáz, invaze a růstu, a pro léčení neurozánětlivých onemocnění, včetně těch, které zahrnují degradaci myelinu, například sklerózy multiplex, stejně jako pro léčbu onemocnění odvíjejících se od angiogenese, které zahrnují artritické stavy a růst pevných tumorů stejně jako psoriasis, proliferativní retinopatii, neovaskulární glaukom, oční tumory, angiofibromy a hemangiomy.