(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 962905 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
**PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG**
**PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 962905

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C323/41
C07C259/06
C07C317/50
C07D209/48
A61K 31/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.01.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.07.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.07.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **23.01.1995 PCT/GB1995/000121**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.01.1994 GB 9401416 06.07.1994 GB 9413566

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **British Biotech Pharmaceuticals Limited,** Watlington Road, Cowley, Oxford OX4 5LY, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Beckett, Raymond Paul,** Cowley, Oxford OX4 5LY, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • **Whittaker, Mark,** Cowley, Oxford OX4 5LY, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 • **Miller, Andrew,** Cowley, Oxford OX4 5LY, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab,** Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
**Metalloproteinaasi-inhibiittoreita**
**Metalloproteinasinhibitorer**

# Metalloproteinaasi-inhibiittoreita - Metalloproteinasinhibitorer

Keksintö liittyy terapeuttisesti aktiivisiin hydroksaamihappo- ja karboksyylihappojohdannaisiin, menetelmiin niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin ja näiden yhdisteiden käyttöön lääketieteessä. Nämä yhdisteet ovat erityisesti kudosten hajoamiseen liittyvien metalloproteinaasien inhibiittoreita minkä lisäksi ne ovat soluperäisen tuumorinekroositekijän vapautumisen inhibiittoreita.

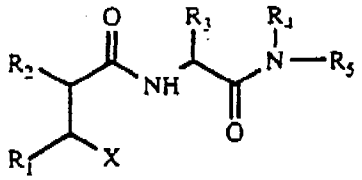
Keksinnön tausta

Yhdisteiden, joiden ominaisuutena on inhiboida sidekudoksen pilkkoutumiseen liittyvien metalloproteinaasien, kuten kollagenaasin, stromelysiinin ja gelatinaasin (näistä käytetään nimitystä "sidekudoksen perusaineen (matrix) metalloproteinaasit", joista tässä keksinnössä käytetään nimitystä MMP-entsyymit), toimintaa, arvellaan olevan mahdollisesti käyttökelpoisia sellaisten sairauksien hoitoon tai ennakolta ehkäisyyn, joiden yhteydessä esiintyy tällaista kudoksen hajoamista ja joita ovat esimerkiksi nivelreuma, osteoartriitti, osteopeniat, kuten osteoporoosi, periodontiitti, ientulehdus, sarveiskalvon ja epidermiksen haavaumat tai mahahaava sekä tuumorien metastasoituminen, kudoksiin tunkeutuminen ja kasvu. MMP-entsyymien inhibiittorit ovat myös mahdollisesti arvokkaita hermojen tulehdussairauksien hoidossa, joihin kuuluvat sairaudet, joihin liittyy myeliinin pilkkoutuminen, esimerkiksi multippeliskleroosi, sekä angiogeneesistä riippuvaisten sairauksien hoito, joihin sairauksiin kuuluvat niveltulehdussairaudet sekä kiinteiden tuumorien kasvu sekä psoriaasi, proliferatiiviset retinopatiat, neovaskulaarinen glaukooma, silmän tuumorit, angiofibroomat ja hemangioomat. Nykyisin ei kuitenkaan täysin olla selvillä

niistä suhteellisista osuuksista, joita yksittäisillä MMP-entsyymeillä on edellä kuvatuissa taudeissa.

Metalloproteinaaseille on luonteenomaista, että niissä esiintyy ionisen sinkki(II)-kohdan sisältävä rakenne. Nykyisin on tunnettua, että on olemassa joukko metalloproteinaasientsyymejä, joita ovat fibroblastien kollagenaasi (tyyppi 1), PMN-kollagenaasi, 72 kDa:n gelatinaasi, 92 kDa:n gelatinaasi, stromelysiini, stromelysiini-2 ja PUMP-1 [L.M. Matrisian, Trends in Genetics 6 (1990) 121 - 125]. Monet tunnetut NMP-inhibiittorit ovat luonnossa esiintyviin aminohappoihin perustuvia peptidijohdannaisia ja ne ovat kollageenimolekyylissä esiintyvän pilkkoutumiskohdan analogeja. Äskettäisessä Chapman, et. al.':n julkaisussa [J. Med. Chem. 36 (1993) 4293 - 4301] on raportoitu joistakin yleisistä rakenteen ja aktiivisuuden suhdetta koskevista havainnoista, jotka on tehty käyttäen sarjaa N-karboksialkyylipeptidejä. Muut tunnetut MMP-inhibiittorit muistuttavat rakenteeltaan vähäisemmässä määrin peptidejä ja niiden voidaan oikeammin katsoa olevan pseudopeptidejä tai peptidejä muistuttavia yhdisteitä. Nämä yhdisteet sisältävät tavallisesti funktionaalisen ryhmän, joka kykenee sitoutumaan MMP:n sisältämään sinkki(II)-kohtaan, ja tunnettuja ryhmiä ovat ne molekyylit, joissa sinkkiä sitova ryhmä on hydroksaamihapporyhmä, karboksyylihapporyhmä, sulfhydryyliryhmä ja hapettunutta fosforia sisältävä ryhmä (esimerkiksi fosfiinihapporyhmä ja fosfonoamidaattiryhmä, aminofosfonihapporyhmä mukaan luettuna).

Kahdessa tunnetussa MMP-entsyymien pseudopeptidi-inhibiittorien tai peptidiä muistuttavien inhibiittorien ryhmässä on sinkkiä sitovina ryhminä hydroksaamihapporyhmä ja karboksyyliryhmä, mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna. Muutamin poikkeuksin voidaan tällaisia tunnettuja MMP-entsyymien inhibiittoreita kuvata rakennekaavalla (I)



(I)

jossa X on sinkkiä sitova hydroksaamihapporyhmä (-CONHOH) tai karboksyylihapporyhmä (-COOH) ja ryhmät $R_1$ - $R_5$ ovat erilaisia näitä yhdisteitä koskevien tekniikan tason mukaisten tiettyjen nimenomaisten patenttiselitysten mukaan. Tuonnempana on esitetty esimerkkejä patenttijulkaisuista, joissa tällaisia rakenteita on kuvattu.

Tällä alalla arvellaan yleisesti, että sinkkiä sitovan ryhmän ja $R_1$-, $R_2$- ja $R_3$-substituenttien muutoksilla voi näissä yhdisteissä olla huomattava vaikutus metalloproteinaasientsyymien suhteelliseen inhiboitumiseen. Ryhmän X arvellaan olevan vuorovaikutuksessa metalloproteinaasientsyymien kanssa sen välityksellä, että se sitoutuu aktiivisessa keskuksessa olevaan sinkki(II)-ioniin. Hydroksaamihapporyhmä on tavallisesti karboksyylihapporyhmää edullisempi useita erilaisia metalloproteinaasientsyymejä vastaan suunnatun inhibitorisen aktiivisuuden kyseessä ollessa. Karboksyylihapporyhmä voi kuitenkin muihin substituentteihin yhdistettynä saada aikaan sen, että gelatinaasi inhiboituu selektiivisesti (EP 489 577-A). $R_1$-, $R_2$- ja $R_3$-ryhmien arvellaan sijoittuvan luonnollista entsyymisubstraattia vastaaviin aminohapposivuketjujen P1-, P1'- ja P2'-sitoutumiskohtiin. On todisteita siitä, että melko suuri $R_1$-substituentti voi tehostaa aktiivisuutta stromelysiinia vastaan ja että ($C_1$-$C_6$)-alkyyliryhmä (kuten isobutyyli) voi $R_2$:ssa olla edullinen aktiivisuudelle kollagenaasia vastaan, kun taas fenyylialkyyliryhmä (kuten fenyylipropyyli) voi $R_2$:ssa tuottaa selektiivisyyden gelatinaasia kohtaan muiden metelloproteinaasien kustannuksella.

Tunnetaan kaavan (I) mukaisia MMP-entsyymien pseudopeptidi-inhibiittoreita tai peptidejä jäljitteleviä inhibiittoreita,

joilla esiintyy voimakkaita aktiivisuuksia in vitro -olosuhteissa, mutta nämä absorboituvat oraalisesti annettuna tavallisesti heikosti. Vaikka on tunnettua, että useat tekijät voivat vaikuttaa oraaliseen absorptioon (kuten vesiliukoisuus, pKa, log P ja molekyylipaino), niin sellaisten pseudopeptidityyppisten entsyymi-inhibiittorien suunnittelu, jotka absorboituvat oraalisesti annettuna tehokkaasti, ei ole lainkaan ongelmatonta. Sellaisen $R_1$-, $R_2$-, $R_3$-, $R_4$- tai $R_5$-substituenttien yhdistelmän löytäminen, jolla on mahdollista saavuttaa hyvä tasapaino yhdisteelle ominaisen aktiivisuustason, vesiliukoisuuden, oraalisen absorboituvuuden ja farmakokineettisten ominaisuuksien välillä, on tällä alalla jatkuvasti esiin tuleva ongelma, koska nämä ominaisuudet vaihtelevat ennakoimattomalla tavalla substituentteja $R_1$ - $R_5$ vaihdeltaessa. Näitä ominaisuuksia sisältävien hydroksaami- ja karboksyylihappoihin perustuvien MMP-inhibiittorien tunnistaminen pysyy edelleen innokkaasti tavoiteltuna päämääränä tällä alalla.

Tuumorinekroositekijä (tästä käytetään tässä keksinnössä nimitystä "TNF") on sytokiini, jota muodostuu aluksi soluihin liittyvänä 28 kD:n suuruisena prekursorina. Se vapautuu aktiivisena 17 kD:n suuruisena muotona, joka voi toimia välittäjänä suuressa määrässä haitallisia vaikutuksia in vivo -olosuhteissa. Kun näitä molekyylejä annetaan eläimille tai ihmisille, niin ne saavat aikaan tulehduksen, kuumetta, vaikutuksia sydänverisuoniin, verenvuotoa, veren hyytymistä ja akuutin faasin vasteita, jotka muistuttavat vasteita, joita havaitaan akuuttien infektioiden ja shokkitilojen aikana. Tätä molekyyliä pitkän aikaa annettaessa voi myös seurata kakeksiaa ja anoreksiaa. Ylimäärin kertyneenä voi TNF olla letaali.

On olemassa huomattavan paljon eläinmallien tutkimuksesta peräisin olevaa todistusaineistoa siitä, että TNF:n vaikutusten ehkäiseminen spesifisillä vasta-aineilla voi olla hyödyllistä akuuteissa infektioissa, shokkitiloissa,

käänteishyljintäreaktioissa ja autoimmuunitaudeissa. TNF on myös autokriininen kasvutekijä joidenkin myeloomien ja lymfoomien kyseessä ollessa ja sen vaikutuksesta potilailla, joilla näitä tuumoreita esiintyy, voi normaali hematopoieesi estyä.

TNF:n muodostumista tai toimintaa inhiboivien yhdisteiden arvellaan tästä syystä olevan mahdollisesti käyttökelpoisia useiden tulehdussairauksien, infektiotautien, immunologisten tautien tai malignien sairauksien hoitoon tai ennakolta ehkäisyyn. Näitä ovat mainittuihin kuitenkaan rajoittumatta septinen shokki, hemodynaaminen shokki ja verenmyrkytysoireyhtymä, iskemian jälkeiseen perfuusion uudelleen alkamisen aikaansaama kudosvaurio, malaria, Crohn'in tauti, mykobakteeri-infektio, meningiitti, psoriaasi, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, fibroottinen sairaus, kakeksia, siirteiden hyljintä, syöpä, autoimmuunisairaus, nivelreuma, multippeliskleroosi, säteilyvaurio, immunosupressiivisten monoklonaalisten vasta-aineiden, kuten OKT3:n tai CAMPATH-1:n, antamisesta seuraava toksisuus, ja hyperoksian aikaansaama keuhkorakkuloiden vaurioituminen.

Koska TNF:ää on havaittu muodostuvan liiallisesti useissa sairauksissa tai sairaustiloissa, joille on myös luonteenomaista se, että kudokset hajoavat MMP:n välityksellä, voi sekä MMP-molekyylien että TNF:n muodostumista inhiboivilla yhdisteillä olla erityisiä etuja sellaisten sairauksien tai sairaustilojen hoidossa tai ennakolta ehkäisyssä, joiden yhteydessä esiintyy näitä kumpaakin mekanismia.

Äskettäin on julkaisussa WO 93/20 047 kuvattu ryhmä hydroksaamihappoon perustuvia MMP-inhibiittoreita, jotka ovat myös aktiivisia TNF:n muodostumisen inhiboimisessa.

Kuten edellä mainittiin, on MMP-inhibiittorien ehdotettu olevan sellaisia, että ne sisältävät sinkkiä sitovia hydroksaamihappo- tai karboksyylihapporyhmiä. Hydroksaami-

happoihin perustuvia MMP-inhibiittoreita on kuvattu patenttijulkaisuissa, jotka ovat:

US 4 599 361 (Searle)
EP-A-0 236 872 (Roche)
EP-A-0 274 453 (Bellon)
WO 90/05 716 (British Biotechnology)
WO 90/05 719 (British Biotechnology)
WO 91/02 716 (British Biotechnology)
EP-A-0 489 577 (Celltech)
EP-A-0 489 579 (Celltech)
EP-A-0 497 192 (Roche)
WO 92/13 831 (British Biotechnology)
WO 92/17 460 (SmithKline Beecham)
WO 92/22 523 (Research Corporation Technologies)
WO 93/09 090 (Yamanouchi)
WO 93/09 097 (Sankyo)
WO 93/20 047 (British Biotechnology)
WO 93/24 449 (Celltech)
WO 93/24 475 (Celltech)
EP-A-0 574 758 (Roche)
EP-A-0 575 844 (Roche)

Karboksyylihappoon perustuvia MMP-inhibiittoreita on kuvattu patenttijulkaisuissa, jotka ovat:

EP-A-0 489 577 (Celltech)
EP-A-0 489 579 (Celltech)
WO 93/24 449 (Celltech)
WO 93/24 475 (Celltech)

Keksinnön lyhyt kuvaus

Viime aikaiset tutkimukset, joissa on verrattu toisiinsa peptidien ja niiden N-metyloitujen analogien absorboitumista, viittaavat siihen, että vetysidosten muodostamispotentiaali on in vivo -olosuhteissa tapahtuvan absorboitumisen determinantti [Karls, M.S., et al., Pharmaceutical

Research 8 (1991) 1477 - 1481]. Melko pienen vetysidosten muodostamispotentiaalin sisältävien peptidien väitetään absorboituvan helpommin, koska näiden absorboituessa suoliston limakalvoon ovat desolvaatioenergiana ilmoitetut absorboitumisen energiakustannukset pienemmät. Tässä keksinnössä tehtiin se hypoteesi, että muokkaamalla sopivasti niitä kaavan (I) mukaisissa rakenteissa olevia $R_3$-, $R_4$- ja $R_5$-ryhmiä, jotka ovat amidisidosten läheisyydessä, voitaisiin lopulta saada aikaan oraalisesti entistä tehokkaammin absorboituvia metelloproteinaasi-inhibiittoreita. Yhdisteiden vetysidosten muodostamispotentiaalin ajateltiin erityisesti pienentyvän liittämällä amidisidosten läheisyyteen steerisesti tilaa vievää materiaalia. Lisäksi tässä keksinnössä tehtiin hypoteesi, jonka mukaan heteroatomien (kuten hapen, rikin tai fluorin) liittäminen asiaankuuluvaan asemaan $R_3$:een tai $R_4$:ään siten, että nämä muodostavat molekyylin sisäisiä vetysidoksia sellaisen N-H:n kanssa, joka kuuluu yhdelle amidiryhmistä, voisi pienentää absorption vaatimaa desolvaatioenergiaa.

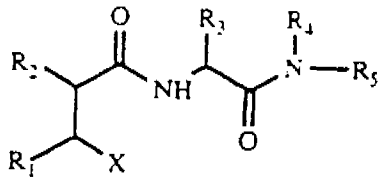
Tästä syystä tästä keksinnöstä saadaan käyttöön sellaisia edellä olevan yleisen kaavan (I) mukaisia MMP-inhibiittoreita, jotka sisältävät sinkkiä sitovan hydroksaamihappo- tai karboksyylihapporyhmän X, joka on suunniteltu kyseisten hypoteesien mukaisesti. Nämä uudet yhdisteryhmät sisältävät yhdisteitä, joiden vesiliukoisuus, pKa, log P ja molekyylipaino ovat asianmukaiset hyvän absorboitumisen aikaansaamiseksi oraalisesti otettuna, ja joissa hyvät inhibitoriset tehokkuudet useita erilaisia metalloproteinaasientsyymejä vastaan ovat säilyneet ja joilla on muita haluttuja farmakokineettisiä ja fysikokemiallisia ominaisuuksia.

Vielä yksi tiettyjen tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden etu on se, että ne inhiboivat tulehdusta edistävän sytokiinin, TNF:n, muodostumista.

Edellä luetelluista hydroksaamihappoihin ja karboksyylihappoihin perustuvia MMP-inhibiittoreita koskevista patenttijulkaisuista näyttää ainoa tilaa vieviä $R_3$-ryhmiä sisältäviä spesifisiä yhdisteitä koskeva patenttiselitys olevan EP-A-04 997 192 (Roche). Tässä tapauksessa tilaa vievä ryhmä on t-butyyli. Muissa luetelluista julkaisuista on $R_3$-asemassa käytetty tavallisesti alempialkyyli- tai $C_{1-6}$-alkyyliryhmiä ilman mainintaa steerisesti tilaa vievästä rakenteesta. Missään luetelluista julkaisuista ei kuvata yhdisteitä, jotka sisältävät $R_3$- tai $R_4$-ryhmiä, jotka on valittu sillä perusteella, että ne muodostavat molekyylin sisäisiä vetysidoksia viereisen amidi-NH:n kanssa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tästä keksinnöstä saadaan käyttöön yhdisteitä, joilla on yleinen kaava I



(I)

jossa X on $-CO_2H-$ tai -CONHOH-ryhmä;

$R_1$ on vety; $(C_1-C_6)$alkyyli; $(C_2-C_6)$alkenyyli; fenyyli; substituoitu fenyyli; fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli); substituoitu fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli; heterosyklyyli; substituoitu heterosyklyyli; heterosyklyyli$(C_1-C_6)$alkyyli; substituoitu heterosyklyyli$(C_1-C_6)$alkyyli; ryhmä $BSO_nA-$, jossa n on 0, 1 tai 2 ja B on vety tai $(C_1-C_6)$alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, heterosyklyyli, $(C_1-C_6)$asyyli, fenasyyli- tai substituoitu fenasyyliryhmä, ja A on $(C_1-C_6)$alkyyli; amino; suojattu amino; asyyliamino; OH; SH; $(C_1-C_6)$alkoksi; $(C_1-C_6)$-alkyyliamino; di-$(C_1-C_6)$alkyyliamino; $(C_1-C_6)$alkyylitio; aryyli$(C_1-C_6)$alkyyli; amino$(C_1-C_6)$alkyyli; hydroksi$(C_1-C_6)$-alkyyli; merkapto$(C_1-C_6)$alkyyli tai karboksi$(C_1-C_6)$alkyyli, jossa amino-, hydroksi-, merkapto- tai karboksyyliryhmät on

mahdollisesti suojattu tai karboksyyliryhmä amidoitu; alempi alkyyli, jossa substituenttina on karbamoyyli, mono(alempialkyyli)karbamoyyli, di(alempialkyyli)karbamoyyli, di(alempialkyyli)amino tai karboksi-alempialkanoyyliamino;

$R_2$ on $(C_1-C_6)$alkyyli-, $(C_2-C_6)$alkenyyli-, $(C_2-C_6)$alkynyyli-, fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli-, heteroaryyli$(C_1-C_6)$alkyyli-, sykloalkyyli$(C_1-C_6)$alkyyli- tai sykloalkenyyli$(C_1-C_6)$alkyyliryhmä, joista jokaisessa voi mahdollisesti olla substituentteina yksi tai useampi substituenteista, jotka ovat $(C_1-C_6)$alkyyli, -O$(C_1-C_6)$alkyyli, -S$(C_1-C_6)$alkyyli, halogeeni tai syaani (-CN);

$R_3$ on joko

(a) hiilivetyryhmä $-CR_6R_7R_8$, jossa kukin ryhmistä $R_6$, $R_7$ ja $R_8$ on toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_2-C_6)$alkenyyli, $(C_2-C_6)$alkynyyli, fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyyli; tai $R_6$, ja $R_7$ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat 3 - 8-jäsenisen sykloalkyylirenkaan tai 5- tai 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai $R_6$, $R_7$ ja $R_8$ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat trisyklisen renkaan (esimerkiksi adamantyylin); edellyttäen, että silloin kun kukin ryhmistä $R_6$, $R_7$, $R_8$ on toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli tai $(C_2-C_6)$alkenyyli, niin $R_3$-ryhmän sisältämien hiiliatomien määrä on yli 6;

tai (b) ryhmä $-CR_9R_{10}R_{11}$, jossa

$R_9$ ja $R_{10}$ ovat kumpikin toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_2-C_6)$alkenyyli, $(C_2-C_6)$alkynyyli, fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli tai ryhmä, joka vetyä lukuunottamatta on alla $R_{11}$:n kyseessä ollessa määritelty ryhmä, tai $R_9$ ja $R_{10}$ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat 3 - 8-jäsenisen sykloalkyylirenkaan tai 3 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; ja

$R_{11}$ on vety, OH, SH, halogeeni, CN, $CO_2H$, $(C_1-C_4)$perfluorialkyyli, $CH_2OH$, $CO_2(C_1-C_6)$alkyyli, tai $-O(C_1-C_6)$alkyyli, $-O(C_2-C_6)$alkenyyli, $-S(C_1-C_6)$alkyyli, $-SO(C_1-C_6)$alkyyli, $-SO_2(C_1-C_6)$alkyyli, $-S(C_2-C_6)$alkenyyli, $-SO(C_2-C_6)$alkenyyli, $SO_2(C_2-C_6)$alkenyyli; tai ryhmä -Q-W, jossa Q on sidos tai -O-, -S-, -SO- tai $-SO_2-$ ja W on fenyyli, fenyylialkyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyylialkyyli, $(C_4-C_8)$-sykloalkenyyli, $(C_4-C_8)$sykloalkenyylialkyyli, heteroaryyli tai heteroaryylialkyyliryhmä, joka ryhmä W voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta hydroksyyli, halogeeni, CN, $CO_2H$, $CO_2(C_1-C_6)$alkyyli, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$alkyyli, $CONH-(C_1-C_6$alkyyli$)_2$, CHO, $CH_2OH$, $(C_1-C_4)$perfluorialkyyli, $O(C_1-C_6)$alkyyli, $S(C_1-C_6)$alkyyli, $SO(C_1-C_6)$alkyyli, $SO_2-(C_1-C_6)$alkyyli, $NO_2$, $NH_2$, $NH(C_1-C_6)$alkyyli, $N((C_1-C_6)-$alkyyli$)_2$, $NHCO(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_2-C_6)$alkenyyli, $(C_2-C_6)$alkynyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyyli, $(C_4-C_8)$sykloalkenyyli, fenyyli tai bentsyyli;

edellyttäen, että (i) silloin kun $R_9$ ja $R_{10}$ ovat kumpikin toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_2-C_6)$alkenyyli, $(C_2-C_6)$alkynyyli tai fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli, niin $R_{11}$ on jokin muu ryhmä kuin vety; ja (ii) silloin kun $R_2$ on 6 - 12-hiiliatominen alkyyli, niin $R_3$ ei ole $\alpha,\alpha$-dimetyylibentsyyli;

$R_4$ on vety, $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_1-C_4)$perfluorialkyyli tai ryhmä D-$(C_1-C_6$-alkyyli$)$-, jossa D on hydroksi, $(C_1-C_6)$alkoksi, $(C_1-C_6)$alkyylitio, asyyliamino, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai heteroaryyli, $NH_2$, tai mono- tai di-$(C_1-C_6)$alkyyliamino;

$R_5$ on vety tai $(C_1-C_6)$alkyyliryhmä.
tai tämän suola, hydraatti tai solvaatti.

Tässä keksinnössä termi "$(C_1-C_6)$alkyyli" tai "alempi alkyyli" tarkoittaa suora- tai haaraketjuista 1 - 6-hiiliatomista alkyyliryhmää, joita ovat esimerkiksi, metyyli, etyyli, n-pro-

pyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, sec-butyyli, t-butyyli, pentyyli ja heksyyli.

Termi "($C_2$-$C_6$)alkenyyli" tarkoittaa 2 - 6-hiiliatomista suora- tai haaraketjuista alkenyyliryhmää, joka lisäksi sisältää yhden kaksoissidoksen, jonka stereokemia joko E tai Z, silloin kuin tämä voi tulla kysymykseen. Tähän termiin sisältyvät esimerkiksi vinyyli, 1-propenyyli, 1- ja 2-butenyyli ja 2-metyyli-2-propenyyli.

Termi "sykloalkyyli" tarkoittaa 3 - 8-hiiliatomista tyydyttynyttä alisyklistä ryhmää, johon kuuluvat esimerkiksi syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli ja syklo-oktyyli.

Termi "sykloalkenyyli" tarkoittaa 3 - 8-hiiliatomista tyydyttymätöntä alisyklistä ryhmää, johon kuuluvat esimerkiksi syklopropenyyli, syklobutenyyli, syklopentenyyli, sykloheksenyyli, sykloheptenyyli ja syklo-oktenyyli. 5 - 8-hiiliatomisten sykloalkenyylirenkaiden kyseessä ollessa voi rengas sisältää useamman kuin yhden kaksoissidoksen.

Tarkentamaton termi "heterosyklyyli" tai "heterosyklinen" tarkoittaa 5 - 7-jäsenistä heterosyklista rengasta, joka sisältää yhden tai useamman heteroatomin, jotka ovat S, N tai O, joka rengas on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirenkaaseen ja joita ovat esimerkiksi pyrrolyyli-, furyyli-, tienyyli-, imidatsolyyli-, oksatsolyyli-, tiatsolyyli-, tiadiatsolyyli-, pyratsolyyli-, pyridinyyli-, pyrrolidinyyli-, pyrimidinyyli-, morfolinyyli-, piperatsinyyli-, indolyyli-, bentsimidatsolyyli-, maleimidi-, sukkinimidi-, ftaali-imidi-, 1,2-dimetyyli-3,5-diokso-1,2,4-triatsolidin-4-yyli-, 3-metyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli- ja 3,4,4-trimetyyli-2,5-diokso-1-imidatsolidinyyli-, tai (ii) naftalimidi- (toisin sanoen 1,3-dihydro-1,3-diokso-2H-bents[f]isoindol-2-yyli-), 1,3-dihydro-1-okso-2H-bents[f]isoindol-2-yyli-, 1,3-

dihydro-1,3-diokso-2H-pyrrolo[3,4-b]kinolin-2-yyli- tai 2,3-dihydro-1,3-diokso-1H-bents[d,e]isokinolin-2-yyliryhmä.

Termi "5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas" tarkoittaa renkaita, joiden renkaaseen sisältyy 5 tai 6 atomia, jossa renkaan heteroatomi(t) voi(vat) olla yksi tai useampi typpi-, happi- tai rikkiatomi, ja tähän termiin sisältyvät heterosykliset yhdisteet, jotka sisältävät ainoastaan typen, hapen tai rikin tai jotka sisältävät kaksi typpiatomia, typpiatomin ja happiatomin, typpiatomin ja rikkiatomin, kaksi typpiatomia ja happiatomin, kaksi typpiatomia ja rikin.

"Heteroaryyli" tarkoittaa 5 - 7-jäsenistä substituoitua tai substituoimatonta aromaattista heterosyklistä yhdistettä, joka sisältää yhden tai useamman heteroatomin. Kuvaavia esimerkkejä näistä renkaista ovat tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, pyratsolyyli, isoksatsolyyli, isotiatsolyyli, tritsolyyli, tiadiatsolyyli, oksadiatsolyyli, pyridinyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli ja triatsinyyli.

Ellei esiintymisen yhteydessä toisin ole mainittu, niin termi "substituoitu" tarkoittaa tässä keksinnössä sellaisena kuin sitä käytetään mihin tahansa ryhmään, ryhmää, joka on substituoitu korkeintaan neljällä substituentilla, joista kukin voi olla toisistaan riippumatta $C_1$-$C_6$-alkoksi, hydroksi, tio, $C_1$-$C_6$-alkyylitio, amino, halogeeni (näitä ovat fluori, kloori, bromi ja jodi), trifluorimetyyli, nitro, -COOH, $-CONH_2$ tai $-CONHR^A$, jossa $R^A$ on $C_1$-$C_6$-alkyyliryhmä tai luonnossa esiintyvän alfa-aminohapon happotähde.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suoloja ovat fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, metaanisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit, fosfaatit, asetaatit, sitraatit, sukkinaatit, laktaatit, tartraatit, fumaraatit ja maleaatit. Suoloja voidaan myös muodostaa emästen kanssa ja näistä

esimerkkejä ovat natrium-, kalium-, magnesium- ja kalsiumsuolat.

Tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä esiintyy useita kiraalisia keskuksia, koska niissä on epäsymmetrisiä hiiliatomeja. Koska yhdisteet sisältävät useita epäsymmetrisiä hiiliatomeja, niin tämä johtaa useiden sellaisten diastereoisomeeristen yhdisteiden muodostumiseen, joissa kussakin keskuksessa esiintyy R- tai S-stereokemiaa. On selvää, että yleinen kaava (I) ja (ellei toisin ole mainittu) kaikki muut kaavat tässä patenttiselityksessä sisältävät kaikki tällaiset stereoisomeerit ja niiden seokset (esimerkiksi raseemiset seokset).

Tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä on edullinen stereokemia tavallisesti seuraava:

C-atomi, joka sisältää $R_1$- ja X-ryhmän - S,
C-atomi, joka sisältä $R_2$-ryhmän - R,
C-atomi, joka sisältää $R_3$-ryhmän - S,
mutta tässä keksinnössä ajatellaan käytettäväksi seoksia, joissa edellä olevat konfiguraatiot ovat vallitsevia.

Kuten aiemmin mainittiin, eroavat tämän keksinnön mukaiset yhdisteet pääasiassa niistä yhdisteistä, joita on kuvattu edellä luetelluissa aikaisemmissa patenttijulkaisuissa, ryhmän $R_3$ identiteetin perusteella. Tämän mukaisesti voivat ryhmät $R_1$, $R_2$, $R_4$ ja $R_5$ olla mikä tahansa niistä missä tahansa edellä luetelluissa aikaisemmissa patenttijulkaisuissa kuvatuista ryhmistä, joiden on kuvattu sijaitsevan näiden yhdisteiden vastaavissa asemissa.

Seuraavassa tarkastellaan yksityiskohdittain tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden sisältämiä $R_1$-, $R_2$-, $R_3$-, $R_4$- ja $R_5$-ryhmiä:

Esimerkkejä tietyistä nimenomaisista $R_1$-ryhmistä ovat vety, metyyli, etyyli, hydroksyyli, allyyli, tienyylimetyylisulfanyyli, tienyylimetyylisulfinyyli, tienyylimetyylisulfonyyli ja ftaali-imidimetyyli. Tässä keksinnössä edullisia ovat yhdisteet, joissa $R_1$ on vety, hydroksyyli, allyyli tai ftaali-imidimetyyli.

Esimerkkejä tietyistä nimenomaisista $R_2$-ryhmistä ovat isobutyyli, n-pentyyli, n-heksyyli, n-heptyyli, n-oktyyli, n-nonyyli, n-dekyyli, sykloheksyylipropyyli, fenyylipropyyli, 4-kloorifenyylipropyyli, 4-metyylifenyylipropyyli, 4-metoksifenyylipropyyli, fenyylibutyyli, propyylioksimetyyli ja propyylisulfanyyli. Tässä keksinnössä edullisia ovat yhdisteet, joissa $R_2$ on isobutyyli, n-heptyyli tai fenyylipropyyli.

$R_3$-ryhmiä ovat:
$-C(C_2\text{-}C_6\text{-alkyyli})_3$;
$-CH(C_1\text{-}C_4\text{-perfluorialkyyli})_2$;
$-C(C_1\text{-}C_4\text{-perfluorialkyyli})_3$; ja
$-C(C_1\text{-}C_6$ alkyyli$)_2R_{11}$ tai $\alpha$-asemasta $(C_1\text{-}C_6)$alkyylilla tai $R_{11}$:llä substituoitu 3 - 8-jäseninen sykloalkyyliryhmä, jossa

$R_{11}$ on -OH, -SH, halogeeni, $(C_1\text{-}C_4)$perfluorialkyyli, $-CH_2OH$, $-CO_2H$. $-CO_2(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai mahdollisesti substituoitu heteroaryyli, $-O(C_1\text{-}C_6$ alkyyli), $-S(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, $-SO(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, $-SO_2(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, -OPh, $-OCH_2Ph$, -SPh, -SOPh, $-SO_2Ph$, $-SCH_2Ph$, $-SOCH_2Ph$, tai $-SO_2CH_2Ph$, sykloheksyylimetyylisulfanyyli, sykloheksyylimetyylisulfinyyli, tai sykloheksyylimetyylisulfonyyli, jossa mikä tahansa edellä olevista Ph- (fenyyli-) tai sykloheksyyliryhmistä voi olla substituoitu esimerkiksi -OH:lla tai $-O(C_1\text{-}C_6$ alkyyli):lla tai halogeenilla.

Esimerkkejä tietyistä nimenomaisista $R_3$-ryhmistä ovat 1,1-dietyyliprop-1-yyli, 1-syklopropyyli-etyyli, adamant-1-yyli, 2-fluoriprop-2-yyli, 1,1,1,3,3,3-heksafluoriprop-2-yyli, 2-

hydroksiprop-2-yyli, 2-merkaptoprop-2-yyli, 2-metoksiprop-2-yyli, 2-karboksiprop-2-yyli, 2-metoksikarbonyyliprop-2-yyli, 2-(2-metoksietoksimetoksi)prop-2-yyli, 2-(tetrahydropyran-4-yyli)prop-2-yyli, 2-(tetrahydrofuran-2-yyli)prop-2-yyli, 1-hydroksi-syklopent-1-yyli, 2-metyylisulfanyyli-prop-2-yyli, 2-metyylisulfinyyliprop-2-yyli, 2-metyylisulfonyyliprop-2-yyli, 2-bentsyylisulfanyyliprop-2-yyli, 2-bentsyylisulfinyyli-prop-2-yyli, 2-bentsyylisulfonyyliprop-2-yyli, 2-(4-metoksibentsyylisulfanyyli)prop-2-yyli, 2-(4-metoksi-bentsyylisulfinyyli)prop-2-yyli, 2-(4-metoksibentsyylisulfonyyli) prop-2-yyli, 2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-prop-2-yyli, sykloheksyylimetyylisulfinyyli-prop-2-yyli, sykloheksyylimetyylisulfanyyli-prop-2-yyli, difenyylimetyyli tai 2-fenyyliprop-2-yyli. Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa $R_3$ on 2-fluoriprop-2-yyli, 2-metyylisulfanyyliprop-2-yyli, 2-metyylisulfinyyli-prop-2-yyli, 2-metyylisulfonyyli-prop-2-yyli, 2-merkaptoprop-2-yyli, 2-bentsyylisulfanyyli-prop-2-yyli, 2-bentsyylisulfinyyliprop-2-yyli, syklohek-syylimetyylisulfanyyliprop-2-yyli ja 2-(4-metoksibentsyyli-sulfinyyli)prop-2-yyli.

$R_4$ voi esimerkiksi olla $C_1$-$C_6$-alkyyli, ($C_1$-$C_4$)perfluorialkyyli tai ryhmä D-($C_1$-$C_6$-alkyyli), jossa D on hydroksi, ($C_1$-$C_6$)-alkoksi, ($C_1$-$C_6$)alkyyli-sulfanyyli, asyyliamino, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai heteroaryyli. Esimerkkejä tietyistä nimenomaisista $R_4$-ryhmistä ovat metyyli, etyyli, propyyli, n-butyyli, t-butyyli, hydroksietyyli, hydroksipropyyli, 2,2-dimetyyli-3-hydroksipropyyli, hydroksibutyyli, metoksietyyli, etoksietyyli, metoksipropyyli, 2,2-dimetyyli-3-metoksipropyyli, 2,2-dimetyyli-3-etoksipropyyli, 2-etyylitioetyyli, 2-asetoksietyyli, N-asetyyli-aminoetyyli, 3-(2-pyrrolidoni)propyyli, mahdollisesti substituoitu fenyylietyyli, fenyylipropyyli, fenyylibutyyli ja fenyylipentyyli. Tässä keksinnössä edullisia ovat yhdisteet, joissa $R_4$ on metyyli, t-butyyli tai bentsyyli. Tässä keksinnössä edullisimpia ovat yhdisteet, joissa $R_4$ on metyyli.

Esimerkkejä tietyistä nimenomaisista $R_5$-ryhmistä ovat vety, metyyli ja etyyli. Tässä keksinnössä edullisia ovat yhdisteet, joissa $R_5$ on vety.

Tiettyjä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, jotka ovat tässä keksinnössä edullisia oraalisen biologisen hyötyosuutensa puolesta, ovat:

2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfinyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-6-fenyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-fluori-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-hydroksi-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-merkapto-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

ja näiden suolat, solvaatit ja hydraatit.

Muita mielenkiintoisia tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyylipropyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[1S-bentsyylikarbamoyyli-(1-metyylisyklopropyyli)metyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyylipropyylikarbamoyyli]-6-fenyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfanyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-trifluorimetyyli-3,3,3-trifluori-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2,2-difenyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)etyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-hydroksi-1RS-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2,2-dietyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-metyylikarbamoyyli-2-metyyli-2-fenyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-tert-butyylikarbamoyyli-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-merkapto-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[S-(metyylikarbamoyyli)-adamant-1-yylimetyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metoksi-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metoksikarbonyyli-1S-(-metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2,2-difenyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2,2-dietyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-ftaali-imidimetyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfonyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-metyylikarbamoyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

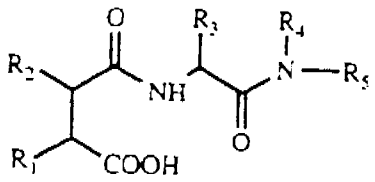
3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-6-fenyyli-heksaanihappo

ja näiden suolat, solvaatit ja hydraatit.

Niitä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa X on hydroksaamihapporyhmä -CONHOH, voidaan valmistaa sellaisista tämän keksinnön mukaisista vastaavista yhdisteistä, joissa X on karboksyylihapporyhmä -COOH, tai vastaavista suojatuista

hydroksaamihappojohdannaisista. Tämä menetelmä, joka muodostaa tämän keksinnön toisen kohteen, sisältää sen, että:

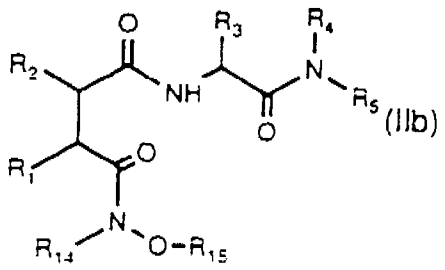
(a) saatetaan yleisen kaavan (II)



(II)

mukainen happo tai tämän aktivoitu johdannainen reagoimaan hydroksyyliamiinin, O:sta suojatun hydroksyyliamiinin tai N:sta ja O:sta kahdella ryhmällä suojatun hydroksyyliamiinin tai tämän suolan kanssa, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ollessa yleisessä kaavassa (I) esitetyn kuvauksen mukaiset lukuun ottamatta sitä, että mikä tahansa ne $R_1$:ssa, $R_2$:ssa, $R_3$:ssa, $R_4$:ssä ja $R_5$:ssä olevat substituentit, joiden on mahdollista reagoida hydroksyyliamiinin, O:sta suojatun hydroksyyliamiinin, N:sta ja O:sta kahdella ryhmällä suojatun hydroksyyliamiinin tai niiden suolojen kanssa, voivat itse olla suojattuja tällaista reaktiota vastaan, poistetaan tämän jälkeen tulokseksi saadusta hydroksaamihapporyhmästä ja kaikista mahdollisesta $R_1$:ssä, $R_2$:ssa, $R_3$:ssa, $R_4$:ssä ja $R_5$:ssä olevista substituenteista kaikki mahdolliset suojaavat ryhmät; tai

(b) poistetaan suojaus kahdella ryhmällä suojatusta hydroksaamihappojohdannaisesta, jolla on kaava (IIb)



(IIb)

jossa $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä kaavassa (I) olevan kuvauksen mukaiset, $R_{14}$ on aminoa suojaava ryhmä ja $R_{15}$ on hydroksyyliä suojaava ryhmä.

Menetelmän (a) kyseessä ollessa voidaan (II) muuntaa aktivoiduksi johdannaiseksi, kuten pentafluorifenyyli-, hydroksisukkinyyli- tai hydroksibentsotriatsolyyliesteriksi, saattamalla yhdiste reagoimaan asiaankuuluvan alkoholin kanssa dehydroivan aineen, kuten disykloheksyylidikarbodi-imidin (DCC), N,N-dimetyyliaminopropyyli-N'-etyylikarbodi-imidin (EDC) tai 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliinin (EEDQ), läsnäollessa.

Edellä mainitut suojaavat ryhmät ovat esimerkiksi peptidikemian menetelmien perusteella sinänsä tunnettuja. Aminoryhmät ovat usein suojattavissa käyttämällä bentsyylioksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli- tai asetyyliryhmiä tai ftaali-imidiryhmän muodossa. Hydroksiryhmät ovat usein suojattavissa vaikeuksitta pilkottavissa olevina eettereinä, kuten t-butyyli- tai bentsyylieetterinä, tai vaikeuksitta pilkottavissa olevina estereinä, kuten asetaattina. Karboksiryhmät ovat usein suojattavissa vaikeuksitta pilkottavissa olevina estereinä, kuten t-butyyli- tai bentsyyliesterinä.

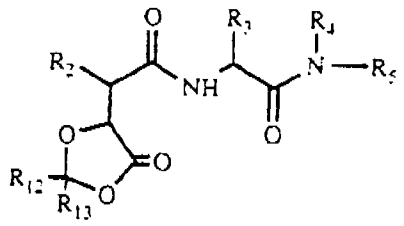
Esimerkkejä edellä olevassa menetelmässä (a) käytettäväksi soveltuvista O:sta suojatuista hydroksyyliamiineista ovat O-bentsyylihydroksyyliamiini, O-4-metoksibentsyylihydroksyyliamiini, O-trimetyylisilyylihydroksyyliamiini ja O-tert-butoksikarbonyylihydroksyyliamiini.

Esimerkkejä edellä olevassa menetelmässä (a) käytettäviksi soveltuvista O:sta ja N:sta kahdella ryhmällä suojatuista hydroksyyliamineista ovat N,O-bis(bentsyyli)hydroksyyliamiini, N,O-bis(4-metoksibentsyyli)hydroksyyliamiini, N-tert-butoksikarbonyyli-O-tert-butyylidimetyylisilyylihydroksyyliamiini, N-tert-butoksikarbonyyli-O-tetrahydropyranyylihyd-

roksyyliamiini ja N,O-bis(tertbutoksikarbonyyli)hydroksyyliamiini.

Menetelmän (b) kyseessä ollessa ovat sopivia suojaavia $R_{14}$- ja $R_{15}$-ryhmiä bentsyyli ja substituoitu bentsyyli (esimerkiksi 4-metoksibentsyyli). Tällaiset suojaavat ryhmät voidaan poistaa hydrogenolyysillä, kun taas 4-metoksibentsyyliryhmä voidaan myös poistaa happohydrolyysillä.

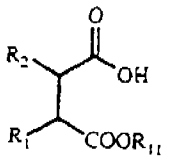
Menetelmässä (a) siinä erityistapauksessa, jossa yhdisteessä (I) oleva $R_1$ on hydroksi, voi erityisen käyttökelpoinen menetelmä olla se, että hydroksyyliamiini saatetaan reagoimaan sellaisen dioksalonin kanssa, jolla on kaava (IIa):



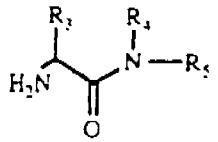
(IIa)

jossa $R_{12}$- ja $R_{13}$-ryhmät ovat peräisin dioksalonia muodostavasta reagenssista ja ne voivat olla esimerkiksi vety, alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli. Dioksalonirengas avautuu, kun se saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa, mistä muodostuu vaadittava kaavan (I) mukainen hydroksaamihappojohdannainen.

Niitä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä, joissa X on karboksyylihapporyhmä -COOH, voidaan valmistaa menetelmällä, joka käsittää sen, että: kytketään kaavan (III) mukainen happo tai tämän aktivoitu johdannainen sellaiseen amiiniin, jolla on kaava (IV)



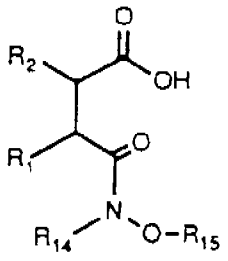
(III)



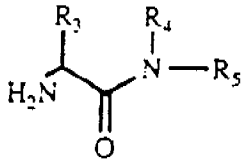
(IV)

jossa $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä kaavassa (I) esitetyn kuvauksen mukaiset lukuun ottamatta sitä, että kaikki $R_1$:n, $R_2$:n, $R_3$:n, $R_4$:n ja $R_5$:n sisältämät substituentit, jotka ovat potentiaalisesti kytkentäreaktiossa reagoivia, voidaan itse olla suojattuja tällaista reaktiota vastaan, ja $R_{11}$ on hydroksia suojaava ryhmä, ja poistetaan myöhemmässä vaiheessa suojaava ryhmä $R_{11}$ ja kaikki suojaavat ryhmät $R_1$:stä, $R_2$:sta, $R_3$:sta, $R_4$:stä ja $R_5$:stä.

Kaavan (IIb) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä, joka käsittää sen, että: saatetaan kaavan (IIIa) mukainen happo tai tämän aktivoitu johdannainen reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava (IV)



(IIIa)



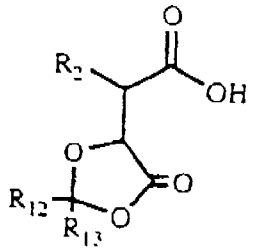
(IV)

jossa $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä kaavassa (I) esitetyn kuvauksen mukaiset lukuun ottamatta sitä, että kaikki $R_1$:n, $R_2$:n, $R_3$:n, $R_4$:n ja $R_5$:n sisältämät substituentit, jotka ovat potentiaalisesti kytkentäreaktiossa reagoivia, voivat itse olla suojattuja tällaista reaktiota vastaan, $R_{14}$ on aminoa suojaava ryhmä ja $R_{15}$ on hydroksyyliä suojaava ryhmä sellaisina kuin mitä on käytetty edellä olevan kaavan (IIb) yhteydessä, ja poistetaan myöhemmässä vaiheessa kaikki suojaavat ryhmät $R_1$:stä, $R_2$:sta, $R_3$:sta, $R_4$:stä ja $R_5$:stä.

Happojen (III) ja (IIIa) aktiivisiin johdannaisiin kuuluvat aktivoidut esterit, kuten pentafluorifenyyliesteri, happoanhydridit ja happohalogenidit, esimerkiksi kloridit. Sopivia hydroksia suojaavia ryhmiä $R_{11}$ voidaan valita käyttöön tällä alalla tunnettujen ryhmien joukosta.

Kaavan (IV) mukaiset amiinivälituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista aminohappojen lähtömateriaaleista käyttäen tavallisia menetelmiä ja analogisesti tässä keksinnössä esitettyjen spesifisten preparatiivisten esimerkkien kanssa.

Siinä erityistapauksessa, että yhdisteen (III) tai (IIIa) sisältämä $R_1$ on hydroksi, niin myös se voidaan suojata yhdisteiden (III) tai (IIIa) ja (IV) kytkennän aikana. Siinä tapauksessa, että $R_1$ on yhdisteessä (III) esiintyvä hydroksi, voi erityisen käyttökelpoinen menetelmä olla se, että suojataan samanaikaisesti kaksi hydroksiryhmää dioksalonina, jolla on kaava (V):



(V)

jossa $R_{12}$- ja $R_{13}$-ryhmät ovat peräisin dioksalonia muodostavasta reagenssista ja ne voivat olla esimerkiksi vety, alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli.

Kuten edellä mainittiin, ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet käyttökelpoisia humaani- tai eläinlääketieteessä, koska ne ovat aktiivisia MMP-molekyylien inhibiittoreita ja niillä on se lisäetu, että ne kykenevät inhiboimaan tuumorinekroositekijän (TNF) vapautumista soluista.

Tämän mukaisesti vielä yhdessä kohteessa tämä keksintö koskee:

(i) menetelmää sellaisten nisäkkäissä, erityisesti ihmisissä, esiintyvien sairauksien tai sairaustilojen hoitamiseksi (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä), joissa MMP-entsyymeillä ja/tai TNF:llä on osuutta, joka menetelmä

sisältää sen, että nisäkkäälle annetaan tehokas määrä edellä olevan kaavassa (I) kuvatussa muodossa olevaa yhdistettä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa; ja

(ii) yhdistettä, sellaisena kuin tämä on kuvattu kaavassa (I), joka on tarkoitettu käytettäväksi lääketieteessä tai eläinlääketieteessä, erityisesti sellaisten sairauksien tai sairaustilojen hoitoon (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä), joissa MMP-entsyymeillä ja/tai TNF:llä on osuutta; ja

(iii) kaavassa (I) kuvatun yhdisteen käyttöä sellaisen agenssin valmistamisessa, joka on tarkoitettu MMP-entsyymien ja/tai TNF:n välityksellä syntyvien sairauksien tai sairaustilojen hoitoon (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä).

Sairaudet tai sairaustilat, joissa MMP-molekyyleillä on osuutta, ovat sairauksia, joihin liittyy kudosten hajoaminen, kuten luun resorboituminen, tulehdussairaudet ja hermoston tulehdussairaudet, dermatologiset sairaustilat, kiinteiden tuumorien kasvu ja tuumorien tunkeutuminen elimistöön sekundääristen metastaasien välityksellä, ja angiogeneesistä riippuvaiset taudit, erityisesti nivelreuma, osteoartriitti, periodontiitti, ientulehdus, sarveiskalvon haavautuma, kiinteiden tuumorien kasvu ja tuumorien tunkeutuminen kudoksiin sekundaaristen metastaasien välityksellä, neovaskulaarinen glaukooma, multippeliskleroosi ja psoriaasi. Sairauksia, joissa TNF:llä on osuutta, ovat tulehdus, kuume, sydänverisuoniin kohdistuvat vaikutukset, verenvuoto, veren hyytyminen ja akuutin faasin vaste, kakeksia ja anoreksia, akuutit infektiot, shokkitilat, käänteishyljintäreaktiot ja autoimmuunisairaus.

Vielä yhdessä tämän keksinnön kohteessa siitä saadaan käyttöön farmaseuttinen tai eläinlääketieteellinen koostumus, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä yhdistettynä

farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävään lisäaineeseen tai kantaja-aineeseen. Tämän keksinnön tähän kohteeseen sisältyy farmaseuttinen tai eläinlääketieteellinen koostumus, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä yhdistettynä farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävään lisäaineeseen tai kantaja-aineeseen, jolle on tunnusomaista, että koostumus on tehty oraalisesti annettavaksi.

Yhtä tai useampaa kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan käyttää koostumuksessa yhdessä yhden tai useamman lisäaineen tai kantaja-aineen kanssa.

Yhdisteitä, joita tämä keksintö koskee, voidaan valmistaa annettavaksi mitä tahansa annostelutietä käyttäen, joka on yhdenmukainen niiden farmakokineettisten ominaisuuksien suhteen. Oraalisesti annettavat koostumukset voivat olla tablettien, kapseleiden, jauheiden, rakeiden, annostablettien, nestemäisten tai geelimäisten preparaattien, kuten oraalisesti tai paikallisesti käytettävien tai steriilien parenteraalisesti käytettävien liuosten tai suspensioiden, muodossa. Oraalisesti annettaviksi tarkoitetut tabletit ja kapselit voivat olla kerta-annoslääkemuodossa ja ne voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten sideaineita, esimerkiksi siirappia, arabikumia, gelatiinia, sorbitolia, traganttia tai polyvinyylipyrrolidonia; täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä; tabletointiin käytettävää voiteluainetta, esimerkiksi magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai silikaa; hajoamista edistäviä aineita, esimerkiksi perunatärkkelystä, tai hyväksyttävissä olevia kostutteita, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää normaalissa farmaseuttisten aineiden valmistuksessa vallitsevassa käytännössä tunnettujen menetelmien avulla. Oraaliset nestemäiset preparaatit voivat olla esimerkiksi vesipitoisten tai öljypitoisten suspensioiden, liuosten, emulsioiden, lääkesiirappien tai eliksiirien

muodossa, tai niitä voidaan käyttää kuivana tuotteena, joka ennen käyttöä on tarkoitettu palautettavaksi alkuperäiseen muotoonsa vettä tai jotakin muuta sopivaa kantaja-ainetta käyttäen. Tällaiset nestemäiset preparaatit voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, suspendointiaineita, esimerkiksi sorbitolia, siirappia, metyyliselluloosaa, glukoosisiirappia, gelatiinia, vedytettyjä syötäviä rasvoja; emulgaattoreita, esimerkiksi lesitiiniä, sorbitaanimono-oleaattia tai arabikumia; vedettömiä kantaja-aineita (nämä voivat sisältää syötäviä öljyjä), esimerkiksi manteliöljyä, fraktioitua kookospähkinäöljyä, öljymäisiä estereitä, kuten glyseriiniä, propyleeniglykolia tai etyylialkoholia; säilyteaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaattia tai sorbiinihappoa, ja haluttaessa tavanomaisia aromi- ja väriaineita.

Oraaliseen annosteluun liittyvä kerta-annos voi sisältää noin 1 - 250 mg, edullisesti noin 25 - 250 mg, tämän keksinnön mukaista yhdistettä. Sopiva nisäkkäälle tarkoitettu päivittäisannos voi potilaan terveydentilan mukaan vaihdella laajalla alueella. Voi kuitenkin olla asiaankuuluvaa käyttää yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen annoksena noin 0,1 - 300 mg ruumiinpainokiloa kohti ja erityisesti noin 1 - 100 mg ruumiinpainokiloa kohti.

Kun lääkeaine on tarkoitettu paikallisannosteluun iholle, niin se voidaan valmistaa voiteeksi, vedeksi tai voiteeksi (ointment). Voide- tai voide- (ointment) formulaatiot, joita voidaan käyttää lääkeaineelle, ovat tällä alalla tunnettuja tavanomaisia formulaatioita, esimerkiksi formulaatioita, joita on kuvattu farmaseuttisten yhdisteiden valmistuksen oppikirjoissa, kuten teoksessa British Pharmacopoeia.

Lääkeaineen käyttämiseksi paikallisesti silmään tämä voidaan valmistaa liuokseksi tai suspensioksi sopivaan steriiliin vesipitoiseen tai vedettömään kantaja-aineeseen. Seokseen voidaan myös lisätä lisäaineita, esimerkiksi puskureita,

kuten natriummetavetysulfiittia tai dinatriumedetaattia; säilyteaineita, joita ovat bakterisidiset ja fungisidiset aineet, kuten fenyylielohopea-asetaatti tai -nitraatti, bentsalkoniumkloridi tai klooriheksidiini, ja sakeutteita, kuten hypromelloosia.

Paikallisannosteluun tarkoitettu annostus on riippuvainen luonnollisesti käsiteltävän alueen koosta. Silmien kyseessä ollessa kukin tyyppinen annos voi olla alueella 10 - 100 mg lääkeainetta.

Aktiivista ainesosaa voidaan myös antaa parenteraalisesti steriilissä mediumissa. Käytetyn kantajan ja konsentraation mukaan voidaan lääkeaine joko suspendoida tai liuottaa kantaja-aineeseen. Kantaja-aineeseen voidaan liuottaa edullisesti lisäaineita, kuten paikallispuudutteita, säilyteaineita ja puskurointiaineita.

Lääkeainetta voidaan nivelreuman hoidossa käytettäväksi tarkoitettuna annostella käyttäen oraalista annostelutietä tai injektoimalla sitä nivelensisäisesti sairaaseen niveleen. Päivittäisannos 70 kg:n painoiselle nisäkkäälle voi olla alueella 10 mg - 1 g.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön sovellutusmuotoja, mutta niiden tarkoituksena ei ole rajoittaa sen suojapiiriä millään tavoin. Esimerkeissä käytetyt aminohapot olivat kaupallisesti saatavilla tai ne oli valmistettu alan ammattikokemuksen perusteella tunnettujen valmistusvaiheiden avulla.

Kaikkialla tässä keksinnössä on käytetty seuraavia lyhenteitä:

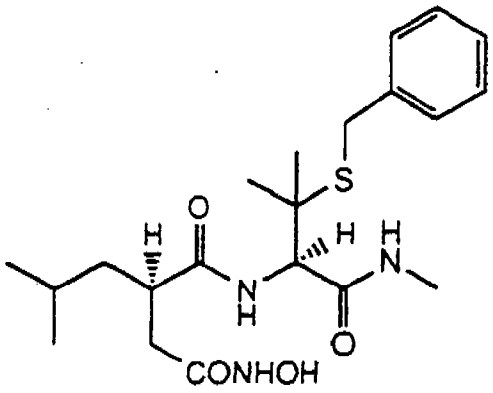
| | |
|---|---|
| DCHA | Disykloheksyyliamiini |
| DIPE | Di-isopropyylieetteri |
| DMF | N,N-dimetyyliformamidi |
| HOBt | 1-hydroksibentsotriatsoli |

| | |
|---|---|
| LDA | Litiumdi-isopropyyliamidi |
| mCPBA | m-klooriperbentsoehappo |
| NMM | N-metyylimorfoliini |
| THF | Tetrahydrofuraani |
| TFA | Trifluorietikkahappo |
| TLC | Ohutkerroskromatografia |
| EDC | N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridi |

$^{1}H$- ja $^{13}C$-NMR-spektrit otettiin Bruker AC 250E -spektrometrillä käyttäen taajuuksina 250,1 ja 62,9 MHz, mainitussa järjestyksessä ilmoitettuna. Alkuainemikroanalyysit suorittivat CHN-Analysis Ltd -yhtiö (Alpha House, Countesthorpe Road, South Wigston, Leicester LE8 2PJ, UK) tai Medac Ltd. -yhtiö (Department of Chemistry, Brunel University, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH).

Esimerkki 1

3R-[1S-metyylikarbamoyyli-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Vaihe A:

N-(4-metyylipentanoyyli)-4S-fenyylimetyyli-oksatsolidin-2-oni

Magneettisekoittimella varustettuun kuivaan 500 ml:n keittopulloon lisättiin 4S-fenyylimetyylioksatsolidin-2-onia

(17,72 g, 100 mmol), pullo suljettiin kumiseptalla ja huuhdeltiin typellä. Seokseen lisättiin kanyylin kautta vedetöntä THF:ää (300 ml) ja tulokseksi saatu liuos jäähdytettiin -78 °C:een asetoni-kuivajäähauteessa. Heksaaniin valmistettu 1,47 M n-butyylilitiumliuos (68,4 ml, 101 mmol) siirrettiin kanyylin kautta kuivaan, septalla suljettuun 100 ml:n tiputussuppiloon. Tämä lisättiin 10 minuutin aikana pisaroittain THF-liuokseen.

Kun n-butyylilitium oli lisätty kokonaisuudessaan, niin seokseen lisättiin yhdessä erässä ruiskulla 4-metyylivaleriaanahappokloridia (14,80 g, 110 mmol). Tulokseksi saatua liuosta sekoitettiin 30 minuuttia -78 °C:ssa ja sen annettiin sitten lämmetä 30 minuutin aikana ympäristön lämpötilaan. Happokloridiylimäärä tehtiin reagoimattomaksi lisäämällä seokseen vesipitoista ammoniumkloridia (60 ml) ja pääosa liuottimesta poistettiin alipaineessa. Tulokseksi saatu liete uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 80 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 1 M natriumhydroksidilla (75 ml), suolavedellä (75 ml), kuivattiin (vedetön natriumsulfaatti) ja suodatettiin. Liuotin poistettiin, mistä saatiin keltaista öljyä (29,20 g, tämä sisälsi jäljelle jäänyttä liuotinta), jota käytettiin suoraan vaiheessa B. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 7,34 - 7,19 (5 H, m), 4,73 - 4,63 (1 H, m), 4,25 - 4,16 (2 H, m), 3,30 (1 H, dd, J = 3,3 Hz), 3,05 - 2,85 (2 H, m), 2,78 (1 H, dd, J = 9,5 Hz), 1,76 - 1,53 (3 H, m) ja 0,97 (6 H, d, J = 6,2 Hz).

Vaihe B:

N-(4-(tert-butyyli)-2R-isobutyylibutaani-1,4-dioyyli)-4S-fenyylimetyylioksatsolidin-2-oni

N-(4-metyylipentanoyyli)-4S-fenyylimetyyli-oksatsolidin-2-onia (20 g, 72,6 mmol) lisättiin kuivaan 1 litran vetoiseen kolmikaulapulloon, johon lisättiin kuivaa THF:ää (400 ml). Seosta pidettiin argonvirrassa ja se jäähdytettiin -78 °C:een (kuivajää/asetoni). Pulloon lisättiin tiputus-

suppilon kautta pisaroittain natriumbis(trimetyyli)silyyliamidia (THF:ään valmistettu 1 M liuos, 72,6 ml, 72,6 mmol). Kun seosta oli sekoitettu 20 minuuttia, niin siihen lisättiin pisaroittain yhden minuutin aikana tert-butyylibromiasetaattia (21,02 g, 15,8 ml, 109 mmol), mistä saatiin oranssinväristä liuosta. Seos pidettiin -78 °C:ssa ja sen annettiin lämmetä -50 °C:een 2 tunnin aikana (jonka ajan kuluttua umpeen se muuttui vaaleanpunaiseksi). Reaktio lopetettiin tämän jälkeen lisäämällä seokseen -50 °C:ssa etikkahappoa (10,90 g, 10,4 ml, 182 mmol) eetterissä (50 ml), minkä jälkeen liuos muuttui värittömäksi. Liuotin poistettiin alipaineessa ja tulokseksi saatu liete partitioitiin etyyliasetaatin ja suolaveden kesken. Etyyliasetaattikerros pestiin kerran suolavedellä ja alkuperäinen suolavesikerros uutettiin takaisin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ja liuotin poistettiin, mistä saatiin keltaista öljyä, joka kiteytyi jäähtyessään yön yli, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kiteisenä kiinteänä materiaalina (21,36 g, 76 %). $^1$H-NMR; ($CDCl_3$), 7,38 - 7,24 (5 H, m), 4,67 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 4,18 - 4,16 (2 H, m), 3,36 (1 H, dd, J = 3,3 Hz), 2,72 (1 H, dd, J = 2,3 Hz), 2,49 (1 H, dd, J = 4,6 Hz), 1,72 - 1,24 (3 H, m), 1,44 (9 H, s) ja 0,91 - 0,96 (6 H, dd, J = 4,5 Hz). $[\alpha]^{25}_D$ +66,9° MeOH).

Vaihe C:

2R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesteri

N-(4-(tert-butyyli)-2R-isobutyyli-butaani-1,4-dioyyli)-4S-fenyylimetyyli-oksatsolidin-2-onia (15,30 g, 39 mmol) lisättiin 1 litran vetoiseen keittopulloon, jossa oli sekoitussauva, ja siihen lisättiin seosta, joka sisälsi THF:ää (600 ml) ja vettä (150 ml). Liuosta sekoitettiin ja se jäähdytettiin 0 °C:een (jää/asetonihaude) ja siihen lisättiin sitten ruiskulla 5 minuutin aikana 60-%:ista vesipitoista vetyperoksidia (4,5 ml, 157 mmol) ja tämän jälkeen litiumhydroksidia (2,65 g, 63 mmol) 100 ml:ssa vettä.

Reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan 0 °C:ssa. TLC-analyysi (10-%:inen metanoli dikloorimetaanissa) osoitti reaktion menneen täydellisesti loppuun (tuotteesta saatiin keltainen täplä TLC:llä, kun tämä oli värjätty bromikresoli-vihreällä ja levyä kuumennettu). Reaktio lopetettiin natriumnitriitillä (10,88 g, 157 mmol), lopullinen pH oli 12 - 13. THF poistettiin vakuumissa ja vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 200 ml) kiraalisen rinnakkaisyhdisteen talteenottamiseksi. Orgaaniset uutteet kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja liuotin poistettiin vakuumissa ja tulokseksi saatu kiinteä kiraalinen rinnnakaisyhdiste (7,05 g, 39 mmol, 100 %) kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta (2 : 1). $[\alpha]^{25}_{D}$ -13,0° (c = 1, MeOH)

Vesipitoinen kerros jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin happameksi 2 M kloorivetyhapolla välillä 5 - 6 olevaan pH-arvoon. Tulokseksi saatu hahtuvainen liuos uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 200 ml) säätäen pH uutosten välillä uudelleen alueella 5 - 6 olevaan arvoon. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä (8,21 g, 91 %). $^{1}$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 2,85 (1 H, m), 2,59 (1 H, dd, J = 16,9 Hz), 2,38 (1 H, dd, J = 16,5 Hz), 1,64 (1 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,28 (1 H, m) ja 0,93 (6 H, dd, J = 7,8 Hz). $[\alpha]^{25}_{D}$ +10,4° (c = 1, MeOH).

Vaihe D:

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihappotert-butyyliesteri

2R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesteriä (8,83 g, 38,4 mmol) liuotettiin DMF:ään (300 ml) ja liuos jäähdytettiin jäähauteella. Reaktioseokseen lisättiin HOBt:tä (6,22 g, 46,0 mmol), EDC:tä (8,82 g, 46,0 mmol) ja

S-bentsyyli-L-penisilliiniamidi-N-metyyliamidia (19,41 g, 76,7 mmol) ja sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä sekoitusta käyttäen. TLC-analyysi osoitti karboksyylihappoprekursorin kuluneen loppuun. Liuotin poistettiin ja jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin ja se pestiin peräkkäin vedellä, kylläisellä natriumvetykarbonaatilla, 1 M kloorivetyhapolla ja suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin, mistä jäi jäljelle tuotetta keltaisena vaahtona (18,14 g, 98 %). $^1$H-NMR; $\delta$ ($(CD_3)_2SO$), 7,99 (1 H, m), 7,83 (1 H, m), 7,21 - 7,01 (5 H, br m), 4,48 (1 H, d, J = 9,7 Hz), 3,68 (2 H, s), 2,76 (1 H, m), 2,45 (3 H, d, J = 4,4 Hz), 2,30 (1 H, m), 2,05 (1 H, dd, J = 6,9, 16,0 Hz), 1,40 - 1,20 (3 H, br m). 1,21 (12 H, s), 1,12 (3 H, s), 0,72 (3 H, d, J = 6,2 Hz) ja 0,66 (3 H, d, J = 6,1 Hz).

Vaihe E:

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyylipropyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyylipropyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihappotert-butyyliesteriä (5,575, 11,6 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja TFA:han (50 ml) ja liuosta säilytettiin yön yli 4 °C:ssa. Liuottimet poistettiin vakuumissa, jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin kaksi kertaa vedellä jäljelle jääneen TFA:n poistamiseksi. Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin, mistä jäi jäljelle valkeaa vaahtoa (4,98 g, tämä sisälsi jäljelle jäänyttä liuotinta). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 7,49 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,37 - 7,17 (5 H, br m), 6,44 (1 H, m), 4,67 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,81 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,75 (3 H, d, J = 4,7 Hz), 2,68 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 4,1, 16,9 Hz), 1,67 - 1,43 (2 H, br m), 1,40 (3 H, s), 1,35 - 1,23 (4 H, s ja m), 0,89 (3 H, d, J = 6,5 Hz) ja 0,86 (3 H, d, J = 6,3 Hz).

Vaihe F:

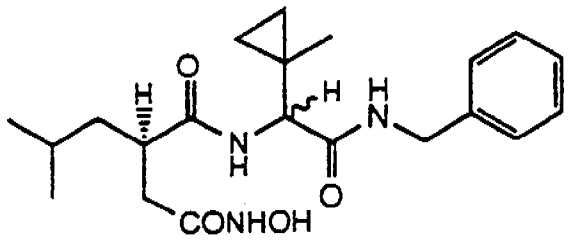
3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihappoa (4,98 g, 11,6 mmol) liuotettiin DMF:ään (75 ml) ja liuos jäähdytettiin jäähauteessa. Seokseen lisättiin HOBt:tä (1,88 g, 17,4 mmol) ja EDC:tä (2,67 g, 13,9 mmol) ja sitä sekoitettiin 0 °C:ssa yhden tunnin ajan ja sitten 2 h huoneenlämmössä. Liuos jäähdytettiin takaisin 0 °C:een samalla kun siihen lisättiin hydroksyyliamiinihydrokloridia (1,21 g, 17,4 mmol), ja sitä sekoitettiin sitten yön yli huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin alipaineessa, mistä jäi jäljelle öljyä, joka trituroitiin dietyylieetterin (120 ml) ja veden (120 ml) seoksella ja jonka annettiin jäädä paikoilleen jäähauteeseen 1,5 h ajaksi. Tulokseksi saatu saostuma otettiin talteen suodattamalla ja se pestiin kylmällä dietyylieetterillä. Haluttua tuotetta (1,12 g, 24 %) saatiin valkeana kiinteänä aineena edeltävän kromatografisen käsittelyn jälkeen kolonnissa (happopesty silikageeli, 5 % metanolia dikloorimetaanissa). Sp. 69 - 70 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,96 (1 H, m), 7,15 (5 H, m), 4,52 (1 H, m), 3,72 (2 H, s), 2,83 (1 H, m), 2,65 (3 H, s), 2,28 (1 H, m), 2,08 (1 H, m), 1,34 (3 H, s), 1,27 (3 H, s), 1,20 (1 H, m), 0,81 (3 H, d, J = 6,5 Hz) ja 0,77 (3 H, d, J = 6,4 Hz). $^{13}$C-NMR, $\delta$ ($CD_3OD$), 177,0, 172,2, 170,6, 139,2, 130,3, 129,4, 60,0, 42,0, 37,2, 34,1, 27,1, 26,5, 26,2, 25,8, 23,5 ja 22,5. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3288, 2958, 1644, 1533, 1464 ja 1368 cm$^{-1}$. Havaittu tulos: C 58,90, H 7,85, N 9,64 %; yhdisteen $C_{21}H_{33}N_3O_4S \cdot 0,3\ H_2O$ vaatima tulos C 58,80, H 7,89, N 9,80 %.

Esimerkin 1 mukaisilla menetelmillä valmistettiin vielä muita yhdisteitä, jotka olivat:

Esimerkki 2

3R-[1RS-bentsyylikarbamoyyli-(1-metyylisyklopropyyli)metyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

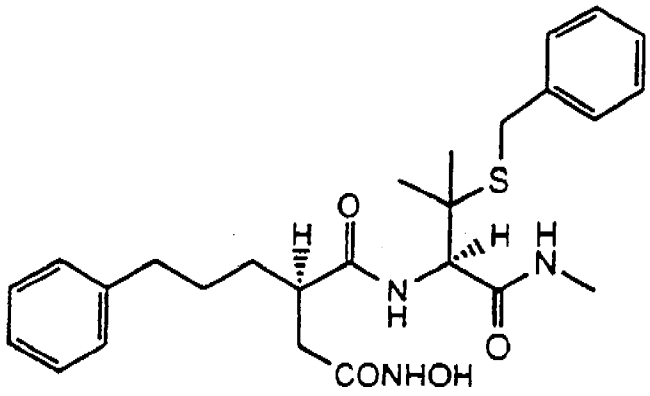


Diastereoisomeerien seos (1 : 1)

Valkea kiinteä aine. Sp. 175 - 180 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,06 - 7,24 (5 H, m), 4,38 - 4,05 (3 H, br m), 2,78 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,77 (1 H, m), 1,55 - 1,25 (3 H, br m), 1,12 - 0,96 (2 H, br m) ja 0,89 - 0,71 (12 H, m). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 177,3, 173,3, 173,6, 170,5, 139,8, 129,5, 129,3, 128,6, 128,2, 127,9, 59,3, 58,7, 44,0, 42,5, 42,2, 42,1, 38,3, 37,8, 37,1, 27,2, 27,0, 26,0, 23,6, 22,4, 15,9, 15,2, 11,8 ja 11,2.

Esimerkki 3

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyylipropyylikarbamoyyli]-6-fenyyli-heksaanihydroksaamihappo

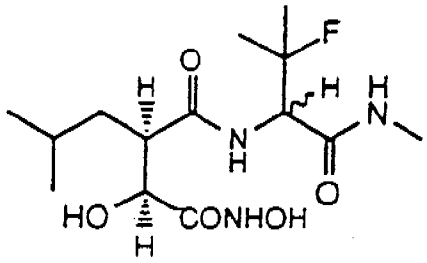


Valkea kiteinen kiinteä aine. Sp. 165 - 167 °C. $^1$H-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 8,56 (1 H, s), 8,02 - 7,93 (1 H, m), 7,88 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 7,21 - 6,95 (10 H, m), 4,48 (1 H, d, J =

9,6 Hz), 3,65 (2 H, s), 2,48 - 2,23 (2 H, m), 2,43 (3 H, d, J = 4,5 Hz), 2,07 (1 H, dd, J = 5,9, 14,5 Hz), 1,93 (1 H, dd, J = 8,3, 14,4 Hz), 1,42 - 1,17 (4 H, m), 1,22 (3 H, s) ja 1,14 (3 H, s), $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($(CD_3)_2SO$), 173,9, 169,6, 167,5, 142,2, 137,9, 129,2, 128,3, 128,2, 126,7, 125,6, 57,7, 48,5, 41,2, 35,4, 35,2, 32,3, 31,4, 28,6, 25,8, 25,4 ja 25,1. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3215, 2931, 1647 ja 1518 $cm^{-1}$.

Esimerkki 4

2S-hydroksi-3R-[1RS-(metyylikarbamoyyli)-2-fluori-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Vaihe A:

2S-hydroksi-3R-isobutenyyli-butaani-1,4-dioiinihappodi-iso-propyyliesteri

2S-hydroksibutaani-1,4-dioiinihappodi-isopropyyliesteriä (50 g, 230 mmol) lisättiin liuokseen, joka sisälsi LDA:ta [valmistettu N,N-di-isopropyyliamiinista (80 ml, 570 mmol) ja 10 M n-butyylilitiumista (48,1 ml, 481 mmol)] kuivassa THF:ssä (500 ml), sailyttäen lämpötila -70 °C:ssa. Kun materiaali oli lisätty kokonaan reaktioseokseen, niin tämä lämmitettiin -15 °C:een ja tätä sekoitettiin 8 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin -70 °C:een ja siihen lisättiin hitaasti metallyylijodidia (46 g, 252 mmol) varmistaen sen, ettei lämpötila kohonnut yli -65 °C:n. Seos lämmitettiin -40 °C:een ja sitä sekoitettiin 18 tuntia, minkä jälkeen reaktio lopetettiin -15 °C:ssa sitruunahapolla. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin 10-%:isella natriumvetykarbonaattiliuoksella (500 ml) ja suolavedellä (300 ml), minkä jälkeen se kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti). Liuos

suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa, mistä saatiin ruskeaa öljyä (64 g), joka puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (silikageeli, 1 kg, gradienttieluointi heksaaniin valmistetulla dietyylieetterillä, jonka pitoisuutta muutetaan 20-%:isesta 35-%:iseksi). Haluttu tuote eristettiin värittömänä öljynä (30,9 g, 49 %), jonka NMR:n perusteella havaittiin olevan diastereoisomeerien seos, joita esiintyi suhteessa 17 : 1, $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, päädiastereoisomeeri), 5,06 (1 H, septetti, J = 6,3 Hz), 4,97 (1 H, septetti, J = 6,3 Hz), 4,78 (2 H, d, J = 7,1 Hz), 4,16 (1 H, m), 3,20 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 3,00 (1 H, m), 2,50 (1 H, dd, J = 7,0, 14,5 Hz), 2,35 (1 H, dd, J = 8,7, 14,4 Hz, 1,72 (3 H, s) ja 1,24 - 1,16 (12 H, 2 m).

Vaihe B:
2S-hydroksi-3R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappodi-isopropyyliesteri

2S-hydroksi-3R-isobutenyyli-butaani-1,4-dioiinihappodi-isopropyyliesteriä (7,14 g, 26,2 mmol) liuotettiin etanoliin (80 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli 10-%:ista palladioidusta hiilestä muodostuvan katalyytin (1,0 g) kanssa vetyatmosfäärissä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuivaksi, mistä saatiin tuotetta läpinäkyvänä öljynä (7,03 g, 98 %). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 5,06 (1 H, septetti, J = 6,3 Hz), 4,97 (1 H, septetti, J = 6,3 Hz), 4,17 (1 H, br s,), 3,24 (1 H, br s), 2,83 (1 H, m), 1,68 (2 H, m), 1,44 (1 H, m), 1,24 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 1,18 (6 H, d, J = 6,2 Hz) ja 0,89 (6 H, m).

Vaihe C:
2S-hydroksi-3R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappo

2S-hydroksi-3R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappodi-isopropyyliesteriä (7,0 g, 25,6 mmol) liuotettiin dioksaaniin (15 ml) ja veteen (15 ml), seokseen lisättiin liuos, joka sisälsi kaliumhydroksidia (4,29 g) vedessä (22 ml), ja seos-

ta kuumennettiin 90 °C:ssa yön yli. Liuoksen annettiin jäähtyä, minkä jälkeen sitä käsiteltiin ioninvaihtohartsilla (Dowex 50X4-400, 200 ml) ja materiaali haihdutettiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (4,82 g, 99 %). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 8,70 (2 H, br s), 4,32 (1 H, br s), 3,10 (1 H, m), 1,85 - 1,55 (3 H, m) ja 0,96 (6 H, m).

Vaihe D:
2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-4-metyyli-pentaanihappo

2S-hydroksi-3R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappoa (5,19 g, 27,3 mmol) liuotettiin 2,2-dimetoksipropaaniin (150 ml) ja DMF:ään (40 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli 30 °C:ssa katalyyttisen p-tolueenisulfonihappomäärän läsnäollessa. Liuotin poistettiin, mistä saatiin liuottimen kontaminoimaa otsikon mukaista yhdistettä (6,87 g, puhdistamaton). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 4,41 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 2,91 (1 H, m), 1,69 (3 H, m), 1,54 (3 H, s), 1,48 (3 H, s) ja 0,88 (6 H, m).

Vaihe E:
2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-4-metyyli-pentaanihappopentafluorifenyyliesteri

2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-4-metyyli-pentaanihappoa (558 mg, 2,4 mmol) otettiin talteen dikloorimetaaniin (10 ml) ja se jäähdytettiin 0 °C:een, minkä jälkeen seokseen lisättiin pentafluorifenolia (670 mg, 3,6 mmol) ja EDC:tä (560 mg, 2,9 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen liuos pestiin 1 M natriumkarbonaatilla (50 ml) ja suolavedellä (20 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (magnesiumsulfaatti), suodatettiin, haihdutettiin kuivaksi ja puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (silikageeli, dikloorimetaani), mistä saatiin aktivoitua esteriä (552 mg, 58 %). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 4,57 (1 H, d. J = 6,5 Hz), 3,32 (1 H, m), 1,86 (3 H, m), 1,67 (3 H, s), 1,58 (3 H, s) ja 1,03 (6 H, m).

Vaihe F:
$N^{\alpha}$-tert-butyylioksikarbonyyli-2RS-3-fluorivaliini

Liuokseen, jota pidettiin jäähdytettynä (0 °C) ja joka sisälsi 2RS-3-fluorivaliinia (3,0 g, 22,2 mmol) DMF:ssä (30 ml), lisättiin trietyyliamiinia (6,5 ml, 46,7 mmol) ja di-tert-butyyli-dikarbonaattia (5,3 g, 24,4 mmol) seosta samalla sekoittaen. Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin sitten yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin ja pestiin peräkkäin 1 M kloorivetyhapolla ja suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin mistä jäi jäljelle keltaista öljyä, jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta. $^{1}$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 8,31, (1 H, br s), 5,40 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 4,41 (1 H, m), 1,52 (3 H, s), 1,49 (9 H, s) ja 1,41 (3 H, s).

Vaihe G:
$N^{\alpha}$-tert-butyylioksikarbonyyli-2RS-3-fluorivaliini-N-metyyliamidi

$N^{\alpha}$-tert-butyylioksikarbonyyli-2RS-3-fluorivaliinia (1,91 g, 8,13 mmol) liuotettiin DMF:ään (30 ml) ja liuos jäähdytettiin 0 °C:een ja sitä sekoitettiin samalla kun siihen lisättiin pentafluorifenolia (2,24 g, 12,2 mmol), ja tämän jälkeen EDC:tä (1,87 g, 9,75 mmol). Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön, sitä sekoitettiin vielä 1 tunti ja se jäähdytettiin sitten takaisin 0 °C:een. Seokseen lisättiin pisaroittain metyyliamiinia (2 ml, 16,3 mmol) ja se lämmitettiin huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin tämän jälkeen vielä 48 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin peräkkäin 1 M kloorivetyhapolla, 1 M natriumkarbonaatilla ja lopuksi suolavedellä, minkä jälkeen se kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä. Orgaaninen faasi suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi, joka puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (silikageeli, 2 % metanolia dikloorimetaanissa).

Saanto: 863 mg (43 %). $^1$H-NMR $\delta$ ($CDCl_3$), 6,31 (1 H, br s), 5,59 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 4,31 (1 H, m), 2,83 (3 H, d, J = 6,2 Hz) ja 1,51 - 1,21 (15 H, m).

Vaihe H:
2R,S-3-fluorivaliini-N-metyyliamidi

$N^{\alpha}$-tert-butyylioksikarbonyyli-2R,S-3-fluorivaliini-N-metyyliamidia liuotettiin dikloorimetaaniin (40 ml) ja TFA:han (30 ml) ja liuosta säilytettiin 4 °C:ssa yön yli. Liuottimet poistettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin metanolin (15 ml) ja veden (5 ml) seokseen. Seokseen lisättiin Dowex TM 1X8 -ioninvaihtohartsia (OH-muoto), kunnes liuoksen pH oli noin 7. Hartsi poistettiin suodattamalla ja liuottimet poistettiin alipaineessa, mistä jäi jäljelle öljyä, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa pidemmälle puhdistamatta. Saanto: 775 mg (maksimaalinen määrä 515 mg, toisin sanoen tämä sisälsi liuotinta). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 3,71 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 2,78 (3 H, s), 1,46 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 1,38 (3 H, d, J = 6,2 Hz).

Vaihe I:
$N^{\alpha}$-[2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-4-metyylipentanoyyli]-2R,S-3-fluorivaliini-N-metyyliamidi

2R,S-3-fluorivaliini-N-metyyliamidia (515 mg, 3,5 mmol) liuotettiin DMF:ään (40 ml) ja se jäähdytettiin 0 °C:een, minkä jälkeen seokseen lisättiin 2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-4-metyyli-pentaanihappopentafluorifenyyliesteriä (1,45 g, 3,65 mmol). Liuosta sekoitettiin 10 minuuttia 0 °C:ssa ja sitten 4 päivää 35 °C:ssa. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin peräkkäin 1 M natriumkarbonaatilla ja suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa mistä jäi jäljelle kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta.

Saanto (580 mg, 46 %). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, diastereomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostunut seos), 6,81 (1 H, m), 6,18 (1 H, br s), 4,62 (1 H, m), 4,48 (1 H, dd, J = 5,9, 6,0 Hz), 2,84 (3 H, d, J = 4,8 Hz), 2,82 (1 H, m), 1,70 ja 1,61 (6 H, 2 s), 1,66 ja 1,54 (6 H, 2 s), 1,45 (3 H, d, $J_{HF}$ = 22,8 Hz), 1,34 (3 H, $J_{HF}$ = 21,8 Hz) ja 0,94 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

Vaihe J:
2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-fluori-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

Hydroksyyliamiinihydrokloridia (448 g, 6,5 mmol) liuotettiin metanoliin (10 ml), seokseen lisättiin vedetöntä natrium-metoksidia (348 mg, 6,5 mmol) ja sitä sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämmössä. Jäljelle jäänyt kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja suodos jäähdytettiin 0 °C:een samalla kun siihen lisättiin annoksittain $N^{\alpha}$-[2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-4-metyylipentanoyyli]-2R,S-3-fluori-valiini-N-metyyliamidia (580 mg, 1,6 mmol). Liuosta sekoitettiin yhden tunnin ajan 0 °C:ssa, siihen lisättiin DMF:ää (8 ml) edistämään kiinteiden ainesten liukenemista, minkä jälkeen liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. TLC-analyysi osoitti lähtömateriaalia jääneen jäljelle, joten seos haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja siihen lisättiin uusi erä edellä esitetyllä tavalla valmistettua hydroksyyli-amiinia, ja seosta sekoitettiin sitten yön yli, minkä jälkeen reaktio oli mennyt loppuun. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (happopesty silika, gradienttieluointi 10 → 20-%:isella metanolilla dikloorimetaanissa), minkä jälkeen erilliset fraktiot kiteytettiin uudelleen metanolin ja DIPE:n seoksesta, mistä saatiin tuotteita seuraavasti:

Erä 1, 87 mg, diastereoisomeereistä suhteessa 3 : 2 muodostunut seos

Erä 2, 65 mg, diastereoisomeereistä suhteessa 5 : 1 muodostunut seos

Erä 3, 54 mg, yksi diastereoisomeeri

Erä 4, 35 mg, erän 1 emäliuoksesta suhteessa 1 : 1 saatu seos

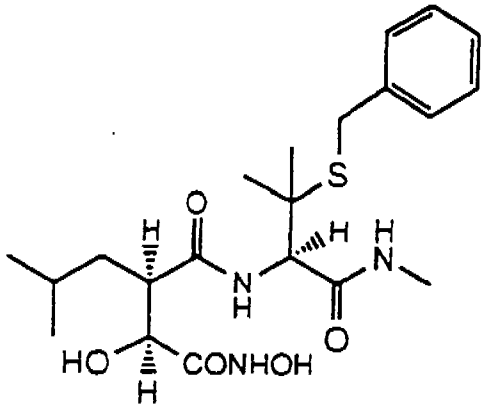
Kokonaissaanto: 46 %.

Erä 3: yksittäinen isomeeri (SRR)
Valkea kiinteä aine. Sp. 180 - 181 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 4,47 (1 H, d, J = 16,9 Hz), 3,94 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 2,88 (1 H, m), 2,68 (3 H, s), 1,56 (1 H, m), 1,44 (4 H, d ja m, J = 5,3 Hz), 1,35 (3 H, d, J = 5,2 Hz), 1,13 (1 H, m) ja 0,88 (6 H, t, J = 6,9 Hz). 13C NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 175,9, 171,4, 171,3, 159,9, 97,3, 94,5, 73,4, 61,3, 60,9, 38,6, 27,0, 26,3, 25,2, 25,1, 24,7, 23,8, 22,0 ja 21,5.

Erä 4: SRR- ja SRS-isomeereistä suhteessa 1 : 1 muodostunut seos
Valkea kiinteä aine. Sp. 190 - 192 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 4,55 (0,5 H, d, J = 15,9 Hz), 4,47 (0,5 H, d, J = 16,7 Hz), 4,08 (0,5 H, d, J = 7,1 Hz), 3,96 (0,5 H, d, J = 7,4 Hz), 2,88 (1 H, m), 2,71 (1,5 H, s), 2,68 (1,5 H, s), 1,60 (1 H, m), 1,51 - 1,32 (7 H, br m), 1,13 (1 H, m) ja 0,88 (6 H, m).

Esimerkin 4 mukaisella menetelmällä valmistettiin asianmukaisia aminohappoja lähtöaineena käyttäen yhtenä diastereoisomeerinä (ellei toisin ole mainittu) muita yhdisteitä, jotka olivat:

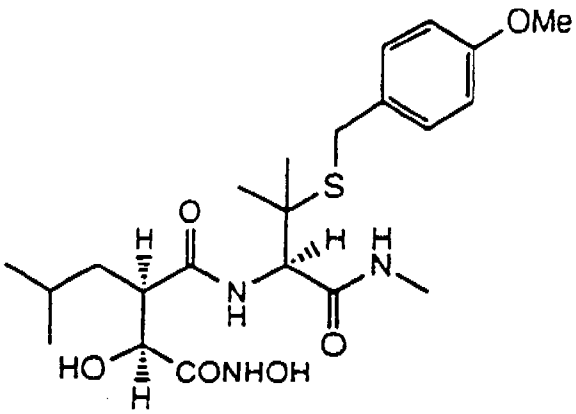
Esimerkki 5
2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo



Valkea kiinteä aine. Sp. 153 - 154 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,27 (5 H, m), 4,51 (1 H, S), 4,07 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 3,78 (2 H, s), 2,83 (1 H, m), 2,72 (3 H, s), 1,60 (2 H, m), 1,40 (3 H, s), 1,35 (4 H, s + m), 0,90 (3 H, d, J = 6,2 Hz) ja 0,84 (3 H, d, J = 6,2 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,4, 172,2, 171,5, 139,0, 130,3, 129,4, 127,9, 72,8, 60,4, 39,9, 34,1, 26,9, 26,8, 26,3, 26,0, 23,6 ja 22,3.

Esimerkki 6

2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfanyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

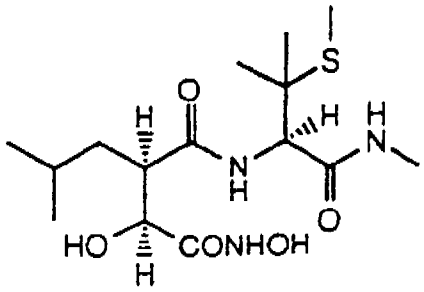


Valkea kiinteä aine. Sp. 158 - 159 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,18 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 4,5 (1 H, s), 4,07 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 3,71 (5 H, s), 2,83 (1 H, m), 2,72 (3 H, s), 1,60 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,34 (3 H, S), 1,29 (1 H, m), 0,90 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,83

(3 H, d, J = 6,4 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,4, 172,2, 171,5, 160,2, 131,4, 130,7, 114,9, 72,8, 60,4, 55,7, 39,9, 33,4, 26,8, 26,4, 26,0, 23,6 ja 22,4. Havaittu tulos: C 54,26, H 7,41. N 8,85 %; yhdisteen $C_{22}H_{35}N_3O_6S \cdot 1,0\ H_2O$ vaatima tulos C 54,19, H 7,65, N 8,62 %.

Esimerkki 7

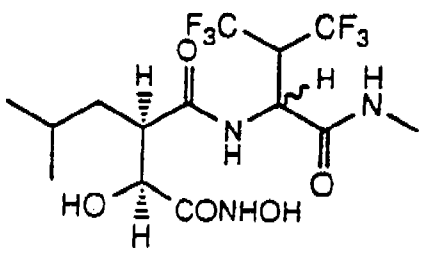
2S-hydroksi-3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo



Valkea kiinteä aine. Sp. 150 - 151 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 4,38 (1 H, s), 4,05 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 2,77 (1 H, m), 2,70 (3 H, s), 1,99 (3 H, s), 1,58 (2 H, m), 1,33 (3 H, s), 1,29 (4 H, s ja m), 0,89 (3 H, d, J = 7,6 Hz) ja 0,86 (3 H, d, J = 6,6 Hz). $^{13}$C-NMR, δ ($CD_3OD$), 175,4, 172,2, 171,5, 72,8, 60,0, 50,1, 47,1, 39,8, 26,9, 26,3, 26,2, 25,7, 23,6, 22,4 ja 11,5.

Esimerkki 8

2S-hydroksi-3R-[1RS-(metyylikarbamoyyli)-2-trifluorimetyyli-3,3,3-trifluoripropyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

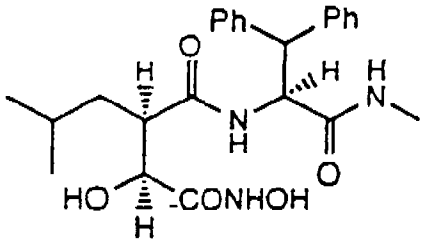


Diastereoisomeereistä muodostunut seos (3 : 1, SRS : SRR)

Kellanvalkea kiinteä aine. Sp. 175 - 176 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 5,37 (0,66 H, br m), 5,23 (0,33 H, br m), 4,48 (1 H, m), 4,12 (0,33 H, d, J = 9,2 Hz), 3,92 (0,66 H, d, J = 8,9 Hz), 2,99 (0,66 H, m), 2,79 (0,66 H, s), 2,72 (0,33 H s), 2,52 (0,33 H, m), 1,74 - 1,38 (3 H, b m) ja 0,86 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 176,8, 176,6, 175,8, 171,7, 171,5, 171,0, 169,8, 169,4, 74,0, 73, 70,8, 41,0, 39,5, 37,8, 27,0, 26,8, 26,2, 25,9, 24,4, 24,0, 23,2, 22,1 ja 21,5. Havaittu tulos: C 39,42, H 4,93, N 9,76 %; yhdisteen $C_{14}H_{21}F_6N_3O_5$ vaatima tulos C 39,54, H 4,98, N 9,88 %.

Esimerkki 9

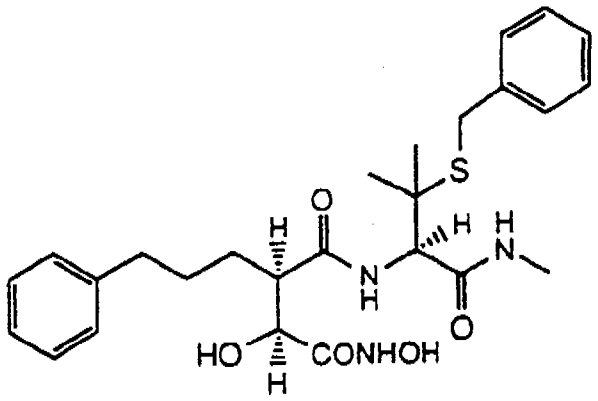
3R-[2,2-difenyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)etyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Valkea kiinteä aine. Sp. 201 °C (haj.). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,22 (10 H, m), 5,17 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 4,48 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 3,95 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 2,58 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,32 - 1,05 (3 H, br m), 0,78 (3 H, d, J = 6,0 Hz) ja 0,67 (3 H, d, J = 6,0 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 175,2, 173,4, 171,4, 142,5, 141,9, 129,7, 129,6, 129,5, 129,4, 127,9, 72,4, 56,1, 54,3, 40,0, 26,4, 26,2, 23,4 ja 22,1.

Esimerkki 10

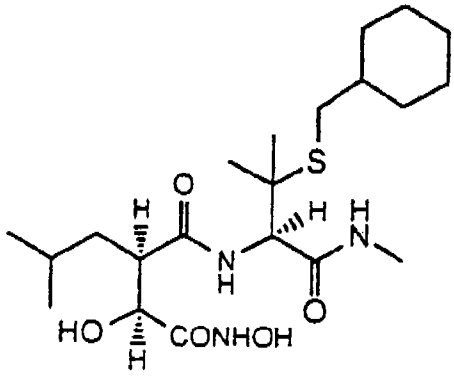
3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-6-fenyyli-heksaanihydroksaamihappo



Valkea kiinteä aine. Sp. 155 - 156 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,30 - 7,04 (10 H, m), 4,53 (1 H, s), 4,10 (1 H, d, J = 5,6 Hz), 3,77 (2 H, s), 2,75 (1 H, m), 2,68 (3 H, m), 2,59 - 2,49 (2 H, m), 1,74 - 1,53 (4 H, m), 1,38 (3 H, s) ja 1,34 (3 H, s). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,4, 172,2, 171,5, 143,3, 139,1, 130,3, 129,5, 129,3, 127,9, 126,8, 72,7, 60,5, 51,4, 49,1, 36,7, 34,1, 30,6, 30,3, 26,8, 26,4 ja 26,2. Havaittu tulos: C 59,52, H 6,83, N 8,17 %: yhdisteen $C_{26}H_{35}N_3O_5S \cdot 1{,}3\ H_2O$ vaatima tulos C 59,48, H 7,22, N 8,00 %.

Esimerkki 11

3R-[2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-hydroksi-heksaanihydroksaamihappo

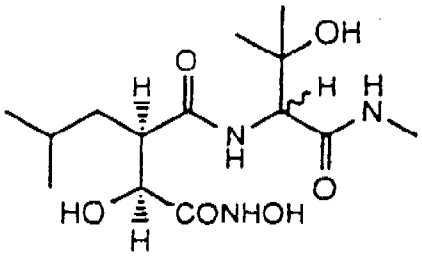


Valkea kiinteä aine. Sp. 166,5 - 168 °C. $^1$H-NMR: δ ($CD_3OD$), 4,28 (1 H, s), 3,99 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 2,70 (1 H, m), 2,63 (3 H, s), 2,32 (2 H, m), 1,74 - 1,45 (8 H, br m), 1,27 (3 H, s), 1,23 (9 H, s ja m) ja 0,82 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; δ

($CD_3OD$), 175,2, 172,3, 171,4, 72,6, 60,6, 39,8, 39,4, 36,1, 34,1, 34,0, 27,4, 27,2, 26,8, 26,7, 26,5, 26,3, 23,6 ja 22,4. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3233, 2925, 2851, 1652, 1585, 1523 ja 1448 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 53,03, H 8,85, N 9,07 %; yhdisteen $C_{21}H_{39}N_3O_5S \cdot 1,7\ H_2O$ vaatima tulos C 52,96, H 8,97, N 8,82 %.

Esimerkki 12

2S-hydroksi-3R-[2-hydroksi-1RS-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

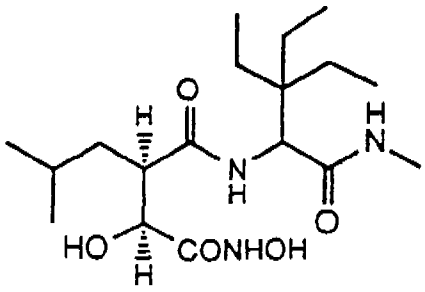



Diastereoisomeerien seos (5 : 3, SRS : SRR).

Valkea vaahto. $^1H$-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 4,22 (0,63 H, s), 4,21 (0,37 H, s), 3,86 (0,37 H, d, J = 6,1 Hz), 3,93 (0,63 H, d, J = 7,7 Hz), 2,84 - 2,71 (1 H, m), 2,63 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,63 - 1,36 (2 H, m), 1,24 - 0,99 (7 H, m) ja 0,84 - 0,78 (6 H, m). $^{13}C$-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 176,0, 175,6, 173,5, 173,0, 171,6, 171,3, 73,6, 73,0, 72,6, 72,5, 61,9, 61,7, 39,5, 38,4, 27,0, 27,5, 27,1, 26,9, 26,4, 26,2, 23,8, 23,6, 22,3 ja 22,0. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3319, 2059, 1651, 1532 ja 1384 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 47,53, H 8,02, N 12,12 %; yhdisteen $C_{14}H_{27}N_3O_6 \cdot 1,1\ H_2O$ vaatima tulos C 47,61, H 8,33, N 11,90 %.

Esimerkki 13

2S-hydroksi-3R-[2,2-dietyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo ja 2S-hydroksi-3R-[2,2-dietyyli-1R-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

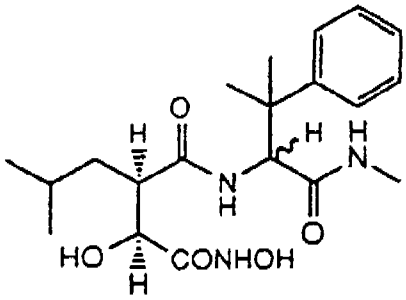


Diastereoisomeerit erotettiin vaiheen I jälkeen ja muunnettiin yksitellen otsikon mukaisiksi yhdisteiksi.

SRS-diastereoisomeeri:
Kiinteä aine. Sp. 104 - 104,5 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,91 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 9,3 Hz), 7,21 (1 H, m), 3,98 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 2,70 - 2,61 (4 H, m), 1,61 - 1,21 (9 H, m) ja 0,86 - 0,72 (15 H, m). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 175,3, 175,2, 174,0, 173,9, 171,5, 72,5, 58,8, 49,7, 42,8, 40,5, 27,5, 26,8, 26,5, 26,4, 23,5, 22,4 ja 8,6. IR (KBr-kiekko), $\nu_{max}$, 3270, 2964, 1649, 1523 ja 1463 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 55,06, H, 9,40, N 10,71 %; yhdisteen $C_{18}H_{35}N_3O_5 \cdot 1{,}1\ H_2O$ vaatima tulos C 54,97, H 9,53, N 10,68 %.

SRR-diastereoisomeeri:
Kiinteä aine. Sp. 203 - 203,5 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,73 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 4,2 Hz), 4,20 (1 H, m, J = 5,0, 3,9 Hz), 3,84 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 2,89 - 2,80 (1 H, m), 2,55 (3 H, m), 1,62 - 1,47 (1 H, m), 1,38 (7 H, t, J = 7,6, 7,3 Hz), 1,03 - 0,89 (1 H, m) ja 0,83 - 0,69 (15 H, m). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 175,8, 174,2, 171,3, 73,8, 59,1, 42,7, 38,2, 27,6, 27,1, 26,3, 24,0, 21,9 ja 8,6. IR (KBr-kiekko) $\nu_{max}$, 3319, 2954, 1649 ja 1531 $cm^{-1}$.

Esimerkki 14
2S-hydroksi-3R-[1RS-metyylikarbamoyyli-2-metyyli-2-fenyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

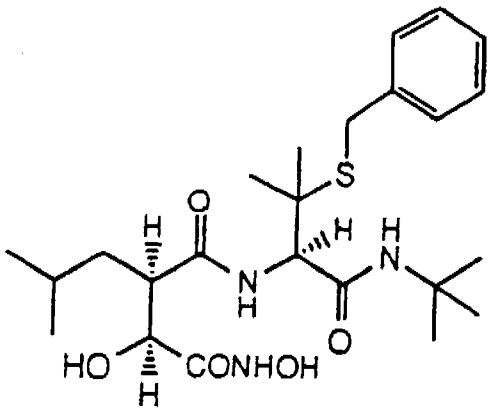


Diastereoisomeerien seos (1 : 1, SRS : SRR)

Kiinteä aine. Sp. 130 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,35 - 7,26 (2 H, m), 7,25 - 7,13 (2 H, m), 7,11 - 7,02 (1 H, m), 4,64, 4,50 (1 H, 2 s), 3,92, 3,75 (1 H, 2 d, J = 4,8, 8,0 Hz), 2,63 - 2,50 (1 H, m), 2,52, 2,46 (3 H, 2 s), 1,37, 1,39, 1,32, 1,31 (6 H, 4 s), 1,30 - 1,10 (1 H, m), 0,88 - 0,62 (2 H, m) ja 0,73, 0,68, 0,60, 0,49 (6 H, 4 d, J = 6,3, 6,2, 5,9, 5,8 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 175,5, 175,2, 173,0, 172,7, 171,5, 171,4, 147,8, 147,2, 129,3, 127,5, 127,3, 127,1, 73,5, 72,5, 62,6, 62,5, 42,4, 42,0, 39,9, 38,2, 28,3, 26,6, 26,1, 25,9, 25,3, 24,0, 23,5, 23,4, 175,5, 175,2, 173,0, 172,7, 171,5, 171,4, 147,8, ja 21,9. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3287, 3218, 2958, 1684, 1655, 1628, 1533 ja 1072 $cm^{-1}$.

Esimerkki 15

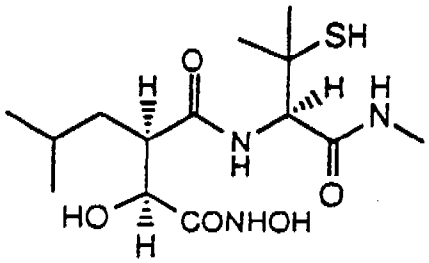
2S-hydroksi-3R-[1S-tert-butyylikarbamoyyli-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo



Kiinteä aine. Sp. 76 °C (haj.). $^1$H-NMR; δ ($CDCl_3$), 9,51 (1 H, br s), 8,42 (1 H, br d, J = 6,1 Hz), 7,40 - 7,17 (5 H, m), 6,30 (1 H, s), 4,56 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 4,21 (1 H, br s), 3,85 (2 H, s), 3,50 - 3,38 (1 H, m), 1,90 - 1,70 (1 H, m), 1,70 - 1,40 (2 H, m), 1,38 (3 H, s), 1,29 (9 H, s), 1,26 (3 H, s), 0,92 (3 H, d, J = 5,4 Hz) ja 0,90 (3 H, d, J = 5,8 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CDCl_3$), 175,2, 168,3, 168,3, 137,9, 129,0, 128,7, 127,2, 73,1, 58,7, 52,0, 48,6, 44,2, 39,1, 33,3, 28,4, 26,1, 25,8, 25,0, 22,6 ja 22,2. IR (KBr-kiekko), $\nu_{max}$, 3314, 2962, 1646, 1534, 1455, 1389, 1367, 1222 ja 1070 $cm^{-1}$.

Esimerkki 16

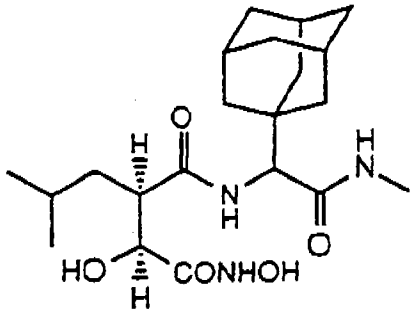
2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-merkapto-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Valkea kiinteä aine. Sp. 158 - 160 °C. $^1$H-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 10,43 (1 H, s), 8,74 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 5,31 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 4,31 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 3,60 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 2,60 (1 H, m), 2,42 (3 H, d, J = 4,3 Hz), 2,35 (1 H, s), 1,35 - 1,1 (2 H, m), 1,21 (3 H, s), 1,14 (3 H, s), 0,80 (1 H, m) ja 0,64 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 172,4, 169,5, 168,7, 71,3, 60,7, 47,8, 46,0, 37,4, 32,8, 30,4, 28,5, 25,6, 25,4, 25,3, 23,4 ja 21,8. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3300, 2959, 2578, 1634, 1528, 1467, 1408, 1369, 1307, 1144, 1067 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 47,96, H 7,71, N 11,51 %; yhdisteen $C_{14}H_{27}N_3O_5S \cdot 0{,}2\ H_2O$ vaatima tulos C 47,63, H 7,82, N 11,90 %.

Esimerkki 17

2S-hydroksi-3R-[S-(metyylikarbamoyyli)-adamant-1-yylimetyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo ja 2S-hydroksi-3R-(S-metyylikarbamoyyli-adamant-1-yylimetyylikarbamoyyli)-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Diastereoisomeerit erotettiin vaiheen I jälkeen ja muunnettiin yksitellen otsikon mukaisiksi yhdisteiksi.

Diastereoisomeeri A:

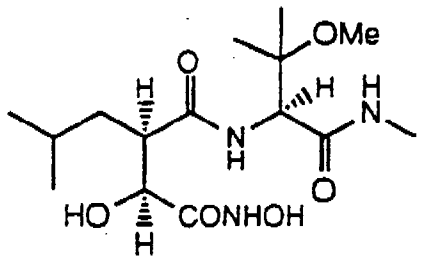
Kiinteä aine. Sp. 134 °C. $^1$H-NMR, $\delta$ $(CD_3)_2SO$), 8,70 (1 H, br s), 7,66 - 7,48 (2 H, m), 5,25 (1 H, br s), 3,79 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 3,62 - 3,50 (1 H, m), 2,78 - 2,61 (1 H, m), 2,38 (3 H, d, J = 3,5 Hz), 1,84 - 1,61 (3 H, m), 1,60 - 1,20 (15 H, m), 0,69 (3 H, d, J = 5,9 Hz) ja 0,66 (3 H, d, J = 6,2 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ $(CD_3)_2SO$), 172,9, 169,9, 168,5, 71,6, 61,2, 47,2, 38,3, 37,0, 36,4, 35,4, 27,8, 25,4, 25,2, 23,6 ja 21,5. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3293, 2904, 1655, 1626 ja 1540 cm$^{-1}$.

Diastereoisomeeri B:

Kiinteä aine. Sp. 200 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ $((CD_3)_2SO/CD_3OD)$, 7,64 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,85 (1 H, d), 3,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 2,60 - 2,45 (1 H, m), 2,41 (3 H, d, J = 4,2 Hz), 1,80 - 1,65 (3 H, m), 1,58 - 1,19 (15 H, m), 0,65 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,62 (3 H, d, J = 6,4 Hz). $^1$H-NMR; $\delta$ $((CD_3)_2SO/CD_3OD)$, 172,6, 170,2, 169,2, 71,5, 61,3, 37,8, 36,7, 35,9, 28,1, 25,5, 25,3, 25,2, 23,4 ja 21,9. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3292, 2907, 2850, 1646, 1628, 1509 cm$^{-1}$.

Esimerkki 18

2S-hydroksi-3R-[2-metoksi-1RS-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

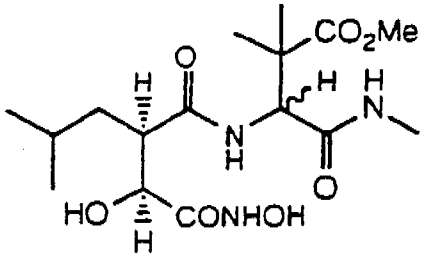



Diastereoisomeereistä suhteessa 3,5 : 5 muodostunut seos

Vaahto. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$, osittainen vaihto), 7,93 (0,25 H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (0,25 H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 - 7,55 (0,5 H, m), 4,32 - 4,24 (1 H, m), 3,96 (0,4 H, d, J = 5,8 Hz), 3,87 (0,6 H, d, J = 7,6 Hz), 3,11 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 2,87 - 2,69 (1 H, m), 2,64 - 2,59 (3 H, m), 1,61 - 1,37 (2 H, m), 1,20 - 0,99 (7 H, m) ja 0,81 (6 H, dd, J = 7,2, 7,0 Hz). $^{13}$C-NMR: $\delta$ ($CD_3OD$), 175,9, 175,6, 172,6, 172,5, 171,5, 171,4, 77,4, 76,8, 73,6, 73,0, 61,7, 61,2, 49,9, 39,6, 38,5, 27,1, 26,9, 26,3, 23,9, 23,6, 22,9, 22,7, 22,4, 22,0 ja 21,9. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3307, 2943, 1649, 1531, 1467, 1408, 1384, 1361, 1067 $cm^{-1}$.

Esimerkki 19

2S-hydroksi-3R-[2-metoksikarbonyyli-1RS(-metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

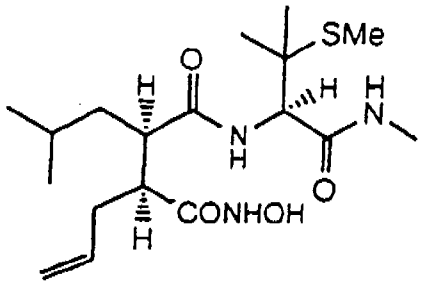



Diastereoisomeerien seos

Valkea vaahto. $^1$H-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$, päädiastereoisomeeri), 10,62 (1 H, s), 8,99 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 5,94 (1 H, s), 4,95 (1 H, m), 3,85 (1 H, d, J = 6,5 Hz), 3,56 (3 H, s), 2,96 (1 H, m), 2,58 (3 H, m), 1,54 - 1,32 (3 H, m), 0,91 (3 H, s), 0,83 (3 H, s) ja 0,68 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$, päädiastereoisomeeri), 175,8, 173,9, 169,6, 167,9, 72,1, 57,3, 51,5, 46,9, 43,4, 36,2, 25,6, 25,1, 23,8, 23,2 ja 18,7. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3376, 2956, 1717, 1653, 1540, 1448, 1269 ja 1143 cm$^{-1}$.

Esimerkki 20

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo




Vaihe A:

3R,S-allyyli-2R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesteri (1 : 9, RS : RR)

Liuokseen, joka sisälsi 2R-isobutyyli-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesteriä (5 g, 21,7 mmol) kuivassa THF:ssä (100 ml) ja jota pidettiin argonatmosfäärissä -78 °C:ssa, lisättiin kanyylin kautta pisaroittain 1,5 M LDA:ta (31,8 ml, 47,7 mmol) seosta samalla sekoittaen. Kun liuosta oli sekoitettu -78 °C:ssa yhden tunnin ajan, siihen lisättiin pisaroittain ruiskulla allyylibromidia (2,44 ml, 28,2 mmol). Tulokseksi saadun liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön 2 tunnin aikana. Liuokseen lisättiin metanolia (10 ml) ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä.

Reaktioseos konsentroitiin 30 minuutin kuluttua alipaineessa. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin (100 ml) ja se pestiin 1 M kloorivetyhapolla (100 ml) ja suolavedellä (100 ml). Dikloorimetaanikerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä kullankeltaisena öljynä (5,6 g, 97 %) (1 : 9, RS : RR) $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, päädiastereoisomeeri), 5,78 - 5,63 (1 H, m), 5,01 - 5,11 (2 H, m), 2,57 - 2,72 (2 H, m), 2,37 (2 H, m), 1,52 - 1,67 (2 H, m), 1,42 (9 H, s), 1,37 (1 H, m) ja 0,90 (6 H, d, J = 6,3 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, päädiastereoisomeeri) 181,1, 172,9, 134,6, 117,3, 81,2, 47,8, 44,3, 38,4, 27,9, 25,9, 23,5 ja 21,5.

Vaihe B:
3S-allyyli-2R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesteri (disykloheksyyliamiinisuola)

(i) Liuokseen, joka sisälsi 3R,S-allyyli-2R-isobutyylibutaani-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesteriä (1 : 9, RS : RR) (5,11 g, 18,9 mmol) kuivassa THF:ssä (100 ml) ja jota pidettiin argonin alla -78 °C:ssa, lisättiin kanyylin kautta pisaroittain 1,5 M LDA:ta (27,7 ml, 41,6 mmol). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpöön 2 tunnin aikana, minkä jälkeen se jäähdytettiin takaisin -78 °C:een ja siihen lisättiin ruiskun avulla metanolia (8 ml). Tämän jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön vielä 2 tunnin aikana. Liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin (150 ml) ja pestiin 1 M kloorivetyhapolla (150 ml) ja suolavedellä (150 ml). Dikloorimetaanikerros kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä (3 : 2, RS : RR) ruskeana öljynä (4,7 g, 92 %).

(ii) Käyttäen vaiheessa B(i) kuvattua epimerointimenetelmää mutta käyttäen LDA:n lisäyksen jälkeen reaktiolämpötilana

-78 °C sen sijaan että reaktioseoksen olisi annettu lämmetä huoneenlämpöön, saatiin päädiastereoisomeeriksi otsikon mukaista yhdistettä ruskeana öljynä (4,6 g, 98 %) (3 : 1, RS : RR). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, päädiastereoisomeeri), 11,60 (1 H, br s), 5,75 - 5,61 (1 H, br m), 5,06 - 4,96 (2 H, br m), 2,70 - 2,52 (2 H, br m), 2,36 - 2,19 (2 H, br m), 1,65 - 1,44 (2 H, br m), 1,40 (9 H, s), 1,13 (1 H, m) ja 0,86 (6 H, dd, J = 4,4, 2,1 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, päädiastereoisomeeri) 180,7, 172,2, 134,6, 117,1, 81,0, 48,6, 45,7, 38,9, 34,8, 33,4, 27,9, 26,2 ja 21,2.

(iii) Edellä oleva reaktio toistettiin ja yhdistetyt tuotteet (36,85 g, 136 mmol) liuotettiin heksaaniin ja liuoksen annettiin jäädä paikoilleen yön yli, mikä jälkeen se suodatettiin lasimikrokuitusuodatinpaperien (Whatman GFF) läpi, jotta materiaalista olisi kyetty erottamaan pieni erä värillistä kiinteää ainetta. Suodokseen lisättiin disykloheksyyliamiinia (27 ml, 136 mmol): kiteytyminen alkoi noin 30 minuutin kuluttua. Seosta jäähdytettiin jääkaapissa yön yli ja tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä heksaanilla ja kuivattiin vakuumissa. Saanto: 14,19 g (23 %). $^1$H-NMR $\delta$ ($CDCl_3$), 6,89 - 6,58 (2 H, m), 5,76 (1 H, m), 5,08 - 4,91 (2 H, m), 2,99 - 2,82 (2 H, m), 2,53 - 2,26 (4 H, m), 2,09 - 1,93 (4 H, m), 1,86 - 1,56 (8 H, m), 1,54 - 0,99 (11 H, m), 1,42 (9 H, s), 0,92 (3 H, d, J = 6,5 Hz), 0,87 (3 H, d, J = 6,5 Hz). $^{13}$C-NMR, $\delta$ ($CDCl_3$, yksittäinen diastereoisomeeri), 179,0, 173,9, 135,9, 115,7, 79,7, 52,1, 50,8, 49,7, 41,2, 35,9, 29,2, 29,1, 27,9, 26,5, 25,1, 24,6, 24,0 ja 21,5.

Vaihe C:

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihappotert-butyyliesteri

Liuokseen, jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:ssa ja joka sisälsi S-metyyli-L-penisilliiniamiini-N-metyyliamidia

(1,60 g, 9,1 mmol) ja 3S-allyyli-2R-isobutyyli-butaani-1,4-dioiinihappo-4-tert-butyyliesterin DCHA-suolaa (4,5 g, 10,0 mmol) etyyliasetaatissa (130 ml), lisättiin HOBt:tä (1,47 g, 10,9 mmol) ja EDC:tä (2,09 g, 10,9 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 4 tuntia, minkä jälkeen sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Kiinteä saostuma poistettiin suodattamalla ja suodos pestiin 1 M kloorivetyhapolla, 0,5 M natriumkarbonaatilla ja suolavedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (silikageeli, 5 % metanolia dikloorimetaanissa), mistä saatiin keltaista vaahtoa (3,0 g, 77 %), jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 6,77 (1 H, m), 6,67 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 5,70 (1 H, m), 5,00 (2 H, ddd, J = 16,8, 7,6, 1,7 Hz), 4,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 2,79 (3 H, d, J = 4,8 Hz), 2,52 (2 H, m), 2,26 (2 H, m), 2,08 (3 H, s), 1,65 (1 H, m), 1,46 (1 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,29 (3 H, s), 1,12 (1 H, m), 0,88 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,85 (3 H, d, J = 6,4 Hz).

Vaihe D:

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihappo

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihappotert-butyyliesteriä (3,0 g, 7,0 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (80 ml) ja TFA:han (80 ml) ja liuosta säilytettiin 0 °C:ssa yön yli. Liuottimet poistettiin alipaineessa ja jäännöstä tislattiin aseotrooppisessa seoksessa tolueenin kanssa, mistä jäi jäljelle keltaista vaahtoa (3,07 g, tämä sisälsi jäljelle jäänyttä TFA:ta), jota käytettiin pidemmälle puhdistamatta.

Vaihe E:

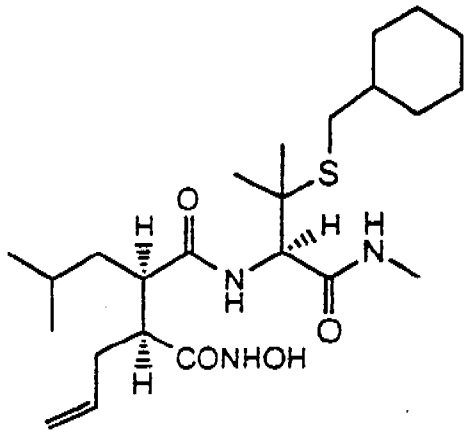
3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihappoaliuotettiin DMF:ään (40 ml) ja seos jäähdytettiin 0 °C:een, minkä jälkeen siihen lisättiin peräkkäin HOBt:tä (1,14 g, 8,4 mmol), NMM:ää (450 µl) ja EDC:tä (1,61 g, 8,4 mmol). Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia, se jäähdytettiin 0 °C:een ja sitä käsiteltiin hydroksyyliamiinihydrokloridilla (731 mg, 10,5 mmol) ja NMM:llä (1,16 ml, 10,5 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös trituroitiin vedellä (40 ml) ja dietyylieetterillä (40 ml). Saostunut valkea kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin peräkkäin dietyylieetterillä ja etyyliasetaatilla ja kuivattiin 80 °C:ssa suuressa vakuumissa. Saanto: 1,49 g (53 %). Sp. 227,5 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($(CD_3)_2SO$), 10,29 (1 H, s), 8,61 (1 H, S), 7,90 (2 H, m), 5,43 (1 H, m), 4,71 (2 H, m), 4,37 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 2,52 (1 H, m), 2,40 (3 H, d, J = 4,5 Hz), 2,09 (3 H, m), 1,85 (3 H, s), 1,24 (2 H, m), 1,15 (3 H, s), 1,11 (3 H, s), 0,79 (1 H, m), 0,63 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,58 (3 H, d, J = 6,4 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($(CD_3)_2SO$), 172,3, 168,2, 168,1, 134,9, 114,6, 55,8, 44,9, 44,7, 44,6, 33,5, 24,2, 24,1, 22,9, 22,7, 20,4 ja 9,5. Havaittu tulos: C 55,17, H 8,57, N 10,81 %; yhdisteen $C_{18}H_{33}N_3O_4S \cdot 0{,}2\ H_2O$ vaatima tulos C 55,27, H 8,61, N 10,74 %.

Käyttäen lähtöaineena asianmukaisia aminohappoja valmistettiin esmerkin 20 mukaisilla menetelmillä yksittäisinä diastereoisomeereinä (ellei toisin ole mainittu) vielä muita yhdisteitä, jotka olivat:

Esimerkki 21

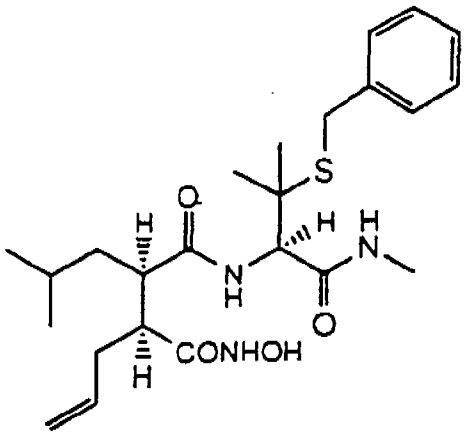
3R-[2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo




Valkea kiinteä aine. Sp. 187 - 188,5 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 5,58 (1 H, m), 4,88 (2 H, m), 4,40 (1 H, s), 2,60 (3 H, s), 2,57 (1 H, m), 2,38 (2 H, m), 2,23 (3 H, m), 1,72 - 1,51 (4 H, br m), 1,28 (3 H, s), 1,26 (3 H, s), 1,17 (4 H, m), 1,11 - 0,86 (6 H, br m), 0,76 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,72 (3 H, d, J = 6,5 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 176,3, 172,4, 172,0, 136,4, 117,2, 59,7, 41,6, 39,3, 36,3, 36,1, 34,3, 34,2, 27,4, 27,2, 27,0, 26,9, 26,2, 26,0, 24,9, 24,3 ja 21,9. Havaittu tulos: C 59,94, H 9,15, N 8,84 %; yhdisteen $C_{24}H_{43}N_3O_4S \cdot 0,6\ H_2O$ vaatima tulos C 59,99, H 9,27, N 8,75 %.

Esimerkki 22

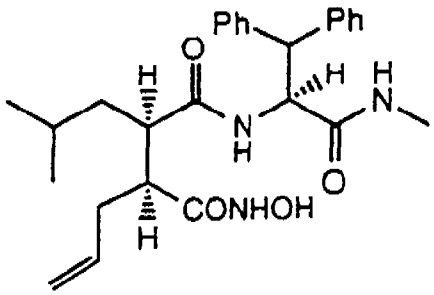
3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo



Valkea kiinteä aine. Sp. 212 - 213 °C. $^1$H-NMR, $\delta$ ($CD_3OD$), 7,26 (5 H, m), 5,56 (1 H, m), 4,86 (2 H, m), 4,75 (1 H, s), 3,91 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,76 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 2,69 (3 H, s), 2,65 (1 H, m), 2,49 (1 H, m), 2,23 (2 H, m), 1,53 (2 H, m), 1,44 (3 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,12 (1 H, m), 0,84 (3 H, d, J = 6,5 Hz) ja 0,80 (3 H, d, J = 6,5 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ $(CD_3)_2SO$), 173,6, 169,5, 137,9, 136,1, 129,0, 128,2, 126,5, 115,7, 58,0, 48,3, 46,4, 46,1, 34,7, 32,5, 26,3, 25,4, 25,3, 24,6, 23,7 ja 21,8.

Esimerkki 23

3R-[2,2-difenyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

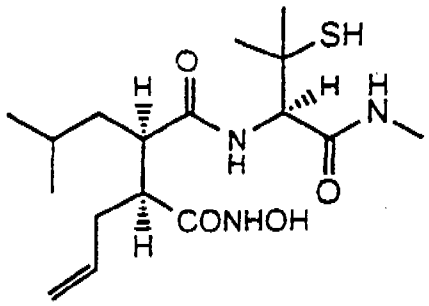


Valkea kiinteä aine. Sp. 243 °C (haj.). $^1$H-NMR; $\delta$ $(CD_3)_2SO$), 10,33 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 4,7 Hz), 7,40 - 7,04 (10 H, br m), 5,27 (2 H, m), 4,76 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 4,64 (1 H, d, J = 17,0 Hz), 4,36 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,32 (1 H, m), 2,29

(3 H, d, J = 3,9 Hz), 2,22 (1 H, m), 1,95 (1 H, m), 1,46 (1 H, m), 1,26 (2 H, br m), 0,94 (1 H, br m) ja 0,75 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 172,9, 170,3, 169,3, 141,8, 135,9, 128,3, 128,0, 127,9, 126,2, 115,4, 55,6, 52,6, 46,3, 45,7, 33,7, 25,2, 23,8 ja 21,6. Havaittu tulos: C 67,70, H 7,62, N 9,11 %; yhdisteen $C_{27}H_{35}N_3O_4 \cdot 0,7\ H_2O$ vaatima tulos C 67,82, H 7,67, N 8,79 %.

Esimerkki 24

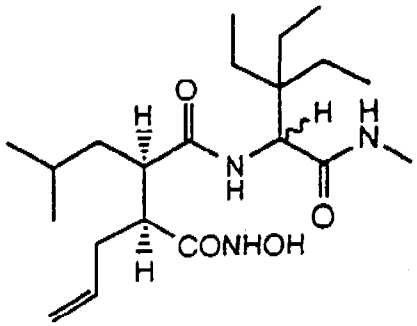
3R-[2-merkapto-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo




Kellanvalkea kiinteä aine. Sp. 191 - 193 °C. $^1$H-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 10,31 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 4,7 Hz), 5,46 (1 H, m), 4,72 (2 H, m), 4,31 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 2,61 (1 H, s), 2,55 (1 H, m), 2,40 (3 H, d, J = 3,9 Hz), 2,17 - 1,95 (3 H, br m), 1,21 (6 H, 2 s), 1,03 (2 H, m), 0,85 (1 H, m), 0,65 (3 H, d, J = 6,2 Hz) ja 0,59 (3 H, d, J = 6,4 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 172,4, 167,9, 167,3, 134,6, 114,8, 59,8, 44,8, 44,6, 33,6, 28,4, 28,1, 24,2, 22,7, 20,4 ja 20,0. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3282, 3077, 2957, 2932, 1629, 1546, 1467, 1412, 1387, 1369 ja 1258 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 53,94, H 8,25, N 10,65 %; yhdisteen $C_{17}H_{31}N_3O_4S \cdot 0,4\ H_2O$ vaatima tulos: C 53,63, H 8,42, N 11,04 %.

Esimerkki 25

3R-[2,2-dietyyli-1RS-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

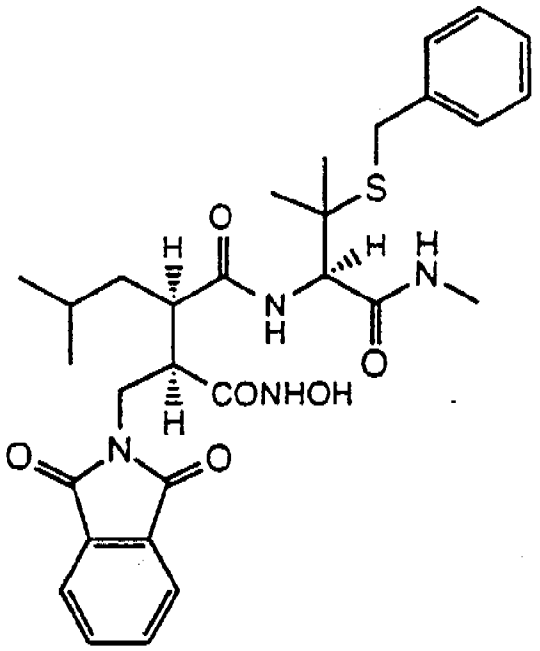


Diastereoisomeerien seos (noin 7 : 1, SRS : SRR)

Kiinteä aine. Sp. 227 - 228 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,89 (0,13 H, d, J = 4,0 Hz), 7,81 (0,87 H, J = 4,5 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 9,3 Hz), 5,64 - 5,47 (1 H, m), 4,93 - 4,82 (2 H, m) 4,32 (0,87 H, d, J = 9,3 Hz), 4,28 (0,13 H, d), 2,59 - 2,53 (4 H, m), 2,22 - 1,99 (3 H, m), 1,50 - 1,24 (8 H, m), 1,03 - 0,92 (1 H, m) ja 0,82 - 0,70 (15 H, m). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 176,3, 173,6, 172,4, 136,4, 136,1, 117,5, 59,0, 48,0, 42,5, 41,9, 36,3, 27,4, 27,1, 26,3, 24,4, 22,0 ja 8,7. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3300, 2953, 1638, 1521, 1460 ja 1381 $cm^{-1}$.

Esimerkki 26

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-ftaali-imidimetyyli-heksaanihydroksaamihappo



Vaihe A:

2-bentsyylioksikarbonyyli-3R-tert-butoksikarbonyyli-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyli-heksaanihappobentsyyliesteri

Liuokseen, jota jäähdytettiin jäissä ja joka sisälsi 2-bentsyylioksikarbonyyli-3R-tert-butoksikarbonyyli-5-metyyliheksaanihappobentsyyliesteriä (valmistettu julkaisussa EP 0 446 267 kuvatulla menetelmällä) (39,4 g, 86,78 mmol) kuivassa DMF:ssä (400 ml), lisättiin seosta samalla sekoittaen natriumhydridiä (60-%:inen dispersio mineraaliöljyssä, 3,83 g, 95,46 mmol). Reaktioseosta pidettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, sen annettiin sitten lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin vielä 2,5 h. Seoksen jäähdyttyä 0 °C:een siihen lisättiin N-(bromimetyyli)ftaali-imidiä (25 g, 104,1 mmol) ja seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 h ja tämän jälkeen huoneenlämmössä yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa, mistä jäi jäljelle öljyä, joka uutettiin dietyylieetterillä (400 ml) ja kiinteät jäännökset poistettiin suodattamalla. Suodos pestiin peräkkäin vedellä (300 ml), 1 M kloorivetyhapolla (300 ml) ja suolavedellä (300 ml), kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Liuos konsentroitiin vakuumissa, mistä jäi jäljelle keltaista öljyä, joka puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (si-

likageeli, 50 % dietyylieetteriä heksaanissa), mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä (26,24 g, 49 %). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 7,78 (2 H, m), 7,67 (2 H, m), 5,28 - 5,05 (4 H, br m), 4,54 - 4,35 (2 H, br m), 3,03 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,68 (1 H, m), 1,50 (9 H, s), 1,49 (1 H, m), 0,82 (3 H, d, J = 6,6 Hz) ja 0,78 (3 H, d, J = 6,5 Hz).

Vaihe B:
3R-tert-butoksikarbonyyli-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyli-heksaanihappo

2-bentsyylioksikarbonyyli-3R-tert-butoksikarbonyyli-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyli-heksaanihappobentsyyliesteristä (26,24 g, 42,8 mmol) poistettiin suojaus katalyyttisellä hydrogenolyysillä etanolissa. Liuotin poistettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin tolueeniin (250 ml) ja seokseen lisättiin NMM:ää (4,33 g, 42,8 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2 h. Liuottimet haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin 5-%:isella sitruunahapolla (2 x 200 ml) ja suolavedellä (200 ml), kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Liuotin poistettiin, mistä jäi jäljelle haluttua tuotetta keltaisena vaahtona (16,58 g, tämä sisälsi jäljelle jäänyttä liuotinta), jota käytettiin suoraan vaiheessa C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 7,83 (2 H, m), 7,72 (2 H, m), 4,12 (1 H, m), 3,83 (1 H, m), 3,21 (1 H, m), 2,72 (1 H, m), 1,81 - 1,55 (2 H, br m), 1,48 (9 H, s), 1,31 (1 H, m) ja 0,92 (6 H, m).

Vaihe C:
3R-tert-butoksikarbonyyli-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyli-heksaanihappobentsyyliesteri

3R-tert-butoksikarbonyyli-5-mety)-2-ftaali-imidimetyyliheksaanihappoa (16,58 g, 42,56 mmol) liuotettiin kuivaan DMF:ään ja liuoksen päälle muodostettiin argonvaippa. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa, siihen lisättiin bentsyylibromi-

dia (5,56 ml, 46,82 mmol) ja vedetöntä natriumkarbonaattia (4,96 g, 46,82 mmol) ja seoksen annettiin jäädä sekoittumaan huoneenlämpöön yön yli. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin dietyylieetteriin (300 ml) ja pestiin peräkkäin vedellä (2 x 200 ml), 1 M kloorivetyhapolla (2 x 200 ml) ja suolavedellä (200 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin puhdistamattomaksi keltaiseksi öljyksi, joka puhdistettiin kromatografisesti kolonnissa (silikageeli, gradienttieluointi, 30 → 50 % dietyylieetteriä heksaanissa). Haluttu tuote eristettiin vaaleankeltaisena öljynä (18,2 g, 89 %; suhteessa 3 : 2 muodostunut diastereoisomeerien seos). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 7,78 (2 H, m), 7,67 (2 H, m), 7,24 (5 H, m), 5,05 (2 H, m), 4,18 - 4,04 (1 H, br m), 3,81 (1 H, br m), 3,15 (1 H, m), 2,73 (1 H, m), 1,72 - 1,53 (2 H, br m), 1,50 (5,4 H, s), 1,41 (3,6 H, s), 1,11 (1 H, m) ja 0,90 (6 H, m).

Vaihe D:

3R-karboksi-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyli-heksaanihappobentsyyliesteri

3R-tert-butoksikarbonyyli-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyliheksaanihappobentsyyliesteristä poistettiin suojaus asidolyyttisesti TFA:lla. Tuote eristettiin vaaleankeltaisena öljynä (16,54 g, tämä sisälsi jäljellä olevaa liuotinta) ja sitä käytettiin vaiheessa E pidemmälle puhdistamatta. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$, suhteessa 3 : 2 muodostunut diastereoisomeerien seos), 8,28 (1 H, br s), 7,78 (2 H, m), 7,68 (2 H, m), 7,25 (5 H, m), 5,08 (2 H, m), 4,15 (1 H, m), 3,89 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 2,88 (1 H, m), 1,82 - 1,52 (2 H, br m), 1,25 (1 H, m) ja 0,89 (6 H, m).

Vaihe E:

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2RS-ftaali-imidimetyylihek-saanihappobentsyyliesteri

3R-karboksi-5-metyyli-2-ftaali-imidimetyyli-heksaanihappo-bentsyyliesteriä (8,61 g, 20,33 mmol) liuotettiin kuivaan DMF:ään (100 ml) ja liuosta jäähdytettiin jäähauteessa samalla kun siihen lisättiin HOBt:tä (3,30 g, 24,40 mmol) ja EDC:tä (4,68 g, 24,40 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 h ja sitten huoneenlämmössä 2 h sen varmistamiseksi, että aktivoidun esterin muodostuminen olisi saatu täydelliseksi. Seokseen lisättiin liuos, joka sisälsi S-bentsyyli-L-penisilliiniamiini-N-metyyliamidia (6,67 g, 26,43 mmol) kuivassa DMF:ssä (20 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 3 päivää. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, jäännös liuotettiin dietyylieetteriin (250 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5-%:isella vesipitoisella natrium-vetykarbonaatilla (2 x 100 ml), 5-%:isella sitruunahapolla (2 x 100 ml) ja suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin (vedetön magnesiumsulfaatti), suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, mistä jäi jäljelle keltaista vaahtoa. Kun materiaalia oli käsitelty kromatografisesta (silikageeli, gradienttieluointi, 50 → 100 % dietyylieetteriä heksaanissa) saatiin haluttua tuotetta diastereoisomeerien seoksena (3 : 1), jota ei voitu erottaa komponenteikseen (9,26 g, 69 %). $^1$H-NMR: $\delta$ ($CDCl_3$, osittainen vaihto), 8,32 (0,5 H, m), 8,12 (0,5 H, m), 7,78 - 7,62 (4 H, br m), 7,27 - 6,89 (5 H, br m), 4,66 (1 H, m), 4,04 - 3,67 (4 H, br m), 3,02 (1 H, m), 2,80 (1 H, m), 2,66 (3 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,38 (2,25 H, s), 1,35 (0,75 H, s), 1,32 (2,25 H, s), 1,30 (0,75 H, s), 1,38 (1 H, m), 1,14 (1 H, m) ja 0,77 (6 H, br m).

Vaihe F:

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2RS-ftaali-imidimetyylihek-saanihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2RS-ftaali-imidimetyylihek-saanihappobentsyyliesteriä (8,18 g, 12,43 mmol) liuotettiin jääetikkaan (50 ml) valmistettuun 30-%:iseen HBr:ään ja seosta sekoitettiin 50 °C:ssa 15 minuuttia. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, mistä jäi jäljelle öljyä, joka tislattiin aseotrooppisesti tolueenin kanssa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin vielä kromatografisesti kolonnissa (silikageeli, gradienttieluointi 0 → 10 % dikloorimetaania metanolissa), mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä diastereoisomeereistä suhteessa 3 : 2 muodostuneena seoksena (2,27 g, 32 %). $^1$H-NMR, δ ($CD_3OD$), 7,78 (2 H, m), 7,71 (2 H, m), 7,40 - 7,18 (10 H, br m), 7,14 (1 H, m), 6,40 (1 H, m), 5,03 (2 H, m), 4,62 (0,6 H, d, J = 8,4 Hz), 4,52 (0,4 H, d, J = 8,3 Hz), 4,07 (1 H, m), 3,94 - 3,78 (2 H, m), 3,18 (1 H, m), 2,80 (3 H, m), 2,72 (1 H, m), 1,88 - 1,61 (2 H, br m), 1,53 (1,8 H, s), 1,48 (1,2 H, s), 1,40 (1,8 H, s), 1,36 (1,2 H, s), 1,17 (1 H, m) ja 0,95 - 0,75 (6 H, m).

Vaihe G:

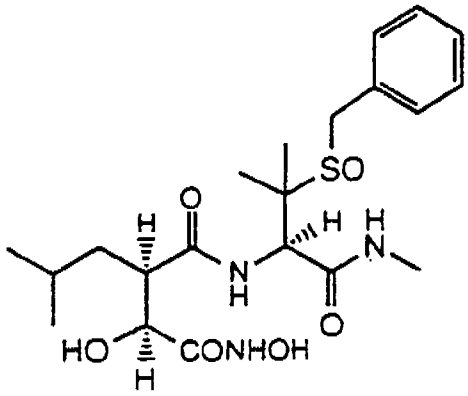
3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-ftaali-imidimetyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2RS-ftaali-imidimetyylihek-saanihappo muunnettiin vastaavaksi hydroksaamihapoksi esimerkissä 20 (vaihe E) kuvatulla menetelmällä. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös trituroitiin dietyylieetterillä ja vedellä, mistä saatiin valkea saostuma, joka koottiin talteen suodattamalla. Saostumasta tehtiin liete käyttäen kuumaa etyyliasetaattia ja seos jäähdytettiin ja suodatettiin. Haluttua tuotetta saatiin valkeana kiinteänä aineena, joka kuivattiin suuressa vakuumissa (1,27 g, 48 %).

Sp. 199 - 201 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,68 (4 H, m), 7,18 (2 H, m), 7,02 (2 H, m), 6,91 (1 H, m), 4,70 (1 H, s), 3,99 (1 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,71 (2 H, m), 2,91 - 2,71 (2 H, br m), 2,64 (3 H, s), 1,53 (1 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,31 (3 H, s), 1,02 (1 H, m), 0,80 (3 H, d, J = 6,5 Hz) ja 0,74 (3 H, d, J = 6,6 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,8, 175,7, 172,1, 172,0, 170,1, 169,1, 162,8, 162,0, 161,2, 139,0, 135,3, 133,3, 130,3, 129,3, 127,7, 124,2, 59,8, 59,7, 49,4, 46,6, 46,3, 46,3, 41,5, 39,6, 34,0, 27,4, 27,1, 26,4, 26,2, 24,6, 24,3 ja 21,9. IR (KBr-kiekko) $\nu_{max}$, 3334, 2956, 2365, 1773, 1718, 1645, 1522, 1467, 1431 ja 1394 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 60,09, H 6,68, N 9,64 %: yhdisteen $C_{30}H_{38}N_4O_6S \cdot 0,9\ H_2O$ vaatima tulos: C 60,16, H 6,70, N 9,35 %.

Esimerkki 27

3R-[2-bentsyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

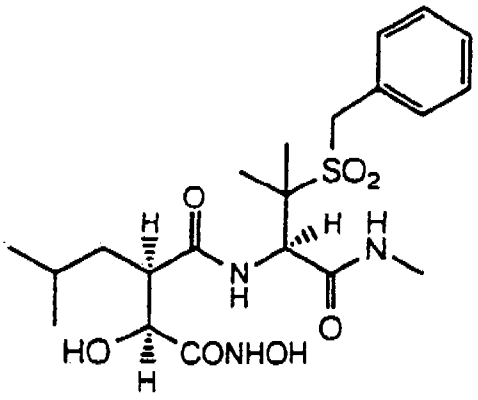



3R-[2-bentsyylisulfanyylimetyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyyli-karbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappoa (215 mg, 0,49 mmol) liuotettiin metanoliin (3 ml) ja seos jäähdytettiin 0 °C:een, minkä jälkeen siihen lisättiin mCPBA:ta (93 mg, 0,54 mmol). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin vielä 4 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös trituroitiin dietyylieetterillä, suodatettiin, pestiin dietyyli-

eetterillä ja kuivattiin 60 °C:ssa suuressa vakuumissa, mistä jäi jäljelle valkeaa kiinteää ainetta (142 mg, 63 %). Sp. 142 - 143 °C. $^1$H-NMR: δ ($CD_3OD$, 330 K) (diastereoisomeerisistä sulfoksideista suhteessa noin 3 : 2 muodostunut seos), 7,32 (5 H, m), 4,77 (0,6 H, s), 4,70 (0,4 H, s), 4,09 (2 H, m), 3,74 (0,4 H, d, J = 13,0 Hz), 3,68 (0,6 H, d, J = 12,6 Hz), 2,82 (1 H, m), 2,74 (1,7 H, s), 2,73 (1,3 H, s), 1,59 (2 H, m), 1,47 (1,5 H, s), 1,42 (1,5 H, s), 1,40 (1,5 H, s), 1,36 (1,5 H, s), 1,33 (1 H, m), 0,88 (3 H, d, J = 6,5 Hz) ja 0,83 (3 H, d, J = 6,5 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,9, 175,7, 171,4, 170,4, 133,1, 133,0, 131,6, 131,5, 129,8, 129,7, 129,4, 72,9, 66,0, 62,5, 60,2, 58,7, 56,5, 56,2, 53,4, 39,5, 26,9, 26,4, 23,6, 22,3, 20,1, 18,7, 18,5, 18,1 ja 16,9.

Esimerkki 28

3R-[2-bentsyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin esimerkissä 27 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä käyttäen kahta ekvivalenttia mCPBA:ta.

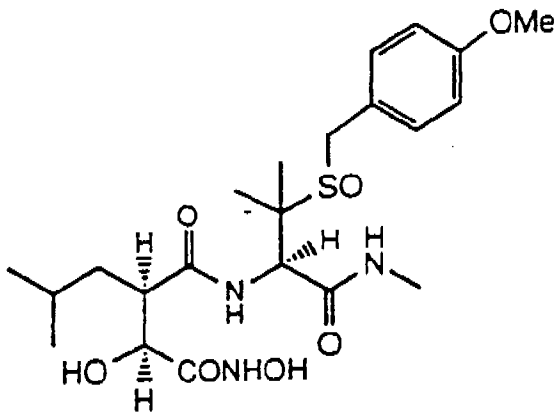
Valkea kiinteä aine. Sp. 138,5 - 139,5 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,33 (5 H, m), 5,06 (1 H, S), 4,43 (2 H, s), 4,02 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 2,88 (1 H, m), 2,71 (3 H, s), 1,61 (4 H, s ja m), 1,46 (4 H, s ja m), 1,14 (1 H, m), 0,89 (3 H, d, J =

6,4 Hz) ja 0,83 (3 H, d, J = 6,4 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,7, 171,3, 170,7, 133,0, 129,6, 129,3, 128,0, 72,9, 65,9, 56,4, 54,9, 39,1, 26,9, 26,3, 23,6, 22,2, 20,0 ja 18,6.

Esimerkkien 27 ja 28 mukaisia menetelmiä noudattaen valmistettiin asianmukaisia lähtöaineita käyttäen vielä muita yhdisteitä, jotka olivat:

Esimerkki 29

2S-hydroksi 3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfinyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

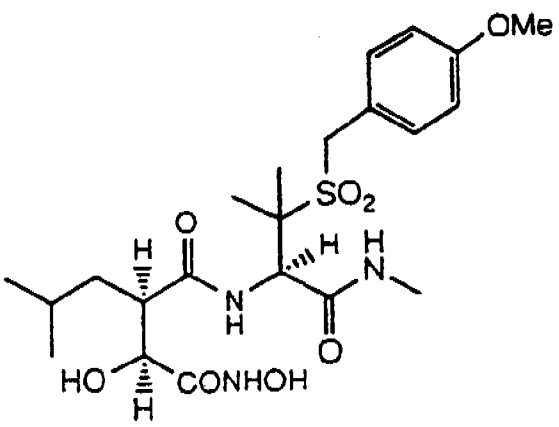



diastereoisomeerisistä sulfoksideista suhteessa noin 1 : 1 muodostunut seos

Valkea kiinteä aine. Sp. 128 - 129 °C. 1H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,26 (2 H, m), 6,88 (2 H, m), 4,74 (0,6 H, s), 4,68 (0,4 H, s), 4,21 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 4,03 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,75 (3 H, s), 3,68 (0,5 H, d, J = 12,9 Hz), 3,62 (0,5 H, d, J = 12,7 Hz), 2,81 (1 H, m), 2,71 (3 H, d), 1,57 (2 H, m), 1,40 (3 H, m), 1,34 (4 H, m), 0,88 (3 H, d, J = 6,5 Hz) ja 0,83 (3 H, d, J = 6,5 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($(CD_3)_2SO$), 172,7, 168,6, 158,9, 131,4, 124,6, 113,9, 71,2, 59,9, 55,1, 51,6, 48,4, 25,3, 23,1, 21,6, 17,9, 16,4 ja 15,0.

Esimerkki 30

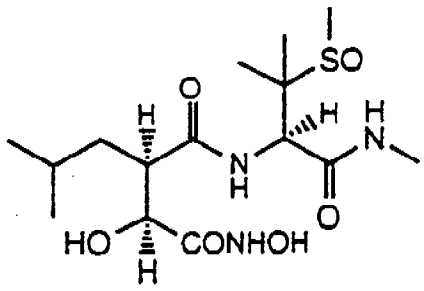
2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfonyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Valkea kiinteä aine. Sp. 113 - 114 °C. $^{1}$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 7,26 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 5,03 (1 H, s), 4,36 (2 H, s), 4,01 (1 H, d, J = 6,7 Hz), 3,75 (3 H, s), 2,84 (1 H, m), 2,70 (3 H, s), 1,59 (4 H, s ja m), 1,45 (4 H, s ja m), 1,18 (1 H, m), 0,88 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,84 (3 H, d, J = 6,4 Hz). $^{13}$C-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 175,9, 171,4, 170,8, 161,6, 134,2, 119,6, 114,9, 73,0, 65,8, 56,5, 55,7, 54,5, 39,2, 26,9, 26,4, 23,7, 22,3, 20,1 ja 18,7.

Esimerkki 31

2S-hydroksi-3R-[2-metyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

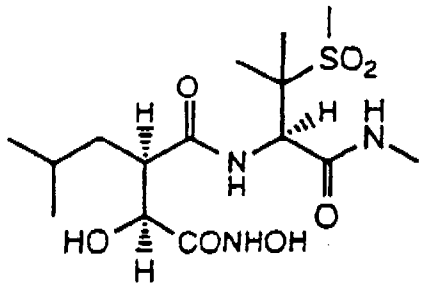



diastereoisomeerisistä sulfoksideista suhteessa noin 2 : 1 muodostunut seos

Valkea kiinteä aine. Sp. 80 - 81 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 4,61 (0,4 H, s), 4,57 (0,6 H, s), 4,06 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,71 (2,1 H, s), 2,69 (0,9 H, s), 2,50 (1,6 H, s), 2,47 (1,4 H, s), 1,60 (2 H, m), 1,35 (1,5 H, s), 1,29 (1,5 H, s), 1,27 (1,5 H, s), 1,23 (1,5 H, s), 1,15 (1 H, m) ja 0,87 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,7, 171,4, 170,9, 170,3, 66,9, 60,8, 59,3, 58,0, 56,4, 49,3, 49,2, 39,4, 37,3, 32,2, 31,6, 26,9, 26,3, 23,6, 22,4, 19,6, 18,7, 17,9, 17,6, 16,9, 16,2 ja 15,4.

Esimerkki 32

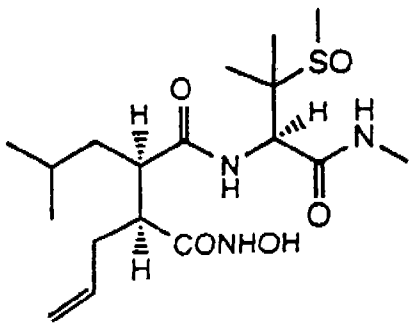
2S-hydroksi-3R-[2-metyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo




Valkea kiinteä aine. Sp. 94 - 96 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 4,89 (1 H, s), 4,05 (1 H, br d), 2,91 (3 H, s), 2,83 (1 H, m), 2,70 (3 H, s), 1,57 (2 H, m), 1,52 (3 H, s), 1,42 (3 H, s), 1,32 (1 H, m), 0,87 (3 H, d, J = 6,3 Hz) ja 0,85 (3 H, d, J = 6,3 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 175,8, 171,4, 170,7, 73,0, 64,9, 56,7, 56,3, 49,5, 39,2, 37,3, 26,9, 26,3, 23,6, 23,4, 22,3, 20,0, 19,7, 19,0 ja 18,7.

Esimerkki 33

3R-[2-metyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

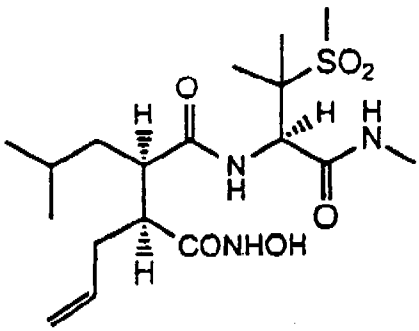


diastereomeerisistä sulfoksideista suhteessa 1 : 1 muodostunut seos

Valkea kiinteä aine. Sp. 202 - 204 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 5,58 (1 H, m), 4,90 (2 H, m), 4,68 (0,4 H, s), 4,50 (0,6 H, s), 2,64 (1,8 H, s), 2,62 (1,2 H, s), 2,60 (1 H, m), 2,54 (1,8 H, s), 2,39 (1,2 H, s), 2,15 (3 H, m), 1,37 (1,8 H, s), 1,23 (1,2 H, s), 1,20 (1,2 H, s), 1,18 (2 H, m), 1,15 (1,8 H, s), 0,99 (1 H, m) ja 0,75 (6 H, m). $^1$H-NMR; $\delta$ ($CD_3OD$), 176,6, 176,5, 172,1, 170,8, 169,9, 136,1, 135,9, 117,5, 117,4, 61,6, 59,6, 56,8, 56,3, 55,9, 41,6, 41,5, 36,2, 36,1, 35,9, 32,3, 31,2, 27,1, 26,9, 26,2, 24,2, 21,8, 21,7, 17,8 ja 15,4. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3254, 3077, 2954, 1634, 1540 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 52,61, H 8,23, N 10,18 %; yhdisteen $C_{18}H_{33}N_3O_5S \cdot 0,4\ H_2O$ vaatima tulos: C 52,64, H 8,29, N 10,23 %.

Esimerkki 34

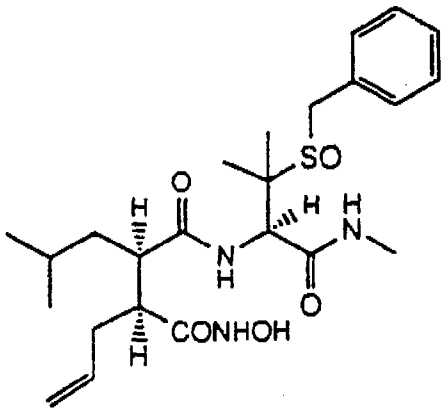
3R-[2-metyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo



Valkea kiinteä aine. Sp. 219 - 221 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 5,53 (1 H, m) 4,93 (2 H, m), 4,73 (1 H, s), 2,90 (3 H, s), 2,60 (3 H, s), 2,53 (1 H, m), 2,15 (3 H, m), 1,46 (3 H, s), 1,41 (1 H, m), 1,37 (3 H, s), 1,26 (1 H, m), 1,15 (1 H, m), 0,76 (3 H, d, J = 6,4 Hz) ja 0,71 (3 H, d, J = 6,5 Hz). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 176,6, 172,3, 170,3, 136,2, 117,3, 64,4, 55,9, 47,9, 41,7, 36,4, 35,9, 26,9, 26,2, 24,3, 21,8, 20,4 ja 17,7. IR (KBr-kiekko); $\nu_{max}$, 3270, 3080, 2954, 1662, 1633, 1558, 1540, 1470 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 50,81, H 7,97, N 9,89 %: yhdisteen $C_{18}H_{33}N_3O_6S \cdot 0,3\ H_2O$ vaatima tulos: C 50,88, H 7,97, N 9,89 %.

Esimerkki 35

3R-[2-bentsyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-metyylikarbamoyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo



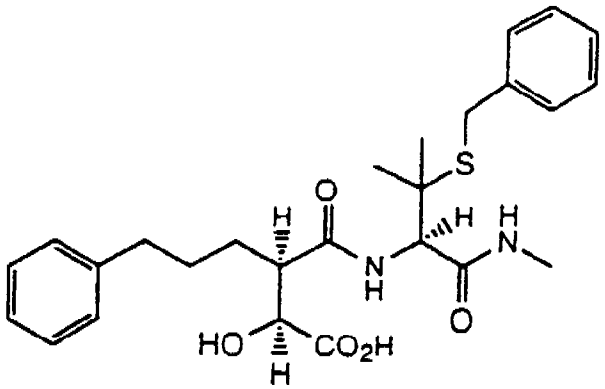

diastereomeerisistä sulfoksideista suhteessa 1 : 1 muodostunut seos

Valkea jauhe. Sp. 143 - 144 °C. $^1$H-NMR; δ ($CD_3OD$), 7,22 (5 H, m), 5,49 (1 H, m), 4,78 (3 H, br m), 3,56 (0,9 H, d, J = 12,5 Hz), 3,19 (1,1 H, d, J = 12,1 Hz), 2,65 (1,5 H, s), 2,63 (1,5 H, s), 2,62 (1 H, m), 2,18 - 2,06 (3 H, br m), 1,42 (2 H, m), 1,39 (1,8 H, s), 1,36 (1,2 H, s), 1,32 (1,2 H, s), 1,29 (1,8 H, s), 1,08 (1 H, m) ja 0,74 (6 H, m). $^{13}$C-NMR; δ ($CD_3OD$), 176,8, 176,4, 172,1, 170,7, 170,5, 169,9,

135,9, 133,0, 131,7, 130,5, 129,4, 127,9, 118,6, 62,9, 56,9, 53,9, 52,7, 41,8, 41,5, 36,1, 27,2, 27,1, 26,2, 24,2, 21,8, 18,5, 17,6, 16,9 ja 16,3. IR (KBr-kiekko): $\nu_{max}$ 3277, 3077, 2956, 1645, 1526, 1466, 1412, 1387 $cm^{-1}$. Havaittu tulos: C 57,65, H 7,53, N 8,68 %; yhdisteen $C_{24}H_{37}N_3O_5S \cdot 1{,}1\ H_2O$ vaatima tulos C 57,72, H 7,91, N 8,68 %.

Esimerkki 36

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-6-fenyyli-heksaanihappo

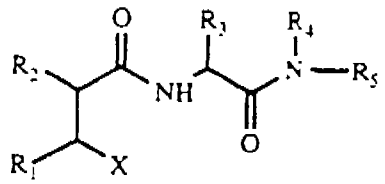


Liuos, joka sisälsi $N^2$-[2R-(2,2-dimetyyli-4-okso-1,3-dioksalan-5S-yyli)-5-fenyyli-pentanoyyli]-S-bentsyyli-L-penisilliiniamiini-$N^1$-metyyliamidia (valmistettu esimerkissä 4 kuvatun menetelmän suhteen analogisella menetelmällä) (1,00 g, 1,90 mmol) THF:ssä (15 ml), jäähdytettiin 0 °C:een ja seokseen lisättiin 1 M kloorivetyhappoa (15 ml). Seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämmössä, minkä jälkeen TLC-analyysi osoitti lähtömateriaalin kuluneen loppuun. Liuottimet poistettiin alipaineessa, mistä jäi jäljelle vaaleankeltaista vaahtoa, joka liuotettiin uudelleen etyyliasetaattiin. Liuos pestiin suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleankeltaisena vaahtona (620 mg, 67 %: yksittäinen diastereoisomeeri). Sp. 73 °C. $^1$H-NMR; $\delta$ ($CDCl_3$), 7,50 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 - 7,12 (11 H, m), 6,62 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 4,56 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 4,30 (1 H, d, J =

2,7 Hz), 3,80 (2 H, s), 2,87 - 2,82 (1 H, m), 2,71 (3 H, d, J = 4,7 Hz), 2,63 - 2,57 (2 H, m), 1,79 - 1,71 (4 H, m), 1,41 (3 H, s) ja 1,30 (3 H, s). $^{13}$C-NMR; δ ($CDCl_3$), 175,0, 174,1, 169,9, 141,5, 137,4, 129,0, 128,5, 128,2, 127,1, 125,8, 70,7, 59,1, 49,5, 48,2, 35,4, 33,2, 29,1, 28,9, 26,2, 26,0, 25,6 ja 21,0. Havaittu tulos: C 63,67, H 7,08, N 5,64 %; yhdisteen $C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 0,2\ H_2O$ vaatima tulos C 63,70, H 7,07, N 5,71 %.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava (I):



(I)

**tunnettu** siitä, että

X on $-CO_2H-$ tai -CONHOH-ryhmä:

$R_1$ on vety; $(C_1-C_6)$alkyyli; $(C_2-C_6)$alkenyyli; fenyyli; substituoitu fenyyli; fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli); substituoitu fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli; heterosyklyyli; substituoitu heterosyklyyli; heterosyklyyli$(C_1-C_6)$alkyyli; substituoitu heterosyklyyli$(C_1-C_6)$alkyyli; ryhmä $BSO_nA-$, jossa n on 0, 1 tai 2 ja B on vety tai $(C_1-C_6)$alkyyli-, fenyyli-, substituoitu fenyyli-, heterosyklyyli-, $(C_1-C_6)$asyyli-, fenasyyli- tai substituoitu fenasyyliryhmä, ja A on $(C_1-C_6)$alkyyli; amino; suojattu amino; asyyliamino; OH; SH; $(C_1-C_6)$alkoksi; $(C_1-C_6)$alkyyliamino; di-$(C_1-C_6)$alkyyliamino; $(C_1-C_6)$alkyylitio; aryyli-$(C_1-C_6)$alkyyli; amino$(C_1-C_6)$alkyyli; hydroksi$(C_1-C_6)$alkyyli, merkapto$(C_1-C_6)$alkyyli tai karboksi$(C_1-C_6)$alkyyli, jossa amino-, hydroksi-, merkapto- tai karboksyyliryhmä on mahdollisesti suojattu tai karboksyyliryhmä amidoitu; alempi alkyyli, joka on substituoitu karbamoyylilla, mono(alempialkyyli)karbamoyylilla, di(alempialkyyli)karbamoyylilla, di(alempialkyyli)aminolla tai karboksialempialkanoyyliaminolla;

$R_2$ on $(C_1-C_6)$alkyyli-, $(C_2-C_6)$alkenyyli-, $(C_2-C_6)$alkynyyli-, fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli-, heteroaryyli$(C_1-C_6)$alkyyli-, sykloalkyyli$(C_1-C_6)$alkyyli- tai sykloalkenyyli$(C_1-C_6)$alkyyliryhmä, joista mikä tahansa voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat

$(C_1-C_6)$alkyyli, $-O(C_1-C_6)$alkyyli, $-S(C_1-C_6)$alkyyli, halogeeni tai syaani (-CN);

$R_3$ on joko

(a) hiilivetyryhmä $-CR_6R_7R_8$, jossa kukin ryhmistä $R_6$, $R_7$ ja $R_8$ on toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_2-C_6)$alkenyyli, $(C_2-C_6)$alkynyyli, fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyyli; tai $R_6$ ja $R_7$ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat 3 - 8-jäsenisen sykloalkyylirenkaan tai 5 - 6-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai $R_6$, $R_7$ ja $R_8$ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat trisyklisen renkaan (esimerkiksi adamantyylin); edellyttäen, että silloin kun kukin ryhmistä $R_6$, $R_7$, $R_8$ on toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli tai $(C_2-C_6)$alkenyyli, niin $R_3$-ryhmän sisältämien hiiliatomien määrä on yli 6;

tai (b) ryhmä $-CR_9R_{10}R_{11}$, jossa

$R_9$ ja $R_{10}$ ovat kumpikin toisistaan riippumatta $(C_1-C_6)$alkyyli, $(C_2-C_6)$alkenyyli, $(C_2-C_6)$alkynyyli, fenyyli$(C_1-C_6)$alkyyli, tai vetyä lukuunottamatta alla $R_{11}$:n kyseessä ollessa määritelty ryhmä, tai $R_9$ ja $R_{10}$ yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat 3 - 8-jäsenisen sykloalkyylirenkaan tai 3 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; ja

$R_{11}$ on vety, OH, SH, halogeeni, CN, $CO_2H$, $(C_1-C_4)$perfluorialkyyli, $CH_2OH$, $CO_2(C_1-C_6)$alkyyli, tai $-O(C_1-C_6)$alkyyli, $-O(C_2-C_6)$alkenyyli, $-S(C_1-C_6)$alkyyli, $-SO(C_1-C_6)$alkyyli, $-SO_2(C_1-C_6)$alkyyli, $-S(C_2-C_6)$alkenyyli, $-SO(C_2-C_6)$alkenyyli, $-SO_2(C_2-C_6)$alkenyyli; tai ryhmä -Q-W, jossa Q on sidos tai -O-, -S-, -SO- tai $-SO_2-$ ja W on fenyyli, fenyylialkyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyyli, $(C_3-C_8)$sykloalkyylialkyyli, $(C_4-C_8)$sykloalkenyyli, $(C_4-C_8)$sykloalkenyylialkyyli, heteroaryyli tai heteroaryylialkyyliryhmä, joka ryhmä W voi mahdollisesti ol-

la substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta, hydroksyyli, halogeeni, CN, $CO_2H$, $CO_2(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $CONH_2$, $CONH(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $CONH\text{-}(C_1\text{-}C_6\text{alkyyli})_2$, CHO, $CH_2OH$, $(C_1\text{-}C_4)$perfluorialkyyli, $O(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $S(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $SO(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $SO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $NO_2$, $NH_2$, $NH(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $N((C_1\text{-}C_6)\text{-}alkyyli)_2$, $NHCO(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $(C_2\text{-}C_6)$-alkenyyli, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyyli, $(C_3\text{-}C_8)$sykloalkyyli, $(C_4\text{-}C_8)$-sykloalkenyyli, fenyyli tai bentsyyli;

edellyttäen, että (i) silloin kun $R_9$ ja $R_{10}$ ovat kumpikin toisistaan riippumatta $(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyyli, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyyli, tai fenyyli$(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, niin $R_{11}$ on jokin muu ryhmä kuin vety; ja (ii) silloin kun $R_2$ on 6 - 12-hiiliatominen alkyyli, niin $R_3$ ei ole $\alpha,\alpha$-dimetyyli-bentsyyli;

$R_4$ on vety, $(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, $(C_1\text{-}C_4)$perfluorialkyyli tai ryhmä D-$(C_1\text{-}C_6$-alkyyli)-, jossa D on hydroksi, $(C_1\text{-}C_6)$alkoksi, $(C_1\text{-}C_6)$alkyylisulfanyyli, asyyliamino, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai heteroaryyli, $-NH_2$, tai mono- tai di-$(C_1\text{-}C_6$-alkyyliamino;

$R_5$ on vety tai $(C_1\text{-}C_6)$alkyyliryhmä;

tai tämän suola, hydraatti tai solvaaatti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että stereokemia on:

$R_1$- ja X-ryhmät sisältävässä C-atomissa - S,
$R_2$-ryhmän sisältävässä C-atomissa - R,
$R_3$-ryhmän sisältävässä C-atomissa - S.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_1$ on vety, metyyli, etyyli, hydroksyyli, allyyli, tienyylimetyylisulfanyyli, tienyylime-

tyylisulfinyyli, tienyylimetyylisulfonyyli ja ftaali-imidimetyyli.

4. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_2$ on iso-butyyli, n-pentyyli, n-heksyyli, n-heptyyli, n-oktyyli, n-nonyyli, n-dekyyli, sykloheksyylipropyyli, fenyylipropyyli, 4-kloorifenyylipropyyli, 4-metyylifenyylipropyyli, 4-metoksifenyylipropyyli, fenyylibutyyli, propyylioksimetyyli ja propyylisulfanyyli.

5. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_3$ on:

$-C(C_2\text{-}C_6\text{-alkyyli})_3$;
$-CH(C_1\text{-}C_4\text{-perfluorialkyyli})_2$;
$-C(C_1\text{-}C_4\text{-perfluorialkyyli})_3$; tai
$-C(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})_2R_{11}$ tai 3 - 8-jäseninen sykloalkyyliryhmä, joka on substituoitu α-asemasta $(C_1\text{-}C_6)$alkyylilla tai $R_{11}$:llä, jossa

$R_{11}$ on -OH, -SH, halogeeni, $(C_1\text{-}C_4)$perfluorialkyyli, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1\text{-}C_6)$alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai mahdollisesti substituoitu heteroaryyli, $-O(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, $S(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, $-SO(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, $-SO_2(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$, -OPh, $-OCH_2Ph$, -SPh, -SOPH, $-SO_2Ph$, $-SCH_2Ph$, $-SOCH_2Ph$, tai $-SO_2CH_2Ph$, sykloheksyylimetyylisulfanyyli, sykloheksyylimetyylisulfinyyli tai sykloheksyylimetyylisulfanyyli, jossa mikä tahansa edellä olevista Ph- (fenyyli-) tai sykloheksyyliryhmistä voi olla substituoitu esimerkiksi -OH:lla tai $-O(C_1\text{-}C_6\text{-alkyyli})$:lla tai halogeenilla.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_3$ on 1,1-dietyyliprop-1-yyli, 1-syklopropyylietyyli, adamant-1-yyli, 2-fluoriprop-2-yyli, 1,1,1,3,3,3-heksafluoriprop-2-yyli, 2-hydroksiprop-2-yyli, 2-merkaptoprop-2-yyli, 2-metoksiprop-2-yyli, 2-karboksiprop-2-yyli, 2-metoksikarbonyyliprop-2-yyli, 2-(2-metoksietoksimetoksi)prop-2-

yyli, 2-(tetrahydropyran-4-yyli)prop-2-yyli, 2-(tetrahydrofuran-2-yyli)prop-2-yyli, 1-hydroksisyklopent-1-yyli, 2-metyylisulfanyyliprop-2-yyli, 2-metyylisulfinyyliprop-2-yyli, 2-metyylisulfonyyliprop-2-yyli, 2-bentsyylisulfanyyliprop-2-yyli, 2-bentsyylisulfinyyliprop-2-yyli, 2-bentsyylisulfonyyliprop-2-yyli, 2-(4-metoksibentsyylisulfanyyli)prop-2-yyli, 2-(4-metoksibentsyylisulfinyyli)prop-2-yyli, 2-(4-metoksibentsyylisulfonyyli)prop-2-yyli, 2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-prop-2-yyli, sykloheksyylimetyylisulfinyyli-prop-2-yyli, sykloheksyylimetyylisulfanyyli-prop-2-yyli, difenyylimetyyli tai 2-fenyyliprop-2-yyli.

7. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_4$ on $C_1$-$C_6$-alkyyli, ($C_1$-$C_4$)perfluorialkyyli tai ryhmä D-($C_1$-$C_6$-alkyyli), jossa D on hydroksi, ($C_1$-$C_6$)alkoksi, ($C_1$-$C_6$)alkyylitio, asyyliamino, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai heteroaryyli.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_4$ on metyyli, etyyli, propyyli, n-butyyli, t-butyyli, hydroksietyyli, hydroksipropyyli, 2,2-dimetyyli-3-hydroksipropyyli, hydroksibutyyli, metoksietyyli, etoksietyyli, metoksipropyyli, 2,2-dimetyyli-3-metoksipropyyli, 2,2-dimetyyli-3-etoksipropyyli, 2-etyylitioetyyli, 2-asetoksietyyli, N-asetyyli-aminoetyyli, 3-(2-pyrrolidoni)propyyli, mahdollisesti substituoitu fenyylietyyli, fenyylipropyyli, fenyylibutyyli tai fenyylipentyyli.

9. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että $R_5$ on vety.

10. Yhdiste, joka on:

2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfinyyli)-2-metyyli-1S-(metyyli-karbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyylipropyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-6-fenyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-fluori-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-(2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-hydroksi-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-sykloheksyylimetyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli)-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-merkapto-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

tai jokin näiden suola, solvaatti tai hydraatti.

11. Yhdiste, joka on:

3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[1S-bentsyylikarbamoyyli-(1-metyylisyklopropyyli)metyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-6-fenyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-(2-(4-metoksibentsyylisulfanyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-trifluorimetyyli-3,3,3-trifluori-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2,2-difenyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)etyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-(2-hydroksi-1RS-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyyli-karbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2,2-dietyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-metyylikarbamoyyli-2-metyyli-2-fenyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-tert-butyylikarbamoyyli-2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[1S-(metyylikarbamoyyli)-2-merkapto-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[S-(metyylikarbamoyyli)-adamant-1-yylimetyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metoksi-1S-(metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metoksikarbonyyli-1S-(-metyylikarbamoyyli)-2-metyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-metyylitio-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2,2-difenyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2,2-dietyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-butyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-prop-en-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-ftaali-imidimetyyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-(4-metoksibentsyylisulfonyyli)-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

2S-hydroksi-3R-[2-metyylisulfonyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-heksaanihydroksaamihappo

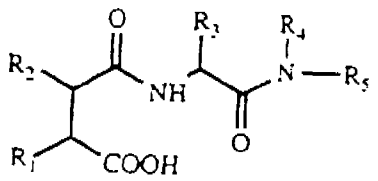
3R-[2-bentsyylisulfinyyli-2-metyyli-1S-metyylikarbamoyyli-propyylikarbamoyyli]-5-metyyli-2S-propen-2-yyli-heksaanihydroksaamihappo

3R-[2-bentsyylisulfanyyli-2-metyyli-1S-(metyylikarbamoyyli)-propyylikarbamoyyli]-2S-hydroksi-6-fenyyli-heksaanihappo

tai jokin näiden suola, solvaatti tai hydraatti.

12. Menetelmä sellaisen patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on hydroksaamihapporyhmä (-CONHOH), **tunnettu** siitä, että menetelmä käsittää sen, että:

(a) saatetaan happo, jolla on yleinen kaava (II)

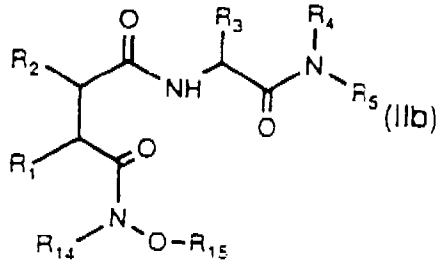


(II)

tai tämän aktivoitu johdannainen, reagoimaan hydroksyyliamiinin, O:sta suojatun hydroksyyliamiinin tai N:sta ja O:sta kahdella ryhmällä suojatun hydroksyyliamiinin tai tämän suolan kanssa, ja $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä

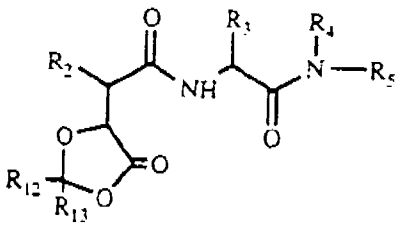
kaavassa (I) olevan kuvauksen mukaiset lukuun ottamatta sitä, että mitkä tahansa ryhmien $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ sisältämistä substituenteista, jotka ovat potentiaalisesti reaktiokykyisiä hydroksyyliamiinin, O:sta suojatun hydroksyyliamiinin, N:stä ja O:sta kahdella ryhmällä suojatun hydroksyyliamiinin tai näiden suolojen kanssa, voivat itse olla suojattuja tällaista reaktiota vastaan, minkä jälkeen poistetaan mitkä tahansa suojaavat ryhmät tuloksena olevasta hydroksaamihapporyhmästä ja mistä tahansa ryhmien $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ sisältämistä suojatuista substituenteista; tai

(b) poistetaan suojaus kahdella ryhmällä suojatusta hydroksaamihappojohdannaisesta, jolla on kaava (IIb)




jossa $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä kaavassa (I) olevan kuvauksen mukaiset, $R_{14}$ on aminoa suojaava ryhmä ja $R_{15}$ on hydroksyyliä suojaava ryhmä.

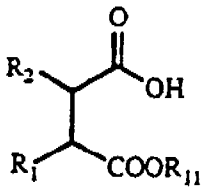
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että vaiheessa (a) (siinä erityistapauksessa, että $R_1$ yhdisteessä (I) on hydroksi), suojataan hydroksiryhmä $R_1$ ja vieressä oleva karboksyyliryhmä samanaikaisesti dioksalonina, jolla on kaava (IIa):

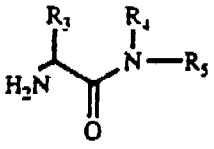



(IIa)

jossa ryhmät $R_{12}$ ja $R_{13}$ ovat peräisin dioksalonia muodostavasta reagenssista ja dioksalonirengas avautuu, kun se saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa kaavan (I) mukaisen vaadittavan hydroksaamihappojohdannaisen muodostamiseksi.

14. Menetelmä sellaisen patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X on karboksyylihapporyhmä (-COOH), **tunnettu** siitä, että menetelmä käsittää sen, että kytketään happo, jolla on kaava (III), tai tämän aktivoitu johdannainen amiiniin, jolla on kaava (IV)

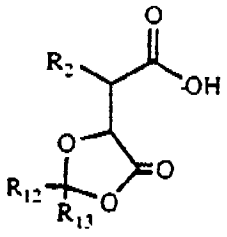




(III) (IV)

jossa $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä kaavassa (I) esitetyn kuvauksen mukaiset lukuun ottamatta sitä, että mitkä tahansa ryhmien $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ sisältämistä substituenteista, jotka ovat potentiaalisesti reaktiokykyisiä kytkentäreaktiossa, voivat itse olla suojattuja tällaista reaktiota vastaan, ja $R_{11}$ on hydroksia suojaava ryhmä, minkä jälkeen poistetaan suojaava $R_{11}$-ryhmä ja mitkä tahansa suojaavat ryhmät $R_1$:stä, $R_2$:sta, $R_3$:sta, $R_4$:stä ja $R_5$:stä.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että (siinä erityistapauksessa, että yhdisteen (I) sisältämä $R_1$ on hydroksi) yhdisteellä (III) on kaava (V):



(V)

jossa $R_2$, $R_3$, $R_4$ ja $R_5$ ovat yleisessä kaavassa (I) esitetyn kuvauksen mukaiset ja ryhmät $R_{12}$ ja $R_{13}$ ovat peräisin dioksalonia muodostavasta reagenssista.

16. Sellaisten sairauksien tai sairaustilojen hoitomenetelmä (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä), joissa MMP-entsyymeillä ja/tai TNF:lla on nisäkkäissä, mukaan lukien ihmiset, osuutta, **tunnettu** siitä, että menetelmä käsittää sen, että nisäkkäälle annetaan tehokas määrä minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 11 mukaista yhdistettä.

17. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 11 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on tarkoitettu käytettäväksi humaanilääketieteessä tai eläinlääketieteessä erityisesti sellaisten sairauksien tai sairaustilojen hoitoon (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä), joissa MMP-entsyymeillä ja/tai TNF:lla on osuutta.

18. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 11 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on tarkoitettu käytettäväksi humaanilääketieteessä tai eläinlääketieteessä sellaisten sairauksien tai sairaustilojen hoitoon (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä), joissa MMP-entsyymeillä ja/tai TNF:lla on osuutta.

19. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 11 mukaisen yhdisteen käyttö sellaisen agenssin valmistamiseksi, joka on tarkoitettu sellaisten sairauksien tai sairaustilojen hoitoon (tällä tarkoitetaan hoitoa tai ennakolta ehkäisyä), joissa MMP-entsyymeillä ja/tai TNF:lla on osuutta.

20. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, patenttivaatimuksen 17 tai patenttivaatimuksen 18 mukaiseen käyttöön tarkoitettu yhdiste tai patenttivaatimuksen 19 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että kyseessä olevat sairaudet tai kyseessä oleva sairaustila on MMP-entsyymien välityksellä syntyviä sairauksia tai sairaustila.

21. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, patenttivaatimuksen 17 tai patenttivaatimuksen 18 mukaiseen käyttöön tarkoitettu yhdiste tai patenttivaatimuksen 19 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että kyseessä olevat sairaudet tai kyseessä oleva sairaustila on nivelreuma, osteoartriitti, periodontiitti, ientulehdus, sarveiskalvon haavauma, kiinteän tuumorin kasvu ja tuumorin tunkeutuminen kudoksiin sekundaaristen metastaasien välityksellä, neovaskulaarinen glaukooma, multippeli skleroosi tai psoriaasi.

22. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, patenttivaatimuksen 17 tai patenttivaatimuksen 18 mukaiseen käyttöön tarkoitettu yhdiste tai patenttivaatimuksen 19 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että kyseessä olevat sairaudet tai kyseessä oleva sairaustila syntyy TNF:n välityksellä.

23. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, patenttivaatimuksen 17 tai patenttivaatimuksen 18 mukaiseen käyttöön tarkoitettu yhdiste tai patenttivaatimuksen 19 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että kyseessä olevat sairaudet tai kyseessä oleva sairaustila on tulehdus, kuume, sydänverisuoniin kohdistuvat vaikutukset, verenvuoto, veren hyytyminen ja akuutin vaiheen vaste, kakeksia ja anoreksia, akuutti infektio, shokkitila, käänteishyljintäreaktio tai autoimmuunisairaus.

24. Farmaseuttinen tai eläinlääketieteellinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se sisältää minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 11 mukaista yhdistettä yhdistettynä farmaseuttiseen tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävään lisäaineeseen tai kantaja-aineeseen.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen farmaseuttinen tai eläinlääketieteellinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se on tehty oraalisesti annettavaksi.

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS** **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

| PATENTTIHAKEMUS NRO | LUOKITUS |
|---|---|
| 962905 | C07C 323/41 ym. |

| TUTKITTU AINEISTO |
|---|
| **Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat** |
| **Tiedonhaut ja muu aineisto** |

**VIITEJULKAISUT**

| Kategoria*) | Julkaisun tunnistetiedot | Koskee vaatimuksia |
|---|---|---|
| X | EP-A 575 844 ( C07C 259/06 ) | |
| A | EP-A 497 192 ( C07C 259/06 ) | |

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

| Päiväys | Tutkija |
|---|---|
| 8.4.2002 | Eira Ylilammi |