



77221

63.741/SZE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Metallo-proteináz inhibitorok~~
Metallo-proteináz inhibitorok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
és eljárás a vegyületek előállítására

British Biotech Pharmaceuticals Limited, OXFORD, GB

A bejelentés napja: 1995. 11. 27.

Elsőbbsége: 1994. 11. 26. (9423914.2), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB95/02770.

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/16931.

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése $-CO_2H$ csoport vagy $-CONHOH$ csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, fenil-1-6 szénatomos-alkil-csoport, heterociklil-csoport, szubsztituált heterociklil-csoport, heterociklil-1-6 szénatomos-alkil-csoport, szubsztituált heterociklil-1-6 szénatomos-alkil-csoport, vagy BSO_nA - általános képletű csoport, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2, és

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, heterociklil-csoport, 1-6 szénatomos

- szubsztituenst tartalmazhat,
- R₂ jelentése 1-12 szénatomos ~~alkil~~^{alkil}csoport, ~~2-12 szén-~~
~~atomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenilcsoport,~~
~~2-12 szénatomos alkinilcsoport,~~ vagy benzilcsoport,
 cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-csoport, cikloalke-
 nil-1-6 szénatomos alkil-csoport, fenil-1-6 széna-
 tomos alkil-O-1-6 szénatomos alkil-csoport vagy
 heteroaril-1-6 szénatomos alkil-O-1-6 szénatomos
 alkil-csoport, amelyek bármelyike kívánt esetben
 szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek
 lehetnek 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos
 alkoxics csoport, halogénatom vagy cianocsoport -(CN).
- R₃ jelentése egy természetesen előforduló aminosav
 oldallánca, amely, amennyiben funkciós csoportokat
 tartalmaz, védőcsoportokat tartalmazhat, például az
 aminocsoportokat acilezett formában, és a karboxil-
 csoportokat amidált formában tartalmazhatja; vagy
 $-CR_6R_7R_8$ általános képletű csoport, ahol
~~R₆, R₇ és R₈ mindegyikének jelentése egymástól füg-~~
 getlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-
 csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6
 szénatomos alkinilcsoport, fenil-1-6 szénatomos
 alkil-csoport, halogénatom, cianocsoport, karb-
 oxilcsoport (-CO₂H), 1-4 szénatomos perfluor-
 alkil-csoport, -CO₂-1-6 szénatomos alkil-cso-

mantilcsoport);

- R_4 jelentése $-(Z-O)_n-Z$ általános képletű csoport, ahol
- Z jelentése ~~egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6~~
~~szénatomos~~ alkilcsoport, amely kívánt esetben
 egy vagy több ~~nem kapcsolódó~~ S és/vagy N atommal
 megszakított,
- n jelentése nagyobb mint 1 egész szám, és az R_4
 csoportban az atomok nem folytonos lineáris
 szekvenciája nagyobb mint 12, vagy
 egyenes vagy elágazó szénláncú, 2-6 szénatomos
 alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több
 nem szomszédos S atommal és/vagy N atommal meg-
 szakított, ahol a csoportok legalább két $-(Z)_p-$
 $-(OZ)_q$ általános képletű szubsztituenst tartal-
 maznak, ahol
- Z jelentése ~~egyenes vagy elágazó szénláncú, /~~
 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt
 esetben egy vagy több ~~nem~~ szomszédos S
 atommal és/vagy N atommal megszakított,
- p jelentése 0 vagy 1,
- q jelentése 1 vagy 2, és
- az R_4 csoportban az atomok nem folytonos lineáris
 szekvenciája nagyobb mint 12,
- R_5 jelentése hidrogénatom vagy ~~1-6 szénatomos~~ alkil-
 csoport;

és
vagy sói, hidrátjai vagy szolvátjai, egyúttal a fent említett anyagok
valamint a vegyületekkel tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetben al-
kalmazhatók.

Jellemző alor: (I)

Sany

63.741/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Metallo-proteináz inhibitorok

British Biotech Pharmaceuticals Limited, OXFORD, GB

Feltalálók:

BECKETT, Raymond, Paul, OXFORD, GB,

WHITTAKER, Mark, OXFORD, GB,

MILLER, Andrew, OXFORD, GB,

MARTIN, Fionna, Mitchell, OXFORD, GB

A bejelentés napja: 1995. 11. 27.

Elsőbbsége: 1994. 11. 26. (9423914.2), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB95/02770.

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/16931.



A találmány tárgya terápiásan hatásos hidroxámsav-vegyületek, és ezek karbonsav-származékai, továbbá eljárás a fenti vegyületek előállítására, gyógyszerkészítmények, amelyek a fenti vegyületet tartalmazzák, illetve az ilyen vegyületek alkalmazása gyógyszerben. Részletesebben, a találmány szerinti vegyületek metallo-proteináz inhibitor anyagok, amely metallo-proteinázok a szövetlebomlásban játszanak szerepet, ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek a sejtből történő tumor necrosis faktor kibocsátásának inhibitorai.

Az olyan hatóanyagok, amelyek inhibiálják a metallo-proteinázok funkciót, amelyek a kötőszövetek lebomlásában játszanak szerepet, és amelyek lehetnek kollagenáz, stromelysin és zselatináz („mátrix metallo-proteinázok” néven ismert vegyületek, és a továbbiakban MMP névvel jelöljük ezeket) alkalmasak arra, hogy az ilyen szövetlebomlást kezeljük, illetve megelőzzük, amely szövetlebomlás lehet például reumás ízületi gyulladás, osteoarthritis, osteopenias, mint például osteoporosis, periodontitis, gingivitis, szaruhártya epidermalis vagy gyomorfekély, és tumor metastatis, különféle fertőzések és túlzott sejtnövekedés. Az MMP inhibitorok ezen túlmenően alkalmasak különféle neuro-gyulladásos betegségek, mint például a myelin lebomlás, mint például a multiplex sclerosis kezelésében, továbbá alkalmasak az érzékszódéstől függő betegségek kezelésében, amely lehet például ízületi gyulladásos, illetve szilárd tumornövekedési betegség, továbbá psoriasis, proliferatív retinopathia, neovaszkuláris glaukóma, szemdaganat, angiofibroma és

hemangióma. Az egyes MMP vegyületek hatásmechanizmusa és hatássossága a fenti betegségek kezelésében még nem teljesen értelmezett.

A metallo-proteinázokat azzal jellemezhetjük, hogy egy cink(II)-ion található az aktív hely szerkezetében. Jelenleg számos metallo-proteináz enzimet ismernek, amelyek például a fibroblast kollagenáz (Type 1), PMN-kollagenáz, 72 kDa-gelatináz, 92 kDa-gelatináz, stromelysin, stromelysin-2 és PUMP-1 (J. F. Woessner, FASEB J, 1991, 5, 2145 - 2154.). Számos, ma ismert MMP inhibitor peptid-származék, amely természetesen előforduló aminosavakon alapul, és a kollagén molekulában található hasítási hellyel analóg vegyület [Chapman és munkatársai, Med. Chem. 1993, 36, 4293 - 4301]. A vegyületekről leírták, hogy bizonyos általános szerkezet/aktivitás összefüggéssel rendelkeznek, és N-karboxi-alkil-peptid anyagok. Egyéb MMP inhibitor vegyületek kevésbé peptid-típusú anyagok, és ezeket inkább pszeuropeptideknek vagy peptidmimetikus vegyületeknek tekinthetjük. Az ilyen vegyületek általában olyan funkciós csoporttal rendelkeznek, amelyek az MMP vegyületben a cink(II)-helyzethez kötődhetnek. Az ilyen vegyületek, amelyek cinkhez kötődő csoporttal rendelkeznek, a hidroxámsav, karbonsav, szulfhidril-csoport, illetve az oxigén-csoporttal rendelkező foszfor-vegyületek (például foszfinsav és foszfonsav).

A pszeuropeptid vagy peptidmimetikus MMP inhibitor vegyületek két ismert csoportja a hidroxámsav-csoportot, illetve a karboxilcsoportot tartalmazó anyagok, mivel ezek a csoportok cinkhez kötődő képességgel rendelkeznek. Néhány kivételtől

X jelentése cinkhez kötődő hidroxámsav-csoport
(-CONHOH) vagy karboxilcsoport (-COOH).

$R_1 - R_5$ jelentése változó lehet, a szakirodalomban leírtaktól függően.

A fenti típusú vegyületekben a cinkhez kötődő csoport, illetve az R_1 , R_2 és R_3 szubsztituensek változása szerepet játszik az inhibíálás szempontjából a különféle metallo-proteináz enzimekkel kapcsolatban. Az X csoportról feltételezik, hogy ez a metallo-proteináz enzimekkel kölcsönhatásba lép úgy, hogy az aktív helyen a cink(II)-ionhoz kötődik. Általában előnyös a hidroxámsav-csoport, és jobb hatást mutat, mint a karboxilcsoport az inhibíálásban különféle metallo-proteináz enzimekkel szemben. Azonban, amennyiben a karboxilcsoport megfelelő egyéb szubsztituensekkel együtt van jelen a vegyületben, szelektív inhibíálást mutat zselatinázzal szemben (EP-489,577-A számú szabadalmi bejelentés). Az R_1 , R_2 és R_3 csoportok feltehetően sorrendben a P1, P1' és P2' aminosav oldalláncot foglalják el a kötőhelyeken a természetes enzim-szubsztrátban. Bebizonyították, hogy amennyiben nagy méretű R_1 szubsztituens található a molekulában, ez javítja a stromelysin enzimmel szembeni aktivitást, és az R_2 csoport esetében - amennyiben ez 1-6 szénatomos alkilcsoport (mint például izobutil-csoport) - megnöveli a

kollagenáz enzimmel szembeni aktivitást, amennyiben R_2 jelentése alkil-fenil-csoport (mint például fenil-propil-csoport), ez szelektív aktivitást eredményez zselatináz enzimmel szemben, és ugyanakkor az egyéb metallo-proteinázokra kisebb hatást gyakorol.

Az (I) általános képletű pszeudopeptid vagy peptid-mimetikus MMP inhibitor vegyületek ismertek, és ezek in vitro hatással rendelkeznek, de általában a biológiai felvételük a szervezetben orális adagolás esetében igen alacsony. Ugyan ismeretes, hogy számos faktor befolyásolja az orális abszorpciót (például a vízdoldhatóság, a pKa értéke, a log P értéke és a molekulatömeg), a pszeudopeptid enzim inhibitorok tervezése, amelyek magas orális abszorpcióval rendelkeznek, nem egyszerű. Igen nehéz megtalálni az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 vagy R_5 szubsztituensek olyan kombinációját, amely lehetővé teszi, hogy egyenlő mértékben megmaradjon a vegyület aktivitása, ugyanakkor megfelelő vízdoldhatóságú, orális abszorpciójú és farmakokinetikai jellemzőkkel rendelkező vegyületet nyerjünk. Ezek a jellemzők az R_1 - R_5 szubsztituensek változtatásával nem jósolható módon változhatnak. Az MMP inhibitorok, amelyek hidroxámsav és karbonsav alapúak, ilyen jellemzőkkel rendelkeznek, és így meg kell találni, hogy mely típusú vegyületek azok, amelyekben ezek a tulajdonságok kiegyenlítettek.

A tumor nekrozis faktor (a továbbiakban: TNF) fitokin vegyület, amelyet egy sejthez kötött 28kD prekursorból állít elő a sejt. Ez egy 17kD formában szabadul fel, és aktív; a faktor in vivo számos káros hatást mediál. Amennyiben állatoknak

vagy embernek adagoljuk, gyulladást, lázat, szívizom-hatásokat, vérzést, koagulációt és akut fázisú választ okoz, amely válasz az akut fertőzésekkel, illetve sokk állapottal kapcsolatos jelenségekhez hasonló válaszfüggvény. A krónikus adagolás ezen túlmenően cachexia-t és anorexia-t okozhat. A TNF túlzott felgyülemzése halálos kimenetelű is lehet.

Állatkísérletekben kimutatták, hogy amennyiben a TNF hatását specifikus antitestekkel blokkolják, ez előnyös kezelést biztosít az akut fertőzések, a sokkos állapot, a beültetett szerv-kivetés és az autoimmun betegség kezelésében. A TNF autokrin növekedési faktor bizonyos mielómák és limfómák esetében, és az ilyen tumorban szenvedő betegekben inhibíálhatja a normál hematopoézist.

Az olyan vegyületek, amelyek a TNF hatását inhibíálják, illetve a TNF keletkezését gátolják, potenciálisan alkalmazhatók számos gyulladásos megbetegedés, fertőzés, immunológiai rendellenesség vagy rosszindulatú daganatos betegség kezelésében vagy megelőzésében történő felhasználásra. Ezek a betegségek nem limitáltan lehetnek a szeptikus sokk, a haemodinamikus sokk és a szepszis szindróma, továbbá az isémia utáni reperfúzióból eredő sérülés, a malária, a Crohn-betegség, a mycobaktérium fertőzés, az agyhártyagyulladás, a psoriasis, a kongesztív szívelégtelenség, a rostképzéses betegség, a cachexia, a beültetett szerv-kivetés, a rákos megbetegedés, az autoimmun betegség, a reumás ízületi gyulladás, a multiplex sclerosis, a sugárzásból eredő sérülés, az immunosuppresszív

monoklón antitestek, mint például az OKT3 vagy CAMPATH-1 adagolása után történő toxicitás, és a hyperoxia alveoláris sérülés.

Mivel a túlzott TNF-képződés számos olyan betegség esetében mutatható ki, amelyet egyben az MMP-mediált szövetlebomlással jellemezhetünk, azok a vegyületek, amelyek az MMP vegyületet és a TNF vegyület termelését egyaránt inhibiálják, különösen előnyösen alkalmazhatók az ilyen mindkét mechanizmus együttes fellépésével járó betegségek megelőzésében vagy kezelésében.

A WO 93/20047 számú szabadalmi bejelentésben leírtak hidroxámsav-alapú vegyületeket, amelyek MMP inhibitorok, ugyanakkor a TNF termelését is inhibiálják.

Az alábbi szabadalmi bejelentésekben írtak le hidroxámsav és karbonsav alapú MMP inhibitor vegyületeket:

US 4599361 (Searle)

EP-A-2321081 (ICI)

EP-A-0236872 (Roche)

EP-A-0274453 (Bellon)

WO 90/05716 (British Biotech)

WO 90/05719 (British Biotech)

WO 91/02716 (British Biotech)

WO 92/09563 (Glycomed)

US 5183900 (Glycomed)

US 5270326 (Glycomed)

WO 92/17460 (SB)

EP-A-0489577 (Celltech)

EP-A-0489579 (Celltech)
 EP-A-0497192 (Roche)
 Us 5256657 (Sterling)
 WO 92/13831 (British Biotech)
 WO 92/22523 (Research Corp)
 WO 93/09090 (Yamanouchi)
 WO 93/09097 (Sankyo)
 WO 93/20047 (British Biotech)
 WO 93/24449 (Celltech)
 WO 93/24475 (Celltech)
 EP-A-0574758 (Roche)
 EP-A-0575844 (Roche)
 WO 94/02446 (British Biotech)
 WO 94/02447 (British Biotech)
 WO 94/21612 (Otsuka)
 WO 94/21625 (British Biotech)
 WO 94/24140 (British Biotech)
 WO 94/25434 (Celltech)
 WO 94/25435 (Celltech).

A találmány rövid leírása

A fent idézett szabadalmi bejelentésekben leírtak olyan vegyületeket, amelyek igen széles spektrumú MMP inhibitorok in vitro körülmények között, és leírtak más vegyületeket, amelyek in vitro igen jó hatású inhibitorok egy adott csoport MMP-vel szemben, ugyanakkor más MMP csoporttal szemben nem aktívak, azaz szelektív inhibíálást mutatnak. Olyan vegyületeket

kell kidolgozni, amelyek nemcsak hatásos in vitro MMP inhibitorok, hanem jó fizikai-kémiai jellemzőkkel, mint például vízoldhatósággal rendelkeznek, ami elősegíti a formulálást, illetve az adagolást, és egyben olyan vegyületek, amelyek kívánt farmakokinetikai profillal rendelkeznek orális adagolás esetében, és például nagymértékű és/vagy hosszantartó koncentrációban vannak jelen a vérben.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy az (I) általános képletű fenti vegyületek, ahol

X jelentése hidroxámsav vagy karbonsav-csoport, és

R₄ jelentése több éter-kötést tartalmazó csoport,

igen jó aktivitású MMP inhibitorok, és egyben igen jó vízoldhatósággal rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek csoportjába olyan vegyületek tartoznak, amelyeknek farmakokinetikai jellemzői megfelelőek, azaz az orális adagolás után nagymértékű és/vagy hosszantartó biológiai rendelkezésre állással jellemezhetők. Ezen túlmenően, a vegyületcsoportba olyan vegyületek tartoznak, amelyek a sejtekből inhibiálják a gyulladás előtti citokin TNF felszabadulását.

A fenti szabadalmi bejelentések közül csak az EP-A-0489577, az EP-A-0489579, a WO 93/24449, a WO 94/25434 és a WO 94/25435 (Celltech) szabadalmi bejelentésekben írtak le olyan vegyületeket, amelyekben az R₄ szubsztituens „kívánt esetben szubsztituált egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több oxigénatommal megszakított”. Ez a csoport magában foglalja a több éter-kötést tartalmazó csoportokat, azonban az ott leírt vegyületek korlá-

tozottak, mivel az R_2 vagy R_3 szubsztituensek jelentése szigorúan megadott, és ez a jelen találmány szerinti vegyületekben nincs kikötve. Ezen túlmenően, nem írtak le olyan vegyületeket, amelyek R_4 szubsztituensként poliéter szubsztituenst tartalmaznak, az R_4 szubsztituens jelentését különösebben nem vizsgálták, és nem írták le, hogy az ilyen R_4 szubsztituensek poliéter-csoport esetében előnyösek.

A találmány részletes leírása

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyület, ahol

X jelentése $-CO_2H$ csoport vagy $-CONHOH$ csoport,

R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, fenil-1-6 szénatomos alkilcsoport, heterociklil-csoport, szubsztituált heterociklil-csoport, heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy BSO_nA- általános képletű csoport, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2, és

B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, heterociklil-csoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport vagy szubsztituált fenacilcsoport, és

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, amino-

csoport, védett aminocsoport, acil-amino-csoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomos alkiltio-csoport, aril-1-6 szénatomos alkil-csoport, amino-1-6 szénatomos alkil-csoport, hidroxil-1-6 szénatomos alkil-csoport, merkaptó-1-6 szénatomos alkil-csoport vagy karboxi-1-6 szénatomos alkil-csoport, ahol az aminocsoport, a hidroxilcsoport, merkaptocsoport vagy a karboxilcsoport kívánt esetben védőcsoportot tartalmazhat, vagy a karboxilcsoport amidált forma lehet; vagy kis szénatomos alkilcsoport, amely maleimido-csoport, szukcinimido-csoport, naphthalimido-csoport, 2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]-izokinol-2-il-csoport, karbamoil-csoport, mono-kis szénatomos alkil-karbamoil-csoport, di-kis szénatomos alkil-karbamoil-csoport, di-kis szénatomos alkil-amino-csoport, karboxi-kis szénatomos alkanoil-amino-csoport, pirrolidino-csoport vagy morfolino-csoport szubsztituenst tartalmazhat,

R_2 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenilcsoport, 2-12 szénatomos alkinilcsoport vagy benzilcsoport, cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-csoport, cikloalkenil-1-6 szénatomos alkil-csoport, fenil-1-6 széna-

tomos alkil-O-1-6 szénatomos alkil-csoport vagy
 heteroaril-1-6 szénatomos alkil-O-1-6 szénatomos
 alkil-csoport, amelyek bármelyike kívánt esetben
 szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek
 lehetnek 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos
 alkoxics csoport, halogénatom vagy cianocsoport $-(CN)$;
 R_3 jelentése egy természetesen előforduló aminosav
 oldallánca, amely, amennyiben funkciós csoportokat
 tartalmaz, védőcsoportokat tartalmazhat, például az
 aminocsoportokat acilezett formában, és a karboxil-
 csoportokat amidált formában tartalmazhatja; vagy
 $-CR_6R_7R_8$ általános képletű csoport, ahol
 R_6 , R_7 és R_8 mindegyikének jelentése egymástól füg-
 getlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-
 csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6
 szénatomos alkinilcsoport, fenil-1-6 szénatomos
 alkil-csoport, halogénatom, cianocsoport, karb-
 oxilcsoport $(-CO_2H)$, 1-4 szénatomos perfluor-
 -alkil-csoport, $-CO_2$ -1-6 szénatomos alkil-cso-
 port vagy fenilcsoport vagy heteroaril-csoport,
 amelyek mindegyike egy vagy több szubsztituenst
 tartalmazhat, amely szubsztituensek egymástól
 függetlenül lehetnek hidroxilcsoport, halogén-
 atom, cianocsoport, karboxilcsoport, $-CO_2$ -1-6
 szénatomos alkil-csoport, $-CONH_2$ csoport,
 $-CONH$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-CONH(1-6$
 szénatomos alkil) $_2$ csoport, $-CHO$ csoport,

-CH₂OH csoport, 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport, -O-1-6 szénatomos alkil-csoport, -S-1-6 szénatomos alkil-csoport, -SO-1-6 szénatomos alkil-csoport, -SO₂-1-6 szénatomos alkil-csoport, nitrocsoport, aminocsoport, -NH-1-6 szénatomos alkil-csoport, -N-(1-6 szénatomos alkil)₂ csoport, -NHCO-1-6 szénatomos alkil-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport; vagy

R₆ és R₇ jelentése a kapcsolódó szénatommal együttesen 3-8-tagú cikloalkilcsoport vagy 5-6-tagú heterociklusos csoport; vagy

R₆, R₇ és R₈ jelentése a kapcsolódó szénatommal együttesen biciklusos csoport (például adamantilcsoport);

R₄ jelentése -(Z-O)_n-Z általános képletű csoport, ahol Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több nem kapcsolódó S és/vagy N atommal megszakított,

n jelentése nagyobb mint 1 egész szám, és az R₄ csoportban az atomok nem folytonos lineáris szekvenciája nagyobb mint 12, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2-6 szénatomos

alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több nem szomszédos S atommal és/vagy N atommal megszakított, ahol a csoportok legalább két $-(Z)_p-$ $-(OZ)_q$ általános képletű szubsztituenst tartalmaznak, ahol

Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több nem szomszédos S atommal és/vagy N atommal megszakított,

p jelentése 0 vagy 1,

q jelentése 1 vagy 2, és

az R_4 csoportban az atomok nem folytonos lienáris szekvenciája nagyobb mint 12,

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

vagy sói, hidrát formái vagy szolvát formái.

A leírásban a „természetesen előforduló aminosav oldallánca” elnevezés alatt az alanin, arginin, aszparagin, aszparaginsav, cisztein, cisztin, glutámsav, glicin, hisztidin, 5-hidroxi-lizin, 4-hidroxi-prolin, izoleucin, leucin, lizin, metionin, fenil-alanin, prolin, szerin, treonin, triptofán, tirozin, valin, alfa-amino-adipinsav, alfa-amino-n-butánsav, 3,4-dihidroxi-fenil-alanin, homoszerin, alfa-metil-szerin, ornitin, pipekolsav és tiroxin oldalláncait értjük. Az aminosav oldalláncok védőcsoporttal ellátottak lehetnek; például az aszparaginsav, glutaminsav és az alfa-amino-adipinsav karboxil-

csoportjai észter-formájúak lehetnek (például 1-6 szénatomos alkil-észter formák), a lizin, ornitin, 5-hidroxi-lizin, 4-hidroxi-prolin aminocsoportjai amidokká alakítottak lehetnek (például -NHCOC-1-6 szénatomos alkil-amid forma lehet), vagy karbamát formává alakítottak lehetnek (például -NHC(=O)O-1-6 szénatomos alkil-csoport vagy $\text{-NHC(=O)OCH}_2\text{Ph}$ karbamát csoport). Az 5-hidroxi-lizin, 4-hidroxi-prolin, szerin, treonin, tirozin, 3,4-dihidroxi-fenil-alanin, homoszerin, alfa-metil-szerin és a tiroxin hidroxilcsoportjai éter-formájúak lehetnek (például -O-1-6 szénatomos alkil-éter vagy -O-1-6 szénatomos alkil-fenil-éter) vagy észter-formájúak lehetnek (például -OC(=O)-1-6 szénatomos alkil-észter), továbbá a cisztein tiolcsoportja tioéter-formájú lehet (például -S-1-6 szénatomos alkil-tioéter forma), vagy tioészter-formájúak lehetnek (például -SC(=)-1-6 szénatomos tioészter forma).

A „cikloalkilcsoport” elnevezés alatt 3-8 szénatomot tartalmazó telített aliciklusos gyűrűt értünk, amely lehet például ciklohexilcsoport, ciklooktilcsoport, cikloheptilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklobutilcsoport és ciklopropilcsoport.

A „cikloalkenilcsoport” elnevezés alatt 5-8 szénatomot tartalmazó telítetlen aliciklusos gyűrűt értünk, amely lehet például ciklohexenilcsoport, ciklooktenilcsoport, cikloheptenilcsoport és ciklopentenilcsoport. A gyűrű 1-nél több kettőskötést is tartalmazhat.

A „heterociklil-csoport” vagy „heterociklusos csoport” elnevezés alatt 5-7-tagú heterociklusos-gyűrűt értünk,

amely egy vagy több heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatomok lehetnek S, N és O, továbbá kívánt esetben egy benzolgyűrűvel fuzionált, és ilyen csoport lehet például a pirrolilcsoport, furilcsoport, tienilcsoport, imidazolilcsoport, oxazolilcsoport, tiazolilcsoport, pirazolilcsoport, piridinilcsoport, pirrolidinilcsoport, pirimidinilcsoport, morfolinilcsoport, piperazinilcsoport, indolilcsoport, benzimidazolcsoport, ftálimidocsoport, 1,2-dimetil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il-csoport, 3-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil-csoport és a 3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil-csoport.

A „heteroaril-csoport” elnevezés alatt 5- vagy 6-tagú szubsztituált vagy szubsztituálatlan aromás heterociklusos csoportot értünk, amely egy vagy több heteroatomot tartalmaz.

Ilyen csoportok lehetnek például a tienilcsoport, furilcsoport, pirrolilcsoport, imidazolilcsoport, tiazolilcsoport, pirazolilcsoport, izoxazolilcsoport, izotiazolilcsoport, triazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, oxadiazolilcsoport, piridinilcsoport, piridazinilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinilcsoport és a triazinilcsoport.

Ha csak másképp nem jelezzük, a „szubsztituált” elnevezés alatt valamennyi csoport esetében azt értjük, hogy a csoport maximálisan négy szubsztituenszt tartalmazhat, amely szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek 1-6 szénatomos alkoxics csoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, aminocsoport, halogénatom (például fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom), cianocsoport, trifluor-metilcsoport, nitrocsoport, karboxilcsoport, $-\text{CONH}_2$ csoport, CONHR^{A}

általános képletű csoport vagy $-\text{CONHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{A}}$ általános képletű csoport, ahol

R^{A} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy természetes alfa-aminosav-maradék csoport.

A találmány szerinti vegyületek sói lehetnek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sók, mint például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, metán-szulfonátok, p-toluol-szulfonátok, foszfátok, acetátok, citrátok, szukcinátok, laktátok, tartarátok, fumarátok és maleátok. A sók képezhetők bázisokkal is, és lehetnek nátrium-só, kálium-só, magnézium-só és kalcium-só formák.

A találmány szerinti vegyületekben aszimmetrikus szénatomok találhatók, és így több királis centrumot tartalmaznak. Számos aszimmetrikus szénatom jelenléte azt okozza, hogy számos diasztereomer izomer létezik, amelyek R vagy S sztereokémiájúak az egyes királis centrumokon. Az (I) általános képletű vegyületek körébe (hacsak másképp nem jelezzük) valamennyi izomert is beleértünk, és ezek keverékét is beleértjük a vegyület tárgykörébe (például a racém keverékeket). A találmány szerinti vegyületek előnyös sztereokémiája általában az alábbi:

az R_1 és X csoportokat hordozó szénatom -S,

az R_2 csoportot hordozó szénatom -R,

az R_3 csoportot hordozó szénatom -S,

azonban az olyan keverékeket is beleértjük a találmány tárgykörébe, amelyben a fenti konfigurációk dominánsak.

A találmány szerinti vegyületekben az alapvetően új szerkezeti egység az R_4 poliéter-csoport. A vegyületekben az

R_1 , R_2 , R_3 és R_5 csoportok bármilyen olyan csoportok lehetnek, amelyeket a fent idézett szabadalmi bejelentésekben a megfelelő pozícióra leírtak. A szubsztituensek korlátozás nélkül az alábbiak lehetnek:

az R_1 csoport például lehet hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, hidroxilcsoport, allil-csoport, metoxicssoport és trimetil-szulfonil-csoport, előnyös vegyületek, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, n-propil-csoport vagy allilcsoport.

Az R_2 csoportok lehetnek például izobutilcsoport, n-pentil-csoport, n-hexil-csoport, n-heptil-csoport, n-nonil-csoport, n-decil-csoport és benziloxi-propil-csoport. Előnyös, találmány szerinti vegyületek, amelyekben R_2 jelentése izobutilcsoport.

R_3 csoportok jelentése lehet például benzilcsoport, izobutilcsoport, tercier-butyl-csoport és 1-fluor-1-metil-etil-csoport. Előnyös, találmány szerinti vegyületek, ahol az általános képletben R_3 jelentése tercier-butyl-csoport.

R_4 jelentése lehet például valamely poliéter-csoport, amely legalább két nem szomszédos oxigénatomot tartalmaz.

Ilyen R_4 csoportok lehetnek például a

2-(2-metoxi-etoxi-metil)-etil-csoport,

1,1-dimetil-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-csoport,

2-(2-etoxi-etoxi-metoxi)-etil-csoport,

2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etil-csoport,

2-[2-(3-metoxi-propoxi)-etoxi]-etil-csoport,

3-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-propil-csoport,
 2,2-dimetil-3-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-propil-csoport,
 2-(2-etoxi-etoxi)-etil-csoport,
 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-csoport,
 3-(2-metoxi-etoxi)-propil-csoport,
 2,2-di(2-metoxi-metil)-propil-csoport, és
 2,2-di(2-metoxi-metil)-butil-csoport.

Előnyös, találmány szerinti vegyületek, ahol az általános képletben

R_4 jelentése 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-csoport.

Az R_5 jelentése lehet hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport. Előnyös, találmány szerinti vegyületek, ahol az általános képletben

R_5 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyület, amely előnyös, mivel jó vízóldhatósággal rendelkezik, valamint magas és hosszantartó hatásos vérkoncentrációt eredményez orális adagolás után, a 2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil]-szukcinamid és sói, szolvátjai vagy hidrátjai.

Egyéb, találmány szerinti vegyületek az alábbiak:

2S,N¹-dihidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil]-szukcinamid,

2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil]-2-fenil-etil]-szukcinamid,

2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-
-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szuk-
cinamid,

2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-(1S-[2-[2-(2-metoxi-
-etoxi)-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szuk-
cinamid,

2S-allil-N⁴-[1S-[2,2-di(metoxi-metil)-propil-karbamoil] -
2,2-dimetil-propil] -N'-hidroxi-3R-izobutil-szukcinamid,

2S-allil-N⁴-[1S-[2,2-di(metoxi-metil)-butil-karbamoil] -
2,2-dimetil-propil] -N'-hidroxi-3R-izobutil-szukcinamid,

N⁴-hidroxi-2R-izobutil-N¹-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-
-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -3S-(tiofén-2-il-szulfanil-
-metil)-szukcinamid,

N⁴-hidroxi-2R-izobutil-N¹-(1S-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-
-etoxi] -etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -3S-(tiofén-2-il-
szulfanil-metil)-szukcinamid,

N^1 -[1S-[2,2-di(metoxi-metil)-propil-karbamoil]-2,2-di-metil-propil]- N^4 -hidroxil-3R-izobutil-3S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinamid,

N^4 -hidroxil-2R-izobutil- N^1 -(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil)-szukcinamid,

és sóik, szolvát formáik vagy hidrát formáik.

A találmány szerinti vegyületek, amelyekben az általános képletben

X jelentése hidroxámsav csoport (-CONHOH),

az olyan találmány szerinti vegyületekből állíthatók elő, amelyekben

X jelentése karbonsav-csoport (-COOH).

Az eljárás, amely a találmány tárgyát képezi, során a (II) általános képletű vegyületet vagy ennek aktivált származékát hidroxil-aminnal, O-védett-hidroxil-aminnal vagy N,O-kétszeresen védett-hidroxil-aminnal vagy sójával reagáltatjuk. Az általános képletben

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletre fent megadott,

azzal az eltéréssel, hogy az R_1 - R_5 csoportokban található

bármely szubsztituens, amely hidroxil-aminnal, O-védett-

hidroxil-aminnal vagy N,O-kétszeresen védett-hidroxil-aminnal

vagy sóikkal reakcióba lépne, védőcsoporttal kell ellátni, majd

ilyen esetben a hidroxámsav-csoport előállítását követően a vé-

dőcsoportokat az $R_1 - R_5$ csoportok bármely védett szubsztituen-
séről el kell távolítani.

A (II) általános képletű vegyületből aktivált száрма-
zékot, mint például pentafluor-fenil-észtert, hidroxil-
-szukcinil-észtert vagy hidroxil-benzotriazolil-észtert állítha-
tunk elő, és ezt az előállítási reakciót úgy végezzük, hogy a
vegyületet megfelelő alkohollal reagáltatjuk dehidratálószer
jelenlétében, amely lehet diciklohexil-dikarbodiimid (DCC),
N,N-dimetil-amino-propil-N'-etil-karbodiimid (EDC) vagy 2-
-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidro-kinolin (EEDQ).

Az alkalmazható, fent leírt védőcsoportok a peptid-
kémiaiában alkalmazható bármely védőcsoport lehet. Az aminocso-
portokat általában benziloxi-karbonil-csoporttal, tercier-
-butoxi-karbonil-csoporttal vagy acetilcsoportokkal védjük,
vagy ftálimidocsoporttá alakítjuk. A hidroxilcsoportokat álta-
lában könnyen hasítható éter formában védjük, amely lehet pél-
dával tercier-butil-éter vagy benzil-éter, vagy könnyen hasít-
ható észter-formában védjük, amely lehet például acetát forma.
A karboxilcsoportokat általában könnyen hasítható észter-for-
mában védjük, amely lehet például tercier-butil-észter vagy
benzil-észter forma.

Az olyan vegyületek esetében, ahol az (I) általános
képletben

R_1 jelentése hidroxilcsoport,

ezt a csoportot is védőcsoporttal kell ellátni, amikor a (II)
általános képletű vegyületet hidroxámsavval reagáltatjuk. Ebben
az esetben különösen előnyösen alkalmazható eljárás az R_1 hidr-

oxilcsoport és a szomszédos karboxilcsoport szimultán védeése dioxolán formában, amely a (IIa) általános képletű forma, ahol R_{12} és R_{13} csoportok a dioxolánképző reagensből származnak, és lehetnek például hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport.

A dioxolán-gyűrű a hidroxil-ammal történő reakció során felnyílik, és így az (I) általános képletű hidroxámsav-származék keletkezik.

A találmány szerinti vegyületeket, ahol az általános képletben

X jelentése karbonsav-csoport ($-\text{COOH}$),

úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) általános képletű savat vagy aktivált származékát az (V) általános képletű ammial reagáltatjuk, ahol az általános képletekben

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 az (I) általános képletre megadott, azzal az eltéréssel, hogy amennyiben az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportban valamely szubsztituens található, amely reaktív a kapcsolási reakcióban, akkor ezeket a csoportokat védőcsoporttal kell ellátni, továbbá

R_{11} jelentése hidroxilcsoport védőcsoport,

és ezután a reakció végrehajtását követően az R_{11} védőcsoportot a molekulából el kell távolítani, valamint el kell távolítani minden védőcsoportot az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportokból.

A (IV) általános képletű aktív sav-származékok lehetnek például észterek, mint például pentafluor-fenil-észter, savanhidridek és savhalogenidek, például kloridok. Alkalmas

hidroxilcsoport védőcsoportok lehetnek a szakirodalomban szokásosan alkalmazott csoportok.

Abban az esetben, amennyiben a (IV) általános képletű vegyületben R_1 jelentése hidroxilcsoport, ezt a csoportot is védőcsoporttal kell ellátni a (IV) általános képletű és (V) általános képletű vegyületek kapcsolási reakciója során. Ebben az esetben különösen előnyös eljárás, amelyben a két hidroxilcsoportot mint dioxolán-csoportot védjük, amely a (VI) általános képletű forma, ahol

R_{12} és R_{13} csoportok jelentése a dioxolánképző reagensből származik, és lehet például hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport.

Az (V) általános képletű kiindulási anyagokat a megfelelő $H_2N-CH(R_3)-COOH$ alfa-aminosavakból kiindulva állíthatjuk elő vagy amidképzéssel, amely amidot a megfelelő HNR_4R_5 poliéter-ammal képezünk, vagy a kívánt éterkötések ezt követő kialakításával, a megfelelő hidroxil-alkil-amidból kiindulva, amely az alfa-aminosavnak felel meg.

A (IV) általános képletű kiindulási anyagokat és az alfa-aminosav kiindulási anyagokat vagy kereskedelemben beszerezhetjük, vagy szokásos, a szakirodalomban ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, mint például a megadott közleményekben leírt eljárásokat alkalmazhatjuk.

Mint korábban leírtuk, az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak humán vagy állatgyógyászati célra történő felhasználásra, mivel ezek az MMP vegyületek aktív inhibitorai,

továbbá előnyük, hogy a sejtekből a tumor nekrózis faktor (TNF) kibocsátását is inhibiálják.

A találmány tárgya a továbbiakban:

- (i) eljárás emlősökben, különösen emberben MMP vegyületek és/vagy TNF által mediált betegségek kezelésére vagy megelőzésére, melynek során a kezelést igénylő emlősnek az (I) általános képletű, fent leírt vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét adagoljuk; és
- (ii) az (I) általános képletű vegyület alkalmazási eljárása humán vagy állatgyógyászati gyógyszerként, különösen MMP vegyületek és/vagy TNF által mediált betegségek kezelésében vagy megelőzésében; és
- (iii) az (I) általános képletű vegyület alkalmazása készítmény előállításában, amely készítmény alkalmas MMP vegyületek és/vagy TNF által mediált betegségek kezelésében vagy megelőzésében történő felhasználásra.

Az MMP vegyületek által mediált betegségek vagy rendellenességek például a szövetlebomlás, mint például a csont-reszorpció, a gyulladásos betegségek, a dermakológiai betegségek, illetve másodlagos metasztázisos tumorinvázió, különösen a reumás ízületi gyulladás, az osteoarthritis, a periodontitis, a gingivitis, a szaruhártya-fekély és a másodlagos metasztázisos

tumorinvázió. A TNF által mediált betegségek vagy rendellenességek például a gyulladás, láz, kardiovaszkuláris hatások, a haemorrhage, a koaguláció és az akut fázisú válaszfüggvény, a cachexia és az anorexia, az akut fertőzések, a sokk állapotok, a beültetett szervek kivetése és az autoimmun betegség.

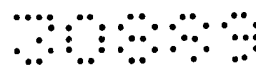
A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény vagy állatgyógyászati készítmény, mely az (I) általános képletű vegyületet és valamely gyógyszerészetileg vagy állatgyógyászati lag elfogadható hordozó- vagy kiserelőanyagot tartalmaz. A találmány szerinti vegyületek előnye, hogy vízóldhatóak, illetve orális adagolás esetében biológiai felszívódásuk megfelelő, továbbá ebből eredően, a találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény vagy állatgyógyászati készítmény, mely az (I) általános képletű vegyületet és gyógyszerészetileg vagy állatgyógyászati lag elfogadható hordozó- vagy kiserelőanyagot tartalmaz, amely készítmény orális adagolásra alkalmas.

Az (I) általános képletű, találmány szerinti vegyületek közül egy vagy több lehet jelen a készítményben, és a készítmény egy vagy több kiserelő- vagy hordozóanyagot tartalmazhat.

A találmány szerinti vegyületek olyan formába hozhatók, hogy bármely úton adagolhatók, amely biztosítja a megfelelő farmakokinetikus jellemzőket.

A találmány szerinti orális adagolású készítmény lehet tabletta, kapszula, por, granulátum, labdacs, folyadék vagy gél forma, mint például orális, topikális vagy steril parenterális oldat vagy szuszpenzió forma. Az orális adagolású tablet-

ta és kapszula formák lehetnek egységdózis formák, és szokásos hordozóanyagokat, mint például kötőanyagokat, például szirupot, akáciát, zselatint, szorbitolt, tragakantot vagy polivinil-pirrolidont; töltőanyagokat, mint például laktózt, cukrot, kukorica-keményítőt, kalcium-foszfátot, szorbitolt vagy glicint; tablettá kenőanyagokat, mint például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilén-glikolt vagy szilícium-oxidot; dezintegrálószereket, mint például burgonya-keményítőt vagy elfogadható nedvesítőszereket, mint például nátrium-lauril-szulfátot tartalmazhat. A tablettá forma megfelelő bevonattal is ellátható, a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően. Az orális adagolású folyékony készítmények lehetnek például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, vagy lehetnek száraz formák, amelyeket vízzel vagy egyéb alkalmas hordozóanyagokkal a felhasználás előtt rekonstituálnak. Az ilyen folyékony készítmények tartalmazhatnak szokásos segédanyagokat, mint például szuszpendálószereket, például szorbitolt, szirupot, metil-cellulózt, glükóz-szirupot, zselatin hidrogénezett, ehető zsírokat; emulzifikálószereket, mint például lecitint, szorbitán-monooleátot vagy akáciát; nem-vizes hordozóanyagokat (amely lehet például ehető olaj), például mandulaolajat, frakcionált kókuszolajat, olajos észtereket, mint például glicerint, propilén-glikolt vagy etil-alkoholt; tartósítóanyagokat, mint például metil- vagy propil-p-hidroxibenzoátot vagy szorbinsavat, és kívánt esetben szokásos ízesítő- vagy színezőanyagokat tartalmazhat.



Az orális adagolású dózisegység körülbelül 1 - 250 mg közötti, például körülbelül 10 - 250 mg közötti, találmány szerinti vegyületet tartalmazhat. Az alkalmas napi dózis emlődök esetében változhat a beteg állapotától függően. Az (I) általános képletű vegyület általános dózisa körülbelül 0,1 - 300 mg/kg testtömeg, előnyösen körülbelül 1 - 100 mg/kg testtömeg közötti érték.

A helyi (topikális), bőrre történő adagolás céljára a hatóanyagot krém, lemosó oldat vagy kenőcs formává alakíthatjuk. A krém vagy kenőcs forma szokásos forma lehet, amely a szakirodalomban jól ismert, és például bármely olyan forma lehet, amely gyógyszerkönyvben, mint például a British Pharmacopoeia-ban leírt forma.

A szemre történő helyi alkalmazás céljára a találmány szerinti hatóanyagot oldat vagy szuszpenzió formává alakíthatjuk alkalmas steril-vizes vagy nem-vizes hordozóanyagban. A készítményhez adalékanyagokat, mint például puffereket, mint például nátrium-metabiszulfidot, o.s. dinátrium-edéátot; tartósítóanyagokat, amelyek lehetnek például baktericid és fungicid hatóanyagok, mint például fenil-higany-acetát vagy nitrát, benzalkónium-klorid vagy klór-hexidin, és sűrítőanyagokat, mint például hipromellózt is alkalmazhatunk.

A helyi alkalmazású dózis értéke természetesen a kezelendő terület méretének függvénye. A szemre történő alkalmazás esetében minden egyes dózis jellemzően 10 - 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az aktív hatóanyagot parenterális úton, steril közegben is alkalmazhatjuk. A hordozóanyag és az alkalmazott koncentráció függvényében a hatóanyagot vagy szuszpendáljuk vagy oldjuk a hordozóanyagban. Előnyösen segédanyagokat, mint például lokális érzéstelenítőt, tartósítóanyagot és puffert is alkalmazunk és oldunk a hordozóanyagban.

A reumás ízületi gyulladás kezelése céljából a hatóanyagot orális úton vagy injektálás útján a beteg ízületbe történő injektálással adagolhatjuk. A napi dózis 70 kg testtömegű emlős esetében 10 mg - 1 g közötti érték lehet.

A találmány szerinti vegyületeket és eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

A példákban alkalmazott aminosavak a kereskedelemben kaphatók, vagy a szakirodalmi eljárásokkal előállíthatók.

A leírásban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

DIPE	diizopropil-éter
DMF	N,N-dimetil-formamid
EDC	N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol
LDA	lítium-N,N-diizopropil-amid
NMM	N-metil-morfolin
THF	tetrahidrofurán
TFA	trifluor-ecetsav

A ^1H és ^{13}C NMR-spektrumokat Bruker AC 250E spektrométeren mértük 250,1 és 62,9 Mhz érték mellett. Az elemanalíziseket a CHN Analysis Ltd., Alpha House, Countesthorpe Road, South Wigston, Leicester LE8 2PJ, UK és MEDAC Ltd., Department of Chemistry, Brunel University, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH készüléken mértük.

1. példa

2S,N¹-Dihidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil]-szukcinamid (VII)

A. reakciólépés

2S-Hidroxi-3R-(2-metil-allil)-borostyánkősav-diizopropil-észter

80 ml, 570 mmól N,N-diizopropil-aminból és 48,1 ml, 481 mmól 10 m n-butyl-lítiumból képzett LDA 500 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatához -70°C hőmérsékleten 50 g (230 mmól) 2S-hidroxi-szukcin-diizopropil-észtert adagolunk. Az adagolás befejezése után az elegyet -15°C hőmérsékletre melegítjük, és 8 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük.

Ezt követően a reakcióelegyet -70°C hőmérsékletre hűtjük, majd 46,0 g (252 mmól) metallil-jodidot adagolunk lassú ütemben a keverékhez. Az adagolás közben az elegy hőmérséklete -65°C fölé nem emelkedhet. Az elegyet ezt követően -40°C hőmérsékletre melegítjük, majd 18 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakciót -15°C hőmérsékleten citromsav adagolásával leállítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, majd 500 ml 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és ezt köve-

tően 300 ml telített só-oldattal mossuk. Ezután a szerves oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. 64 g barna, olajos maradékot nyerünk, amelyet oszlop-kromatográfia segítségével szilikagélen (1 kg) 20 - 35 % dietil-éter/hexán gradiens eluens alkalmazásával tisztítunk. A kívánt termék 30,9 g (49 % termelés) színtelen, olajos anyag, amely NMR-spektrum szerint a diasztereomerek 17 : 1 arányú keveréke.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , fő diasztereomer), delta:

5,06 (1H, szeptett, $J = 6,3$ Hz), 4,97 (1H, szeptett, $J = 6,3$ Hz), 4,78 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 4,16 (1H, m), 3,20 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 3,00 (1H, m), 2,50, 2,35 (2H, ABX, $J = 7,0, 8,7, 14,4$ Hz), 1,72 (3H, s), és 1,24 - 1,16 (12H, 2m).

B. reakciólépés

2S-Hidroxi-3R-izobutil-borostyánkősav-diizopropil-észter

7,14 g (26,2 mmól) 2S-hidroxi-3R-(2-metil-allil)-borostyánkősav-diizopropil-észtert oldunk 80 ml etanolban, majd az elegyet 10 % aktívszénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében (1,0 g) hidrogén atmoszférában keverjük. A katalizátort ezután leszűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk. 7,03 g (98 % termelés) színtelen, olajos anyagot nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

5,06 (1H, szeptett, $J = 6,3$ Hz), 4,97 (1H, szeptett, $J = 6,3$ Hz), 4,17 (1H, br s), 3,24 (1H, br s), 2,83 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,44



zátort ezután leszűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk.

7,03 g (98 % termelés) szintelen, olajos anyagot nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

5,06 (1H, szeptett, $J = 6,3$ Hz), 4,97 (1H, szeptett, $J = 6,3$ Hz), 4,17 (1H, br s), 3,24 (1H, br s), 2,83 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,24 (6H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,18 (6H, d, $J = 6,2$ Hz) és 0,89 (6H, m).

C. reakciólépés

2S-Hidroxi-3R-izobutil-borostyánkősav

7,0 g (25,6 mmól) 2S-hidroxi-3R-izobutil-borostyánkősav-diizopropil-észtert oldunk 15 ml dioxán és 15 ml víz elegyében, ezután az elegyhez 4,29 g kálium-hidroxid 22 ml vízben készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet éjszakán át 90°C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet hagyjuk lehűlni, majd ioncserélő gyantán kromatografáljuk (Dowex 50X4-400, 200 ml). A kapott elegyet bepároljuk, és így 4,82 g (99 % termelés) cím szerinti vegyületet kapunk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

8,70 (2H, br s), 4,32 (1H, br s), 3,10 (1H, m), 1,85 - 1,55 (3H, m) és 0,96 (6H, m).

D. reakciólépés

2R-(2,2-Dimetil-5-oxo-[1,3] dioxalán-4S-il)-4-metil-pentánsav

5,19 g (27,3 mmól) 2S-hidroxi-3R-izobutil-borostyánkősavat oldunk 150 ml 2,2-dimetoxi-propán és 40 ml dimetil-

-formamid elegyében. Az elegyhez katalitikus mennyiségű p-toluol-szulfonsavat adagolunk, majd 30°C hőmérsékleten éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert elpárologtatjuk, és így oldószerral szennyezett cím szerinti vegyületet kapunk (6,87 g nyerstermék).

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

4,41 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,91 (1H, m), 1,69 (3H, m),
1,54 (3H, s), 1,48 (3H, s) és 0,88 (6H, m).

E. reakciólépés

2R-(2,2-Dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolán-4S-il)-4-metil-pentánsav-pentafluor-fenil-észter

558 mg (2,4 mmól) 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]-dioxolán-4S-il)-4-metil-pentánsavat elegyítünk 10 ml diklórmetánnal, majd az elegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük. Ezt követően az elegyhez 670 mg (3,6 mmól) pentafluor-fenolt és 560 mg (2,9 mmól) EDC-t adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán át 0°C hőmérsékleten kevejrük, majd az oldatot 50 ml 1 mól nátrium-karbonát-oldattal, ezután 20 ml telített só-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot oszlop-kromatográfia segítségével szilikagélen, diklór-metán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 552 mg (58 % termelés) aktivált észtert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

4,57 (1H, d, J = 6,5 Hz), 3,32 (1H, m), 1,86 (3H, m),
1,67 (3H, s), 1,58 (3H, s) és 1,03 (6H, m).

F. reakciólépés

N-Benzil-oxi-karbonil-O-(3-metoxi-etoxi-metil)-etanol-amin

12,03 g (61,6 mmól) N-benzil-oxi-karbonil-etanol-amin 50 ml száraz diklór-metánban készült, hideg (0°C) oldatához 32,2 ml (184,9 mmól) diizopropil-etil-amint és 16,9 ml (147,9 mmól) 2-metoxi-etoxi-metil-kloridot adagolunk keverés közben. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 3 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot sorrendben 1 mól sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és végül telített sóoldattal mosuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. Narancssárga/sárga olajos cím szerinti vegyületet nyerünk, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk a következő reakciólépésben.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

7,35 (5H, m), 5,45 (1H, m), 5,11 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,67 (4H, m), 3,55 (2H, m) és 3,38 (5H, m).

G. reakciólépés

O-(2-Metoxi-etoxi-metil)-etanolamin

6,25 g (22,0 mmól) N-benzil-oxi-karbonil-O-(2-metoxi-etoxi-metil)-etanol-amint oldunk 10 ml etanolban, majd az oldatot argon atmoszférába helyezzük. Az elegyhez 1 g 10 %-os aktív szénre felvitt palládium katalizátor etil-acetátban készült szuszpenzióját adagoljuk. Az elegyet hidrogéngázzal átbuboré-

koltatjuk, és ezt a buborékoltatást 3 órán át végezzük. Az elegyet éjszakán át hidrogénatmoszférába helyezzük. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint az elegyben ekkor még kismennyiségű kiindulási anyag található. Ennek következtében további 1 g katalizátort adunk az elegyhez, majd a hidrogénezést további 6 órán át folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyben kiindulási anyag már nem található. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet közvetlenül az 1h. példában alkalmazzuk (a termék illékony).

H. reakciólépés

N-Benzil-oxi-karbonil-L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amid

2,01 g (7,6 mmól) N-benzil-oxi-karbonil-L-terc-leucint oldunk 20 ml dimetil-formamidban. Ezután az elegyet jeges fürdővel lehűtjük, keverés közben hozzáadagolunk 2,83 g (15,4 mmól) pentafluor-fenolt és 2,95 g (15,4 mmól) EDC-t. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C hőmérsékleten, majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, majd a G. reakciólépésben kapott O-(2-metoxi-etoxi-metil)-etanol-amin etanolos oldatot adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 50 ml dietil-éterben oldjuk és az oldatot sorrendben 2x30 ml 1 mól nátrium-karbonát oldattal, 2x30 ml 1 mól sósavoldattal és 30 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfia segítségével

vel szili-kagélen 50-75 % etil-acetát/hexán gradiens eluens alkalmazásával tisztítjuk. 1,79 g terméket nyerünk (67 % kitermelés).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,34 (5H, m), 6,54 (1H, m), 5,601 (1H, m), 5,11 (2H, m), 4,62 (2H, s), 3,93 (1H, d, $J = 9,3 \text{ Hz}$), 3,70 (4H, m), 3,57 (3H, m), 3,44 (3H, s), 3,41 (1H, m és 1,00 (9H, s).

I. reakciólépés

L-terc-Leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amid

Az N-benzil-oxi-karbonil-L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amidból a védőcsoportot hidrogenolízis segítségével a G. reakciólépésnek megfelelően eltávolítjuk. A reakció 3 órán belül befejeződik és csak egyetlen ninhidrin pozitív folt található a vékonyréteg-kromatogramon (5 % metanol/diklór-metán eluens). Az oldószert elpárologtatjuk, így fehér habos cím szerinti vegyületet nyerünk (1,17 g kitermelés, 92 % hozam).

^1H -NMR-spektrum (CD_3OD), delta:

4,66 (2H, s), 3,68-3,48 (7H, sz m), 3,40 (1H, m), 3,35 (3H, s) és 0,95 (9H, s).

J. reakciólépés

2R-(2,2-Dimetil-5-oxo[1,3] dioxolán-4S-il)-4-metil-pentánsav-{1-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil}-amid

1,79 g (6,0 mmól) E. reakciólépésben nyert terméket 4 ml dimetil-formamidban oldunk, majd az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez hozzáadagoljuk 1,50 g (5,71 mmól) L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amid 3 ml dimetil-formamidban készült oldatát. A reakcióelegyet 10 percen át 0°C hőmérsékleten, majd éjszakán át 30°C hőmérsékleten keverjük. Vékonnyréteg-kromatográfiás analízis szerint (5 % metanol/diklór-metán eluens). Az elegyben ekkor kismennyiségű kiindulási anyag található. Az oldószerrel ezután vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot dietil-éterben oldjuk. Az oldatot sorrendben vízzel, 1 mól nátrium-karbonát oldattal és végül telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. Viaszos, szilárd anyagot nyerünk, amelyet etil-acetát/hexán oldószerkelegyből átkristályosítunk. 1,32 g (46 % kitermelés) cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

6,59 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,52 (1H, m), 4,69 (2H, s),
4,47 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,22 (1H, d, J = 9,3 Hz),
3,71 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,55-3,30
(2H, sz m), 3,43 (3H, s), 2,72 (1H, m), 1,75 (1H, m),
1,63 (1H, m), 1,62 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,00 (9H,
s), 0,91 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,91 (1H, m) és 0,90
(3H, d, J = 6,3 Hz).

K. reakciólépés

2S,N¹-Dihidroxi-3R-izobutil-N⁴-(1S-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-
-etil-karbamoil-2,2-dimetil-propil]-szukcinimid

0,71 g (10,2 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot oldunk 10 ml metanolban, majd az oldathoz 0,55 g (10,2 mmól) vízmentes nátrium-metoxidot adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a maradó szilárd anyagot leszűrjük és a szűrletet 0°C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez részletekben hozzáadagolunk 2R-(2,2-dimetil-5-oxo[1,3] dioxalán-4S-il)-4-metil-pentánsav-{1-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil}-amidot. Az oldatot 10 percen át 0°C hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot oszlopkromatográfia segítségével savasan mosott szilícium-oxidon 2-10 % metanol/diklór-metán gradiens eluens alkalmazásával tisztítjuk. A terméket metanol-DIPE oldószerelegyből át-kristályosítjuk. 0,91 g (70 % kitermelés) cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD), delta:

4,65 (2H, s), 4,22 (1H, s), 4,00 (1H, d), 3,68-3,25 (8H, sz m), 3,33 (3H, s), 2,81 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,25 (1H, m), 0,96 (9H, s), 0,89 (3H, d, J = 6,4 Hz) és 0,85 (3H, d, J = 6,5 Hz).

¹³C-NMR-spektrum (CD₃OD), delta:

175,4, 172,7, 171,5, 96,6, 73,0, 73,0, 68,0, 67,5, 62,0, 59,1, 40,4, 39,7, 35,4, 27,2, 26,9, 23,6 és 22,4.

Elemanalízis a C₂₀H₃₉N₃O₈ képlet alapján:

számított: C: 53,34, H: 8,67, N: 9,20 %;

mért: C: 53,44, H: 8,74, N: 9,35 %.

2. példa

2S-Allil-N¹-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-(1S-[2-(2-metoxi-etoxi-
-metoxi)-etil-karbamoil]-2-fenil-etil)-szukcinimid (VIII)

A. reakciólépés

4S-Benzil-3-(4-metil-pentanoil)-oxazolidin-2-on

Száraz, mágneses keverővel ellátott, 500 ml térfogatú lombikba bemérünk 17,72 g (100 mmól) 4S-benzil-oxazolidin-2-ont. Ezt követően a lombikot gumidugóval lezárjuk, majd nitrogéngázzal átöblítjük. Az elegyhez 300 ml vízmentes tetrahidrofuránt adagolunk kanülön keresztül és a kapott oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük acetonszárazjég fürdő segítségével. Az elegyhez kanülön keresztül 1,47 l mól n-butillítium hexános oldatot adagolunk (68,4 ml, 101 mmól). Az adagolást egy gumidugóval lezárt adagolótölcsérből végezzük, amely 100 ml térfogatú. A beadagolást cseppenként hajtjuk végre körülbelül 10 perc időtartam alatt. Ezután egy részletben injekciós tű segítségével 14,80 g (110 mmól) 4-metil-valeriánsav-kloridot adagolunk az elegyhez. A kapott oldatot 30 percen át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd 30 perc időtartam alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A felesleg savkloridot vizes ammónium-klorid (60 ml) oldat adagolásával megbontjuk. Az oldószer nagy részét vákuumban elpárologtatjuk. A kapott szuszpenziót 2x80 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot 75 ml 1 mól nátrium-hidroxid oldattal, majd 75 ml telített só-

oldattal mossuk. A szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk és leszűrjük. Az oldószert elpárologtatjuk, így 29,20 g nyerstermék sárga, olajos cím szerinti vegyületet nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,34-7,19 (5H, m), 4,73-4,63 (1H, m), 4,25-4,16 (2H, m), 3,30 (1H, dd, $J = 3,3$ Hz), 3,05-2,85 (2H, m, 2,78 (1H, dd, $J = 9,5$ Hz), 1,76-1,53 (3H, m) és 0,97 (6H, d, $J = 6,2$ Hz).

B. reakciólépés

3-(4S-Benzil-2-oxo-oxazolidin-3-karbonil)-5-metil-hexánsav-4-terc-butil-észter

Száraz 1 liter térfogatú, háromnyakú lombikba 400 ml száraz tetrahidrofuránt és 20 g (72,6 mmól) 4S-benzil-3-(4-metil-pentanoil)-oxazolidin-2-ont mérünk. A reakcióelegyet argonatmoszférába helyezzük, és -78°C hőmérsékletre hűtjük (szárászjég/aceton fürdő). Ezután az elegyhez csepegtető tölcserből hozzácsepegtetünk 72,6 ml (72,6 mmól, 1 mól tetrahidrofurános oldat) nátrium--bisz(trimetil-szilil)-amidot. A reakcióelegyet 20 percen át keverjük, majd 1 perc időtartam alatt hozzácsepegtetünk 21,02 g (15,8 ml, 109 mmól) terc-butil-bróm-acetátot. Narancssárga oldatot nyerünk, amelyet -78°C hőmérsékleten tartunk, majd 2 óra időtartam alatt -50°C hőmérsékletre hagyjuk melegedni (az elegy ebben az időpontban rózsaszínűvé válik). A reakciót ezután 10,90 g (10,4 ml, 182 mmól) ecetsav 50 ml éterben készült oldatának hozzáadagolásával leál-

lítjuk. Az adagolást -50°C hőmérsékleten végezzük és az adagolás során az oldat színtelenné válik. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a kapott iszapos maradékot etil-acetát és telített sóoldat között megosztjuk. Az etil-acetátos oldatot egyszer telített sóoldattal mossuk, az eredeti telített sóoldatos réteget etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat megszáritjuk és az oldószert elpárologtatjuk. Sárga, olajos anyagot nyerünk, amelyet éjszakán át hűtéssel kristályosítunk. Kristályos, szilárd 21,36 g (76 % kitermelés) szilárd, cím szerinti vegyületet nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,38-7,24 (5H, m), 4,72-4,62 (1H, m), 4,35-4,20 (1H, m), 4,18-4,16 (2H, m), 3,36 (1H, dd, $J = 3,25$ Hz), 2,72 (1H, dd, $J = 2,3$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz), 1,72-1,24 (3H, m), 1,44 (9H, s) és 0,96-0,91 (6H, dd, $J = 4,5$ Hz).

$[\alpha]_D^{25} = +66,9^{\circ}$ ($c = 1$, MeOH).

C. reakciólépés

2R-Izobutil-borostyánkősav-4-terc-butyl-észter

1 liter térfogatú keverőpálcával ellátott lombikba 15,30 g (39 mmól) 3-(4S-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-karbonil)-5-metil-hexánsav-4-terc-butyl-észtert és 600 ml tetrahidrofuran, valamint 150 ml víz elegyét mérjük. Az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük (jég/acetón fürdő) és keverjük. Ezt követően az elegyhez 5 perc időtartam alatt injekciós tű segítségével 4,5 ml (157 mmól) 60 %-os vizes H_2O_2 oldatot adagolunk. Ezután az elegyhez

hozzáadagoljuk 2,65 g (63 mmól) lítium-hidroxid 100 ml vízben készült oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át 0°C hőmérsékleten keverjük. Vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint (10 % metanol/diklór-metán eluens) a reakció teljes mértékben megtörténik (a termék VRK szerint sárga foltot mutat, bróm-krezol-zöld festés és melegítés mellett). A reakciót 10,88 g (157 mmól) nátrium-nitrit adagolásával leállítjuk. A végső pH érték 12-13 közötti. A tetrahidrofuránt vákuumban elpárologtatjuk, majd a vizes fázist 3x200 ml diklór-metánnal extraháljuk. Így a királis segédanyagot visszanyerjük. A szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószerrel vákuumban elpárologtatjuk. 7,05 g (39 mmól, 100 % kitermelés) szilárd, kristályos segédanyagot nyerünk, amelyet etil-acetát/hexán 2:1 oldószerkeverégből átkristályosítunk $[\alpha]^{25}_D = -13,0^\circ$ (c = 1, metanol). A vizes fázist jeges fürdővel lehűtjük, majd 2 mól sósav segítségével 5-6 pH értékre savanyítjuk. A kapott zavaros oldatot 4x200 ml etil-acetáttal extraháljuk és a pH értéket az extrakciók között mindig 5-6 értékre állítjuk vissza. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószerrel elpárologtatjuk. Halványsárga, olajos cím szerinti vegyületet nyerünk (8,21 g, 91 % kitermelés).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

2,85 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J = 16, 9 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 16, 5 Hz), 1,64 (1H, m), 1,28 (1H, m) és 0,93 (6H, dd, J = 7, 8 Hz).

$[\alpha]^{25}_D = +10,4^\circ\text{C}$ (c = 1, MeOH).

D. reakciólépés

2R,S-Allil-3R-Izobutil-borostyánkősav-4-terc-butil-észter (1:9, RS:RR)

5 g (21,7 mmól) 2R-izobutil-borostyánkősav-4-terc-butil-észter 100 ml tetrahidrofuránban készült oldatához argonatmoszférában -78°C hőmérsékleten keverés közben kanülből hozzácsepegtetünk 31,8 ml (47,74 mmól) 1,5 mól LDA oldatot. Az elegyet 1 órán át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd injekciós tűből 2,44 ml (28,21 mmól) allil-bromidot csepegtetünk hozzá. A kapott oldatot 2 óra időtartam alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután az oldathoz 10 ml metanolt adagolunk és szobahőmérsékleten keverjük. 30 perc elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml diklór-metánban oldjuk és az oldatot 100 ml 1 mól sósavval és ezt követően 100 ml telített sóoldattal mossuk. A diklór-metános oldatot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Aranysárga, olajos cím szerinti vegyületet nyerünk (5,6 g, 96,7 % kitermelés) (1:9, RS:RR).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 fő diasztereomer), delta:

5,78-5,63 (1H, m), 5,01-5,11 (2H, m), 2,72-2,57 (2H, m), 2,37 (2H, m), 1,67-1,52 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,37 (1H, m) és 0,90 (6H, d, $J = 6,3 \text{ Hz}$).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , fő diasztereomer), delta:

181,1, 172,9, 134,6, 117,3, 81,2, 47,8, 44,3, 38,4, 27,9, 25,9, 23,5 és 21,5.

E. reakciólépés

3R,S-Allil-2R-izobutil-borostánykősav-4-terc-butil-észter (3:1, RS:RR)

(i) 5,11 g (18,9 mmól) 2R,S-allil-3R-izobutil-borostyánkősav-4-terc-butil-észter (1:9, RS:RR) (1:9 (RS:RR) 100 ml száraz tetrahidrofuránban készült kevert oldatához argonatmoszférában -78°C hőmérsékleten kanül segítségével hozzáadagolunk 27,7 ml (41,6 mmól) 1,5 mól LDA oldatot. A reakcióelegyet 2 óra időtartam alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd ismét -78°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az elegyhez injekciós tű segítségével 8 ml metanolt adagolunk. A reakcióelegyet ezt követően 2 óra időtartam alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 150 ml diklór-metánban oldjuk. A diklór-metános oldatot 150 ml 1 mól sósavval és 150 ml telített sóoldattal mossuk. A diklór-metános réteget magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Barna, olajos cím szerinti vegyületet nyerünk (3:2 RS:RR) (4,7 g 92 % kitermelés).

(ii) A 2E(i) példa szerinti epimerizációs eljárás alkalmazásával azonban az LDA adagolása után -78°C hőmérsékletet alkalmazunk, mielőtt a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagynánk melegedni. Így előállítjuk a cím szerinti vegyületet, mint fő diasztereomert, amely barna olajos anyag. 4,6 g (98 % kitermelés) nyerünk (3:1, RS:SR).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 fő diasztereomer), delta:

11,60 (1H, sz s), 5,75-5,61 (1H, sz m), 5,06-4,96 (2H, sz m), 2,70-2,52 (2H, sz m), 2,36-2,19 (2H, sz

m), 1,65-1,44 (2H, sz m), 1,40 (9H, s), 1,13 (1H, m),
és 0,86 (6H, dd, $J = 4,4, 2,1$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 fő diasztereomer), delta:

180,7, 172,2, 134,6, 117,1, 81,0, 48,6, 45,7, 38,9,
34,8, 33,4, 27,9, 26,2 és 21,2.

F. reakciólépés

3R,S-Allil-2R-izobutil-borostyánkősav-1-pentafluor-fenil-észter-
-4-terc-butyl-észter (3:1, RS:RR)

4,60 g, (17,2 mmól) 3R,S-allil-2R-izobutil-borostyánkősav-4-terc-butyl-észter (3:1, RS:RR) 50 ml diklór-metánban készült kevert oldatához 6,13 g (33,3 mmól) pentafluor-fenolt adagolunk. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, majd 2,02 g (20,0 mmól) NMM és 3,94 g (20,0 mmól) EDC reagenst adagolunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 12 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 50 ml diklór-metánban oldjuk. Az oldatot 3x50 ml 1 mól sósavval, 3x50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül 50 ml telített sóoldattal mossuk. A diklór-metános réteget ezután magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Barna, olajos anyagot nyerünk, amelyet oszlopkromatográfia segítségével (gyorskromatográfia szilícium-oxidon, diklór-metán eluens alkalmazásával) tisztítjuk. A cím szerinti vegyület aranyos-olajos anyag (5,47 g, 74 % kitermelés) (3:1, RS:SR).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 fő diasztereomer), delta:

5,85-5,67 (1H, sz m), 5,17-5,05 (2H, sz m), 3,10-3,01 (1H, m),

2,79-2,69 (1H, m), 2,51-2,29 (2H, sz m), 1,88-1,61 (2H, sz m), 1,46 (9H, s), 1,37-1,24 (1H, m) és 0,96 (6H, dd, $J = 4,0, 4,5$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 fő diasztereomer), delta:

171,5, 170,3, 134,1, 117,5, 81,4, 48,8, 45,8, 39,5, 35,0, 27,9, 26,3, 23,5 és 21,0.

G. reakciólépés

N-Benzil-oxi-karbonil-L-fenil-alanin-N-(2-hidroxi-etil)-amid

10 g (33,0 mmól) N^a-benzil-oxi-karbonil-L-fenil-alanin kevert oldatához 0°C hőmérsékleten 9,2 g (50,0 mmól) pentafluor-fenolt és ezt követően 7,6 g (39,0 mmól) LDC reagenst adagolunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 2 órán át keverjük. Az elegyhez 1,8 ml (43,0 mmól) etanol-amint adagolunk és a keverést éjszakán át folytatjuk. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk és a kapott sárga olajos maradékot oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen 0-5 % metanol/diklór-metán eluens alkalmazásával tisztítjuk, a kapott anyagot etil-acetát/hexán eleggyel eldolgozzuk. 16,2 g terméket nyerünk (maradék hexánt tartalmaz).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,34-7,18 (10H, m), 6,39 (1H, sz s), 5,59 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,05 (2H, m), 4,39 (1H, m), 3,53 (2H, sz s), 3,29 (2H, m), 3,06 (2H, m).

H. reakciólépés

N-Benzil-oxi-karbonil-L-fenil-alanin-N-2-(2-metoxi-etoxi-
-metoxi)-etil-amid

7,0 g (20,4 mmól) N-benzil-oxi-karbonil-L-fenil-alanin-N-(2-hidroxi-etil)-amid 150 ml száraz diklór-metánban készült oldatához argonatmoszférában 5,6 ml (49,0 mmól) 2-metoxi-etoximetil-kloridot és 10,7 ml (61,4 mmól) diizopropil-etil-amint adagolunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, analizáljuk és kimutatjuk, hogy VRK analízis szerint az elegy még kiindulási anyagot tartalmaz. Ezt követően az oldószer térfogatát egyharmad értékre csökkentjük és ekvivalens mennyiségű dimetil-formamidot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet további 60 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot sorrendben 1 mól sósavval, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. Halványsárga, olajos cím szerinti vegyületet nyerünk, amely kristályosodik, amennyiben nagyvákuumban tartjuk körülbelül 1 óra időtartamon át. A kitermelés 8,0 g 90 %.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

7,33-7,14 (10H, m), 6,84 (1H, sz s), 5,89 (1H, sz s),
5,01 (2H, m), 4,54 (2H, s), 4,46 (1H, m), 3,56-3,26
11H, m), 3,02 (2H, m).

I. reakciólépés

L-Fenil-alanin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amid

A 2h. példa termékét (8,0 g, 18,3 mmól) oldjuk 200 ml etanolban, majd argonatmoszférába helyezzük. Az elegyhez 800 ml 10%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátort adunk, amely katalizátort előzetesen etil-acetátban diszpergálunk. Az elegyet hidrogén atmoszférában keverjük. 4 óra elteltével VRK analízis szerint már nem mutatható ki kiindulási anyag a reakcióelegyben. A katalizátort leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így habos, cím szerinti vegyületet nyerünk. Kitermelés: 5,36 g, körülbelül kvantitatív.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,54 (1H, sz s), 7,30-7,16 (5H, m), 4,65 (2H, s),
3,65-3,33 (12H, m), 3,20, 2,65 (2H, ABX, $J = 13,7$,
9,2, 4,2 Hz) és 1,73 (2H, sz s).

J. reakciólépés

2S-(1R-{1S-[2-(2-Metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil]-2-fenil-etil-karbamoil}-3-metil-butyl)-pent-4-énsav-terc-butyl-észter

A 2i. példa szerinti termékeket (5,36 g, 21,4 mmól), illetve a 2f. példa szerinti termékeket (7,79 g, 17,8 mmól) 50 ml dimetil-formamidban oldjuk, majd az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. VRK analízis szerint a pentafluor-fenil-észter teljes mértékben elreagált.

Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot sorrendben 1 mól sósavval, 1 mól nátrium-karbonát-oldattal és végül telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük, majd bepároljuk. Sárga, olajos maradékot nyerünk,

amelyet oszlopkromatográfia segítségével szilikagélen 2-10 % metanol/diklór-metán eluens alkalmazásával tisztítjuk. A kapott anyagot etil-acetát/hexán oldószerkelegyből átkristályosítjuk, így fehér szilárd kívánt terméket nyerünk. Kitermelés 2,5 g, 26 %, egyetlen diasztereomer.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

7,27-7,21 (5H, m), 6,43 (2H, m), 5,60 (1H, m), 4,97 (2H, m), 4,60 (3H, m), 3,62-3,38 (11H, m), 3,06 (2H, m), 2,46 (2H, m), 1,95 (3H sz m), 1,66 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,04 (1H, m) és 0,83 (6H, m).

K. reakciólépés

S-(1R-{ 1S-[2-(2-Metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil]-2-fenil-etil-karbamoil}-3-metil-butyl)-pent-4-énsav

A 2j. példa termékét (2,5 g, 4,55 mmól) 4 ml diklór-metán és 4 ml trifluor-ecetsav elegyében oldjuk. Az elegyet 45 percen át szobahőmérsékleten keverjük. VRK analízis (10 % metanol/diklór-metán eluens) szerint a kiindulási anyag elreagált. Az oldószert ezután vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az etil-acetátot elpárologtatjuk és 3,4 g trifluor-ecetsavat tartalmazó sárga, olajos maradékot nyerünk, amelyet további tisztítás nélkül alkalmazunk a következő reakciólépésben.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

8,10 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,29-7,18 (5H, m), 5,68 (1H, m), 4,91 (4H, m), 4,65 (1H, s), 3,76-3,46 (11H,

m), 3,02 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,62 (1H,m), 1,19-1,09 (2H, m) és 0,84 (7H, m).

L. reakciólépés

3R-{ 1S-[2-(2-Metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil] -2-fenil-etil-karbamoil} -5-metil-2S-propén-2-il-hexano-hidroxámsav

A 2k. példa szerinti terméket 3,4 g (6,9 mmól) 50 ml dimetil-formamidban oldjuk, majd az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez 0,93 g (6,9 mmól) HOBt reagenst és 1,3 g (6,9 mmól) EDC reagenst adagolunk. A reakcióelegyet körülbelül 1 órán át °C hőmérsékleten, majd körülbelül 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük és így biztosítjuk az aktív észter kialakulását. Ezt követően az oldatot ismét 0°C hőmérsékletre hűtjük és az elegyhez 0,72 g (10,3 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot és 1 ml (9,1 mmól) NMM reagenst adagolunk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 60 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot 50 ml dietil-éter és 25 ml víz elegyével eldolgozzuk. Az elegyet 2 órán át állni hagyjuk és a kapott olajos szilárd anyagot leszűrjük és oszlopkromatográfia segítségével savval mosott szilícium oszlopon 5-10 % metanol/diklór-metán gradiens eluens alkalmazásával tisztítjuk. A hidroxámsavat tartalmazó frakciókat (VRK, vörös folt etanolos FeCl₃ oldattal előhívva) egyesítjük, majd kétszer metanol/diizopropil-éter oldószerelegyből átkristályosítjuk. 140 mg (4 % kitermelés) cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD), delta:

8,51 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,92 (1H, m), 7,28-7,08 (6H, m), 5,39 (1H, m), 4,82 (2H, m), 4,68 (3H, m), 3,69-3,50 (4H, m), 3,32 (7H, m), 3,06, 2,84 (2H, ABX, $J = 5,3, 10,2, 13,8$ Hz), 2,44 (1H, m), 2,03-1,78 (2H, m), 1,55-1,32 (3H, m), 0,97 (1H, m), 0,85 (3H, d, $J = 6,5$ Hz) és 0,79 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum (CD_3OD), delta:

176,3, 173,6, 172,4, 138,5, 136,1, 130,4, 129,5, 127,9, 117,3, 96,6, 73,0, 68,0, 67,4, 59,1, 56,0, 41,6, 40,6, 40,5, 39,0, 27,0, 24,5, és 21,8.

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$ képlet alapján:

számított: C: 61,52, H: 8,14, N: 8,28 %;

mért: C: 61,68, H: 7,85, N: 8,44 %.

3. példa

2S-Allil- N^1 -hidroxi-3R-izobutil- N^4 -(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-metoxi]-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil)-szukcinimid (IX)

A cím szerinti vegyületet a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő úgy, hogy a Cbz-fenil-alanin helyett Cbz-terc-leucint alkalmazunk.

Op.: $170,5^\circ\text{C}$.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,98 (1H, m), 5,57 (1H, m), 4,91 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,20 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 3,58-3,17 (8H, sz m), 3,26 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,28-2,09 (2H, m), 2,08-1,94 (1H, m), 1,18-1,15 (2H, m), 1,13 (1H, m), 0,92 (9H, s), 0,78 (3H, d, $J = 6,3$ Hz) és 0,73 (3H, d, $J =$

6,4 Hz).

^{13}C -NMR-spektrum (CD_3OD), delta:

176,4, 172,5, 136,0, 117,5, 96,6, 73,0, 68,0, 67,5,
62,4, 59,1, 48,1, 41,8, 40,3, 36,4, 35,1, 27,3, 27,0,
24,5, és 21,9.

4. példa

2S-Allil- N^1 -hidroxi-3R-izobutil- N^4 -(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-
etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil}-szukcinimid (X)

A cím szerinti vegyületet a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő úgy, hogy az L-fenil-alanin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amid helyett L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amidot alkalmazunk.

Op.: 220-221°C.

^1H -NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), delta:

8,60 (1H, s), 7,79 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,57-5,36 (1H, m), 4,82-4,70 (2H, d), 4,09 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,38-3,15 (6H, m), 3,8 (3H, s), 3,11-2,98 (2H, m), 2,61-2,46 (1H, m), 2,20-1,76 (3H, m), 1,31-1,06 (2H, m), 0,89-0,71 (1H, m), 0,78 (9H s), 0,66 (3H, d, $J = 6,3$ Hz) és 0,60 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), delta:

173,5, 170,0, 169,3, 135,9, 116,0, 71,2, 69,3, 69,0,
60,1, 58,0, 45,9, 45,8, 42,0, 38,3, 34,9, 33,6, 26,8,
25,3, 24,0 és 21,7.

IR-spektrum, ν_{max} (KBr): 3287, 2956, 1634, 1556, és 1368 cm^{-1} .

Az L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amidot az alábbiak szerint állítjuk elő.

20 g (108 mmól) kálium-ftálimidet szuszpendálunk 100 ml toluolban, majd az elegyhez 4,4 g (8,66 mmól) n-hexadecil-tri-n-butyl-foszfónium-bromidot és 11,5 ml (84,8 mmól) 2-metoxi-etoxi-etil-bromidot adagolunk. A reakcióelegyet 2 órán visszafolytatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük, amikor VRK analízis szerint csak nyomnyi mennyiségű kiindulási anyagot tartalmaz. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a szervetlen maradékot leszűrjük és dietil-éterrel mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban bepároljuk és a maradékot gyors-kromatográfia segítségével szilikagélen 40 % etil-acetát/hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 18,1 g (67 % ki-termelés) színtelen, olajos 2-(metoxi-etoxi)-etil-ftálimidet nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,82 (2H, m), 7,70 (2H, m), 3,91 (2H, t, $J = 5,8$ Hz),
3,73 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,63 (2H, m), 3,50 (2H, m),
és 3,29 (3H, s).

9,0 g (36,1 mmól) ftálimidet oldunk 500 ml száraz metanolban. Az oldatot argonatmoszférába helyezzük, majd 1,4 ml (44,6 mmól) hidrazint adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. VRK analízis szerint a kiindulási anyag teljes mértékben elreagált. Ezt követően a reakcióelegy-hez 21,6 ml 1 mól sósavat adagolunk és az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot éjszakán át 4°C hőmérsékleten állni hagyjuk, majd ezt követően 200 ml 0,1 mól sósavat adagolunk hozzá

és a keveréket leszűrjük. A vizet vákuumban elpárologtatjuk, az elegyhez 5 mól nátrium-hidroxid oldatot adagolunk, amíg pH értéke 11 értéket ér el. Ezt követően a terméket diklór-metánnal extraháljuk, és a szerves extraktumot egyesítjük, majd nátrium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 2,84 g (66 % kitermelés) színtelen, olajos 2-(metoxi-etoxi)-etil-amint nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

3,62 (2H, m), 3,55-3,49 (4H, m), 3,39 (3H, s), 2,85 (2H, t, $J = 5,8$ Hz) és 1,80 (2H, sz s).

2,84 g (23,9 mmól) fenti amint 80 ml dimetil-formamidban oldunk, majd ezt követően 10,3 g (23,8 mmól) Cbz-L-terc-leucin-pentafluor-fenil-észterrel reagáltatjuk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot sorrendben vízzel, 1 mól nátrium-karbonát oldattal (x2), 1 mól sósavoldattal és vízzel (x3) mossuk. A szerves fázis nátrium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot gyorskromatográfia segítségével szilícium-oxidon etil-acetát eluens alkalmazásával tisztítjuk. 7,7 g (88 % kitermelés) színtelen, olajos Cbz-L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amidot nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

7,33 (5H, m), 6,39 (1H, m), 5,62 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 5,07 (2H, dd, $J = 12,2, 2,6$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,60-3,49 (8H, m), 3,37 (3H, s) és 0,98 (9H s).

7,66 g (20,9 mmól) Cbz-L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-

-etil-amidot oldunk argonatmoszférában 100 ml etanolban. Az oldathoz 1 g 10 %-os aktív szénre felvitt palládium katalizátort adagolunk, amelyet előzetesen 30 ml etanolban szuszpendálunk. A reakcióelegyet hidrogéngáz atmoszférába helyezzük, majd éjszakan át szobahőmérsékleten keverjük. VRK analízis szerint az elegyben kiindulási anyag nem található. Ezt követően a lombikot argonnal átöblítjük és a katalizátort leszűrjük. Az oldószert a szűrletből vákuumban elpárologtatjuk és így 4,55 g (94 % kitermelés) színtelen, olajos L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amidot nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

6,95 (1H, sz s), 3,60-3,40 (8H, m), 3,34 (3H, s),
3,01 (1H, s), 1,61 (2H, sz s) és 0,95 (9H, s).

Az 5-7. példa szerinti vegyületeket a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő, azonban a reakcióban a megfelelő L-terc-leucin származékot alkalmazzuk az L-fenilalanin-N-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-amid helyett. A kívánt L-terc-leucin származékokat a fent, az L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amid előállítására leírt eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

5. példa

2S-Allil-N¹-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-(1S-{ 2-[2-(2-metoxi-etoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil}-szukcinimid (XI)

Op.: 208-209°C.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD), delta:

8,07-8,00 (1H, m), 7,94 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,67-5,49 (1H, m), 4,97-4,83 (2H, m), 4,21 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,57-3,37 (9H, m), 3,33-3,12 (6H s, és m), 2,68-2,53 (1H, m), 2,30-1,96 (3H, m), 1,49-1,19 (2H, m), 1,06-0,90 (1H, m), 0,93 (9H, s), 0,78 (3H, d, $J = 6,5$ Hz és 0,73 (3H, d, $J = 6,5$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum (CD_3OD), delta:

173,5, 170,0, 169,3, 135,9, 116,0, 71,3, 69,7, 69,6, 69,0, 60,1, 58,0, 45,9, 45,8, 34,9, 33,6, 26,8, 25,3, 24,0 és 21,7.

IR-spektrum ν_{max} (KBr): 3284, 2955, 1624, 1549 és 1102 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_7 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 57,80, H: 9,15, N: 8,54 %.

mért: C: 57,83, H: 9,34, N: 8,43 %.

6. példa

2S-Allil- N^4 -{1S-[2,2-di(metoxi-metil)-propil-karbamoil]-2,2-dime-til-propil]- N^1 -hidroxi-3R-izobutil-szukcinimid (XII)}

Op.: 212-214°C.

^1H -NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), delta:

8,61 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,48 (1H, m), 5,46 (1H, m), 4,82-4,68 (2H, m), 4,15 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,06 (6H, s), 3,11-3,07 (5H, m), 2,76 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,20-1,93 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,33-1,07 (2H, m), 0,80 (1H, m), 0,78 (9H, s), 0,65 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,61 (3H, s) és 0,59 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum $((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, delta:

173,5, 170,4, 169,3, 135,9, 116,0, 75,5, 60,3, 58,7,
45,8, 42,1, 34,9, 33,7, 26,8, 25,3, 24,1, 21,6 és
17,6.

IR-spektrum ν_{max} (KBr): 3277, 2955, 1634, 1538, 1385 és 1114
 cm^{-1} .

7. példa

2S-Allil- N^4 -{1S-[2,2-di(-metoxi-metil)-butil-karbamoil]-2,2-
-dimetil-propil}- N^1 -hidroxi-3R-izobutil-szukcinimid (XIII)

Op.: 225-226°C.

^1H -NMR-spektrum $((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, delta:

8,61 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,34-7,25
(1H, m), 5,57-5,38 (1H, m), 4,82-4,69 (2H, m), 4,17
(1H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,07 (6H, s), 3,13-2,90 (5H, m),
2,83-2,70 (1H, m), 2,61-2,48 (1H, m), 2,21-1,93 (2H,
m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,34-1,10 (6H, m), 0,79 (9H,
s), 0,66-0,60 (9H, m).

^{13}C -NMR-spektrum $((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, delta:

173,5, 170,4, 169,3, 135,9, 116,0, 73,3, 60,2, 58,6,
45,8, 42,1, 34,9, 33,7, 26,8, 25,3, 24,1, 22,8, 21,6
és 7,5.

IR-spektrum ν_{max} (KBr): 3268, 2960, 1633, 1531, 1369 és 1109
 cm^{-1} .

8. példa

N⁴-Hidroxi-2R-izobutil-N¹-(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil)-3S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinimid (XIV)

A. reakciólépés

2-(1R-(1S-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil-karbamoil)-3-metil-butyl)-malonsav-dibenzil-észter

5,9 g (16,1 mmól) 2-benzil-oxi-karbonil-3R-izobutil-borostyánkősav-4-benzil-észtert (a WO 90/15719 szabadalmi bejelentésnek megfelelően előállított) oldunk 100 ml dimetilformamidban, majd az oldatot 0°C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez 2,6 g (19,3 mmól) HOBt-t, majd 3,7 g (19,3 mmól) EDC reagenst adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és 3,5 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 3,72 g (16,0 mmól) L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etilamidot adagolunk. A reakcióelegyet 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot 200 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot sorrendben kétszer vízzel, 1 mól sósavval, 1 mól nátrium-karbonát oldattal és végül vízzel mossuk. A szerves oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével szilikagélen 70 % etil-acetát/hexán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 8,08 g (86 % ki-termelés) színtelen, olajos cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

7,31 (10H, m), 6,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,16 (1H, m), 5,16-5,06 (2H, dd, J = 13,5, 12,1 Hz), 5,10 (2H, s), 4,13 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,84 (1H, d, J = 10,1

Hz), 3,61-3,41 (8H, m), 3,40 (3H, s), 3,00 (1H, ddd, J = 3,9, 10,4 Hz), 1,65-1,56 (2H, m), 1,06-1,00 (1H, m), 0,97 (9H, s), 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz) és 0,767 (3H, d, J = 6,6 Hz).

B. reakciólépés

2-(1R-{1S-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil-karbamoil}-3-metil-butyl)-akrilsav

8,08 g (13,9 mmól) 2-(1R-{1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil-karbamoil}-3-metil-butyl)-malonsav-dibenzil-észtert oldunk 150 ml etanolban, majd az oldathoz 1,6 g 10 %-os aktív szénre felvitt palládium katalizátort adagolunk. A szuszpenzió erős keverés közben 5,5 órán át hidrogéngázt vezetünk keresztül. Az elegyet argonnal átöblítjük, majd a katalizátort leszűrjük. A szűrlet 1-(1R-{1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil-karbamoil}-3-metil-butyl)-malonsavat tartalmaz és ezt 0°C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez 1,5 ml (15,2 mmól) piperidint és 10 ml 37 %-os vizes formaldehid oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és éjszakán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 2x50 ml 1 mól nátrium-karbonát oldattal mossuk. A vizes extraktumot egyesítjük, tömény sósavval megsavanyítjuk és a savas oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot

DIPE oldószerből kristályosítjuk és így 4,4 g (79 % kitermelés) fehér szilárd cím szerinti vegyületet nyerünk.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), delta:

8,24 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,00 (1H, sz s), 6,45 (1H, s), 6,03 (1H, s), 4,43 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,02 (1H, m), 3,67-3,44 (8H, m), 3,41 (3H, s), 1,80-1,70 (1H, m), 1,55-1,47 (2H, m), 0,89 (9H, s) és 0,87 (6H, d, $J = 6,2$ Hz).

C. reakciólépés

3R-{ 1S-[2-(2-Metoxi-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil-karbamoil} -5-metil-2S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-hexánsav

4,4 g (11,0 mmól) 2-(1R-{ 1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil-karbamoil} -3-metil-butyl)-akrilsavat oldunk 100 ml metanolban és az oldatot argonatmoszférába helyezzük. Az elegyhez 3 g (25,9 mmól) tiofén-2-tiolt adagolunk. A reakcióelegyet sötétben, éjszakán át 60°C hőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot olajos anyaghoz DIPE oldószerrel adagolunk. Az adagolás során fehér csapadék válik ki, amelyet leszűrünk és DIPE oldószerrel alaposan átmosunk és megszárítunk. ^1H -NMR-spektrum analízis szerint a reakció nem teljesen történt meg. A kiindulási anyag és a termék elegyét metanolban újra oldjuk és a reakciót a fentiek szerint megismételjük. Ezt követően az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk és etil-ace-tátból átkristályosítjuk. Így 2,91 g (51 % kitermelés) fehér szilárd cím szerinti vegyületet nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta:

7,83 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,95 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,33-3,17 (7H, m), 3,08 (3H, s), 3,05-3,00 (2H, m), 2,67-2,60 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,39-1,06 (2H, m), 0,82 (1H, m), 0,74 (9H, s), 0,64 (3H, d, J = 6,5 Hz) és 0,59 (3H, d, J = 6,5 Hz).

D. reakciólépés

N⁴-Hidroxi-2R-izobutil-N¹-(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil)-3S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinimid

2,91 g (20 mmól) 3R-{1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil-karbamoil}-5-metil-2S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-hexánsavat átalakítunk a cím szerinti vegyületté (1,00 g, 33 % kitermelés) a 2. példa L. reakciólépésének megfelelő eljárás alkalmazásával.

Op.: 198-199°C.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD), delta:

8,85 (1H, m), 7,87-7,73 (2H, m), 7,42 (1H, m), 6,95 (1H, m), 6,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,83-3,13 (7H, m), 3,08 (3H, s), 3,10-2,84 (2H, m), 2,63-2,49 (2H, m), 2,28 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,09 (1H, m), 0,78 (1H, m), 0,73 (9H, s), 0,64 (3H, d, J = 6,4 Hz), és 0,59 (3H, d, J = 6,5 Hz).

¹³C-NMR-spektrum (CD₃OD), delta:



172,8, 169,9, 167,9, 133,9, 132,5, 129,5, 127,7,
71,2, 69,3, 69,0, 60,1, 58,0, 46,0, 33,6, 26,8, 25,3,
23,9 és 21,6.

IR-spektrum $\nu_{\max}$ (KBr): 3287, 2955, 1634, és 1556 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 54,03, H: 7,78, N: 7,88 %;

mért: C: 54,06, H: 7,78, N: 7,86 %.

A 9. és 10. példa szerinti vegyületeket a 8. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítjuk elő, azonban az L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amid helyett a megfelelő L-terc-leucin-származékot alkalmazzuk. A kívánt L-terc-leucin-származékokat a fent, a 4. példában az L-terc-leucin-N-2-(2-metoxi-etoxi)-etil-amid előállítására leírt eljárásnak megfelelően állítjuk elő.

9. példa

N^4 -Hidroxi-2R-izobutil- N^1 -(1S-{ 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi] -
-etoxi] etil-karbamoil} -2,2-dimetil-propil)-3S-(tiofén-2-il-
-szulfanil-metil)-szukcinimid (XV)

Op.: 167-168°C.

^1H -NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), delta:

8,79 (1H, d, $J = 1,7 \text{ Hz}$), 7,86-7,72 (2H, m), 7,44
(1H, m), 6,94 (1H, m), 6,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, $J =$
9,3 Hz), 3,41-3,14 (10H, m), 3,09 (3H, s), 3,10-2,85
(3H, m), 2,63-2,50 (2H, m), 2,23 (1H, m), 1,39-1,02
(2H, m), 0,89-0,60 (10H s, és m), 0,63 (3H, d, $J =$
6,5 Hz), és 0,59 (3H, d, $J = 6,5 \text{ Hz}$).

^{13}C -NMR-spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), delta:

172,7, 169,9, 167,9, 133,8, 132,5, 129,5, 127,8,
71,3, 69,7, 69,6, 69,5, 68,9, 60,1, 58,0, 45,9,
33,6, 26,8, 25,3, 24,0 és 21,6.

IR-spektrum $\nu_{\max}$ (KBr): 3285, 2955, 1636, 1549 és 1103 cm^{-1} .

Elemanalízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 54,07, H: 7,89, N: 7,28 %;

mért: C: 54,02, H: 7,88, N: 7,29 %.

10. példa

N^1 -{ 1S-[2,2-di (Metoxi-metil)-propil-karbamoil] -2,2-dimetil-
propil} - N^4 -hidroxi-3R-izobutil-3S-(tiofén-2-il-szulfanil-me-
til)-szukcinimid (XVI)

Op.: 207-209°C.

^1H -NMR-spektrum $((\text{CD}_3)_2\text{O})$, delta:

8,79 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 9,1 \text{ Hz}$), 7,48 (1H, t,
 $J = 6,2 \text{ Hz}$), 7,44 (1H, m), 6,96 (1H, m), 6,88 (1H,
m), 4,11 (1H, d, $J = 9,1 \text{ Hz}$), 3,11-2,87 (12H, s és
m), 2,76 (1H, m), 2,65-2,51 (2H, m), 2,25 (1H, m),
1,31 (1H, m), 1,12 (1H, m), 0,88-0,70 (10H s és m),
0,63 (3H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$), 0,60 (3H s) és 0,59 (3H, d,
 $J = 6,3 \text{ Hz}$).

^{13}C -NMR-spektrum $((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, delta:

172,8, 170,3, 167,9, 133,8, 132,6, 129,5, 127,8,
75,5, 60,1, 58,6, 46,0, 45,8, 42,1, 33,6, 26,8,
25,2, 24,0, 21,6, és 17,5.

IR-spektrum $\nu_{\max}$ (KBr): 3192, 2958, 1637, 1533 és 1369 cm^{-1} .

11. példa

N⁴-Hidroxi-2R-izobutil-N¹-(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil)-3S-propil-szukcinimid (XVII)

400 mg (0,9 mmól, 4. példa szerinti) 2S-allil-N¹-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil]-2,2-dimetil-propil)-szukcinimidet oldunk 40 ml etanolban. Az oldatot argon-atmoszférába helyezzük és 50 ml 10 %-os aktív szénre felvitt palládium katalizátort adagolunk hozzá. Ezt követően erős keverés közben 3 órán át hidrogéngázt buborékoltatunk át az elegyen. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével savval mosott szilícium-oxidon 5 % metanol/diklór-metán eluens alkalmazásával tisztítjuk. 300 mg (70 % kitermelés) fehér szilárd cím szerinti vegyületet nyerünk.

Op.: 250-253°C.

¹H-NMR-spektrum ((CD₃)₂SO), delta:

10,32 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,76 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,08 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,83-3,15 (6H, m), 3,10-2,94 (5H, s és m), 2,51 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,43-0,89 (7H, m), 0,77 (9H, s), 0,65 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,59 (3H, d, J = 6,4 Hz), és 0,71-0,55 (3H, m).

¹³C-NMR-spektrum ((CD₃)₂SO), delta:

173,7, 170,1, 71,2, 69,3, 69,0, 60,1, 58,0, 46,2, 45,8, 33,6, 32,8, 26,8, 25,4, 24,0, 21,7, 10,0 és 13,9.

IR-spektrum ν_{max} (KBr): 3282, 2956, 1634, 1537, 1367, és

1106 cm^{-1} .

12. példa

Az alábbi táblázatban bemutatjuk a találmány szerinti vegyületek vízoldhatóságának növekedését a szakirodalomban ismert vegyületekkel összehasonlítva, ahol R_4 jelentése metilcsoport (1-3. összehasonlító vegyület) és azt, hogy ugyanezen vegyületek in vitro aktivitása MMPs vegyületekkel szemben továbbra is fennmarad.

1. összehasonlító vegyület:

N^4 -(2,2-Dimetil-1S-metil-karbamoil-propil)-2S, N^1 -dihidroxi-3R-
-izobutil-szukcinimid

2. összehasonlító vegyület:

2S-Allil- N^4 -(2,2-dimetil-1S-metil-karbamoil-propil)- N^1 -hidroxi-
-3R-izobutil-szukcinimid

3. összehasonlító vegyület:

N^1 -(2,2-Dimetil-1S-metil-karbamoil-propil)- N^4 -hidroxi-2R-izobu-
til-3-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinimid



T á b l á z a t

Tesztvizsgálat vegyület	HFC+ IC ₅₀ (nM)	Zselatináz A IC ₅₀ (nM)	Stromelysin-1 IC ₅₀ (nM)	Vízold- hatóság (mg/ml)
1. példa	10	15	60	≥29,6
1. összehasonlító	5	6	200	7,7
4. példa	10	7	40	4,7
6. példa	20	30	50	0,4
2. összehasonlító	4	15	80	0,04
9. példa	2	9	10	0,4
3. összehasonlító	1	20	40	0,18

+ = humán fibroblaszt kollagenáz

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyület, ahol
- X jelentése $\text{-CO}_2\text{H}$ csoport vagy -CONHOH csoport,
- R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, fenil-1-6 szénatomos alkilcsoport, heterociklil-csoport, szubsztituált heterociklil-csoport, heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, szubsztituált heterociklil-1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy $\text{BSO}_n\text{A-}$ általános képletű csoport, ahol
- n jelentése 0, 1 vagy 2, és
- B jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, szubsztituált fenilcsoport, heterociklil-csoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport vagy szubsztituált fenacilcsoport, és
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aminocsoport, védett aminocsoport, acil-aminocsoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, 1-6 szénatomos alkiltiocsoport, aril-1-6 szénatomos alkil-csoport, amino-1-6 szénatomos alkil-csoport, hidroxil-1-6 szénatomos alkil-csoport, merkaptó-1-6

szénatomos alkil-csoport vagy karboxi-1-6 szénatomos alkil-csoport, ahol az aminocsoport, a hidroxilcsoport, merkaptocsoport vagy a karboxilcsoport kívánt esetben védőcsoportot tartalmazhat, vagy a karboxilcsoport amidált forma lehet; vagy kis szénatomos alkilcsoport, amely maleimido-csoport, szukcinimido-csoport, naphthalimido-csoport, 2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]-izokinol-2-il-csoport, karbamoil-csoport, mono-kis szénatomos alkil-karbamoil-csoport, di-kis szénatomos alkil-karbamoil-csoport, di-kis szénatomos alkil-amino-csoport, karboxi-kis szénatomos alkanoil-amino-csoport, pirrolidino-csoport vagy morfolino-csoport szubsztituenst tartalmazhat,

- R_2 jelentése 1-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkilcsoport, 2-12 szénatomos alkenilcsoport, 2-12 szénatomos alkinilcsoport vagy benzilcsoport, cikloalkil-1-6 szénatomos alkil-csoport, cikloalkenil-1-6 szénatomos alkil-csoport, fenil-1-6 szénatomos alkil-O-1-6 szénatomos alkil-csoport vagy heteroaril-1-6 szénatomos alkil-O-1-6 szénatomos alkil-csoport, amelyek bármelyike kívánt esetben szubsztituenst tartalmazhat, ahol a szubsztituensek lehetnek 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, halogénatom vagy cianocsoport $-(CN)$;
- R_3 jelentése egy természetesen előforduló aminosav

oldallánca, amely, amennyiben funkciós csoportokat tartalmaz, védőcsoportokat tartalmazhat, például az aminocsoportokat acilezett formában, és a karboxil-csoportokat amidált formában tartalmazhatja; vagy $-CR_6R_7R_8$ általános képletű csoport, ahol

R_6 , R_7 és R_8 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-csoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, fenil-1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, cianocsoport, karboxilcsoport ($-CO_2H$), 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport, $-CO_2$ -1-6 szénatomos alkil-csoport vagy fenilcsoport vagy heteroaril-csoport, amelyek mindegyike egy vagy több szubsztituenszt tartalmazhat, amely szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek hidroxilcsoport, halogénatom, cianocsoport, karboxilcsoport, $-CO_2$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-CONH_2$ csoport, $-CONH$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-CONH(1-6$ szénatomos alkil) $_2$ csoport, $-CHO$ csoport, $-CH_2OH$ csoport, 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport, $-O$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-S$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-SO$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-SO_2$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, nitrocsoport, aminocsoport, $-NH$ -1-6 szénatomos alkil-csoport, $-N(1-6$ szénatomos alkil) $_2$ csoport, $-NHCO$ -1-6 szénato-

mos alkil-csoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-8 szénatomos cikloalkenilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport; vagy

R_6 és R_7 jelentése a kapcsolódó szénatommal együttesen 3-8-tagú cikloalkilcsoport vagy 5-6-tagú heterociklusos csoport; vagy

R_6 , R_7 és R_8 jelentése a kapcsolódó szénatommal együttesen biciklusos csoport (például adamantilcsoport);

R_4 jelentése $-(Z-O)_n-Z$ általános képletű csoport, ahol

Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több nem kapcsolódó S és/vagy N atommal megszakított,

n jelentése nagyobb mint 1 egész szám, és az R_4 csoportban az atomok nem folytonos lineáris szekvenciája nagyobb mint 12, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, 2-6 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt esetben egy vagy több nem szomszédos S atommal és/vagy N atommal megszakított, ahol a csoportok legalább két $-(Z)_p-$ $-(OZ)_q$ általános képletű szubsztituenst tartalmaznak, ahol

Z jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely kívánt

esetben egy vagy több nem szomszédos S
 atommal és/vagy N atommal megszakított,
 p jelentése 0 vagy 1,
 q jelentése 1 vagy 2, és
 az R_4 csoportban az atomok nem folytonos lienáris
 szekvenciája nagyobb mint 12,
 R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-
 csoport;
 vagy sói, hidrátjai vagy szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület
 sztereokémiája az alábbi:

R_1 és X csoportokat viselő szénatom - S,
 R_2 csoportot viselő szénatom - R,
 R_3 csoportot viselő szénatom - S.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, azzal
 jellemezve, hogy

R_1 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, n-prooil-
 -csoport vagy allilcsoport.

4. Az 1 - 3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület,
 azzal jellemezve, hogy

R_2 jelentése izobutilcsoport, n-pentil-csoport, n-hexil-
 -csoport, n-heptil-csoport, n-nonil-csoport, n-decil-
 -csoport vagy benziloxi-propil-csoport.

5. Az 1 - 4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy

R₃ jelentése benzilcsoport, izobutilcsoport, tercier-butyl-csoport vagy 1-fluor-1-metil-etil-csoport.

6. Az 1 - 5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy

R₄ jelentése

2-(2-metoxi-etoxi-metil)-etil-csoport,
 1,1-dimetil-2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-csoport,
 2-(2-etoxi-etoxi-metoxi)-etil-csoport,
 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi] -etil-csoport,
 2-[2-(3-metoxi-propoxi)-etoxi] -etil-csoport,
 3-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-propil-csoport,
 2,2-dimetil-3-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-propil-csoport,
 2-(2-etoxi-etoxi)-etil-csoport,
 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-csoport,
 3-(2-metoxi-etoxi)-propil-csoport,
 2,2-di(2-metoxi-metil)-propil-csoport, és
 2,2-di(2-metoxi-metil)-butyl-csoport.

7. Az 1 - 5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy

R₄ jelentése 2-(2-metoxi-etoxi)-etil-csoport.

8. Az 1 - 7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom.

9. A 2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szukcinamid és sói, szolvátjai vagy hidrátjai.

10. Az alábbi vegyületek bármelyike:

2S,N¹-dihidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szukcinamid,

2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil] -2-fenil-etil] -szukcinamid,

2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szukcinamid,

2S-allil-N'-hidroxi-3R-izobutil-N⁴-(1S-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szukcinamid,

2S-allil-N⁴-[1S-[2,2-di (metoxi-metil) -propil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -N'-hidroxi-3R-izobutil-szukcinamid,

2S-allil-N⁴-[1S-[2,2-di (metoxi-metil) -butil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -N'-hidroxi-3R-izobutil-szukcinamid,

N⁴-hidroxi-2R-izobutil-N¹-[1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-

-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -3S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinamid,

N^4 -hidroxi-2R-izobutil- N^1 -(1S-[2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi] -etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -3S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinamid,

N^1 -(1S-[2,2-di(metoxi-metil)-propil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil]- N^4 -hidroxi-3R-izobutil-3S-(tiofén-2-il-szulfanil-metil)-szukcinamid,

N^4 -hidroxi-2R-izobutil- N^1 -(1S-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil-karbamoil] -2,2-dimetil-propil] -szukcinamid,

és sóik, szolvát formáik vagy hidrát formáik.

11. Gyógyszerészeti vagy állatgyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza, továbbá gyógyszerészetileg vagy állatgyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, amely orális adagolású forma.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti készítmény, amelyben az aktív hatóanyag vizes oldatban található.

14. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, ahol

X jelentése hidroxámsav-csoport, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű savat vagy aktív származékát hidroxil-aminnal, O-védett-hidroxil-aminnal vagy N,O-kétszeresen védett-hidroxil-aminnal vagy sójával reagáltatjuk, ahol

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az 1. igénypontra megadott, azzal az eltéréssel, hogy az R_1 - R_5 csoportokban jelenlevő bármely szubsztituens, amely potenciálisan a hidroxil-aminnal, az O-védett-hidroxil-aminnal vagy az N,O-kétszeresen védett-hidroxil-aminnal vagy ezek sóival reakcióba léphet, védőcsoporttal ellátott, és emiatt a reakció végrehajtása után a kapott hidroxámsavból illetve a védett R_1 - R_5 csoportokon található szubsztituensekről a védőcsoportot eltávolítjuk.

15. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, ahol

X jelentése karbonsav-csoport, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű savat vagy aktivált származékát az (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk, ahol az általános képletekben

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az 1. igénypontra megadott, azzal az eltéréssel, hogy amennyiben R_1 - R_5 csoportokon bármely olyan szubsztituens található, amely a kapcsolási reakcióban reagálhat, akkor ezeket is védőcsoporttal kell ellátni, és

R_{11} jelentése hidroxilcsoport védőcsoport,
továbbá, hogy ezeket az R_{11} védőcsoportokat és bármely $R_1 - R_5$
csoportokon található szubsztituensek védőcsoportjait a kapcsol-
ás után eltávolítjuk.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Nemzetközi

Szabadalmi Iroda tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

4 l. r. 12
S. E. ny

$\frac{1}{4}$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{CH}(\text{R}_3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}_4) - \text{R}_5 \\ | \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{X} \end{array} \quad (1)$$
