



74511

62.463/SZE

K I V O N A T

Metalloproteináz-inhibitorok, *ezeket*
tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás a vegyületek
előállítására

British Biotech Pharmaceuticals Limited, Cowley, Oxford,

NAGY-BRITANNIA

A bejelentés napja: 1995. 01. 23.

Elsőbbségei: 1994. 01. 22. (9401416.4),

1994. 07. 06. (9413566.2),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB95/00121.

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/19961.

A jelen találmány tárgya gyógyászati hatással rendelkező hidroxámsav- és karbonsav-származékok; eljárások ezek előállítására; az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint az ilyen vegyületek alkalmazása a gyógyászatban.

A vegyületek főként a szöveti lebomlásban résztvevő metalloproteináz (fématomokat megkötő fehérjéket lebontó) enzimeket, továbbá a tumor nekrozis faktor (daganatos szövetek elhalását előidéző faktor) sejtekből való felszabadulását gátolják.

1995/01/23

K. ...
P. ...



7

62.463/SZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

Metalloproteináz-inhibitorok, ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás a megelőzés
előállítására

British Biotech Pharmaceuticals Limited, Cowley, Oxford,
NAGY-BRITANNIA

Feltalálók:

BECKETT, Raymond, Paul,
WHITTAKER, Mark,
MILLER, Andrew,

Cowley, Oxford, NAGY-BRITANNIA

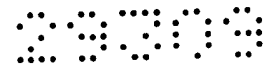
A bejelentés napja: 1995. 01. 23.

Elsőbbségei: 1994. 01. 22. (9401416.4),
1994. 07. 06. (9413566.2),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB95/00121.

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/19961.



Metalloproteínáz inhibitorok

A jelen találmány tárgya gyógyászati hatással rendelkező hidroxámsav- és karbonsav-származékok; eljárások ezek előállítására; az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények; valamint az ilyen vegyületek alkalmazása a gyógyászatban. A vegyületek főként a szöveti lebomlásban résztvevő metalloproteínáz (fématomokat megkötő fehérjéket lebontó) enzimeket, továbbá a tumor nekrosis faktor (daganatos szövetek elhalását előidéző faktor) sejtekből való felszabadulását gátolják.

Azokról a vegyületekről, amelyek gátolják a kötőszövetek lebomlásában résztvevő metalloproteínáz enzimeket, mint pl. kollagenáz, sztromelizin és zselatináz (ezeknek a mátrix metalloproteínáz enzimeknek a rövidítése MMP) hatását, általában az a vélemény, hogy alkalmasak lehetnek az említett szöveti lebomlással járó kórképek, mint pl. reumás ízületi gyulladás, csontbőr-gyulladás, fog körüli szövetek gyulladása, fogínygyulladás, a szaruhártya, a bőr vagy a gyomor fekélyes betegségei, valamint daganatok áttételei, terjedése és növekedése kezelésére és megelőzésére. Az mátrix metalloproteínáz enzim gátlóknak szerepük lehet idegi gyulladáson rendellenességek kezelésében, beleértve a mielin lebomlással járó rendellenességeket, például szklerózis multiplex, valamint az érzékszervekkel összefüggő betegségek kezelésében; ez utóbbiak között vannak ízületi gyulladásos kórképek, a szolid tumor növekedés, továbbá a pikkelysömör, a regebőr-burjánzásai, az érzékszervekkel kapcsolatos zöld hályog, a szem daganatos betegségei, érdaganatok és vérerek daganatai. Mindazonáltal, az egyes mátrix metalloproteínáz enzimeknek a

fentiekben leírt kóros állapotokban játszott relatív szerepe egyelőre nem teljesen tisztázott.

A metalloproteinázok szerkezetére a cink(II) ionok jelenléte jellemző. Ma már ismert, hogy egy sor metalloproteináz enzim létezik, mint például a fibroblaszt kollagenáz (1. típus), a PMN-kollagenáz, a 72 kilodalton átlagos móltömegű zselatináz, a 92 kilodalton átlagos móltömegű zselatináz, a sztromelizin, a sztromelizin-2 és a PUMP-1 [L.M. Matrisian, *Trends in Genetics*, 6, 121-125. (1990)]. Számos ismert mátrix metalloproteináz enzim gátló természetes aminosavakból álló peptid származék, ezek a kollagén molekula hasítási helyének analógjai. Chapman egy újabb cikkében [J. Med. Chem. 36, 4293-4301. (1993)] leír néhány általános szerkezet-hatás összefüggést, melyet N-karboxi-alkil-peptidek körében találtak. Más, ismert mátrix metalloproteináz enzim gátlók szerkezete kevésbé peptidszerű, ezek inkább pszeuropeptideknek, vagy peptid-utánzatoknak tekinthetők. Az ilyen vegyületeknek rendszerint van olyan funkciós csoportjuk, amellyel képesek kötődni az mátrix metalloproteináz enzim cink(II) helyéhez; az ismert vegyület-csoportokban a cink-kötő csoport hidroxámsav, karbonsav, szulfhidril, és oxidált foszforatomot tartalmazó (például foszfin-sav és foszfor-amidát-, beleértve az aminofoszfonsavat) csoportok.

A pszeuropeptid vagy peptid-utánzat mátrix metalloproteináz enzim gátlók két ismert osztályában a cink-kötő csoport hidroxámsav, illetve karbonsav csoport. Az ilyen, ismert mátrix metalloproteináz enzim gátlók - néhány kivételtől eltekintve - az (I) általános szerkezeti képlettel jellemezhetők, ahol

X jelentése a cink-kötő hidroxámsav (-CONHOH) vagy karbonsav (-COOH) csoport,

az R₁ - R₅ csoportok pedig az egyes szabadalmi bejelentések szerint változhatnak.

Az alábbiakban példákat adunk a fenti típusú szerkezetekre vonatkozó, további szabadalmi leírásokra.

Az ilyen vegyületek esetében a szabadalmi leírásokban általában úgy értelmezik, hogy a cink-kötő csoport, valamint az R₁, R₂ és R₃ helyettesítők változtatása jelentősen befolyásolja a vegyületnek a metalloproteináz enzimekre kifejtett gátló hatását. Az X csoportról feltételezik, hogy az aktív hely cink(II) ionjához való kötődés útján lép kölcsönhatásba a metalloproteináz enzimekkel. A különböző metalloproteináz enzimekkel szemben kifejtett gátló hatás erőssége szempontjából a karboxil-csoportnál általában előnyösebb a hidroxámsavcsoport. A karboxilcsoport azonban, más helyettesítőkkel való megfelelő kombinációban szelektíven gátolhatja a zselatinázt (EU-489,577-A számú európai szabadalmi bejelentés). Az elképzelések szerint az R₁, R₂, illetve R₃ csoport a természetes enzim szubsztrát P₁, P₁', illetve P₂' aminosav oldallánc kötőhelyét foglalja el. Kísérleti bizonyíték van arra, hogy nagyobb kiterjedésű R₁ helyettesítő növelheti a sztromelizinnel szemben kifejtett aktivitást, továbbá, ha R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport (mint pl. izobutilcsoport), kedvezőbb lehet a kollagenázzal szemben kifejtett aktivitás, míg ha R₂ helyén fenil-alkil csoport van (mint pl. fenil-propil-csoport), ez a zselatinázzal szemben szelektivitást jelenthet, más metalloproteinázokhoz képest.

Ismertek (I) általános képletű, erős *in vitro* (lombikban kifejtett) hatással rendelkező, pszeudo-peptid vagy peptid-utánzat



mátrix metalloproteináz enzim gátlók, azonban ezek orális (szájon át való) adagolást követően általában gyengén szívódnak fel. Bár ismert, hogy számos tényező befolyásolhatja az orális felszívódást, úgymint a vízben való oldhatóság, pKa és log P értéke és a molekulatömeg), nagy orális felszívódással rendelkező pszeuropeptid enzim gátlók tervezése korántsem egyszerű feladat. Állandó kihívás a gyógyszertervezés számára az R₁, R₂, R₃, R₄ vagy R₅ helyettesítők olyan kombinációját megtalálni, amely biztosítja a tényleges aktivitás-szint, a vízoldhatóság, az orális felszívódás és a farmakokinetikai tulajdonságok közötti megfelelő egyensúlyt, mivel ezek a tulajdonságok az R₁ - R₅ csoportok változtatásával nem előrejelezhető módon változnak. A megfelelő tulajdonságokkal rendelkező hidroxámsav- és karbonsav-alapú mátrix metalloproteináz enzim gátlók azonosítása továbbra is elérendő szakmai cél.

A tumor nekrozis faktor (rövidítése TNF) eredetileg a sejthez kötődő, 28 kilodalton tömegű prekursoraként képződő citokin. Aktív, 17 kilodalton tömegű alakjában felszabadulva, *in vivo* (az élő szervezetben) számos káros hatást válthat ki. Állatoknak vagy embernek beadva gyulladást, lázat, keringési hatásokat, vérzést, véralvadást és más heveny reakciókat vált ki, hasonlóan a heveny fertőzéseknel és sokkos állapotokban tapasztaltakhoz. Idült alkalmazása sorvadást és étvágytalanságot okozhat. Nagy mennyiségű tumor nekrozis faktor felhalmozódása halálos lehet.

Állatokon végzett modellkísérletekből számottevő bizonyítékaink vannak arra, hogy ha a tumor nekrozis faktor hatásait specifikus antitestekkel gátoljuk, ez jó hatással lehet heveny fertőzésekben, sokkos állapotokban, idegen szövetekkel szembeni reakciókban és

autoimmun betegségben. Ezenkívül a tumor nekrosis faktor autokrin növekedési tényező bizonyos csontvelődaganatok és nyirokszövet daganatok esetében, és gátolhatja a normális vérképződést olyan betegeknél, akiknek a fenti daganatuk van. A fentiekből következik, hogy azok a vegyületek, amelyek gátolják a tumor nekrosis faktor képződését, vagy hatásának kifejtését, potenciálisan hasznosak számos gyulladásos, fertőzőes, immunológiai vagy rosszindulatú megbetegedés kezelésében vagy megelőzésében. Ilyenek többek között (de nem kizárólag) a fertőzőes sokk, a hemodinámiás (keringési) sokk és a vérmérgezés tünetegyüttese, a vérellátási zavart követően a vérkeringés újraindulásával kapcsolatos sérülések, a malária, a Crohn-betegség, a mikobakteriális fertőzés, az agyhártyagyulladás, a pikkelysömör, a pangásos szívelégtelenség, a kötőszöveti betegség, a sorvadás, az idegen szövetrel szembeni kilökődési reakciók, a rák, az autoimmun betegség, a reumás ízületi gyulladás, a szklerózis multiplex, a sugárártalom, immun-szuppresszív monoklonális antitestek, mint pl. OKT3 vagy CAMPATH-1 adagolását követő mérgezés és az alveolusok (tüdőhólyagocskák) hiperoxidációs károsodása.

Mivel a tumor nekrosis faktor túlzott termelését több olyan betegségben vagy kórképben is megfigyelték, melyekre az mátrix metalloproteináz enzim által kiváltott szöveti lebomlás is jellemző, azok a vegyületek, amelyek az mátrix metalloproteináz enzim és a tumor nekrosis faktor termelését egyaránt gátolják, különösen előnyösek lehetnek olyan betegségek kezelésében vagy megelőzésében, amelyekben mindkét mechanizmusnak szerepe van.

Újabban a WO-93/20047 számú szabadalmi leírásban szerepel hidroxámsav-alapú mátrix metalloproteináz enzim gátlóknak egy csoportja, amelyek egyúttal a tumor nekrozis faktor termelését is gátolják.

Amint a fentiekben említettük, vannak hidroxámsav- vagy karbonsav-típusú, cink-kötő csoportot tartalmazó mátrix metalloproteináz enzim gátlók. A következő szabadalmi leírásokban hidroxámsav alapú mátrix metalloproteináz enzim gátlókat tesznek közzé :

US 4599361	(Searle)
EP-A-0236872	(Roche)
EP-A-0274453	(Bellon)
WO 90/05716	(British Biotechnology)
WO 90/05719	(British Biotechnology)
WO 91/02716	(British Biotechnology)
EP-A-0489577	(Celltech)
EP-A-0489579	(Celltech)
WO 92/13831	(British Bio-technology)
WO 92/17460	(SmithKline Beecham)
WO 92/22523	(Research Corporation Technologies)
WO 93/09090	(Yamanouchi)
WO 93/09097	(Sankyo)
WO 93/20047	(British Bio-technology)
WO 93/24449	(Celltech)
WO 93/24475	(Celltech)
EP-A-0574758	(Roche)
EP-A-0575844	(Roche)

A következő szabadalmi leírásokban karbonsav-alapú mátrix metalloproteináz enzim gátlókat tesznek közzé:

EP-A-04898577 (Celltech)
 EP-A-0489579 (Celltech)
 WO 93/24449 (Celltech)
 WO 93/24475 (Celltech)

Újabb vizsgálatok alapján [M.S. Karls ..., *Pharmaceutical Research*, 8, 1477-1481. (1991)], melyekben peptidek és N-metil analógjaik felszívódását hasonlították össze, úgy látszik, hogy az *in vivo* felszívódásban döntő szerepe van a hidrogénkötésre való képességnek. E gondolatmenet szerint a kisebb hidrogénkötő képességű peptidek azért szívódnak fel könnyebben, mert a bél nyálkahártyájához való kötődéskor kisebb a deszolvatációból (az oldószer elvesztéséből) származó energia-veszteség. A jelen találmány szerzői feltételezték, hogy az (I) képletű szerkezetekben az amid-kötéshez közeli R₃, R₄ és R₅ csoportok megfelelő módosítása fokozott orális felszívódású metalloproteináz gátlókat eredményezhet. Közelebbről, az volt a feltevés, hogy ha az amid-kötések közelében nagy térkitöltésű csoportokat viszünk be, csökkenhet a hidrogénkötésre való képesség. A feltalálók további hipotézise az volt, hogy ha az R₃ vagy R₄ csoport megfelelő helyzetébe heteroatomot (pl. oxigénatomot, kénatomot vagy fluoratomot) viszünk be oly módon, hogy az intermolekuláris hidrogénkötést képezzen valamelyik amid-N-H csoporttal, ezáltal csökkenthető a felszívódás deszolvatációs energiája.

A jelen találmány ezért olyan, (I) általános szerkezetű mátrix metalloproteináz enzim gátlók előállítását teszi lehetővé, melyekben az X hidroxámsav- vagy karbonsav-típusú cinkkötő csoportot a fenti hipotéziseknek megfelelően terveztük. Az új

vegyületcsoportban vannak olyan vegyületek, melyeknek a jó orális felszívódáshoz megfelelő a vízoldhatóságuk, a pKa és log P értékük és a molekulatömegük, továbbá amelyek jól gátolják a különböző metalloproteináz enzimeket, és amelyek más, kedvező farmakokinetikai és fizikai-kémiai tulajdonságokkal is rendelkeznek.

A jelen találmány szerinti bizonyos vegyületeknek további előnye, hogy a gyulladás helyén gátolják a tumor nekrozis faktor citokin termelődését.

A fentiekben felsorolt, hidroxámsav vagy karbonsav-alapú mátrix metalloproteináz enzim gátlókra vonatkozó szabadalmi leírások közül az egyetlen olyan, amelyben nagy térkitöltésű R₃ csoportot tartalmazó vegyületek szerepelnek, az EP-A-0497192 (Roche) számú európai szabadalmi bejelentés. Ebben az esetben a nagy térkitöltésű csoport a terciér-butil-csoport. A többi felsorolt leírásban az R₃ csoport általában rövidszénláncú alkil-csoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, a térkitöltés megadása nélkül. A felsorolt leírások egyikében sem írnak le olyan vegyületet, amelyben az R₃ vagy az R₄ csoportot úgy választották, hogy az a szomszédos amid N-H csoporttal intramolekuláris hidrogén-kötést képezhessen.

A jelen találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és azok só-hidrátjai és szolvátjai

ahol

X jelentése -CO₂H vagy -CONHOH képletű csoport;

R₁ jelentése hidrogénatom; 1-6 szénatomos alkil-; 2-6 szénatomos alkenil-; fenil-; helyettesített fenil-; fenil(1-6 szénatomos

alkil)-; helyettesített fenil(1-6 szénatomos alkil)-; heterociklusos csoport; helyettesített heterociklusos csoport; heterociklusos csoportot viselő 1-6 szénatomos alkil)-; helyettesített heterociklusos csoportot viselő 1-6 szénatomos alkil-csoport; BSO_nA általános képletű csoport, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2, és

B hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil)-; fenil)-; helyettesített fenil)- csoport; heterociklusos csoport; 1-6 szénatomos acil- fenacil- vagy helyettesített fenacil-csoport,

A jelentése pedig 1-6 szénatomos alkil)-; amino)-; védett amino)-; acil-amino)-; OH; SH; 1-6 szénatomos alkoxi)-; 1-6 szénatomos alkil-amino)-; di(1-6 szénatomos alkil)-amino- 1-6 szénatomos alkil-tio)-; aril(1-6 szénatomos alkil)-; amino(1-6 szénatomos alkil)-; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-; merkaptol(1-6 szénatomos alkil)- vagy karboxil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, melyekben az amino-, hidroxil-, merkaptol- vagy karboxil-csoportok védett formában is lehetnek, vagy a karboxil-csoport amidált; karbamoil-csoporttal helyettesített rövidszénláncú alkil-csoportok, mono(rövidszénláncú alkil)-karbamoil)-; di(rövidszénláncú alkil)-karbamoil)-, di(rövidszénláncú alkil)-amino- vagy karboxil(rövidszénláncú alkanoil)- amino-csoport;

R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkil)-, 2-6 szénatomos alkenil)-, 2-6 szénatomos alkinil)-, fenil(1-6 szénatomos alkil)-, heteroaril(1-6 szénatomos alkil)-, cikloalkil(1-6 szénatomos alkil)-, vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, melyek bármelyike helyettesített lehet egy vagy több

csoporttal az alábbiak közül: 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, halogénatom vagy cianocsoport;

R₃ jelentése vagy

(a) -CR₆R₇R₈ általános képletű csoport, ahol az R₆, R₇ és R₈ csoportok bármelyike egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenil(1-6 szénatomos alkil)-, 3-8 szénatomos cikloalkil-; vagy

R₆ és R₇ együttes jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 tagú cikloalkil-csoport, vagy 5-6 tagú heterogyűrűt alkotnak; vagy

R₆, R₇ és R₈ együttes jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt triciklusos (három gyűrűből álló) gyűrűrendszer (például adamantil-csoport);

azzal a megkötéssel, hogy abban az esetben, ha

R₆, R₇ és R₈ jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport, akkor az R₃ csoportban a szénatomok száma összesen hatnál több; vagy

(b) -CR₉R₁₀R₁₁ általános képletű csoport, ahol az

R₉ és R₁₀ jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-fenil(1-6 szénatomos alkil)-, vagy valamely, az R₁₁ jelentésére az alábbiakban megadott csoport, a hidrogénatom kivételével, vagy

R₉ és R₁₀ együttes jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 tagú cikloalkil-csoport vagy 3-8 tagú heterogyűrűt alkotnak; és



R₁₁ hidrogénatom, hidroxil-, merkapto-csoport, halogénatom, ciano-, karboxil-, 1-4 szénatomos perfluoro-alkil-, CH₂OH, CO₂(1-6 szénatomos alkil)-képletű csoport, vagy 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkeniloxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, SO(1-6 szénatomos alkil)-, SO₂(1-6 szénatomos alkil)-, -S(2-6 szénatomos alkenil)-, SO(2-6 szénatomos alkenil)-, SO₂(2-6 szénatomos alkenil)-képletű csoport; vagy -Q-W általános képletű csoport, ahol

Q jelentése egy kémiai kötés vagy oxigénatom, kénatom, -SO- vagy -SO₂- képletű csoport,

W jelentése pedig fenil-, fenil-alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-alkil-, 4-8 szénatomos cikloalkenil-, 4-8 szénatomos cikloalkenil-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, amely helyettesített lehet egymástól függetlenül egy vagy több csoporttal az alábbiak közül: hidroxil-csoport, halogénatom, ciano-, karboxil-csoport, CO₂(1-6 szénatomos alkil)-, CONH₂, CONH(1-6 szénatomos alkil)-, CON(1-6 szénatomos alkil)₂-, CHO, CH₂OH képletű csoport, 1-4 szénatomos perfluoro-alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, SO(1-6 szénatomos alkil)-, SO₂(1-6 szénatomos alkil)-képletű csoport, nitro-, amino-csoport, NH(1-6 szénatomos alkil)-, N(1-6 szénatomos alkil)₂-, NHCO(1-6 szénatomos alkil)- képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 4-

8 szénatomos cikloalkenil, fenil-, vagy benzil-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy

(i) ha R_9 és R_{10} - egymástól függetlenül - egyaránt 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, vagy fenil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, akkor R_{11} jelentése hidrogénatomtól csak eltérő lehet; továbbá

(ii) ha R_2 jelentése 6-12 szénatomos alkil-csoport, akkor R_3 jelentése α,α -dimetil-benzil-csoporttól csak eltérő lehet;

R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos perfluor-alkil-, vagy D-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, ahol

D jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, acil-amino-csoport, amely fenil- vagy heteroaril-, amino-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoporttal helyettesített; és

R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A fentiekben használt "1-6 szénatomos alkilcsoport" vagy "rövidszénláncú alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, mint például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szekunder-butil-, terciar-butil-, pentil- és hexil-csoport.

A "2-6 szénatomos alkenil-csoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos alkenil-csoportot jelent, amelyben a kettős-kötés sztereokémiája - amennyiben értelmezhető - E vagy Z. A kifejezés jelenthet például vinil-, 1-propenil-, 1- és 2-butenil- és 2-metil-2-propenil-csoportot.

A "cikloalkil-csoport" kifejezés 3-8 szénatomos, telített aliciklusos csoportot jelent, ilyen például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktil-csoport.

A "ciklo-alkenil-" kifejezés 3-8 szénatomos, telítetlen aliciklusos csoportot jelent, ilyen például a ciklo-propenil, ciklobutenil-, ciklo-pentenil-, ciklo-hexenil-, ciklo-heptenil-, és ciklo-oktenil-csoport. Az 5-8 szénatomos ciklo-alkenil-gyűrűk esetében a gyűrű egynél több kettős-kötést is tartalmazhat.

A közelebbről meg nem határozott "heterociklusos csoport" kifejezés jelentése

- (i) 5-7 tagú heterogyűrű, amely az S, N és O atomok közül egyet vagy többet tartalmaz, és benzolgyűrűvel kondenzált lehet, mint például a pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, oxazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, pirazolil-, piridinil-, pirrolidinil-, pirimidinil-, morfolinil-, piperazinil-, indolil-, benzimidazolil-, maleimido-, szukcinimido-, ftálimido-, 1,2-dimetil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il-, 3-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil- és 3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil-csoport, vagy
- (ii) naftalimido- (azaz 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-benzo[f]-izoindol-2-il-), 1,3-dihidro-1-oxo-2H-benzo[f] izoindol-2-il-,

1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-pirrolo[3,4b]kinolin-2-il-, vagy
2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benzo[d,e]izokinolin-2-il-csoport.

Az "5- vagy 6-tagú gyűrű" kifejezés olyan, 5 vagy 6 atomot tartalmazó gyűrűt jelent, amelyben a heteroatom(ok) egy vagy több nitrogén-, oxigén-, vagy kénatom, az idetartozó heterogyűrűk tartalmazhatnak egyetlen nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot, vagy két nitrogénatomot, egy nitrogén- és egy oxigénatomot, egy nitrogén- és egy kénatomot, két nitrogén- és egy oxigénatomot, vagy pedig két nitrogén- és egy kénatomot.

A "heteroaril-csoport" kifejezés 5-7 tagú, helyettesített vagy helyettesítetlen aromás heterogyűrűt jelent, amely egy vagy két heteroatomot tartalmaz. Ilyenek például a tienil-, furil-, pirrolil-, imidazolil-, tiazolil-, pirazolil-, izoxazolil-, izotiazolil-, triazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, piridinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil- és triazinilcsoport.

Ha az adott szövegösszefüggésben nem szerepel másként, a "helyettesített" kifejezés, bármely, itt előforduló csoportra vonatkoztatva, legfeljebb négy, az alábbiak közül egymástól függetlenül megválasztott csoporttal való helyettesítést jelent: 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, tio-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, amino-csoport, halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom), trifluor-metil-, nitro-, karboxil-csoport, $-\text{CONH}_2$ vagy CONHR^A általános képletű csoport, ahol R^A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy természetes alfa-aminosavból lezármaztatható csoport.

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

A találmány szerinti vegyületekben az aszimmetriás szénatomok jelenléte miatt vannak optikai centrumok. A több optikai centrum miatt számos diasztereoizomer lehetséges (az egyes optikai centrumok R vagy S konfigurációjúak). Az (I) általános képlet, és (hacsak másként nem szerepel) az ebben a szabadalmi leírásban szereplő valamennyi többi képlet úgy értendő, hogy az magában foglalja valamennyi lehetséges diasztereoizomert és azok (például racém) keverékeit.

A jelen találmány szerinti vegyületekben a kedvezményezett sztereokémia általánosságban a következő:

az R_1 és X csoporttal helyettesített szénatom - S,

az R_2 csoporttal helyettesített szénatom - R,

az R_3 csoporttal helyettesített szénatom - S,

de olyan keverékek is szerepelhetnek, amelyekben a fenti konfigurációjú izomerek vannak túlsúlyban.

Amint azt korábban leírtuk, a jelen találmány vegyületeit elsősorban az R_3 csoport mibenléte különbözteti meg a fentebb felsorolt, korábbi szabadalmi leírásokban szereplő vegyületektől. Ennek megfelelően, R_1 , R_2 , R_4 és R_5 bármely olyan csoport lehet, amelyet a fentebb felsorolt, korábbi szabadalmi leírásokban szereplő vegyületek megfelelő helyzetében leírtak.

Közelebbről, a jelen találmány szerinti vegyületekben az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportok jelentése az alábbi:

Példák az egyes R_1 csoportokra: hidrogénatom, metil-, etil-, hidroxil-, allil-, tienil-metil-szulfinil-, tienil-metil-szulfinil- és ftálimido-metil-csoport. Jelenleg előnyösnek tekintjük azokat a vegyületeket, amelyekben az R_1 csoport hidrogénatom, hidroxil-, allil- vagy ftálimido-metil-csoport.

Példák az egyes R_2 csoportokra: izobutil-, n-pentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-nonil-, n-decil-, ciklohexil-propil-, fenil-propil-, 4-klór-fenil-propil-, 4-metil-fenil-propil-, 4-metoxi-fenil-propil-, fenil-butil-, propiloxi-metil- és propil-szulfanil-csoport. Jelenleg előnyösnek tekintjük azokat a vegyületeket, amelyekben az R_1 csoport izo-butil-, n-heptil- vagy fenil-propil-csoport.

Az R_3 csoport lehet:

-C(2-6 szénatomos alkil)₃;

-CH(1-4 perfluor-alkil)₂;

-C(1-4 szénatomos perfluor-alkil)₃; és

-C(1-6 szénatomos alkil)₂ R_{11} általános képletű csoport, vagy α -helyzetben 1-6 szénatomos alkil-, vagy R_{11} csoporttal helyettesített 3-8 tagú cikloalkil-csoport, amelyben R_{11} jelentése hidroxil-, merkaptó-csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos perfluór-alkil-csoport, -CH₂OH, -CO₂H, -CO₂(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, tetszőlegesen helyettesített heteroaril-, 1-6 szénato-

mos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, -SO(1-6 szénatomos alkil)-, -SO₂(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, fenoxi-, benzil-oxi-, fenil-tio-, fenil-szulfanil-, fenil-szulfonil-, benzil-tio-, benzil-szulfanil- vagy benzil-szulfonil-, ciklohexil-metil-szulfanil-, ciklohexil-metil-szulfonil- vagy ciklohexil-metil-szulfanil-csoport, amelyben az előforduló fenil- vagy ciklohexil-csoportok helyettesítettek lehetnek, például hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-csoporttal vagy halogénatommal.

Példák az egyes R₃ csoportokra: 1,1-dietil-prop-1-il-, 1-ciklopropil-etil-, adamant-1-il-, 2-fluor-prop-2-il-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-prop-2-il-, 2-hidroxi-prop-2-il-, 2-merkaptó-prop-2-il-, 2-metoxi-prop-2-il-, 2-karboxi-prop-2-il-, 2-metoxi-karbonil-prop-2-il-, 2-(2-metoxi-etoxi-metoxi)-prop-2-il-, 2-(tetrahidropirán-4-il)-prop-2-il-, 2-(tetrahidrofurán-4-il)-prop-2-il-, 1-hidroxi-ciklopent-1-il-, 2-metil-szulfanil-prop-2-il-, 2-metil-szulfonil-prop-2-il-, 2-benzil-szulfanil-prop-2-il-, 2-benzil-szulfonil-prop-2-il-, 2-benzil-szulfonil-prop-2-il-, 2-(4-metoxibenzil-szulfanil)-prop-2-il-, 2-(4-metoxibenzil-szulfonil)-prop-2-il-, 2-(4-metoxibenzil-szulfonil)-prop-2-il-, 2-ciklohexil-metil-szulfanil-prop-2-il-, 2-ciklohexil-metil-szulfonil-prop-2-il-, 2-ciklohexil-metil-szulfonil-prop-2-il-, difenil-metil- vagy 2-fenil-prop-2-il-csoport. Jelenleg előnyösnek tekintjük azokat a vegyületeket, amelyekben az R₃ csoport 2-fluór-prop-2-il-, 2-metil-szulfanil-prop-2-il-, 2-metil-szulfonil-prop-2-il-, 2-metil-szulfonil-prop-2-il-, 2-merkaptó-prop-2-il-, 2-benzil-szulfanil-prop-2-il-, 2-benzil-szulfonil-prop-2-il-,

ciklohexil-szulfanil-prop-2-il- vagy 2-(4-metoxi-benzil-szulfanil)-prop-2-il-csoport.

R₄ lehet például 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos perfluór-alkil- vagy D-(1-6 szénatomos alkil) általános képletű csoport, ahol

D jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-, acil-amino-, tetszőlegesen helyettesített fenil-etil-, fenil-propil-, fenil-butil- és fenil-pentil-csoport.

Példák az egyes R₅ csoportokra: hidrogénatom, metil- és etil-csoport. Jelenleg előnyösnek tekintjük azokat a vegyületeket, amelyekben R₅ jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány néhány kitüntetett vegyülete, melyeknek kedvezők az orális felszívódási tulajdonságaik:

2S-hidroxi-3R-[2-(4-metoxi-benzil-szulfanil)-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -2S-hidroxi-6-fenil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-fluor-2-metil-propil-
-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil]-2S-hidroxi-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxám-
sav,

3R-[2-ciklohexil-metil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-
-propil-karbamoil]-5-metil-2S-hidroxi-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-ciklohexil-metil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-
-propil-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-metil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-metil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-merkaptó-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-
-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

és a fentiek sói, szolvátjai és hidrátjai.

A találmány további, érdeklődésre számottartó vegyületei:

3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-



-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[1S-benzil-karbamoil-(1-metil-ciklo-propil)metil-
-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-
-karbamoil] -6-fenil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-(4-metoxi-benzil-szulfanil)-2-metil-1S-
-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-
hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-trifluor-metil-3,3,3-
-trifluor-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2,2-difenil-1S-(metil-karbamol)etil-karbamoil] -2S-hidroxi-
-5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-hidroxi-1RS-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-
-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2.2-dietil-1S-(metil-karbamoil)-butil-
-karbamoil-5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[1S-metil-karbamoil-2-metil-2-fenil-propil-
-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[1S-tercier-butyl-karbamoil-2-benzil-szulfanil-
-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-merkaptó-2-metil-propil-
-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[S-(metil-karbamoil)-adamant-1-il-metil-
-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-metoxi-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-
-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-metoxi-karbonil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-
-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)propil-karbamoil] -
-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2,2-difenil-1S-(metil-karbamoil)propil-karbamoil] - 5-
-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2,2-dietil-1S-(metil-karbamoil)butil-karbamoil] -5-metil-
-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)propil-
-karbamoil] -5-metil-2S-ftálimido-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)propil-
-karbamoil] -2-S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2(4-metoxi-benzil-szulfonil)-2-metil-1S-(metil-
-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-metil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

2S-hidroxi-3R-[2-metil-szulfonil--2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfonil-2-metil-1S-metil-karbamoil-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-ol-hexán-hidroxámsav,

3R-[2-benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -2S-hidroxi-6-fenil-hexánsav,

és a fentiek sói, szolvátjai és hidrátjai.

A jelen találmány szerint azokat a vegyületeket, amelyekben X jelentése hidroxámsav-csoport (-CONHOH), a találmány megfelelő, az X csoport helyett karboxil-csoportot (-COOH) tartalmazó vegyületeiből, vagy a megfelelő védett hidroxámsav származékokból lehet előállítani.

Ez az eljárás, amely a találmány egyik tárgya, a következő lépésekből áll:

- (a) A (II) általános képletű savat, vagy annak aktivált származékát hidroxilaminnal, oxigénatomon védett hidroxil-aminnal, vagy nitrogén- és oxigénatomon kétszeresen védett hidroxil-aminnal, vagy azok sójával reagáltatjuk, miközben R₁, R₂, R₃, R₄, és R₅ csoportok jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal az eltéréssel, hogy az R₁, R₂, R₃, R₄, és R₅ csoportokban lévő hidroxil-aminnal, oxigénatomon védett hidroxil-aminnal, vagy oxigén- és nitrogénatomon kétszeresen védett hidroxil-aminnal, vagy azok sójával reakcióképes

helyettesítőt - ha van ilyen - először védjük az ilyen reakciótól, majd a keletkező hidroxámsav származékról, és valamennyi védett R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , és R_5 csoportbeli helyettesítőről eltávolítjuk a védőcsoportokat; vagy

- (b) a (IIb) általános képletű, kétszeresen védett hidroxámsav származékról eltávolítjuk a védőcsoportot ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , és R_5 jelentése az (I) általános képletben megadott, R_{14} egy amin-védőcsoport, R_{15} pedig egy hidroxil-védőcsoport.

Az (a) módszerben a (II) általános képlet szerinti vegyületnek aktivált köztitermékké - mint például pentafluor-fenil-, hidroxiszukcinil- vagy hidroxibenzo-triazolil-észterré - való átalakítását a megfelelő alkohollal való reagáltatással lehet elérni, vízelvonó reagens jelenlétében, mint például diciklo-hexil-karbo-diimid (DCC), N,N-dimetil-amino-propil-N'-etilkarbo-diimid (EDC), vagy 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidro-kinolin (EEDQ).

Az előzőekben hivatkozott védőcsoportok önmagukban ismeretesek, például a peptid-kémia módszereiből. Az amino-csoportokat gyakran lehet védeni benziloxi-karbonil-, tercier-butoxi-karbonil- vagy acetyl-csoportokkal, vagy ftálimido-csoport formájában. A hidroxil-csoportokat gyakran lehet védeni könnyen eltávolítható éterek, mint például tercier-butyl- vagy benzil-éter, vagy könnyen eltávolítható észterek, mint például acetátok formájában.

Példák az (a) módszerben használt, az oxigénatomon védett hidroxil-aminokra: O-benzil-hidroxil-amin, O-(4-metoxi-benzil)-

-hidroxil-amin, O-trimetil-szilil-hidroxil-amin, és O-tercier-butoxi-karbonil-hidroxil-amin.

Példák az (a) módszerben használt, az oxigén- és a nitrogénatomon kétszeresen védett hidroxil-aminokra: N,O-bisz(benzil)hidroxil-amin, N,O-bisz(4-metoxi-benzil)-hidroxil-amin, N-tercier-butoxi-karbonil-O-tercier-butyl-dimetil-szilil-hidroxil-amin, N-tercier-butoxi-karbonil-O-tetrahydro-piranyl-hidroxil-amin, és N,O-bisz(tercier-butoxi-karbonil)-hidroxil-amin.

A (b) módszerben az R₁₄ és R₁₅ védőcsoportokra megfelelő a benzil- és helyettesített benzil-csoport (például 4-metoxi-benzil-). Az ilyen védőcsoportok hidrogenolízissel, a 4-metoxi-benzil-csoport pedig savas hidrolízissel is eltávolítható.

Az (a) módszerben abban a speciális esetben, amikor az (I) általános képletű vegyületben R₁ jelentése hidroxil-csoport, különösen hasznos módszer lehet, ha a hidroxil-amint a (IIa) képletű dioxolonnal reagáltatjuk:

ahol az R₁₂ és R₁₃ csoport egy dioxolon-képző reagensből származik, és jelentése lehet, például, hidrogénatom, alkil-, fenil-, vagy helyettesített fenilcsoport. A hidroxil-aminnal reagálva a dioxolon-gyűrű felnyílik, és a megfelelő, (I) általános képletű hidroxilamin-származékot adja.

A jelen találmány szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése karboxilcsoport (-COOH), a következő eljárással állíthatók elő: a (III) általános képletű savat vagy annak aktivált származékát összekapcsoljuk egy (IV) általános képletű aminnal

ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletre megadott, kivéve azt az esetet, amikor az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportokban jelen van valamely olyan helyettesítő, amely résztvehet a kapcsolási reakcióban, és amelyet védeni kell az ilyen reakciótól, R_{11} pedig hidroxil-védő csoport. A reakciót követően az R_{11} védőcsoportot és az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportokon levő védőcsoportokat (ha vannak) eltávolítjuk.

A (IIb) általános képletű vegyületek a következő eljárással állíthatók elő: a (IIIa) általános képletű savat, vagy annak aktivált származékát reagáltatjuk egy (IV) általános képletű aminnal:

ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletre megadott, és az azokon lévő olyan helyettesítőket (ha vannak), amelyek résztvehetnek a kapcsolási reakcióban, védőcsoporttal látjuk el, R_{14} amin-védő csoport, R_{15} pedig hidroxil-védő csoport, a fentiekben a (IIb) képletnél leírtak szerint, majd a reakciót követően az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportokról eltávolítjuk az esetleges védőcsoportokat.

A (III) és (IIIa) általános képletű savak aktív származéka lehet aktivált észter, mint például pentafluór-fenil-észter, savanhidridek és sav-halogenidek, például savkloridok. Megfelelő R_{11} hidroxil-védő csoport választható az irodalomban ismert csoportok közül.

A (IV) általános képletű amin köztitermékek vagy ismert vegyületek, vagy előállíthatók ismert aminosav típusú kiindulási anyagokból, standarda szokásos módszerekkel, a jelen leírásban ismerttetett specifikus előállítási példák analógiájára.

Abban a különleges esetben, amikor a (III) vagy (IIIa) általános képletű vegyületben R_1 jelentése hidroxil-csoport, azt is lehet védeni a (III) vagy (IIIa) és (IV) általános képletű vegyület kapcsolási reakciója során. Abban az esetben, amikor a (III) általános képletű vegyületben R_1 jelentése hidroxil-csoport, különösen hasznos módszer a két hidroxil-csoport egyidejű védeése (V) általános képletű dioxolon alakjában:

ahol az R_{12} és R_{13} csoport a dioxolon-képző reagensből származik, és jelentése lehet például hidrogénatom, alkil-, fenil- vagy helyettesített fenil-csoport.

Amint a fentiekben említettük, az (I) általános képletű vegyületek hasznosak az ember- és az állatgyógyászatban, mivel mátrix metalloproteináz enzim gátló hatásuk van, és további előnyös tulajdonságuk, hogy gátolják a tumor nekrosis faktor sejtekből való felszabadulását.

Ennek megfelelően a találmány tárgya továbbá:

(i) módszer emlősökben, különösképpen emberben mátrix metalloproteináz enzimek és/vagy tumor nekrosis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek gyógyító vagy megelőző kezelésére, amely abban áll, hogy az emlősnek valamely (I) általános képletű vegyület, vagy gyógyászatilag elfogadott sója hatékony mennyiségét adjuk be;

(ii) az (I) általános képlet szerinti vegyületek alkalmazása az ember- vagy állatgyógyászatban, különösképpen mátrix metallo-

proteínáz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek gyógyító vagy megelőző kezelésére;

(iii) az (I) általános képlet szerinti vegyületek alkalmazása mátrix metalloproteínáz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek gyógyító vagy megelőző kezelésére szolgáló hatóanyag előállítására.

A mátrix metalloproteínáz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek azok, amelyekben szöveti lebomlás megy végbe, mint például csont-felszívódás, gyulladásos és idegi gyulladásos betegségek, bőrgyógyászati kórképek, szolid tumor növekedés és másodlagos áttételeződéssel járó tumor elterjedés, valamint az érzépeződéssel kapcsolatos betegségek, különösen a reumás ízületi gyulladás, csonthártyagyulladás, fog körüli szövetek gyulladása, fogínygulladás, a szaruhártya, a bőr vagy a gyomor fekélyes betegségei, valamint daganatok áttételei, terjedése és növekedése, az érzépeződéssel kapcsolatos zöldhályog, a szklerózis multiplex és a pikkelysömör. A tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek és kórképek például a gyulladás, a láz, keringési hatások, vérzékenység, alvadási és akut fázisbeli reakciók, sorvadás, étvágytalanság, akut fertőzések, sokkos állapotok, idegen szövetrel szembeni kilökődési reakciók, és az autoimmun betegség.

A találmánynak tárgya továbbá olyan, ember- vagy állatgyógyászati készítmény, amely az (I) általános képletű vegyület mellett ember- vagy állatgyógyászatiilag elfogadott töltőanyagot vagy hordozót tartalmaz. E körbe tartozik az olyan, ember- vagy állatgyógyászati készítmény, amely az (I) általános képletű vegyület mellett ember-



vagy állatgyógyászatiilag elfogadott töltőanyagot vagy hordozót tartalmaz, és a készítmény szájon át való szedésre alkalmas.

A készítmény egy vagy több, (I) általános képletű vegyületet tartalmazhat, egy vagy több töltőanyaggal vagy hordozóval.

A találmány szerinti vegyületek bármely olyan módszerrel előkészíthetők a gyógyászati alkalmazásra, ami összhangban van farmakokinetikai tulajdonságaikkal. A szájon át szedhető készítmények alakja lehet tablettá, kapszula, por, granulátum, szögletes pasztilla, folyadék- vagy zselékészítmény, úgymint orális, helyi, vagy steril parenterális (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével beadott) oldat vagy szuszpenzió. A szájon át szedhető tablettá vagy kapszula lehet egységnyi dózisban kisserelve, és tartalmazhat hagyományos töltőanyagokat, úgymint kötőanyagok, például szirup, gumiarábikum, zselatin, szorbit, tragakanta, vagy polivinil-pirrolidon; töltőanyagok, például tejcukor, cukor, kukorica-keményítő, kalcium-foszfát, szorbit vagy glicin; tablettázási segédanyag, például magnézium-sztearát, talkum, polietilén-glikol vagy kavasav; állományjavítók, például burgonyakeményítő, vagy elfogadott nedvesítőszerek, mint például nátrium-lauril-szulfát. A tablettákat a normál gyógyászati gyakorlat szerinti bevonatokkal lehet ellátni. A szájon át szedhető folyadékok lehetnek például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, vagy kisserelhetők száraz készítményként, amelyeket használat előtt vízzel vagy más alkalmas hordozóval kell előkészíteni. Az ilyen, folyékony készítmények tartalmazhatnak hagyományos adalékanyagokat, úgymint szuszpendálószer, például szorbit, szirup,

metil-cellulóz, glükóz-szirup, zselatin, hidrogénezett étkezési zsiradék; emulgeálószeresek, például lecitin, szorbitán-mono-oleát, vagy gumoarábikum; nem-vizes hordozóanyagok (melyek lehetnek étkezési olajok), például mandulaolaj, frakcionált kókuszolaj, olajos észterek, úgymint glicerin, propilén-glikol, vagy etilalkohol; tartósítószeresek, például metil- vagy propil-p-hidroxi-benzoát vagy szorbinsav, továbbá szükség esetén hagyományos illatosító és színező anyagok.

A szájon át való szedésnél előforduló dózis-egység tartalmazhat kb. 1 - 250 mg-nyi mennyiségű, kedvezően 25 - 250 mg, a találmány szerinti vegyületet. Az emlősöknél szükséges napi dózis a beteg állapotától függően változhat. Általában azonban az I általános képletű vegyületekből megfelelő lehet a kb. 0,1 - 300 mg/testtömeg kg, leginkább az 1 - 100 mg/testtömeg kg dózis.

A bőrre való helyi alkalmazáshoz a hatóanyagból krémet, lemosófolyadékot vagy kenőcsöt lehet készíteni. A hatóanyagból készíthető krém vagy kenőcs formájú készítmények a jólismert, hagyományos készítmények, amelyeket például standard gyógyszerészeti kézikönyvekben, mint a Brit Gyógyszerkönyv, leírnak.

Szemészeti, helyi alkalmazásokhoz a hatóanyagból megfelelő, steril vizes vagy nem-vizes hordozóban oldat vagy szuszpenzió készíthető. A készítmény tartalmazhat adalékanyagokat, például puffereket, úgymint nátrium metabiszulfid vagy nátrium-edetát; tartósítószereseket, beleértve a baktérium- és gombaölő szereket, úgymint fenil-merkuri-acetát vagy -nitrát, benzil-alkónium-klorid vagy klórhexidin, valamint sűrítő anyagokat, úgymint hipromellóz.

A helyi alkalmazáshoz szükséges dózis természetesen függ a kezelendő felület nagyságától. Szemészeti alkalmazásoknál a jellemző dózis a hatóanyag 10 - 100 mg-nyi mennyiségét tartalmazza.

Az aktív alkotórész alkalmazható parenteriálisan is, steril közegben. Az alkalmazott hordozótól és a koncentrációtól függően a hatóanyagot lehet a hordozóban szuszpendálni, vagy feloldani. A hordozóanyagban előnyösen feloldhatók egyéb hatóanyagok, például helyi érzéstelenítők, tartósítószeres és pufferhatású anyagok.

A reumás ízületi gyulladás kezelésében a hatóanyag beadható szájon át, vagy az érintett ízületbe adott intra-artikuláris injekció formájában. 70 kg tömegű emlős napi adagja a 10 mg - 1 g tartományban lehet. A jelen találmány szerinti vegyületek előállítását a továbbiakban, a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül, példákkal szemléltetjük. A példákban használt aminosavak a kereskedelemben kaphatók, vagy az irodalomból ismert eljárásokkal elkészíthetők.

A példákban végig a következő rövidítéseket használjuk:

DCHA diciklo-hexil-amin

DIPE diizopropil-éter

DMF N,N-dimetil-formamid

HOBT 1-hidroxi-benzotriazol

LDA lítium diizopropil-amid

mCPBA *m*-klór-perbenzoesav

NMM N-metil-morfolin

THF tetrahidro-furán



TFA trifluór-ecetsav
TLC vékonyréteg-kromatográfia
EDC N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)karbodiimid
hidroklorid

Az ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokat Bruker AC 250E spektrométerrel készítettük 250,1 illetve 62,9 MHz-en. Az analíziseket a CHN Analysis Ltd. (Alpha House, Countesthorpe Road, South Wigston, Leicester LE8 2PJ, UK) vagy a Medac Ltd. (Department of Chemistry, Brunel University, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH) végezte.

1. példa

3R-[1S-(Metil-karbamoil)-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(VI) képletű vegyület]

a) lépés:

N-(4-Metil-pentanoil)-4S-fenil-metil-oxazolidin-2-on

Mágneses keverővel felszerelt, száraz, 500 ml térfogatú gömblombikba bemérünk 17,72 g (100 mmól) 4S-fenil-metil-oxazolidin-2-ont, a lombikot galléros gumidugóval lezárjuk, nitrogénnel átöblítjük. Kanülön keresztül vízmentes tetrahydro-furánt adunk hozzá (300 ml), a keletkező oldatot acetonszárazjég fürdőben -78°C hőmérsékletre hűtjük. Száraz, galléros gumidugóval lezárt, 100 ml térfogatú csepegtető tölcsérbe 68,4 ml (101 mmól) n-butillítium oldatot (1,47 mólos, hexánban) visszük be kanüllel. Ezt az oldatot 10 perc alatt, cseppenként adagoljuk a tetrahydro-furán oldathoz.

Az n-butillítium hozzáadása után fecskendővel, egy részletben 14,80 g (110 mmól) 4-metil-valeriánsav-kloridot adunk a



reakcióelegyhez. A keletkező oldatot -78°C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre 30 perc alatt. A fölös sav-kloridot 60 ml térfogatú vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával elbontjuk, majd az oldószer nagyrészt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A képződő, zavaros elegyet kétszer 80 ml térfogatú diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal (75 ml), majd telített nátrium-klorid oldattal (75 ml) mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, és a szárítószert kiszűrjük. Az oldószer ledesztillálása után 29,20 g sárga színű olajat kapunk, amely maradék oldószert is tartalmaz. Ezt a terméket közvetlenül felhasználjuk a b. lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 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), 2,76 (1H, dd, $J=9,5$ Hz), 1,76 - 1,53 (3H, m) és 0,97 (6H, d, $J=6,2$ Hz).

b) lépés:

N-(4-Tercier-butil)-2R-isobutil-bután-1,4-dioil)-4S-fenil-metil-oxazolidin-2-on

20 g (72,6 mmól) N-(4-Metil-pentanoil)-4S-fenil-metil-oxazolidin-2-ont bemérünk száraz, 1 liter térfogatú, háromnyakú gömblombikba, amelyhez előzőleg 400 ml tetrahydro-furánt adtunk. Az elegyet argon-áramban tartva (szárazjég/acetone) -78°C -re hűtjük. Csepegtetőtölcséren keresztül nátrium-bisz(trimetil)szilil-amid-oldatot (1 mólos tetrahydro-furán oldat, 72,6 ml, 72,6 mmól) adunk hozzá cseppenként. 20 perc keverés után, 1 perc alatt csepegtetve bróm-ecetsav-(tercier-butil)-észtert (21,02 g, 15,8 ml, 109 mmól) adunk az elegyhez, így narancs színű oldatot kapunk. A -78°C hőmérsékletű elegyet 2 óra alatt hagyjuk felmelegedni -50°C



hőmérsékletre (ezalatt a színe rózsaszínűre változik). Ezután a reakciót -50°C hőmérsékleten ecetsav (10,90 g, 10,4 ml, 182 mmól) éteres (50 ml) oldatának hozzáadásával befagyasztjuk, ekkor az oldat elszíntelenedik. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a keletkező zavaros elegyet etil-acetát és telített nátrium-klorid oldat között megosztjuk. Az etil-acetátos részt egyszer mossuk nátrium-klorid oldattal, az eredeti nátrium-kloridos részt pedig ismét kirázzuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves rész szárítás, és az oldószer ledesztillálása után sárga színű olajat adnak melyet egy éjszakán át hűtve kristályosítunk, így a cím szerinti vegyületet kristályos szilárd anyag alakjában kapjuk (21,36 g, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 7,38 - 7,24 (5H, m), 4,67 (1H, m), 4,27 (2H, m), 4,18 - 4,16 (2H, m), 3,36 (1H, dd, $J=3,3$ 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 0,91 - 0,96 (6H, d, $J=4,5$ Hz).

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

c) lépés:

2R-Izobutil-bután-1,4-disav-4-terc-butil-észter

Bemérünk 15,30 g, (39 mmól) N-(4-tercier-butil)-2R-isobutil-bután-1,4-dioil)-4S-fenil-metil-oxazolidin-2-ont 1 liter térfogatú, keverővel ellátott gömblombikba, tetrahidro-furán (600 ml) és víz (150 ml) elegyéhez. Az oldatot keverés közben 0°C hőmérsékletre hűtjük (jég/acetón fürdő), majd fecskendővel, 5 perc alatt 4,5 ml (157 mmól) 60%-os vizes hidrogén-peroxid oldatot, ezt követően pedig 100 ml vízben oldott 2,65 g (63 mmól) lítium-hidroxidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten 1 órán át keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint (10% metanol diklór-metánban) a reakció teljesen végbement (a termék a

vékonyréteg-kromatográfiás lapon bróm-krezol zölddel való kezelés és melegítés hatására sárga foltot ad). A reakcióelegyet nátrium-nitrit oldatra (10,88 g, 157 mmól) öntjük, a végső pH 12-13. A tetrahidro-furánt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a vizes elegyet a királis reagens visszanyerése céljából diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részeket vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, a szárítószeret kiszűrjük, az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd az így képződött szilárd királis reagenst (7,05 g, 39 mmól, 100%) etil-acetát-hexán 2:1 arányú elegyből átkristályosítjuk. $[\alpha]^{25}_D = -13,0^\circ$ (c=1, MeOH).

A vizes részt jeges fürdőben lehűtjük és pH 5-6 értékre savanyítjuk 2 mólos sósavval. A keletkező zavaros oldatot etil-acetáttal (4x200 ml) kirázzuk, az egyes kirázási lépések között a pH értékét újra beállítjuk 5-6-ra. Az egyesített szerves részből magnézium-szulfáton való szárítás, kiszűrés, és az oldószer ledesztillálása után kapjuk a cím szerinti vegyületet, halvány sárga szín olaj alakjában (8,21 g, 92%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 2,85 (1H, m), 2,59 (1H, dd, $J=16,9$ Hz), 2,38 (1H, dd, $J=16,5$ Hz), 1,64 (1H, m), 1,43 (9H, s), és 0,93 (6H, d, $J=7,8$ Hz).

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

d) lépés:

3R-[2-Benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexánsav tercier-butyl-észter

8,83 g (38,4 mmól) 2R-Izobutil-bután-1,4-disav-4-tercier-butyl-észtert feloldunk 300 ml DMF-ben, és az oldatot jeges fürdőben lehűtjük. A reakcióelegyhez 1-hidroxi-benzotriazol (6,22 g, 46.0 mmól), N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-ksrbidiimid hidroklo-

ridot (8,82 g, 46,0 mmól) és S-benzil-L-penicillamid-N-metilamidot (19,41 g, 76,7 mmól) adunk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint a karbonsav kiindulási anyag teljesen elreagált. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot kevés etil-acetátban oldjuk és mossuk vízzel, majd telített nátrium-hidrogén-karbonáttal, 1 mólos sósavval, és nátrium-klorid oldattal. A szerves részt szárítjuk (vízmentes magnézium-szulfát), szűrjük és bepároljuk, így sárga színű habos anyagot kapunk (18,14 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 7,99 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,21 - 7,01 (5H, br m), 4,48 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 4,27 (2H, m), 4,18 - 4,16 (2H, m), 3,36 (1H, dd, $J=3,3$ Hz), 3,68 (2H, s), 2,76 (1H, m), 2,45 (3H, d, $J=4,4$ Hz), 2,30 (1H, m), 2,05 (1H, dd, $J=6,9, 16,0$ Hz), 1,40 - 1,20 (3H, br m), 1,21 (12H, s), 1,12 (3H, s), 0,72 (3H, d, $J=6,2$ Hz), és 0,66 (3H, d, $J=6,1$ Hz).

e) lépés:

3R-[2-Benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexánsav

5,575 g (11,6 mmól) 3R-[2-benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexánsav-tercier-butyl-észtert feloldunk 50 ml diklór-metánban és 50 ml trifluorecetsavban, és az oldatot egy éjszakán át 4°C hőmérsékleten tároljuk. Az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk kevés etil-acetátban, és a maradék trifluorecetsav eltávolítása céljából vízzel kétszer mossuk. A szerves rész szárítás (vízmentes magnézium-szulfát), szűrés, és bepárlás után fehér, habos anyagot ad (4,98 g, a maradék oldószerral együtt).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 7,49 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,37 - 7,17 (5H, br m), 6,44 (1H, m), 4,67 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 3,81 (2H, m),



2,87 (1H, m), 2,75 (3H, d, $J=4,7$ Hz), 2,68 (1H, m), 2,45 (1H, dd, $J=4,1, 16,9$ Hz), 1,67 - 1,43 (2H, br m), 1,40 (3H, s), 1,35 - 1,23 (4H, s és m), 0,89 (3H, d, $J=6,5$ Hz), és 0,86 (3H, d, $J=6,3$ Hz).

f) lépés:

3R-[2-Benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karba-moil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

4,98 g (11,6 mmól) 3R-[2-Benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karba-moil]-5-metil-hexánsavat feloldunk 75 ml N,N-dimetil-formamidban és az oldatot jeges fürdőben lehűtjük. 1-hidroxi-benzotriazol (1,88 g, 17,4 mmól) és N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid (2,67 g, 13,9 mmól) hozzáadása után az elegyet 0°C hőmérsékleten 1 órán át, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az oldatot hidroxil-amin-hidroklorid hozzáadása közben (1,21 g, 17,4 mmól) ismét lehűtjük 0°C hőmérsékletre,, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott olajat dietil-éter/víz (120 ml/120 ml) elegyével elszuszpendáljuk, 1,5 órán át hagyjuk jeges fürdőben állni. A keletkező csapadékot szűréssel összegyűjtjük és hideg dietil-éterrel mossuk. A cím szerinti terméket oszlop-kromatográfia után (savval mosott szilikagél, 5% metanolt tartalmazó diklór-metán) kapjuk, fehér színű szilárd anyagként (1,12 g, 24%). Olvadáspont: 69 - 70°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 7,96 (1H, m), 7,15 (5H, m), 4,52 (1H, m), 3,72 (2H, s), 2,83 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,28 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,20 (1H, m), 0,81 (3H, d, $J=6,5$ Hz) és 0,77 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum; (CD_3OD , δ), 177,0, 172,2, 170,6, 139,2, 130,3, 129,4, 60,0, 42,0, 37,2, 34,1, 27,1, 26,5, 26,2, 25,8, 23,5 és 22,5.



Infravörös spektrum(KBr tabletta): ν_{\max} , 3288, 2958, 1644, 1533, 1464 és 1368 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ képletre
számított C 58,80, H 7,89, N 9,80%;
talált C 58,90, H 7,85, N 9,64%.

Az 1. Példa módszereivel a következő vegyületeket állítottuk meg elő:

2. példa

3R-[1RS-Benzil-karbamoil-(1-metil-ciklo-propil)metil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(VII) képletű vegyület]

Diasztereo-izomerek 1:1 arányú keveréke.

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 175 - 180°C.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 7,06 - 7,24 (5H, m), 4,38 - 4,05 (3H, br m), 2,78 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,55 - 1,2 (3H, br m), 1,12 - 0,96 (2H, br m), és 0,89 - 0,71 (12H, m).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 177,3, 173,3, 173,6, 170,5, 139,8, 129,5, 129,3, 128,6, 128,2, 127,9, 59,3, 58,7, 44,0, 42,5, 42,2, 42,1, 38,3, 37,8, 37,1, 27,2, 27,0, 26,0, 23,6, 22,4, 15,9, 15,2, 11,8 és 11,2.

3. példa

3R-[2-Benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(VIII) képletű vegyület]



Fehér színű, kristályos szilárd anyag. Olvadáspont: 165 - 167°C.

^1H -NMR-spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 8,56 (1H, s), 8,02 - 7,93 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,21 - 6,95 (10H, m), 4,48 (1H, d, $J=9,6$ Hz), 3,65 (3H, s), 2,48 - 2,23 (2H, m), 2,43 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 2,07 (1H, dd, $J=5,9, 14,5$ Hz), 1,93 (1H, dd, $J=8,3, 14,4$ Hz), 1,42 - 1,17 (4H, m), 1,22 (3H, s), és 1,14 (3H, s).

^{13}C -NMR-spektrum; ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 173,9, 169,6, 167,5, 142,2, 137,9, 129,2, 128,3, 128,2, 126,7, 125,6, 57,7, 48,5, 41,2, 35,4, 35,2, 32,3, 31,4, 28,6, 25,8, 25,4, és 25,1.

Infravörös spektrum (KBr tabletta): ν_{max} , 3215, 2931, 1647 ;s 1518 cm^{-1} .

4. példa

2S-Hidroxi-3R-[1RS-(metil-karbamoil)-2-fluór-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(IX) képletű vegyület]

a) lépés:

2S-Hidroxi-3R-izobutenil-bután-1,4-disav diizopropil-észter

50 g (230 mmól) 2S-hidroxi-bután-1,4-disav diizopropil-észtert adunk 500 ml száraz tetrahydro-furánban feloldott lítium diizopropil-amid 80 ml, 570 mmól N,N-diizopropil-aminból és 10 mól n-butyl-lítiumból (48,1 ml, 481 mmól) készült oldatához, miközben a hőmérsékletet -70°C hőmérsékleten tartjuk. A reagensek hozzáadása után a reakciót felmelegítjük -15°C hőmérsékletre és 8 órán át keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük -70°C hőmérsékletre és lassan metallil-jodidot (446 g, 252 mmól) adunk hozzá, ügyelve, hogy közben a hőmérséklet ne emelkedjék -65°C fölé. Az elegyet felmelegítjük -40°C -ra és 18 órán keresztül keverjük, majd -15°C

hőmérsékleten citromsavval elegyítjük. A szerves részt elválasztjuk és mossuk 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal (500 ml), majd nátrium-klorid oldattal (300 ml), utána szárítjuk (vízmentes magnézium-szulfát). Az oldatot szűrjük és csökkentett nyomáson töményítjük, így barna színű olajat kapunk (64 g), amit oszlop-kromatográfiásan tisztítunk (szilikagél, 1 kg, gradiens-elúció 20 - 35% dietil-étert tartalmazó hexánnal). A cím szerinti terméket szintelen olajként izoláljuk (30,9 g, 49%), ami az NMR-spektrum alapján diasztereo-izomerek 17:1 arányú keverékének bizonyult.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ fő diasztereo-izomer), 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 (1H, dd, $J=7,0, 14,5$ Hz), 2,35 (1H, dd, $J=8,7, 14,4$ Hz), 1,72 (3H, s), és 1,24 - 1,16 (12H, 2m).

b) lépés:

2S-Hidroxi-3R-izobutil-bután-1,4-disav diizopropil-észter
7,14 g (26,2 mmól) 2S-hidroxi-3R-izobutenil-bután-1,4-disav diizopropil-észtert feloldunk 80 ml etanolban, és egy éjszakán át hidrogén-atmoszféra alatt 10%-os palládium/csontszén katalizátorral (1,0 g) keverjük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletről az oldószer ledesztillálásával kapjuk a terméket, tiszta olaj alakjában (7,03 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 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) lépés:

2S-Hidroxi-3R-izobutil-bután-1,4-disav

7,0 g (25,6 mmól) 2S-Hidroxi-3R-izobutil-bután-1,4-disav diizopropil-észtert feloldunk 15 ml dioxán és 15 ml víz elegyében, hozzáadunk 22 ml vízben oldott 4,29 g kálium-hidroxidot, és az elegyet egy éjszakán át 90°C hőmérsékleten tartjuk. Az oldatot hagyjuk lehűlni, majd ioncserélő gyantán bocsátjuk keresztül (Dowex 50X4-400, 200 ml), és az oldószer ledesztillálásával kapjuk a cím szerinti terméket (4,82 g, 99%).

¹H-NMR-spektrum: (CDCl₃, δ), 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) lépés:

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

5,19 g (27,3 mmól) 2S-Hidroxi-3R-izobutil-bután-1,4-disavat feloldunk 150 ml 2,2-dimetoxi-propán és 40 ml N,N-dimetil-formamid elegyében, és katalitikus mennyiségű p-toluol-szulfonsav jelenlétében 30°C hőmérsékleten keverjük egy éjszakán át. Az oldószer ledesztillálása után 6,87 g, oldószerrel szennyezett nyersterméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum: (CDCl₃, δ), 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) lépés:

2R-(2,2-Dimetil-4-oxo-1,3-dioxalan-5D-il)-4-metil-pentánsav

pentafluór-fenil-észter

558 mg (2,4 mmól) 2R-(2,2-Dimetil-4-oxo-1,3-dioxalán-5S-il)-4-metil-pentánsavat feloldunk 10 ml diklór-metánban és lehűtjük 0°C hőmérsékletre, majd hozzáadunk 670 mg (3,6 mmól) pentafluor-fenolt és 560 mg (2,9 mmól) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-ksrbidiimid hidrokloridot. A reakcióelegyet 0°C hőmérsékleten 2

órán keresztül keverjük, majd az oldatot 1 mólos nátrium-karbonáttal (50 ml), és telített nátrium-klorid oldattal (20 ml) mossuk. A szerves részt szárítjuk (magnézium-szulfát), szűrjük, az oldószert ledesztilláljuk, és oszlop-kromatográfiás tisztítással kapjuk az aktivált észtert (552 mg, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 4,57 (1H, d, $J=6,5$ Hz), 3,32 (1H, m), 1,86 (3H, m), 1,67 (3H, s), 1,58 (3H, s), ;s 1,03 (6H, m).

f) lépés:

N^α -Tercier-butil-oxi-karbonil-2RS-3-fluor-valin

30 ml N,N -Dimetil-formamidban oldott 3,0 g (22,2 mmól) 2RS-3-fluor-valint 0°C -ra hűtünk, majd keverés közben trietil-amint (6,5 ml, 46,7 mmól) és di-tercier-butil-dikarbonátot (5,3 g, 24,4 mmól) adunk hozzá. Az elegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és egy éjszakán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk diklór-metánban és egymást követően 1 mólos sósavval és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves részt szárítjuk (vízmentes magnézium-szulfát), szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson való ledesztillálása után kapott sárga színű olajat további tisztítás nélkül felhasználjuk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 8,31 (1H, br s), 5,40 (1H, d, $J=9,8$ Hz), 4,41 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,49 (9H, s), és 1,41 (3H, s).

g) lépés:

N^α -Tercier-butil-oxi-karbonil-2RS-3-fluor-valin- N -metil-amid

1,91 g (8,13 mmól) N^α -Tercier-butil-oxi-karbonil-2RS-3-fluor-valint feloldunk 30 ml N,N -dimetil-formamidban, és a 0°C -ra lehűtött oldathoz keverés közben 2,24 g (12,2 mmól) pentafluor-fenolt, majd 1,87 g (9,75 mmól) N -etil- N' -(3-dimetil-amino-

propil)-ksrbidiimid hidrokloridot adunk. Az elegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd további 48 órán keresztül keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk diklór-metánban és mossuk 1 mólos sósavval, majd végül telített nátrium-klorid oldattal, mielőtt vízmentes magnézium-szulfáton kiszárítjuk. A szerves részt leszűrjük és töményítjük, az így kapott olajat oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél, 2% metanolt tartalmazó diklór-metán). Hozam: 863 mg (43%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 6,31 (1H, br s), 5,59 (1H, d, $J=9,6$ Hz), 4,31 (1H, m), 2,83 (3H, d, $J=6,2$ Hz), és 1,51 - 1,21 (15H, m).

h) lépés:

2R,S-3-Fluor-valin-N-metil-amid

N^α -Tercier-butil-oxi-karbonil-2RS-3-fluor-valin-N-metil-amidot

feloldunk 40 ml diklór-metán és 30 ml trifluor-ecetsav elegyében, és az oldatot egy éjszakán át 4°C -on tartjuk. Ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk az oldószereket, és a maradékot feloldjuk 15 ml metanol és 5 ml víz elegyében. Az oldathoz Dowex TM 1x8 ioncserélő gyantát adunk (OH- forma), hogy az oldat pH-ja kb. 7 legyen. A gyantát leszűrjük az oldatról, az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és az így kapott olajat további tisztítás nélkül használjuk a következő lépésben. Hozam: 775 mg (max. 515 mg, vagyis oldószert tartalmaz).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 3,71 (1H, d, $J=10,2$ Hz), 2,78 (3H, s), 1,46 (3H, d, $J=6,4$ Hz), ;és 1,38 (3H, d, $J=6,2$ Hz).

i) lépés:

N^{α} -[2R-(2,2-Dimetil-4-oxo-1,3-dioxalan-5S-il)-4-metil-pentanoil]-
2R,S-3-fluor-valin-N-metil-amid

515 mg (3,5 mmól) 2R,S-3-Fluor-valin-N-metil-amidot feloldunk 40 ml N,N-dimetil-formamidban, és 0°C-ra való hűtés után hozzáadunk 1,45 g (3,65 mmól) 2R-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-dioxalan-5S-il)-4-metil-pentánsav pentafluor-fenil-észtert. Az oldatot 0°C-on keverjük 10 percig, majd 35°C-on 4 napig. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk diklór-metánban és mossuk 1 mólos nátrium-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal. A szerves részt szárítjuk (vízmentes magnézium-szulfát), szűrjük, és csökkentett nyomáson bepárolva, a kapott szilárd anyagot etil-acetát - hexán elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 580 mg (46%).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ , diasztereo-izomerek 1:1 arányú keveréke), 6,81 (1H, m), 6,18 (1H, br s), 4,62 (1H, m), 4,48 (1H, dd, $J=5,9.6,0$ Hz), 2,84 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 2,82 (1H, m), 1,70 és 1,61 (6H, 2s), 1,66 és 1,54 (6H, 2s), 1,45 (3H, d, $J_{\text{HF}}=22,8$ Hz), 1,34 (3H, $J_{\text{HF}}=21,8$ Hz), és 0,94 (6H, d, $J=6,1$ Hz).

j) lépés:

2S-Hidroxi-3R-[1RS-(metil-karbamoil)-2-fluor-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

448 g (6,5 mmól) Hidroxil-amin-hidrokloridot feloldunk 10 ml metanolban, hozzáadunk 348 mg (6,5 mmól) vízmentes nátrium-metoxidot, és a keveréket 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A maradék szilárd anyagot leszűrjük, a szűrletet 0°C-ra hűtjük le, miközben fokozatosan N^{α} -[2R-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-dioxalan-5S-il)-4-metil-pentanoil]-2R,S-3-fluor-valin-N-metil-amidot (580 mg, 1,6 mmól) adagolunk hozzá. Az oldatot 1 órán át 0°C-on keverjük, a szilárd anyagok feloldódásának elősegítésére 8 ml N,N-dimetil-

formamidot adunk hozzá, majd az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint a reakcióelegy tartalmaz kiindulási anyagot, így azt kis térfogatra bepároljuk, újabb adag hidroxil-amint adunk hozzá a fentihez hasonló módon, majd egy éjszakán át keverjük, ekkor a reakció teljesen végbemegy. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítjuk (savval mosott szilikagél, gradiens-elúció 10-20% metanolt tartalmazó diklór-metánban), majd az egyes frakciók metanol-diizopropil-éter oldószerkelegyből való átkristályosításával kapjuk a következő frakciókat:

1. frakció 87 mg, diasztereoizomerek 3:2 arányú keveréke
2. frakció 65 mg, diasztereoizomerek 5:1 arányú keveréke
3. frakció 54 mg, egyetlen diasztereoizomer
4. frakció 35 mg, 1:1 arányú keverék az 1. frakció anyalúg-
jából

Összhozam: 46%

3. frakció: egységes izomer (SRR)

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 180 - 181°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum; (CD_3OD , δ), 4,47 (1H, d, $J=16,9$ Hz), 3,94 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 2,88 (1H, m), 2,68 (3H, s), 1,56 (1H, m), 1,44 (4H, d és m, $J=5,3$ Hz), 1,35 (3H, d, $J=5,2$ Hz), 1,13 (1H, M), és 0,88 (6H, t, $J=6,9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,9, 171,4, 171,3, 159,9, 97,3, 94,5, 73,4, 61,3, 60,9, 38,6, 27,0, 26,3, 25,2, 25,1, 24,7, 23,8, 22,0, és 21,5.

4. frakció: SRR és SRS izomerek 1:1 arányú keveréke

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 190 - 192°C.

^1H -NMR-spektrum; (CD_3OD , δ), 4,55 (0,5H, d, $J=15,9$ Hz), 4,47 (0,5H, d, $J=16,7$ Hz), 4,08 (0,5H, d, $J=7,1$ Hz), 3,96 (0,5H, d, $J=7,4$ Hz), 2,88 (1H, m), 2,71 (1,5H, s), 2,68 (1,5H, s), 1,60 (1H, m), 1,51 - 1,32 (7H, br m), 1,13 (1H, M), és 0,88 (6H, m).

A következő vegyületeket állítottuk még elő egységes diasztereoizomerként (ha másként nem szerepel), a megfelelő aminosavakból kiindulva, a 4. példa módszereivel:

5. példa

2S-Hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(X) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 153 - 154°C.

^1H -NMR-spektrum; (CD_3OD , δ), 7,27 (5H, m), 4,51 (1H, s), 4,07 (1H, d, $J=5,1$ Hz), 3,78 (2H, s), 2,83 (1H, m), 2,72 (3H, s), 1,60 (2H, m), 1,40 (3H, s), 1,35 (4H, s+m), 0,90 (3H, d, $J=6,2$ Hz), és 0,84 (3H, d, $J=6,2$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum; (CD_3OD , δ), 175,4, 172,2, 171,5, 139,0, 130,3, 129,4, 127,9, 72,8, 60,4, 39,9, 34,1, 26,9, 26,8, 26,3, 26,0, 23,6, és 22,3.

6. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-(4-metoxi-benzil-szulfanil)-1S-(metil-karbamoil)-
-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XI) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 158 - 159°C.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 7,18 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,78 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 4,5 (1H, s), 4,07 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 3,71 (5H, s), 2,83 (1H, m), 2,72 (3H, s), 1,60 (2H, m), 1,39 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,29 (1H, m), 0,90 (3H, d, $J=6,4$ Hz), és 0,83 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 175,4, 172,2, 171,5, 160,2, 131,4, 130,7, 114,9, 72,8, 60,4, 55,7, 39,9, 33,4, 26,8, 26,4, 26,0, 23,6, és 22,4.

Analízis: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ összegképletre

számított C 54,19, H 7,65, N 8,62%;

talált C 54,26, H 7,41, N 8,85%.

7. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XII) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 150 - 151°C.

^1H -NMR-spektrum; (CD_3OD , δ), 4,38 (1H, s), 4,05 (1H, d, $J=5,3$ Hz), 2,77 (1H, m), 2,70 (3H, s), 1,99 (3H, s), 1,58 (2H, m), 1,33 (3H, m), 1,29 (4H, s és m), 0,89 (3H, d, $J=7,6$ Hz), és 0,86 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 175,4, 172,2, 171,5, 72,8, 60,0, 50,1, 47,1, 39,8, 26,9, 26,3, 26,2, 25,7, 23,6, 22,4, és 11,5.

8. példa

2S-Hidroxi-3R-[1RS-(metil-karbamoil)-2-trifluór-metil-3,3,3-
-trifluór-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XIII) képletű vegyület]

Diasztereoizomerek keveréke (3:1, SRS:SRR)

Majdnem fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 175 - 176°C.

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 5,37 (0,66H, br m), 5,23 (0,33H, br m), 4,48 (1H, m), 4,12 (0,33H, d, J=9,2 Hz), 3,92 (0,66H, d, J=8,9 Hz), 2,99 (0,66H, m), 2,79 (0,66H, s), 2,72 (0,33H, s), 2,52 (0,33H, m), 1,74 - 1,38 (3H, br m), és 0,86 (6H, m).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 176,8, 176,6, 175,8, 171,7, 171,5, 171,0, 169,8, 169,4, 160,2, 74,0, 73, 70,8, 41,0, 39,5, 37,8, 27,0, 26,8, 26,2, 25,9, 24,4, 24,0, 23,2, 22,1, és 21,5.

Analízis: C₁₄H₂₁F₆N₃O₅ összegképletre
számított C 39,54, H 4,98, N 9,88%;
talált C 39,42, H 4,93, N 9,76%.

9. példa

3R-[2,2-Difenil-1S-(metil-karbamoil)-etil-karbamoil]-2S-hidroxi-5-
-metil-hexán-hidroxámsav

[(XIV) képletű vegyület]

Fehérszínű, szilárd anyag. Olvadáspont: 201°C(bomlik).

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 7,22 (10H, m), 5,17 (1H, d, J=10,1 Hz), 4,48 (1H, d, J=10,0 Hz), 3,95 (1H, d, J=4,5 Hz), 2,58 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,32 - 1,05 (3H, br m), 0,78 (3H, d, J=6,0 Hz), és 0,67 (3H, d, J=6,0 Hz).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 175,2, 173,4, 171,4, 142,5, 141,9, 129,7, 129,6, 129,5, 129,4, 127,9, 72,4, 56,1, 54,3, 40,0, 26,4, 26,2, 23,4, és 22,1.

10. példa

3R-[2-Benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil] -2S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XV) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 155 - 156°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 7,30 - 7,04 (10H, m), 4,53 (1H, s),
4,10 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 3,77 (2H, s), 2,75 (1H, m), 2,68 (3H, m),
2,59 - 2,49 (2H, m), 1,74 - 1,53 (4H, m), 1,38 (3H, s), és 1,34
(3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,4, 172,2, 171,5, 143,3, 139,1,
130,3, 129,5, 129,3, 127,9, 126,8, 72,7, 60,5, 51,4, 49,1, 36,7,
34,1 30,6, 30,3, 26,8, 26,4, és 26,21.

Analízis: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$ összegképletre

számított C 39,54, H 4,98, N 9,88%;

talált C 59,52, H 6,83, N 8,17%.

11. példa

3R-[2-Ciklohexil-metil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-
-propil-karbamoil] -2S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XVI) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 166,5 - 168°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 4,28 (1H, s), 3,99 (1H, d, $J=5,0$ Hz),
2,70 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,32 (2H, m), 1,74 - 1,45 (8H, br m)
1,27 (3H, s), 1,23 (9H, s és m), és 0,82 (6H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,2, 172,3, 171,4, 72,6, 60,6,
39,8, 39,4, 36,1, 34,1, 34,,0, 27,4, 27,2, 26,8, 26,7, 26,5, 26,3,
23,6, és 22,4.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{\max} , 3233, 2925, 2851, 1652, 1585, 1523, és 1448 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1,7\text{H}_2\text{O}$ összegképletre
 számított C 52,96, H 8,97, N 8,82%;
 talált C 53,03, H 8,85, N 9,07%.

12. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-hidroxi-1RS-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-
 -karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XVII) képletű vegyület]

Diasztereoizomerek keveréke (5:3, SRS:SRR)

Fehér színű, habos anyag.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 4,22 (0,63H, s), 4,21 (0,37H, s), 3,86 (0,37H, d, $J=6,1$ Hz), 3,93 (0,63H, d, $J=7,7$ Hz), 2,84 - 2,71 (1H, m), 2,63 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,63 - 1,36 (2H, m), 1,24 - 0,99 (7H, m), és 0,84 - 0,78 (6H, m).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 176,0, 175,6, 173,5, 173,0, 171,6, 171,3, 73,6, 73,0, 72,6, 61,9, 61,7, 39,5, 38,4, 27,6, 27,5, 27,1, 26,9, 26,4, 26,2, 23,8, 23,6, 22,3, és 22,0.

Analízis: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$ összegképletre
 számított C 39,54, H 4,98, N 9,88%;
 talált 59,52, H 6,83, N 8,17%;

13. példa

2S-Hidroxi-3R-[2,2-dietil-1S-(metil-karbamoil)-butil-karbamoil]-5-
 -metil-hexán-hidroxámsav és 2S-hidroxi-3R-[2,2-dietil-1R-(metil-
 -karbamoil)-butil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XVIII) képletű vegyület]

A diasztereoizomereket az I. lépés után választottuk el, és külön-külön alakítottuk át a cím szerinti vegyületekké.

SRS diasztereoizomer:

Szilárd anyag. Olvadáspont: 104 - 104,5°C.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 7,91 (1H, d, $J=4,6$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 7,21 (1H, m), 3,98 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 2,70 - 2,61 (4H, m), 1,61 - 1,21 (9H, m), és 0,86 - 0,72 (15H, m).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 175,3, 175,2, 174,0, 173,9, 171,5, 72,5, 58,8, 49,7, 42,8, 40,5, 27,5, 26,8, 26,5, 26,4, 23,5, 22,4, és 8,6.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3270, 2964, 1649, 1523, és 1463 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$ összegképletre
számított C 54,97, H 9,53, N 10,68%;
talált C 55,06, H 9,40, N 10,71%.

SRR diasztereoizomer:

Szilárd anyag. Olvadáspont: 203 - 203,5°C.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 7,73 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,67 (1H, d, $J=4,2$ Hz), 4,20 (1H, m, $J=5,0, 3,9$ Hz), 3,84 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 2,89 - 2,80 (1H, m), 2,55 (3H, m), 1,62 - 1,47 (1H, m), 1,38 (7H, t, $J=7,6, 7,3$ Hz), 1,03 - 0,89 (1H, m), és 0,83 - 0,69 (15H, m).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 175,8, 174,2, 171,3, 73,8, 59,1, 42,7, 38,2, 27,6, 27,1, 26,3, 24,0, 21,9, és 8,6.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3319, 2954, 1649, 1531, és 1463 cm^{-1} .

14. példa

2S-Hidroxi-3R-[1RS-(metil-karbamoil)-2-fenil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XIX) képletű vegyület]

Diasztereoizomerek keveréke (1:1, SRS:SRR)

Szilárd anyag. Olvadáspont: 130°C.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 7,35 - 7,26 (2H, m), 7,25 - 7,13 (2H, m), 7,11 - 7,02 (1H, m), 4,64, 4,50 (1H, 2s), 3,92, 3,75 (1H, 2d, $J=4,8, 8,0$ Hz), 2,63 - 2,50 (1H, m), 2,52, 2,46 (3H, 2s), 1,37, 1,39, 1,32, 1,31 (6H, 4s), 1,30 - 1,10 (1H, m), 0,88 - 0,62 (2H, m), és 0,73, 0,68, 0,60, 0,49 (6H, 4d, $J=6,3, 6,2, 5,9, 5,8$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 175,5, 175,2, 173,0, 172,7, 171,5, 171,4, 147,8, 147,2, 129,3, 127,5, 127,3, 127,1, 73,5, 72,5, 62,6, 62,5, 42,4, 42,0, 39,9, 38,2, 28,3, 26,6, 26,1, 25,9, 25,3, 24,0, 23,5, 23,4, és 21,9.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3287, 3218, 2958, 1684, 1655, 1628, 1533, és 1072 cm^{-1} .

15. példa

2S-Hidroxi-[3R-1S-tercier-butil-karbamoil-2-benzil-szulfanil]-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XX) képletű vegyület]

Szilárd anyag. Olvadáspont: 76°C(bomlik).

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 9,51 (1H, br s), 8,42 (1H, br d, $J=6,1$ Hz), 7,40 - 7,17 (5H, m), 6,30 (1H, s), 4,56 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 4,21 (1H, br s), 3,85 (2H, s), 3,50 - 3,38 (1H, m), 1,90 - 1,70 (1H, m) 1,70 - 1,40 (2H, m), 1,38 (3H, s), 1,29 (9H, s), 1,26 (3H, s), 0,92 (3H, d, $J=5,4$ Hz), és 0,90 (3H, d, $J=5,8$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ), 175,2, 168,3, 168,3, 137,9, 129,0, 128,7, 127,2, 73,1, 58,7, 52,0, 48,6, 44,2, 39,1, 33,3, 28,4, 26,1, 25,8, 25,0, 22,6,, és 22,2.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3314, 2962, 1646, 1534, 1455, 1389, 1367, 1222, és 1070 cm^{-1} .

16. példa

2S-Hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-merkaptó-2-metil-propil-
-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXI) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 158 - 160°C.

^1H -NMR-spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 10,43 (1H, s), 8,74 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 5,31 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 4,31 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 3,60 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 2,60 (1H, m), 2,42 (3H, d, $J=4,3$ Hz), 2,35 (1H, s), 1,35 - 1,1 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,14 (3H, s), 0,80 (1H, m), és 0,64 (6H, m).

^{13}C -NMR-spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 172,4, 175,669,5, 168,7, 60,7, 487,8, 46,0, 37,4, 32,8, 30,4, 28,5, 25,6, 25,4, 24,3, 23,4, és 21,8.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3300, 2959, 2578, 1634, 1528, 1467, 1408, 1369, 1307, 1144, 1067 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre

számított C 47,63, H 7,82, N 11,90%;

talált C 47,96, H 7,71, N 11,51%.

17. példa

2S-Hidroxi-3R-[S-(metil-karbamoil)-adamant-1-il-metil-karbamoil]-
-5-metil-hexán-hidroxámsav és 2S-hidroxi-3R-[R-(metil-karbamoil)-

-adamant-1-il-metil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXII) képletű vegyület]

A diasztereoizomereket az I. lépés után választottuk el, és külön-külön alakítottuk át a cím szerinti vegyületekké.

A. diasztereoizomer:

Szilárd anyag. Olvadáspont: 134°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 8,70 (1H, br s), 3,79 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 3,62 - 3,50 (1H, m), 2,78 - 2,61 (1H, m), 2,38 (3H, d, $J=3,5$ Hz), 1,84 - 1,61 (3H, m), 11,60 - 1,20 (15H, m) 0,69 (3H, d, $J=5,9$ Hz), és 0,66 (3H, d, $J=6,2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 172,9, 169,9, 168,5, 71,6, 61,2, 47,2, 38,3, 37,0, 36,4, 35,4, 27,8, 25,4, 25,2, 23,6, és 21,5.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3298, 2904, 1655, 1626, és 1540 cm^{-1} .

B. diasztereoizomer:

Szilárd anyag. Olvadáspont: 200°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{CD}_3\text{OD}$, δ), 7,64 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 3,85 (1H, d), 3,59 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 2,60 - 2,45 (1H, m), 2,41 (3H, d, $J=4,2$ Hz), 1,80 - 1,65 (3H, m), 1,58 - 1,19 (15H, m), 0,65 (3H, d, $J=6,4$ Hz), és 0,62 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 172,6, 10,2, 169,2, 71,5, 61,3, 37,8, 36,7, 35,9, 28,1, 25,5, 25,3, 25,2, 23,4, és 21,9.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3292, 2907, 2850, 1646, 1628, 1509 cm^{-1} .

18. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-metoxi-1RS-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXIII) képletű vegyület]

Diasztereoizomerek 3,5:5 arányú keveréke

Habos anyag.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ , részletges kicserélődés), 7,93 (0,25H, d, $J=8,0$ Hz), 7,82 (0,25H, d, $J=8,7$ Hz), 7,69 - 7,55 (0,5H, m), 4,32 - 4,24 (1H, m), 3,96 (0,4H, d, $J=5,8$ Hz), 3,87 (0,6H, d, $J=7,6$ Hz), 3,11 (3H, d, $J=5,8$ Hz), 2,87 - 2,69 (1H, m), 2,64 - 2,59 (3H, m), 1,61 - 1,37 (2H, m), 1,20 - 0,99 (7H, m), és 0,81 (6H, dd, $J=7,2, 7,0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,9, 175,6, 172,6, 172,5, 171,5, 171,4, 77,4, 76,8, 73,6, 73,0, 61,7, 61,2, 49,9, 39,6, 38,5, 27,1, 26,9, 26,3, 23,9, 23,6, 22,9, 22,7, 22,4, 22,0, és 21,9.
Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3307, 2943, 1684, 1649, 1531, 1467. 1408, 1384, 1361, 1067 cm^{-1} .

19. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-metoxi-karbonil-1RS-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXIV) képletű vegyület]

Diasztereoizomerek keveréke

Fehér színű, habos anyag.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 10,62 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J=10,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 5,94 (1H, s), 4,95 (1H, m), 3,85 (1H, d, $J=6,5$ Hz), 3,56 (3H, s), 2,96 (1H, m), 2,58 (3H, m), 1,54 - 1,32 (3H, m), 0,91 (3H, s), 0,83 (3H, s), és 0,68 (6H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , fő diasztereoizomer), 175,8, 173,9, 169,6, 167,9, 72,1, 57,3, 51,5, 46,9, 43,4, 36,2, 25,6, 25,1, 23,8, 23,2, és 18,7.

Infravörös spektrum (KBr tabletta): ν_{\max} , 3376, 2956, 1717, 1653, 1540, 1448, 1269, és 1143 cm^{-1} .

20. példa

3R-[2-Metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXV) képletű vegyület]

a) lépés

3R,S-Allil-2R-izobutil-bután-1,4-disav-4-tercier-butil-észter
(1:9, RS:RR)

100 ml száraz tetrahidro-furánban argon-atmoszférában, -78°C hőmérsékleten keverés közben oldott 5g (21,7 mmól) 2R-izobutil-bután-1,4-disav-4-tercier-butil-észterhez 1,5 mól (31,8 ml, 47,7 mmól) lítium diizo-propil-amidot adunk cseppenként, kanüllel. 1 órán át keverjük -78°C hőmérsékleten, majd fecskendővel 2,44 ml (28,2 mmól) allil-bromidot adunk hozzá. A keletkező oldatot 2 óra alatt hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. Metanolt adunk hozzá (10 ml), és a oldatot szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyből 30 perc múlva csökkentett nyomáson ledesztilláljuk az oldószereket. A maradékot feloldjuk 100 ml diklór-metánban, mossuk 100 ml 1 mólos sósavval, majd 100 ml telített nátrium-klorid oldattal. A diklór-metános részt vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószer csökkentett nyomáson való ledesztillálása után kapjuk a cím szerinti vegyületet, 5,6 g sárga színű olaj formájában (97%) (1:9, RS:RR).



^1H -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ), fő diasztereoizomer), 5,78 - 5,63 (1H, m), 5,01 - 5,11 (2H, m), 2,57 - 2,72 (2H, m), 1,52 - 1,67 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,37 (1H, m), és 0,90 (6H, d, $J=6,3$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ , fő diasztereoizomer), 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.

b) lépés:

3S-Allil-2R-izobutil-bután-1,4-disav-4-terc-butil-észter

(dicikohexilamin só)

(i) 5,11 g (18,9 mmól) 3R,S-Allil-2R-izobutil-bután-1,4-disav-4-tercier-butil-észter (1:9, RS:RR) 100 ml száraz tetrahydrofuránban, argon-atmoszférában, -78°C hőmérsékleten kevert oldatához 27,7 ml (41,6 mmól) 1,5 mólos lítium diizopropil-amidot adunk kanüllel. A reakcióelegyet 2 óra alatt felmelegítjük szobahőmérsékletre, majd visszahűtjük -78°C -ra, és 8 ml metanolt adunk hozzá fecskendővel. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot oldjuk 150 ml diklór-metánban, mossuk 150 ml 1 mólos sósavval, és 150 ml telített nátrium-klorid oldattal. A diklór-metános részt vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószer csökkentett nyomáson való ledesztillálása után kapjuk a cím szerinti vegyületet (3:2, RS:RR), barna színű olaj alakjában (4,7 g, 92%).

(ii) A b)(i) lépésben leírt epimerizációs eljárással, de a lítium diizopropil-amid hozzáadása után a szobahőmérsékletre való felmelegítés helyett -78°C hőmérsékletet alkalmazva kapjuk a cím szerinti vegyületet, mint fő diasztereoizomert, barna színű olaj formájában (4,6 g, 98%) (3:1, RS:RR).

^1H -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ , fő diasztereoizomer), 11,60 (1H, br s), 5,75 - 5,61 (1H, br m), 5,06 - 4,96 (2H, br m), 2,70 - 2,52 (2H,

br m), 2,36 - 2,19 (2H, br m), 1,65 - 1,44 (2H, br 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 , δ , fő diasztereoizomer), 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.

(iii) A fenti reakciót megismételjük, az egyesített termékeket (36,85 g, 126 mmól) feloldjuk hexánban, és az oldatot egy éjszakán át hagyjuk állni, majd leszűrjük üveg mikroszálás szűrőpapíron (Whatman GFF), a kevés színes szilárd anyag eltávolítására. A szűrlethez diciklohexil-amin adunk (27 ml, 136 mmól): kb. 30 perc múlva elindul a kristályosodás. Az elegyet másnapig a hűtőben tároljuk, a terméket szűrőn összegyűjtjük, hideg hexánnal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk. Hozam: 14,19 g (23%).

^1H -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ), 6,89 - 6,58 (2H, m), 5,76 (1H, m), 5,08 - 4,91 (2H, m), 2,99 - 2,82 (2H, m), 2,53 - 2,26 (4H, m), 2,09 - 1,93 (4H, m), 1,86 - 1,56 (8H, m), 1,54 - 0,99 (11H, m), 1,42 (9H, s), 0,92 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 0,87 (3H, d, $J=6,5$ Hz),

^{13}C -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ , egységes diasztereoizomer), 179,0, 172,9, 135,9, 115,7, 79,7, 52,1, 50,8, 49,7, 41,2, 35,9, 29,2, 29,1, 27,9, 26,5, 25,1, 24,6, 24,0, és 21,5.

c) lépés:

3R-[2-Metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexánsav tercier-butil-észter

1,60 g (9,1 mmól) S-Metil-L-penicillamin-N-metil-amid és 4,5 g (10,0 mmól) 3S-allil-2R-izobutil-bután-1,4-disav-4-tercier-butil-észter diciklohexil-amin só 0°C hőmérsékletre hűtött, etil-acetátos (130 ml) oldatához 1,47 g (10,9 mmól) 1-hidroxi-benzotriazol és 2,09 g (10,9 mmól) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid

hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk, majd 8 egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A szilárd csapadékot szűréssel ledesztilláljuk, a szűrletet 1 mólos sósavval 0,5 mólos nátrium-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, a szárítószeret kiszűrjük, és az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot oszlop-kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 5% metanolt tartalmazó diklór-metán), így sárga színű, habos anyagot kapunk (3,0 g, 77%), melyet további tisztítás nélkül használunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 6,77 (1H, m), 6,67 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 5,70 (1H, m), 5,00 (2H, ddd, $J=16,8$, 7,6, 1,7 Hz), 4,53 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 2,79 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 2,52 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,08 (3H, s), 1,65 (1H, m), 1,46 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,12 (1H, m), 0,88 (3H, d, $J=6,4$ Hz), és 0,85 (3H, d, $J=6,4$ Hz)

d) lépés:

3R-[2-Metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5--metil-2S-propen-2-il-hexánsav

3,0 g (7,0 mmól) 3R-[2-Metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5--metil-2S-propen-2-il-hexánsav tercier-butil-észtert feloldunk 80 ml diklór-metán és 80 ml trifluorecetsav elegyében, és az oldatot egy éjszakán át 0°C hőmérsékleten tartjuk. Az oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd toluollal való azeotrópos desztilláció után sárga színű, habos anyagot kapunk (3,07 g, maradék trifluorecetsavat tartalmaz), amit további tisztítás nélkül használunk.

e) lépés:



3R-[2-Metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-Metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-2S-propen-2-il-hexánsavat feloldunk 40 ml N,N-dimetil-formamid-ben, és 0°C hőmérsékletre való lehűtés után egymás után hozzáadunk 1,14 g (8,4 mmól) 1-hidroxi-benzotriazolot, 450µl N-metil-morfolint és 1,61 g (8,4 mmól) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-ksrbidiimid hidrokloridot. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni szobahőmérsékletre és két óráig keverjük, majd lehűtjük 0°C-ra, és 731 mg (10,5 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot és 1,16 ml (10,5 mmól) N-metil-morfolint adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Csökkentett nyomáson ledesztilláljuk az oldószert, a maradékot 40 ml vízzel és 40 ml dietil-éterrel szuszpendáljuk. A kicsapódó fehér, szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, dietil-éterrel, majd etil-acetáttal mossuk, és 80°C hőmérsékleten nagyvákuumban szárítjuk. Hozam: 1,49 g (53%). Olvadáspont: 227,5°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 10,29 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,90 (2H, m), 5,43 (1H, m), 4,71 (2H, m), 4,37 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 2,52 (1H, m), 2,40 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 2,09 (3H, m), 1,85 (3H, s), 1,24 (2H, m) 1,15 (3H, s), 1,11 (3H, s), 0,79 (1H, m) 0,63 (3H, d, $J=6,4$ Hz), és 0,58 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 172,3, 168,2, 168,1, 134,9, 224,6, 55,8, 44,9, 44,7, 44,6, 33,5, 24,2, 24,1, 22,9, 22,7, 20,4, és 9,5.

Analízis:	$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre
számított	C 55,27, H 8,61, N 10,74%;
talált	C 55,17, H 8,57, N 10,81%.

A 20. Példa módszereivel, a megfelelő aminosavakból kiindulva, a következő vegyületeket állítottuk még elő, egységes diasztereoizomerként (hacsak másként nem jelezzük):

21.példa

3R-[2-Ciklohexil-metil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-
-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav
[(XXVI) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 187 - 188,5°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 5,58 (1H, m), 4,88 (2H, m), 4,40 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,57 (1H, m), 2,38 (2H, m), 2,23 (3H, m), 1,72 - 1,51 (4H, br m), 1,28 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,17 (4H, m), 1,11 - 0,86 (6H, br m), 0,76 (3H, d, $J=6,4$ Hz), és 0,72 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 176,3, 172,4, 172,0, 136,4, 117,2, 59,7, 41,6, 39,3, 36,3, 36,1, 34,3, 34,2, 27,4, 27,2, 27,0, 26,9, 26,2, 26,0, 24,9, 24,3, és 21,9.

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^*0,6\text{H}_2\text{O}$ összegképletre
számított C 59,99, H 9,27, N 8,75%;
talált C 59,94, H 9,15, N 8,84%.

22.példa

3R-[2-Benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-
-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav
[(XXVII) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 212 - 213°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 7,26 (5H, m), 5,56 (1H, m), 4,86 (2H, m), 4,75 (1H, s), 3,91 (1H, d, $J=10,8$ Hz), 3,76 (1H, d, $J=10,9$ Hz).



Hz), 2,69 ((3H, s), 2,65 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,23 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,12 (1H, m) 0,84 (3H, d, $J=6,5$ Hz), és 0,80 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: ((CD_3) $_2\text{SO}$, δ), 173,6, 169,5, 137,9, 136,1, 129,0, 128,2, 126,5, 115,7, 58,0, 48,3, 46,4, 46,1, 34,7, 32,5, 26,3, 25,4, 25,3, 24,6, 23,7, és 21,8.

23.példa

3R-[2,2-Difenil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-2S-
-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

[(XXVIII) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 243°C (bomlik).

^1H -NMR-spektrum: ((CD_3) $_2\text{SO}$, δ), 10,33 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=4,7$ Hz), 7,40 - 7,04 (10H, br m), 5,27 (2H, m), 4,76 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 4,64 (1H, d, $J=17,0$ Hz), 4,36 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 3,32 (1H, m), 2,29 (3H, d, $J=3,9$ Hz), 2,22 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,46 (1H, m), 1,26 (2H, br m), 0,94 (1H, br m), és 0,75 (6H, m).

^{13}C -NMR-spektrum: ((CD_3) $_2\text{SO}$, δ), 172,9, 170,3, 169,3, 141,8, 135,9, 128,3, 128,0, 127,9, 126,2, 115,4, 55,6, 52,6, 46,3, 45,7, 33,7, 25,2, 23,8, és 21,6.

Analízis: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ összegképletre

számított C 67,82, H 9,27, N 8,79%;

talált C 67,70, H 7,62, N 9,11%.

24.példa

3R-[2-Merkapto-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-
-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

[(XXIX) képletű vegyület]

Majdnem fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspont: 191 - 193°C.

¹H-NMR-spektrum: ((CD₃)₂SO, δ), 10,31 (1H, s,) 7,87 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,77 (1H, d, J=4,7 Hz), 5,46 (1H, m), 4,72 (2H, m), 4,31 (1H, d, J=8,9 Hz), 2,61 (1H, s), 2,55 (1H, m), 2,40 (3H, d, J=3,9 Hz), 2,17 - 1,95 (3H, br m), 1,21 (6H, 2s), 1,03 (2H, m), 0,85 (1H, m), 0,65 (3H, d, J=6,2 Hz), és 0,59 (3H, d, J=6,4 Hz).

¹³C-NMR-spektrum: ((CD₃)₂SO, δ), 172,4, 167,9, 167,3, 134,6, 114,8, 59,8, 44,8, 44,6, 33,6, 28,4, 28,1, 24,2, 22,7, 20,4, és 20,0.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max}, 3282, 3077, 2957, 2932, 1629, 1546, 1467, 1412, 1387, 1369, és 1258 cm⁻¹.

Analízis: C₁₇H₃₁N₃O₅S*0,4H₂O összegképletre
 számított C 53,63, H 8,42, N 11,04%;
 talált C 53,94, H 8,25, N 10,65%.

25.példa

3R-[2,2-Dietil-1RS-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-
 -propen-2-il-hexán-hidroxámsav

Diasztereoizomerek keveréke (kb. 7:1, SRS:SRR)

Szilárd anyag. Olvadáspont: 227 - 228°C.

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 7,89 (0,13H, d, J=4,0 Hz), 7,81 (0,87H, d, J=4,5 Hz), 7,68 (1H, d, J=9,3 Hz), 5,64 - 5,47 (1H, m), 4,93 - 4,82 (2H, m), 4,32 (0,87H, d, J=9,3 Hz), 4,28 (0,13 H, d), 2,59 - 2,53 (4H, m), 2,22 - 1,99 (3H, m), 1,50 - 1,24 (8H, m), 1,03 - 0,92 (8H, m), és 0,82 - 0,70 (15H, m).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 176,3, 173,6, 172,4, 136,4, 136,1, 117,5, 59,0, 48,0, 42,5, 41,9, 36,3, 27,4, 27,1, 26,3, 24,4, 22,0, és 8,7.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{\max} , 3300, 2953, 1638, 1521, 1460, és 1381 cm^{-1} .

26.példa

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil]-5-metil-2-ftálimido-metil-hexán-hidroxámsav
[(XXXI) képletű vegyület]

a) lépés:

2-Benzil-oxi-karbonil-3R-tercier-butoxi-karbonil-5-metil-2-ftál-
imido-metil-hexánsav-benzil-észter

39,4 g (86,78 mmól) (az EP 0 446267 európai szabadalmi bejelentésben leírt módszerrel előállított) 2-Benzil-oxi-karbonil-3R-tercier-butoxi-karbonil-5-metil-hexánsav benzil-észter 400 ml száraz N,N-dimetil-formamidban készült oldatához keverés közben hozzáadunk 3,83 g (95,46 mmól, 60%-os ásványolaj szuszpenzióban) nátrium-hidridet. A reakcióelegyet 20 percig 0°C hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékleten további 2,5 órán át keverjük. 0°C -ra való lehűtés után hozzáadunk 25 g (104,1 mmól) N-(bróm-metil)-ftálimidet, és az elegyet 0,5 órán át 0°C hőmérsékleten, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, az így kapott olajat kirázzuk 400 ml dietil-éterrel, és a szilárd maradékot szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet először 300 ml vízzel, majd 300 ml 1 mólos sósav-oldattal, végül 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és a szárítósert kiszűrjük. Az oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, az így kapott sárga színű olaj oszlop-kromatográfiás módszerrel (szilikagél, 50% dietil-étert tartalmazó hexán) való tisztításával

kapunk 26,24 g (49%) cím szerinti vegyületet, szintelen olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 7,78 (2H, m), 7,67 (2H, m), 5,46 (1H, m), 5,28 - 5,05 (4H, br m), 4,54 - 4,35 (2H, br m), 3,03 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,68 (1H, s), 1,50 (9H, s), 1,49 (1H, m), 0,82 (3H, d, $J=6,6$ Hz), és 0,78 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

b) lépés:

3R-tercier-butoxi-karbonil-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsav
26,24 g (42,8 mmól) 2-Benzil-oxi-karbonil-3R-tercier-butoxi-karbonil-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsavról etanolban végzett katalitikus transzfer hidrogénezéssel, a 32. példa (b) lépésében leírt módszerrel eltávolítjuk a védőcsoportokat. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 250 ml toluolba, és 4,33 g (42,8 mmól) N-metil-morfolint adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át forraljuk. Az oldószereket elpárologtatjuk, és a visszamaradó olajat feloldjuk etil-acetátban, ezután az oldatot kétszer 200 ml 5%-os citromsavval, majd 200 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és a szárítószert kiszűrjük. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó sárga színű, habos anyag a kívánt termék (16,58 g, oldószer maradékot tartalmaz), amelyet közvetlenül használunk a c) lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 7,83 (2H, m), 7,72 (2H, m), 4,12 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,72 (1H, s), 1,81 - 1,55 (2H, br m), 1,48 (9H, s), 1,31 (1H, m), és 0,92 (6H, m).

c) lépés:

3R-Tercier-butoxi-karbonil-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsav
benzil-észter

16,58 g (42,56 mmól) 3R-tercier-butoxi-karbonil-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsavat száraz N,N-dimetil-formamidban feloldunk, argon-atmoszférában tartva, jégfürdőben lehűtjük, 5,56 ml (46,82 mmól) benzil-bromidot és 4,96 g (46,82 mmól) vízmentes nátrium-karbonátot adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradék olajat először kétszer 200 ml vízzel, majd kétszer 200 ml 1 mólos sósav-oldattal, végül 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves részt szárítjuk (vízmentes magnézium-szulfát), a szárítószert kiszűrjük, és a bepárlás után kapott nyers, sárga színű olajat oszlop-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk (szilikagél, gradiens elúció, 30-->50% dietil-étert tartalmazó hexán). A kívánt terméket halványsárga olaj alakjában kapjuk (18,2 g, 89%; diasztereoizomerek 3:2 arányú keveréke).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ), 7,78 (2H, m), 7,67 (2H, m), 7,24 (5H, m), 5,05 (2H, m), 4,97 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 4,18 - 4,04 (1H, br m), 3,81 (1H, br m), 3,15 (1H, m), 2,73 (1H, m), 1,72 - 1,53 (2H, br m), 1,50 (5,4H, s), 1,41 (3,6H, s), 1,11 (1H, m) és 0,90 (6H, m).

d) lépés

3R-Karboxi-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsav benzil-észter
3R-Tercier-butoxi-karbonil-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsav benzil-észterről trifluor-ecetsavval való savas lebontással, az 1. példa g) lépésében leírt módszerrel eltávolítjuk a védőcsoportokat. A terméket halványsárga színű olaj alakjában kapjuk (16,54 g, maradék oldószert tartalmaz), amit további tisztítás nélkül felhasználunk az e) lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CDCl_3 , δ , diasztereoizomerek 3:2 arányú keveréke), 9,28 (1H, br s), 7,78 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,25 (5H,

m), 5,08 (2H, m), 4,15 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,25 (1H, br m), 2,88 (1H, m), 1,82 - 1,52 (2H, br m), 1,25 (1H, m), és 0,89 (6H, m).

e) lépés

3R-[2-Benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsav benzil-észter
8,61 g (20,33 mmól) 3R-Karboxi-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsav benzil-észtert feloldjuk hidrogén-bromid 30%-os töménységű, jégecetes oldatának 50 ml-ében, és 50°C hőmérsékleten 15 percig keverjük. Az oldószer csökkentett nyomáson való ledesztillálása után kapott olajat toluollal kétszer azeotróposan ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 200 ml etil-acetátban, az oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, majd az oldatot bepároljuk. A termék további tisztítását oszlop-kromatográfiás módszerrel (szilikagél, gradiens elúció. 0-->10% diklór-metánt tartalmazó metanol) való tisztítása szolgáltatja a cím szerinti vegyületet, diasztereoizomerek 3:2 arányú keverékeként (2,27 g, 32%).

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 7,78 (2H, m), 7,71 (2H, m), 7,40 - 7,18 (10H, br m), 7,14 (1H, m), 6,40 (1H, m), 5,03 (2H, m), 4,62 (0,6H, d, J=8,4 Hz), 4,52 (0,4H, d, J=8,3 Hz), 4,07 (1H, m), 3,94 - 3,78 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,80 (3H, m), 2,72 (1H, m), 1,88 - 1,61 (2H, br m), 1,53 (1,8H, s), 1,48 (1,2H, s), 1,40 (1,8H, s), 1,36 (1,2H, s), 1,17 (1H, m), és 0,95 - 0,75 (6H, m).

g) lépés:

3R-[2-Benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-5-metil-2-ftálimido-metil-hexán-hidroxámsav
3R-[2-Benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-



-karbamoil]-5-metil-2-ftálimido-metil-hexánsavat a 20. példa lépésében leírt módszerrel a megfelelő hidroxámsavvá alakítunk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterrel és vízzel elszuszpendáljuk, a kapott, fehér színű csapadékot szűrőn összegyűjtjük. A csapadékot forró etil-acetátban szuszpendáljuk, az elegyet lehűtjük és szűrjük. A kívánt terméket fehér színű, szilárd anyag alakjában kapjuk (1,27 g, 48%), amit nagyvákuumban szárítunk. Olvadáspont: 199 - 200°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 7,68 (4H, m), 7,18 (2H, m), 7,40 - 7,02 (2H, m), 6,91 (1H, m), 4,70 (1H, s), 3,99 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,71 (2H, m), 2,91 - 2,71 (2H, br m), 2,64 (3H, s), 1,53 (1H, m), 1,39 (3H, s), 1,02 (1H, m), 0,80 (3H, d, $J=6,5$ Hz), és 0,74 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,8, 175,7, 172,1, 172,0, 170,1, 169,1, 162,8, 162,0, 161,2, 139,0, 135,3, 133,3, 130,3, 129,3, 127,7, 124,2, 59,8, 59,7, 49,4, 46,6, 46,3, 46,3, 41,5, 39,6, 34,0, 27,4, 27,1, 26,4, 26,2, 24,6, 24,3, és 21,9.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3334, 2956, 2365, 1773, 1718, 1645, 1522, 1467, 1431, és 1397 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ összegképletre

mért: C 53,94, H 8,25, N 10,65%;

számított: C 53,63, H 8,42, N 11,04%.

27. példa

3R-[2-Benzil-szulfanyl-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil]-2S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXXII) képletű vegyület]

215 mg (0,49 mmól) 3R-[2-Benzil-szulfanyl-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-2-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsavat



feloldunk 3 ml metanolban, és 0°C hőmérsékletre való hűtés közben 93 mg (0,54 mmól) m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 4 órán át keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterrel szuszpendáljuk. leszűrjük, dietil-éterrel mossuk, és 60°C hőmérsékleten nagyvákuumban szárítva fehér színű, szilárd anyagot kapunk (142 mg, 63%). Olvadáspont: 142 - 143°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ , 330K) (diasztereoizomer szulfoxidok kb. 3:2 arányú keveréke), 7,32 (5H, m), 4,77 (0,6H, s), 4,70 (0,4H, s), 4,09 (2H, m), 3,74 (0,4H, d, $J=13,0$ Hz), 3,68 (0,6H, d, $J=12,6$ Hz), 2,82 (1H, m), 2,74 (1,7H, s), 2,73 (1,3H, s), 1,59 (2H, m), 1,47 (1,5H, s), 1,42 (1,5H, s), 1,40 (1,5H, s), 1,36 (1,5H, s), 1,33 (1H, m), 0,88 (3H, d, $J=6,5$ Hz), és 0,83 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,9, 175,7, 171,4, 170,4, 133,1, 133,0, 131,6, 131,5, 129,8, 129,7, 129,4, 72,9, 66,0, 62,5, 60,2, 58,7, 56,5, 56,2, 53,4, 39,5, 26,9, 26,4, 23,6, 22,3, 20,1, 18,7, 18,5, 18,1, és 16,9.

28. példa

3R-[2-Benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil]-2S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXXIII) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet a 27. példában leíthoz hasonló módszerrel állítjuk elő, két egyenérték mennyiségű m-klór-perbenzoesav felhasználásával.

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 138,5 - 139,5°C

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 7,33 (5H, m), 5,06 (1H, s), 4,43 (2H, s), 4,02 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 2,88 (1H, m), 2,71 (3H, s), 1,59 (2H,



m), 1,61 (4H, s és m), 1,14 (1H, m), 0,89 (3H, d, J=6,4 Hz), és 0,83 (3H, d, J=6,4 Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 175,7, 171,3, 170,7, 133,0, 129,6, 129,3, 128,0, 72,9, 65,9, 56,4, 54,9, 39,1, 26,9, 26,3, 23,6, 22,0, 20,0, és 18,6.

A 27. és 28. példa módszereivel, a megfelelő kiindulási anyagokból a következő vegyületeket állítottuk még elő:

29. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-(4-metoxi-benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] - 5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXXIV) képletű vegyület]

Diasztereoizomer szulfoxidok kb. 1:1 arányú keveréke.

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 128 - 129°C.

^1H -NMR-spektrum: (CD_3OD , δ), 7,26 (2H, m), 6,88 (2H, m), 4,74 (0,6H, s), 4,68 (0,4H, s), 4,21 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,03 (1H, d, J=13,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,68 (0,5H, d, J=12,9 Hz), 3,62 (0,5H, d, J=12,7 Hz), 2,81 (1H, m), 2,71 (3H, d), 1,57 (2H, m), 1,40 (3H, m), 1,34 (4H, m), 0,88 (3H, d, J=6,5 Hz), és 0,83 (3H, d, J=6,5 Hz).

^{13}C -NMR-spektrum: ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ), 172,7, 168,6, 158,9, 131,6, 131,4, 124,6, 113,9, 71,2, 59,9, 55,1, 51,6, 48,4, 25,3, 23,1, 21,6, 17,9, 16,4, és 15,0.

30. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-(4-metoxi-benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] - 5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXXV) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 113 - 114°C

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 7,26 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,87 (2H, d, J=8,7 Hz), 5,03 (1H, s), 4,36 (2H, s), 4,01 (1H, d, J=6,7 Hz), 3,75 (3H, s), 2,84 (1H, m), 2,70 (3H, s), 1,59 (4H, s és m), 1,45 (4H, s és m), 1,18 (1H, m), 0,88 (3H, d, J=6,4 Hz), és 0,84 (3H, d, J=6,4 Hz).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 175,9, 171,4, 170,8, 161,6, 134,2, 119,6, 114,9, 73,0, 65,8, 56,5, 55,7, 54,5, 39,2, 26,9, 26,4, 23,7, 22,3, 20,1, és 18,7.

31. példa

2S-Hidroxi-3R-[2-Metil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] - 5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXXVI) képletű vegyület]

Diasztereoizomer szulfoxidok kb. 2:1 arányú keveréke.

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 80 - 81°C.

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 4,61 (0,4H, s), 4,57 (0,6H, s), 4,06 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,71 (2,1H, s), 2,69 (0,9H, s), 2,50 (1,6H, s), 2,47 (1,4H, s), 1,60 (2H, m), 1,35 (1,5H, m), 1,29 (1,5H, m), 1,27 (1,5H, m), 1,23 (1,5H, m), 1,15 (1H, m), 0,87 (6H, m).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 175,7, 171,4, 170,9, 170,3, 66,9, 60,8, 59,3, 58,0, 56,4, 49,3, 49,2, 39,4, 37,3, 32,2, 31,6, 26,9, 26,3, 23,6, 22,4, 19,6, 18,7, 17,9, 17,6, 16,9, 16,2, és 15,4.

32. példa

2S-hidroxi-3R-[2-Metil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

[(XXXVII) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 94 - 96°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 4,89 (1, s), 4,05 (1H, br d), 2,91 (3H, s), 2,83 (1H, m), 2,70 (3H, s), 1,57 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,32 (1H, m), 0,87 (3H, d, $J=6,3$ Hz), és 0,85 (3H, d, $J=6,3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 175,8, 171,4, 170,7, 73,0, 64,9, 56,7, 56,3, 49,5, 39,2, 37,3, 26,9, 26,3, 23,6, 23,4, 22,3, 20,0, 19,7, 19,0, és 18,7.

33. példa

3R-[2-Metil-szulfinil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] - 5-metil-2S-propen-2-ol-hexán-hidroxámsav

[(XXXVIII) képletű vegyület]

Diasztereoizomer szulfoxidok 1:1 arányú keveréke.

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 202 - 204°C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 5,58 (1H, m), 4,90 (2H, m), 4,68 (0,4H, s), 4,50 (0,6H, s), 2,64 (1,8H, s), 2,62 (1,2H, s), 2,60 (1H, m), 2,54 (1,8H, s), 2,39 (1,2H, s), 2,15 (3H, m), 1,37 (1,8H, s), 1,20 (1,2H, s), 1,18 (2H, m), 1,15 (1,8H, s), 0,99 (1H, m), és 0,75 (6H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum: (CD_3OD , δ), 176,6, 176,5, 172,1, 170,8, 169,9, 136,1, 135,9, 117,5, 117,4, 61,6, 59,6, 56,8, 56,3, 55,9, 41,6, 41,5, 36,2, 36,1, 35,9, 32,3, 31,2, 27,1, 26,2, 24,2, 21,8, 21,7, 17,8, és 15,4.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max} , 3254, 3077, 2954, 1634, és 1540 cm^{-1} .

Analízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ összegképletre

számított C 52,64, H 8,29, N 10,33%;

talált C 52,61, H 8,23, N 10,18%.

34. példa

3R-[2-Metil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

[(XXXIX) képletű vegyület]

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 219 - 221°C.

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 5,53 (1H, m), 4,93 (2H, m), 4,73 (1H, s), 2,90 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,53 (1H, m), 2,15 (3H, m), 1,46 (3H, s), 1,41 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,26 (1H, m), 1,15 (1H, m), 0,76 (3H, d, J=6,4 Hz), és 0,71 (3H, d, J=6,5 Hz).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 176,6, 172,3, 170,3, 136,2, 117,3, 64,4, 55,9, 47,4, 36,4, 35,9, 26,2, 24,3, 21,8, 20,4, és 17,7.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{max}, 3270, 3080, 2954, 1662, 1633, 1558, 1540, és 1470 cm⁻¹.

Analízis: C₁₈H₃₃N₃O₆S*0,3H₂O összegképletre

számított C 50,88, H 7,97, N 9,89%;

talált C 50,81, H 7,97, N 9,89%.

35. példa

3R-[2-Benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] - 5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

[(XL) képletű vegyület]

Diasztereoizomer szulfoxidok 1:1 arányú keveréke.

Fehér színű, szilárd anyag. Olvadáspontja 143 - 144°C.

¹H-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 7,22 (5H, m), 5,49 (1H, m), 4,78 (3H, br m), 3,56 (0,9H, d, J=12,5 Hz), 3,19 (1,1H, d, J=12,1 Hz), 2,65 (1,5H, s), 2,62 (1H, m), 2,18 - 2,06 (3H, br m), 1,42 (2H, m),

1,39 (1,8H, s), 1,36 (1,2H, s), 1,32 (1,2H, s), 1,29 (1,8H, s),
1,08 (1H, m), és 0,74 (6H, m).

¹³C-NMR-spektrum: (CD₃OD, δ), 176,8, 176,4, 172,1, 170,7, 170,5,
169,9, 135,9, 133,0, 131,7, 130,5, 129,4, 127,9, 118,6, 62,9,
56,9, 53,9, 52,7, 41,8, 41,5, 36,1, 27,2, 27,1, 26,2, 24,2, 21,8,
18,5, 17,6, 16,9, és 16,3.

Infravörös spektrum (KBr tabletta); ν_{\max} , 3277, 3077, 2956, 1645,
1526, 1466, 1412, és 1387 cm⁻¹.

Analízis: C₂₄H₃₇N₃O₅S*1,1H₂O összegképletre
számított C 57,65, H 7,91, N 8,68%;
talált C 57,72, H 7,53, N 8,68%.

36. példa

3R-[2-Benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-
-karbamoil] - 2S-hidroxi-6-fenil-hexánsav

[(XLI) képletű vegyület]

1,00 g (1,90 mmól) N²-[2R-(2,2-dimetil-4-oxo-1,3-dioxolan-5S-il)-
5-fenil-pentanoil]-S-benzil-L-penicillamin-N¹-metil-amidot (melyet
a 4. példában leírt módszerhez hasonlóan állítunk elő) feloldunk
15 ml tetrahidro-furánban, és 0°C hőmérsékleten 15 ml 1 mólos
sósav-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át
szobahőmérsékleten keverjük, ezután a vékonyréteg-kromatográfiás
analízis szerint a kiindulási anyag teljesen elfogyott. Az
oldószeret csökkentett nyomáson való ledesztillálásával kapott
halványsárga színű, habos anyagot ismét feloldjuk etil-acetátban.
Az oldatot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-
szulfáton szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, és csökkentett
nyomáson bepároljuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet 620 mg

(67%; egyetlen diasztereoizomer) halványsárga színű, habos anyag alakjában. Olvadáspontja 73°C.

^1H -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ), 7,50 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,31 - 7,12 (11H, m), 6,62 (1H, d, $J=4,8$ Hz), 4,56 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 4,30 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 3,80 (2H, s) 2,87 - 2,82 (1H, m), 2,71 (3H, d, $J=4,7$ Hz), 2,63 - 2,57 (2H, m), 1,79 - 1,71 (4H, m), 1,41 (3H, s), és 1,30 (3H, s).

^{13}C -NMR-spektrum: (CDCl_3 , δ), 175,0, 174,1, 169,9, 141,5, 137,4, 129,0, 128,5, 128,2, 127,1, 125,8, 70,7, 59,1, 49,5, 48,2, 35,4, 33,2, 29,1, 28,9, 26,2, 26,0, 25,6, és 21,0.

Analízis:	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ összegképletre
számított	C 63,70, H 7,07, N 5,71%;
talált	C 63,67, H 7,08, N 5,64%.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyületek és azok só-hidrátjai és szolvátjai

ahol

X jelentése $-CO_2H$ vagy $-CONHOH$ képletű csoport;

R_1 jelentése hidrogénatom; 1-6 szénatomos alkil-; 2-6 szénatomos alkenil-; fenil-; helyettesített fenil-; fenil(1-6 szénatomos alkil)-; helyettesített fenil(1-6 szénatomos alkil)-;

heterociklusos csoport; helyettesített heterociklusos csoport; heterociklusos csoportot viselő 1-6 szénatomos

alkil-; helyettesített heterociklusos csoportot viselő 1-6 szénatomos alkil-csoport; BSO_nA általános képletű csoport,

ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2, és

B hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-; fenil-; helyettesített fenil- csoport; heterociklusos csoport; 1-6 szénatomos acil- fenacil- vagy helyettesített fenacil-csoport,

A jelentése pedig 1-6 szénatomos alkil-; amino-; védett amino-; acil-amino-; OH; SH; 1-6 szénatomos alkoxi-; 1-6 szénatomos alkil-amino-; di(1-6 szénatomos alkil)-amino- 1-6 szénatomos alkil-tio-; aril(1-6 szénatomos alkil)-; amino(1-6 szénatomos alkil)-; hidroxil(1-6 szénatomos alkil)-; merkaptol(1-6 szénatomos alkil)- vagy karboxil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, melyekben az amino-, hidroxil-, merkaptol- vagy karboxil-csoportok védett formában is lehetnek, vagy a karboxil-csoport amidált; karbamoil-csoporttal helyettesített rövidszénláncú alkil-csoportok, mono(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-;

di(rövidszénláncú alkil)-karbamoil-, di(rövidszénláncú alkil)-amino- vagy karboxi(rövidszénláncú alkanoil)-amino-csoport;

R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenil(1-6 szénatomos alkil)-, heteroaril(1-6 szénatomos alkil)-, cikloalkil(1-6 szénatomos alkil)-, vagy cikloalkenil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, melyek bármelyike helyettesített lehet egy vagy több csoporttal az alábbiak közül: 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, halogénatom vagy cianocsoport;

R₃ jelentése vagy

(a) $-CR_6R_7R_8$ általános képletű csoport, ahol az R₆, R₇ és R₈ csoportok bármelyike egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, fenil(1-6 szénatomos alkil)-, 3-8 szénatomos cikloalkil-; vagy

R₆ és R₇ együttes jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 tagú cikloalkil-csoport, vagy 5-6 tagú heterogyűrűt alkotnak; vagy

R₆, R₇ és R₈ együttes jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt triciklusos (három gyűrűből álló) gyűrűrendszer (például adamantil-csoport);

azzal a megkötéssel, hogy abban az esetben, ha

R₆, R₇ és R₈ jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, vagy 2-6 szénatomos alkenil-csoport, akkor az

R₃ csoportban a szénatomok száma összesen hatnál több; vagy

(b) $-CR_9R_{10}R_{11}$ általános képletű csoport, ahol az

R₉ és R₁₀ jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-fenil(1-6 szénatomos alkil)-, vagy valamely, az R₁₁ jelentésére az alábbiakban megadott csoport, a hidrogénatom kivételével, vagy

R₉ és R₁₀ együttes jelentése a kapcsolódó szénatommal együtt 3-8 tagú cikloalkil-csoport vagy 3-8 tagú heterogyűrűt alkotnak; és

R₁₁ hidrogénatom, hidroxil-, merkaptó-csoport, halogénatom, ciano-, karboxil-, 1-4 szénatomos perfluoro-alkil-, CH₂OH, CO₂(1-6 szénatomos alkil)- képletű csoport, vagy 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkeniloxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, SO(1-6 szénatomos alkil)-, SO₂(1-6 szénatomos alkil)-, -S(2-6 szénatomos alkenil)-, SO(2-6 szénatomos alkenil)-, SO₂(2-6 szénatomos alkenil)-képletű csoport; vagy -Q-W általános képletű csoport, ahol

Q jelentése egy kémiai kötés vagy oxigénatom, kénatom, -SO- vagy -SO₂- képletű csoport,

W jelentése pedig fenil-, fenil-alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-alkil-, 4-8 szénatomos cikloalkenil-, 4-8 szénatomos cikloalkenil-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, amely helyettesített lehet egymástól függetlenül egy vagy több csoporttal az alábbiak közül: hidroxil-csoport, halogénatom, ciano-, karboxil-csoport, CO₂(1-6 szénatomos alkil)-, CONH₂, CONH(1-6 szénatomos alkil)-, CON(1-6 szénatomos alkil)₂-, CHO, CH₂OH képletű csoport, 1-4

szénatomos perfluoro-alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, SO(1-6 szénatomos alkil)-, SO₂(1-6 szénatomos alkil)-képletű csoport, nitro-, amino-csoport, NH(1-6 szénatomos alkil)-, N(1-6 szénatomos alkil)₂-, NHCO(1-6 szénatomos alkil)- képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 4-8 szénatomos cikloalkenil, fenil-, vagy benzil-csoport;

azzal a megkötéssel, hogy

(i) ha R₉ és R₁₀ - egymástól függetlenül - egyaránt 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, vagy fenil(1-6 szénatomos alkil)-csoport, akkor R₁₁ jelentése hidrogénatomtól csak eltérő lehet; továbbá

(ii) ha R₂ jelentése 6-12 szénatomos alkil-csoport, akkor R₃ jelentése α,α-dimetil-benzil-csoporttól csak eltérő lehet;

R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos perfluor-alkil-, vagy D-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, ahol

D jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, acil-amino-csoport, amely fenil- vagy heteroaril-, amino-, vagy mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoporttal helyettesített; és

R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a sztereokémia a következő:

az R_1 és X csoporttal helyettesített szénatom - S,

az R_2 csoporttal helyettesített szénatom - R,

az R_3 csoporttal helyettesített szénatom - S,

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az

R_1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, hidroxil-, allil-, tienil-metil-szulfinil-, tienil-metil-szulfinil- vagy ftál-imido-metil-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol az

R_2 jelentése izobutil-, n-pentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-nonil-, n-decil-, ciklohexil-, propil-, fenil-propil-, 4-klór-fenil-propil-, 4-metil-fenil-, propil-, 4-metoxi-fenil-propil-, fenil-butyl-, propiloxi-metil- vagy propil-szulfanil-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az R_3 csoport

-C(2-6 szénatomos alkil)₃;

-CH(1-4 perfluor-alkil)₂;

-C(1-4 szénatomos perfluor-alkil)₃; és

-C(1-6 szénatomos alkil)₂ R_{11} általános képletű csoport, vagy α -helyzetben 1-6 szénatomos alkil-, vagy R_{11} csoporttal

helyettesített 3-8 tagú cikloalkil-csoport, amelyben

R_{11} jelentése hidroxil-, merkaptó-csoport, halogénatom,

1-4 szénatomos perfluór-alkil-csoport, -CH₂OH, -CO₂H,

-CO₂(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport,

tetszőlegesen helyettesített heteroaril-, 1-6 szénato-

mos alkiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, -SO(1-6 szénatomos alkil)-, -SO₂(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, fenoxi-, benzil-oxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-szulfonil-, benzil-tio-, benzil-szulfinil- vagy benzil-szulfonil-, ciklohexil-metil-szulfanil-, ciklohexil-metil-szulfinil- vagy ciklohexil-metil-szulfonil-csoport, amelyben az előforduló fenil- vagy ciklohexil-csoportok helyettesítettek lehetnek, például hidroxil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-csoporttal vagy halogénatommal.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az R₂ csoport 1,1-dietil-prop-1-il-, 1-ciklopropil-etil-, adamant-1-il-, 2-fluor-prop-2-il-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-prop-2-il-, 2-hidroxiprop-2-il-, 2-merkaptoprop-2-il-, 2-metoxiprop-2-il-, 2-karboxiprop-2-il-, 2-metoxikarbonilprop-2-il-, 2-(2-metoxietoxi-metoxi)prop-2-il-, 2-(tetrahidropirán-4-il)prop-2-il-, 2-(tetrahidrofurán-4-il)prop-2-il-, 1-hidroxiciklopent-1-il-, 2-metil-szulfanilprop-2-il-, 2-metil-szulfinilprop-2-il-, 2-metil-szulfonilprop-2-il-, 2-benzil-szulfanilprop-2-il-, 2-benzil-szulfinilprop-2-il-, 2-benzil-szulfonilprop-2-il-, 2-(4-metoxibenzil-szulfanil)prop-2-il-, 2-(4-metoxibenzil-szulfinil)prop-2-il-, 2-(4-metoxibenzil-szulfonil)prop-2-il-, 2-ciklohexil-metil-szulfanilprop-2-il-, 2-ciklohexil-metil-szulfinilprop-2-il-, 2-ciklohexil-metil-szulfonilprop-2-il-, difenil-metil- vagy 2-fenilprop-2-il-csoport.



7. Az előző igénypontok szerinti vegyületek, melyekben R₄ 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos perfluór-alkil- vagy D-(1-6 szénatomos alkil) általános képletű csoport, ahol D jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 1-6 szénatomos alkil-szulfanil-, acil-amino-, tetszőlegesen helyettesített fenil- vagy heteroaril-csoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol R₄ jelentése metil-, etil-, propil-, n-butil-, tercier-butil-, hidroxil-etil-, hidroxil-propil-, 2,2-dimetil-3-hidroxil-propil-, hidroxil-butil-, metoxil-etil-, etoxil-etil-, metoxil-propil-, 2,2-dimetil-3-metoxil-propil-, 2,2-dimetil-3-etoxil-propil-, 2-etil-tio-etil-, 2-acetoxil-etil-, N-acetil-amino-etil-, 3-(2-pirrolidon)-propil-csoport, tetszőlegesen helyettesített fenil-etil-, fenil-propil-, fenil-butil- vagy fenil-pentil-csoport.

9. Az előző igénypontok szerinti vegyületek, amelyekben az R₅ csoport hidrogénatom.

10. Az alábbi vegyületek valamelyike és azok sói, szolvátjai és hidrátjai.:

2S-hidroxil-3R-[2-(4-metoxil-benzil-szulfanil)-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxil-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxil-3R-[2-metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav



3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -2S-hidroxi-6-fenil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-fluór-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfinil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -2S-hidroxi-5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-ciklohexil-metil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-hidroxi-hexán-hidroxámsav

3R-[2-ciklohexil-metil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-metil-szulfinil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-metil-szulfonyl-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-merkaptó-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

11. Valamelyik vegyület és annak sói, szolvátjai és hidrátjai az alábbiak közül:



3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[1S-benzil-karbamoil-(1-metil-ciklo-propil)metil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfanil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil] -6-fenil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2-(4-metoxi-benzil-szulfanil)-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-trifluór-metil-3,3,3-trifluór-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[2,2-difenil-1S-(metil-karbamol)etil-karbamoil] -2S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2-hidroxi-1RS-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2.2-dietil-1S-(metil-karbamoil)-butil-karbamoil-5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[1S-metil-karbamoil-2-metil-2-fenil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[1S-t-butil-karbamoil-2-benzil-szulfanil-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav



2S-hidroxi-3R-[1S-(metil-karbamoil)-2-merkpto-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[S-(metil-karbamoil)-adamant-1-il-metil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2-metoxi-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2-metoxi-karbonil-1S-(metil-karbamoil)-2-metil-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[2-metil-tio-2-metil-1S-(metil-karbamoil)propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2,2-difenil-1S-(metil-karbamoil)propil-karbamoil] - 5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2,2-dietil-1S-(metil-karbamoil)butil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)propil-karbamoil] -5-metil-2S-ftálimido-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfonil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)propil-karbamoil] -2-S-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2(4-metoxi-benzil-szulfonil)-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2-metil-szulfinil--2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

2S-hidroxi-3R-[2-metil-szulfonil--2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -5-metil-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfinil-2-metil-1S-metil-karbamoil-propil-karbamoil] -5-metil-2S-propen-2-il-hexán-hidroxámsav

3R-[2-benzil-szulfanil-2-metil-1S-(metil-karbamoil)-propil-karbamoil] -2S-hidroxi-6-fenil-hexánsav

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, ahol X hidroxámsav-csoport (-CONHOH), azzal jellemezve, hogy

- (a) A (II) általános képletű savat, vagy annak aktivált származékát hidroxilaminnal, oxigénatomon védett hidroxil-aminnal, vagy nitrogén- és oxigénatomon kétszeresen védett hidroxil-aminnal, vagy azok sójával reagáltatjuk, ahol R₁, R₂, R₃, R₄, és R₅ csoportok jelentése az (I) általános képletre megadott, azzal az eltéréssel, hogy az R₁, R₂, R₃, R₄, és R₅ csoportokban lévő hidroxil-aminnal, oxigénatomon védett hidroxil-aminnal, vagy oxigén- és nitrogénatomon kétszeresen védett hidroxil-aminnal, vagy azok sójával reakcióképes helyettesítőt - ha van ilyen - először védjük az ilyen reakciótól, majd a keletkező hidroxámsav származékról, és valamennyi védett R₁, R₂, R₃, R₄, és R₅ csoportbeli helyettesítőről eltávolítjuk a védőcsoportokat; vagy
- (b) a (IIb) általános képletű, kétszeresen védett hidroxámsav származékról eltávolítjuk a védőcsoportot

ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , és R_5 jelentése az (I) általános képletben megadott, R_{14} egy amin-védőcsoport, R_{15} pedig egy hidroxil-védőcsoport.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, amelyben az (a) lépésben (abban a speciális esetben, amikor az (I) általános képletű vegyületben R_1 jelentése hidroxil-csoport) az R_1 hidroxilcsoportot és a szomszédos karboxilcsoportot (IIa) általános képletű dioxolon formájában egyidejűleg védjük:

ahol az R_{12} és R_{13} csoport a dioxolon-képző reagensből származik, és a dioxolon-gyűrűt a hidroxil-aminnal való reakcióval nyitjuk fel, és így a megfelelő, (I) általános képletű hidroxilamin-származékot állítjuk elő.

14. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, amelyekben

X jelentése karboxilcsoport ($-\text{COOH}$), amely eljárás a (III) általános képletű sav vagy annak aktivált származéka és a (IV) általános képletű amin összekapcsolásából áll:

ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletre megadott, kivéve azt az esetet, amikor az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportokban jelen van valamely olyan helyettesítő, amely résztvehet a kapcsolási reakcióban, és amelyet védeni kell az ilyen reakciótól, R_{11} pedig hidroxil-védő csoport. A reakciót követően az R_{11} védőcsoportot és az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 csoportokon levő védőcsoportokat (ha vannak) eltávolítjuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, amelyben (abban a speciális esetben, ha az (I) általános képletű vegyületben R_1 jelentése

hidroxilcsoport) (III) általános képletű vegyületként (V) képletű vegyületet alkalmazunk,

ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 az (I) általános képletre megadott, az R_{12} és R_{13} csoport pedig a dioxolon-képző reagensből származik.

16. Módszer emlősökben, különösképpen emberben mátrix metalloproteináz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek gyógyító vagy megelőző kezelésére, azzal jellemezve, hogy az emlősnek az 1 - 11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hatékony mennyiségét adjuk be;

17. Az 1 - 11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely alkalmas az ember- vagy állatgyógyászatban, különösképpen mátrix metalloproteináz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek gyógyító vagy megelőző kezelésére;

18. Az 1 - 11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely alkalmas mátrix metalloproteináz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek gyógyító vagy megelőző kezelésére szolgáló hatóanyag előállítására.

19. Az 1 - 11. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása mátrix metalloproteináz enzimek és/vagy tumor nekrozis faktor által kiváltott betegségek vagy kórképek gyógyító vagy megelőző kezelésére.

20. A 16. igénypont szerinti módszer, a 17. vagy 18. igénypont szerinti alkalmazásra szolgáló vegyület, vagy a 19. igénypontban

leírt alkalmazás, amelyben a hivatkozott betegséget vagy kórképet mátrix metalloproteináz enzim váltja ki.

21. A 16. igénypont szerinti módszer, a 17. vagy 18. igénypont szerinti alkalmazásra szolgáló vegyület, vagy a 19. igénypontban leírt alkalmazás, amelyben a hivatkozott betegség vagy kórkép reumás ízületi gyulladás, csonthártya-gyulladás, fog körüli szövetek gyulladása, fogínygyulladás, a szaruhártya fekélyes betegségei, valamint daganatok másodlagos áttételekkel való terjedése és növekedése, az érképződéssel kapcsolatos zöldhályog, a szklerózis multiplex és a pikkelysömör.

22. A 16. igénypont szerinti módszer, a 17. vagy 18. igénypont szerinti alkalmazásra szolgáló vegyület, vagy a 19. igénypontban leírt alkalmazás, amelyben a hivatkozott betegséget vagy kórképet tumor nekrozis faktor váltja ki.

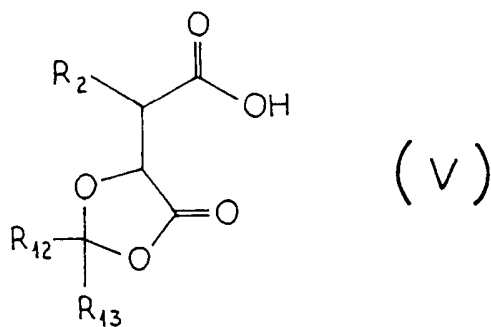
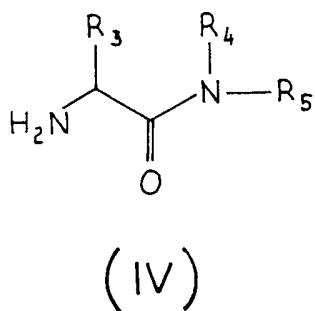
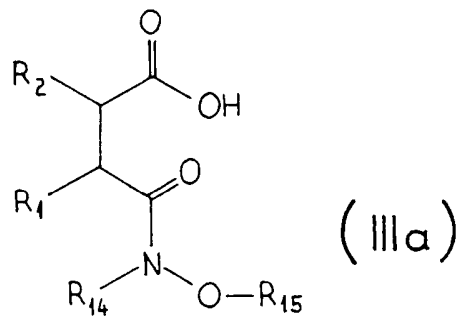
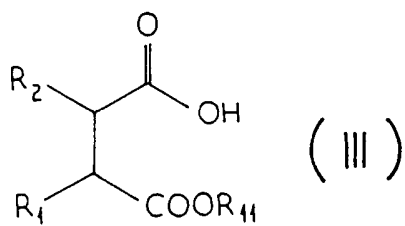
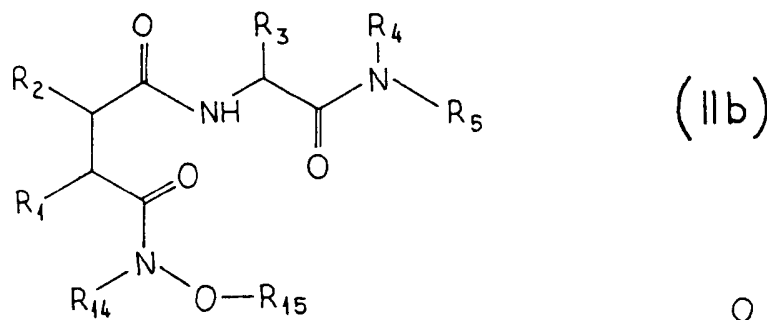
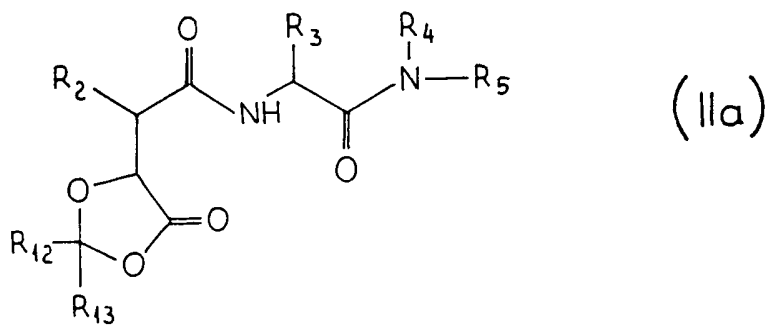
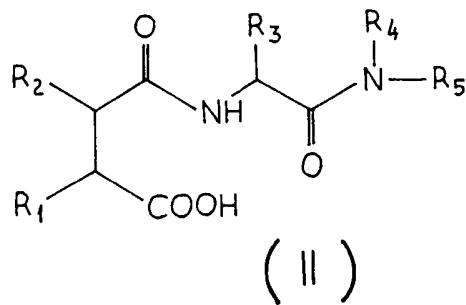
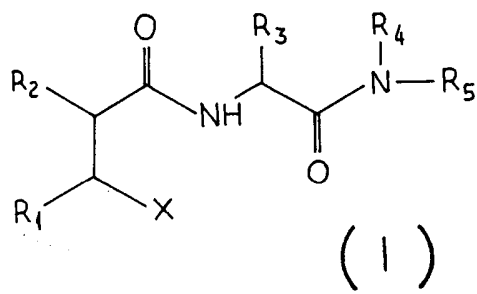
23. A 16. igénypont szerinti módszer, a 17. vagy 18. igénypont szerinti alkalmazásra szolgáló vegyület, vagy a 19. igénypontban leírt alkalmazás, amelyben a hivatkozott betegség vagy kórkép gyulladás, láz, keringési hatások, vérzékenység, alvadási és akut fázisbeli reakciók, sorvadás, étvágytalanság, akut fertőzések, sokkos állapotok, idegen szövetekkel szembeni kilökődési reakciók, és az autoimmun betegség.

24. Az ember- vagy az állatgyógyászatban felhasznált készítmény, amely az 1 - 11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, valamint ember-, vagy állatgyógyászatilag elfogadható töltő- vagy hordozóanyagot tartalmaz.

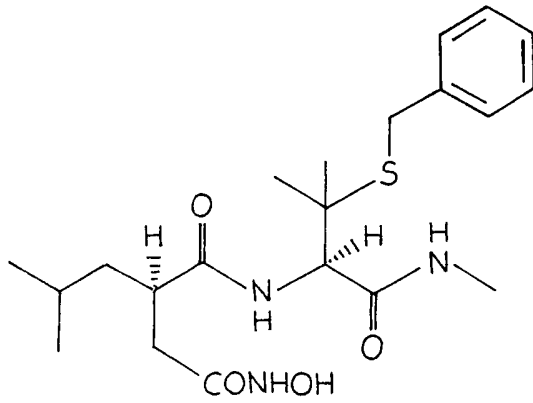


25. A 24. igénypont szerinti ember- vagy állatgyógyászati készítmény, amely alkalmas szájon át történő szedésre.

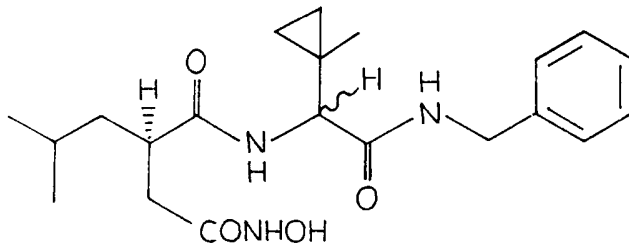
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Tel: 34-24-950, Fax: 34-24-923



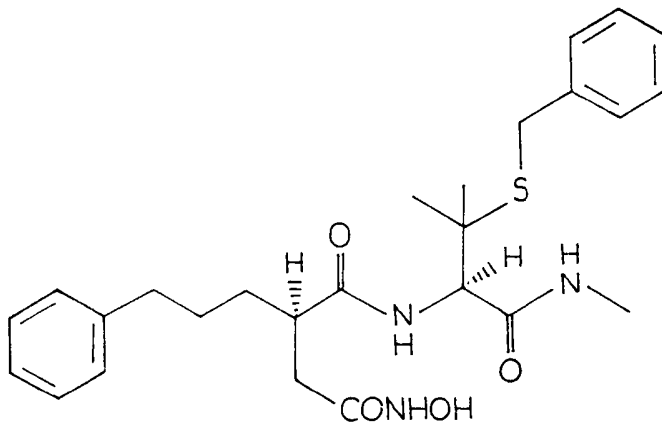
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



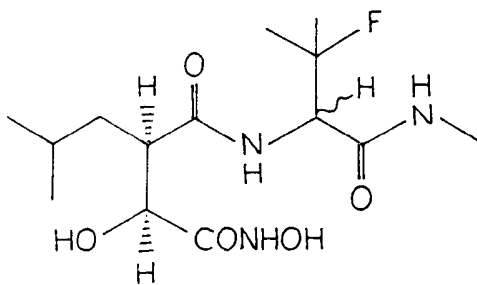
(VI)



(VII)

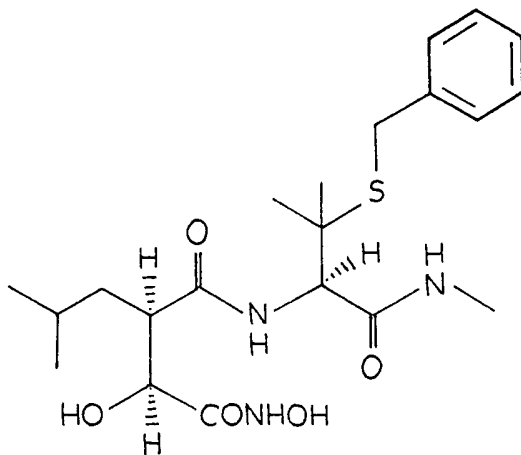


(VIII)

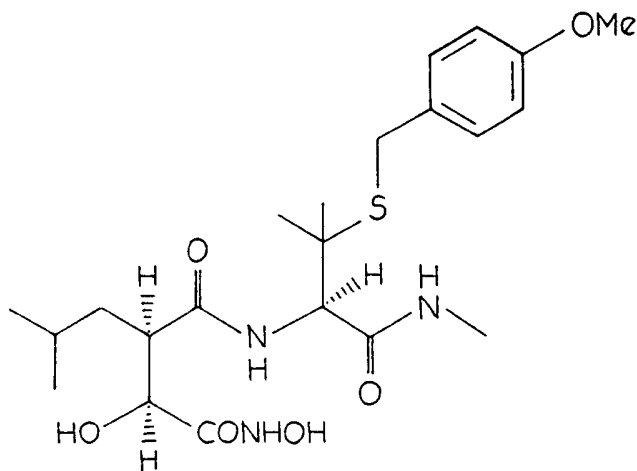


(IX)

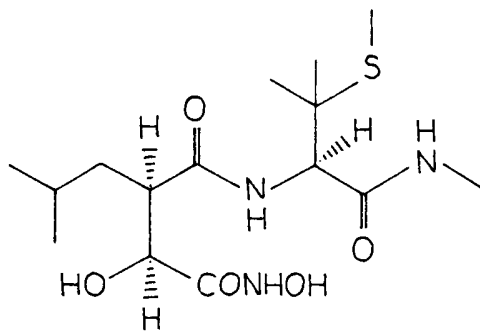
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



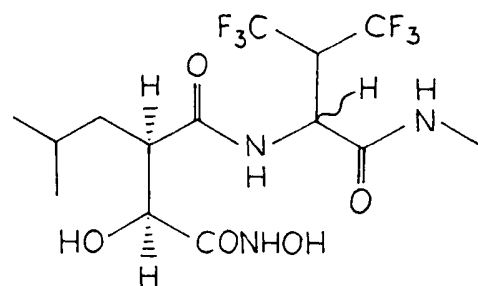
(X)



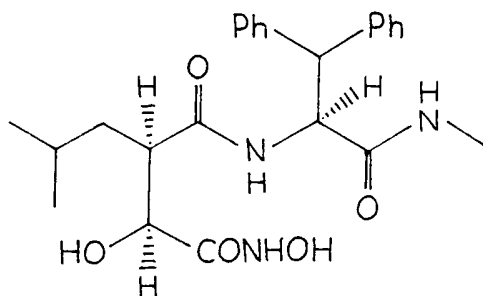
(XI)



(XII)



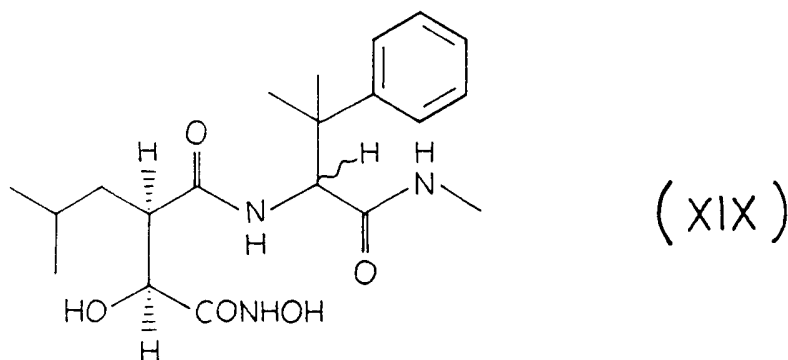
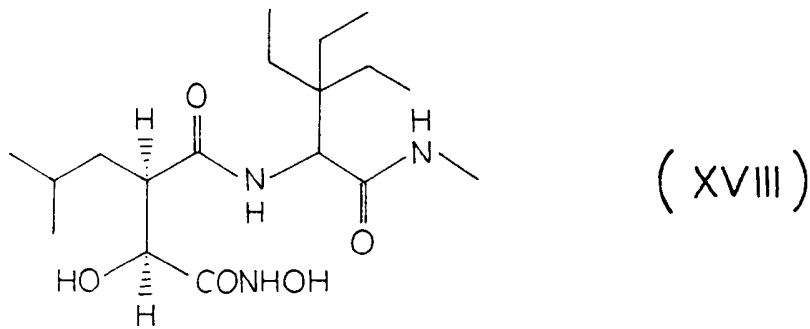
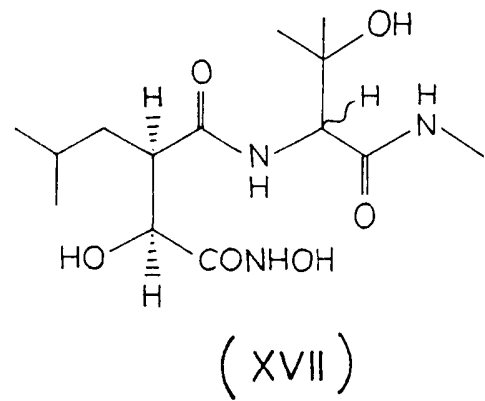
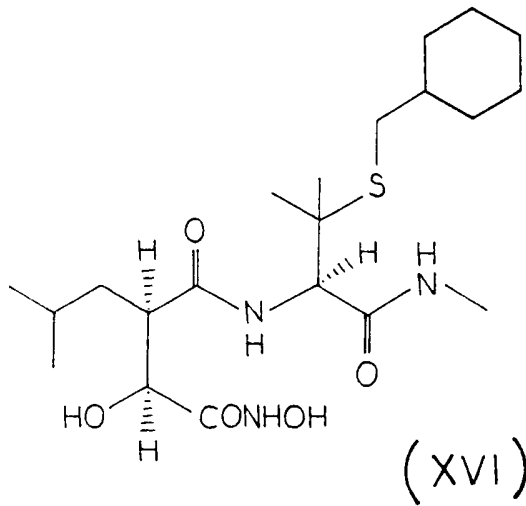
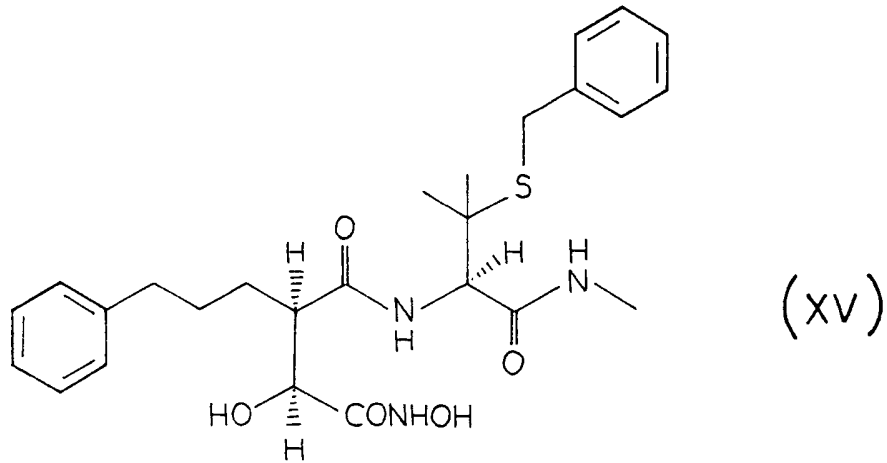
(XIII)



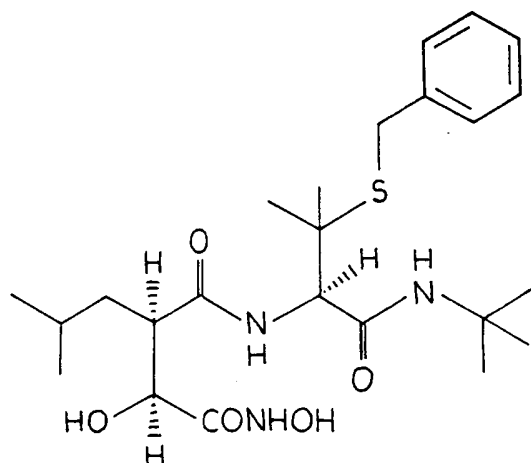
(XIV)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

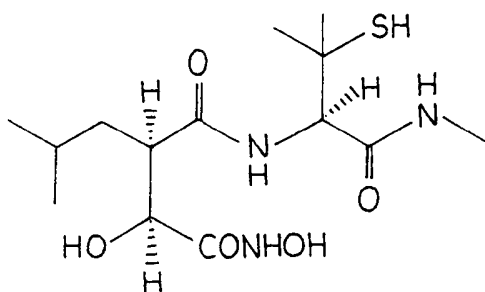
9/4



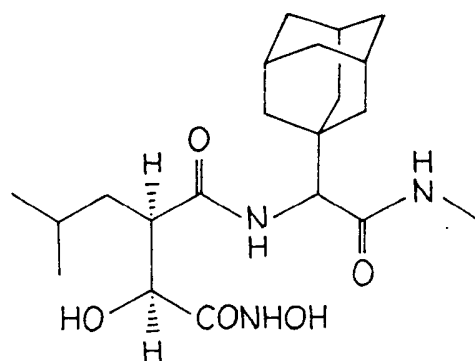
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



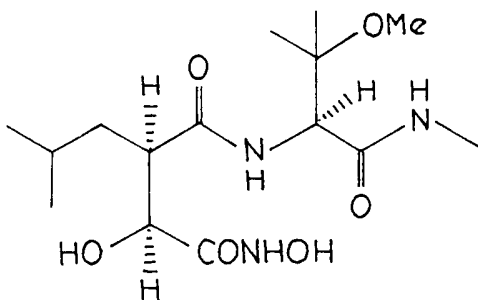
(XX)



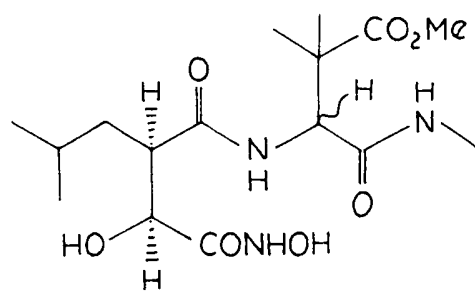
(XXI)



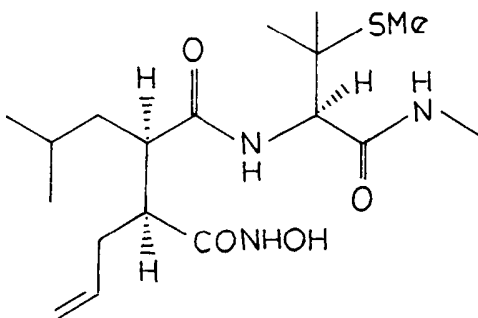
(XXII)



(XXIII)

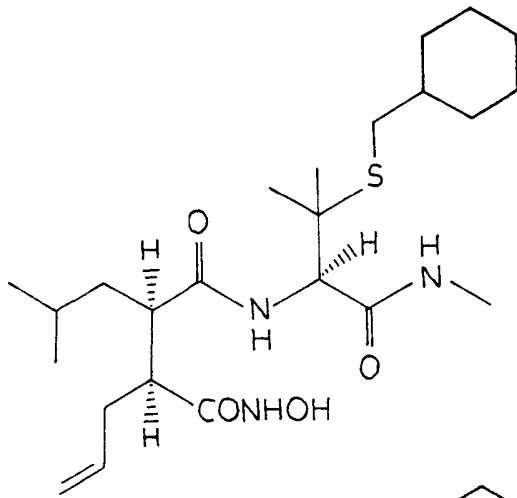


(XXIV)

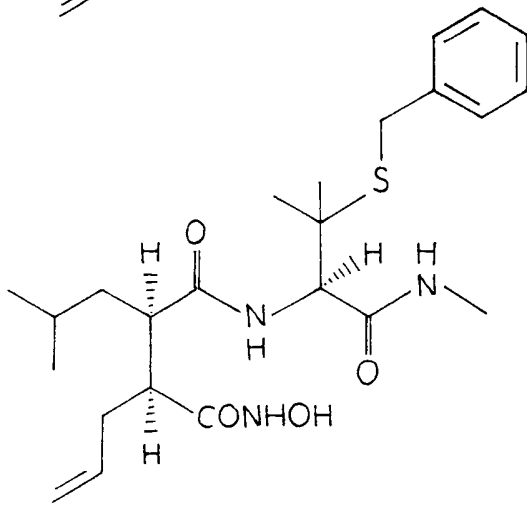


(XXV)

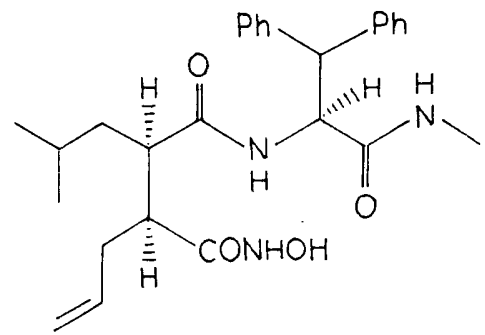
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



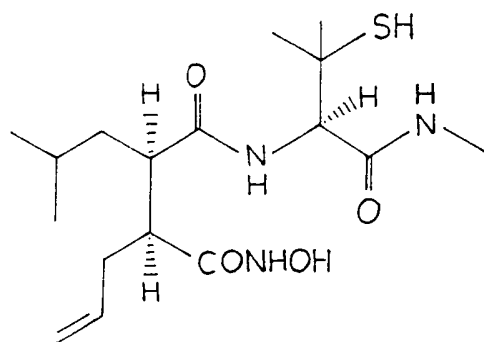
(XXVI)



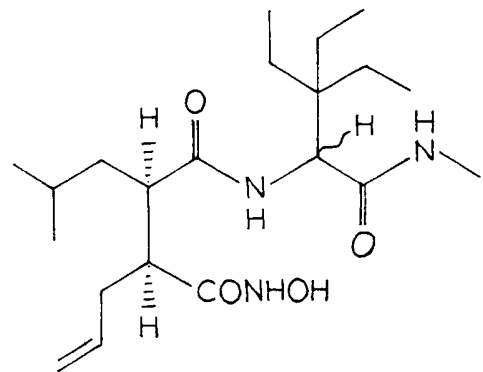
(XXVII)



(XXVIII)

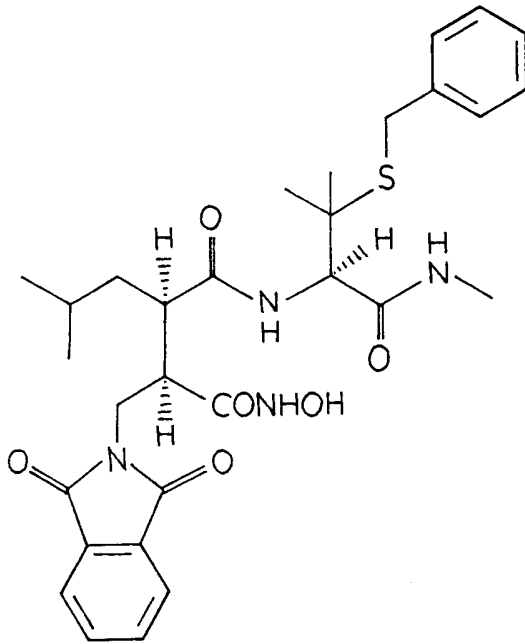


(XXIX)

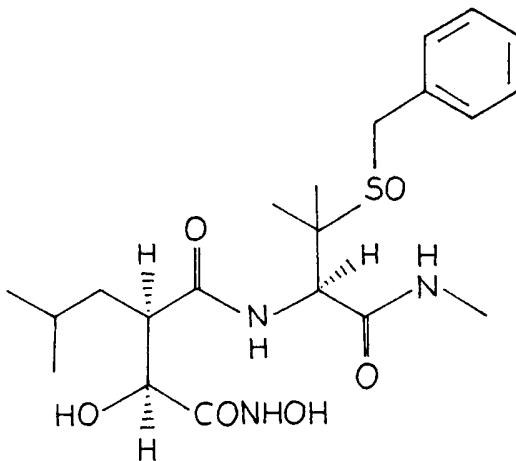


(XXX)

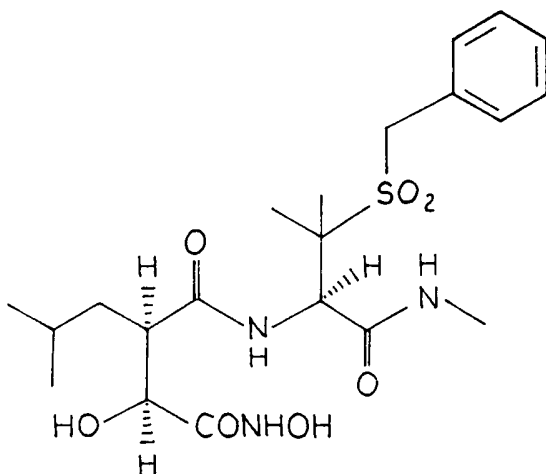
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



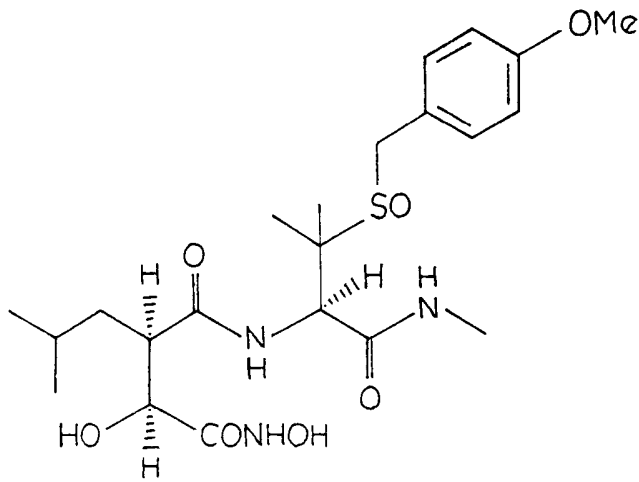
(XXXI)



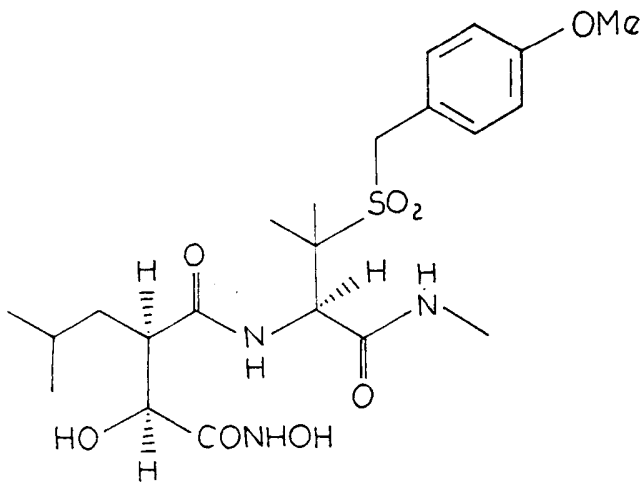
(XXXII)



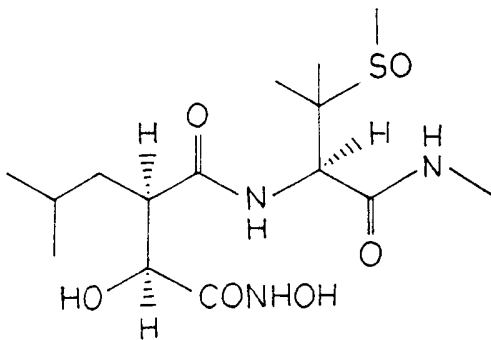
(XXXIII)



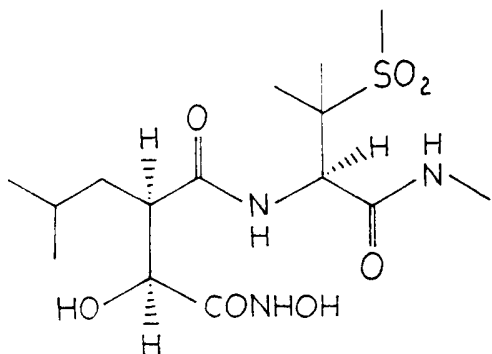
(XXXIV)



(XXXV)

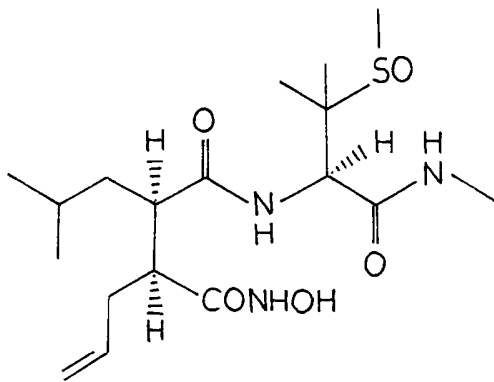


(XXXVI)

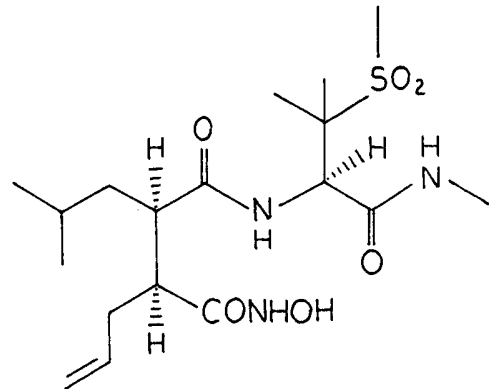


(XXXVII)

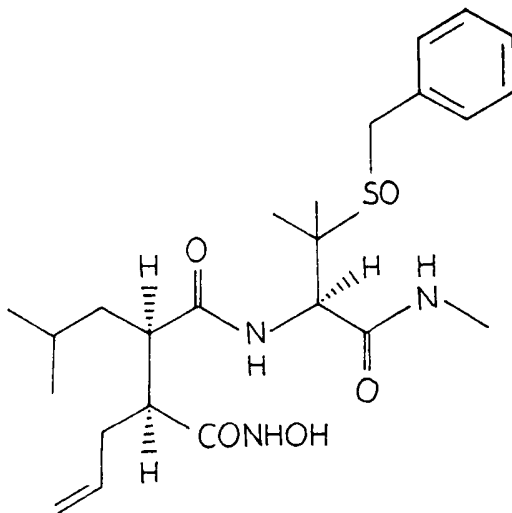
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



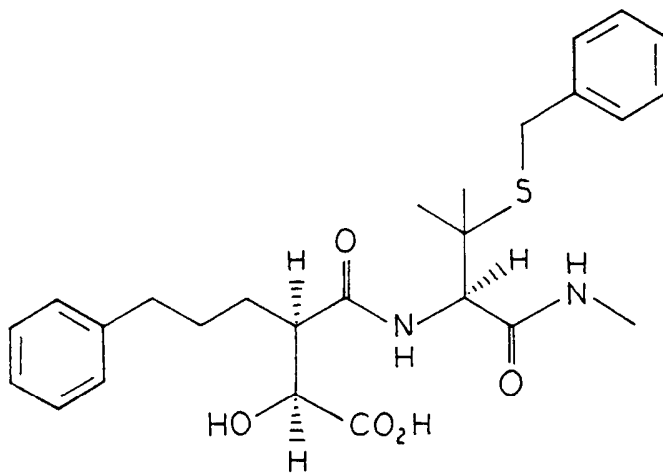
(XXXVIII)



(XXXIX)



(XL)



(XLI)