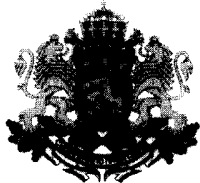


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ  
ЗА  
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97857A

(51) C07C259/06  
A61K 31/395  
C07D209/48  
C07D401/06  
C07D491/10  
C07D249/12

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 97857 (22) Заявено на 09.06.1993 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 9212421 (32) 11.06.1992 (33) GB 9305720 19.03.1993 GB</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 11   02.12.1994 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:  (62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): F. HOFFMANN- LA ROCHE AG , , CH-4002 BASEL , 124, GRENZACHERSTRASSE ( CH ) ; (72) Изобретател(и): BROADHURST , MICHAEL J . , HERTS ( CH ) ; BROWN , PAUL A . , HERTS ( CH ) ; JOHNSON , WILLIAM H . , HERTS ( CH ) ; LAWTON , GEOFFREY . , HERTS ( CH ) ; (74) Представител по индустриална собственост: Снежана Георгиева Виткова , 1404 София , ул. "Н.Каменов" (ж.к. "Гоце Делчев"), бл.252, вх.4, ап.76  (86) № на PCT заявка: (87) № и дата на PCT публикация:</p>
---	--

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ХИДРОКСАМОВАТА КИСЕЛИНА

(57) Съединенията са инхибитори на колагеназата и са приложими при лечението и профилактиката на дегенеративни ставни заболявания като ревматоиден артрит и остеоартрит, както и за лечение на инвазиращи тумори, атеросклероза и мултиплетна склероза. Те имат формула в която r1 означава били 6-членен п-хетероцикличесен пръстен, който е свързан чрез азотния атом, евентуално съдържа азотен, ки слороден и/или серен атом като допълнителен или допълнителни хетероатоми в позиция или позиции, различни от съседни на свързващия азотен атом, е субституиран с оксогрупа при единия или при двата въгле родни атома, съседни на свързващия азотен атом, и евентуално е кондензиран с бензолно ядро или е субституиран при един или повече от другите въглеродни атоми с нисш алкилов радикал или оксогрупа и/или при всеки от допълнителните n атоми чрез алкилова или арилова група; r2 е нисш алкил, r3 е нисш алкил или арил, или nr2r3 означава наситен 5-, били 7-членен хетероцикличесен пръстен, съдържащ евентуално o -nra, -0-, -s-, -s0или -s02като член на пръстена и/или който евентуално е заместен с хидрокси-, нисша алкокси-, оксо-, катализирана оксо-, amino-, моно(нисш алкил)амино-, ди(нисш алкил)амино-, карб окси-, нисша алкоксикарбонилова, хидроксиметилова, нисша алкоксиметилова, карбамоилова, моно(нисш алкил)карбамоилова, ди(нисш

BG 97857A

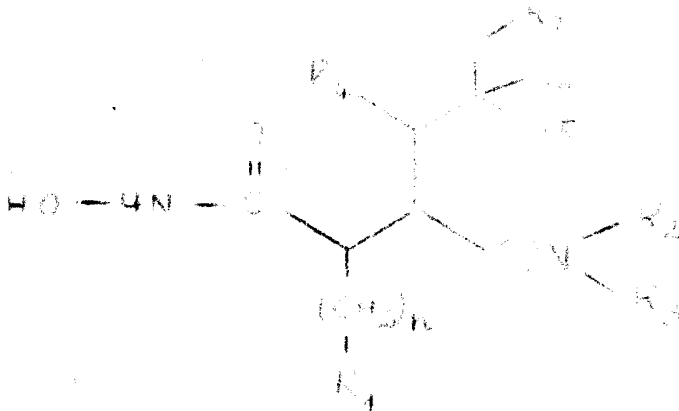
алкил)карбамоилова или хидроксиминогрупа;  $r_a$  е водород, нисш алкил, нисш алканоил, арил-нисш алкоксикарбонил или моно(нисш алкил)карбамоил;  $r_4$ ,  $r_5$ ,  $r_6$  и  $r_7$  поотделно означават водород или метилова група, при условие, че поне два от тези заместители са водород, и  $n$  има стойност от 1 до 4, и техните фармацевтично приемливи соли. Съединенията могат да се получат при хидроksamиниране на съответната нова карбонова киселина или при премахване на защитната група на съответното бензилоксикарбамоилово съединение.

38 претенции , 0

### ПРОИЗВОДНИ НА ХИДРОКСАМОВАТА КИСЕЛИНА

Изобретението се отнася до производни на хидроksamовата киселина.

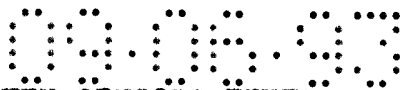
Производните на хидроksamовата киселина от настоящето изобретение се съединения със следната обща формула:



. /1/

в която:

$R_1$  означава 5- или 6-членен N-хетероциклически пръстен който (а) е свързан чрез азотния атом, (б) евентуално съдържа азот, кислород и/или сяра като допълнителен хетероатом или хетероатоми в позиция или позиции различни от съседни на свързващия азотен атом, (с) е субституиран с оксо група при един или двата въглеродни атома съседни на свързващия азотен атом и (д) е евентуално кондензиран с бензолно ядро или евентуално субституиран при един или повече от другите въглеродни атоми с нисш алкилов радикал или оксо група и/или при всеки от допълни



телните N атом(и) чрез алкилова или арилова група;

$R_2$  означава нисш алкил и  $R_3$  означава нисш алкил или арил или

$NR_2R_3$  означава наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикличен пръстен който съдържа евентуално  $-NR_2$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$  като член на пръстена и/или който е евентуално заместен с хидроксил, нисша алкокси, оксо, кетализирана оксо, амино, моно(нисш алкил)амино, ди(нисш алкил)амино, карбокси, нисш алкоксикарбонилна, хидроксиметилова, нисш алкоксиметилова, карбамоилова, моно(нисш алкил)карбамоилова, ди(нисш алкил)карбамоилова или хидроксимино група;

$R_8$  означава водород, нисш алкил, нисш алканонил, арил-нисш алканонил, нисш алкоксикарбонил, арил-нисш алкоксикарбонил или моно(нисш алкил)карбамоилов радикал;

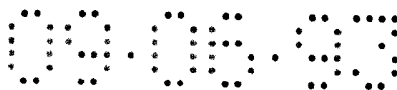
$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  всеки от тях означава водород или метилова група при условие че поне два от тези заместителя са водород и

n означава 1 - 4;

и техни фармацевтично приемливи соли.

Съединенията с формула I притежават ценни фармакологични свойства. По-специално, те са инхибитори на колагеназата и могат да намерят приложение при лечение и при профилактиката на дегенеративни ставни заболявания като ревматоиден артрит и остеоартрит или при лечението на инвазиращи тумори, атеросклероза или мултипълна склероза.

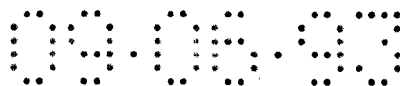
Предмет на настоящето изобретение са съединенията с формула I и техните фармацевтично приемливи соли и използването им като терапевтично активни вещества; метод за получаване на тези съединения и соли; междинните продукти използвани при този метод, лекарствени средства които съдържат горните съединения и соли и получаването на тези средства, както и използването на тези съединения и соли при лечението и профилактиката на заболяванията или за подобряване на здравословното състояние. По-специално те могат да намерят приложение при лечението и профилактиката на дегенеративни ставни заболявания или при лечението на инвазиращи тумори или атеросклероза или за получаване на лекарства



за лечение или профилактика на дегенеративни ставни заболявания или за лечение на инвазивни тумори, атеросклероза или мултинъзна склероза

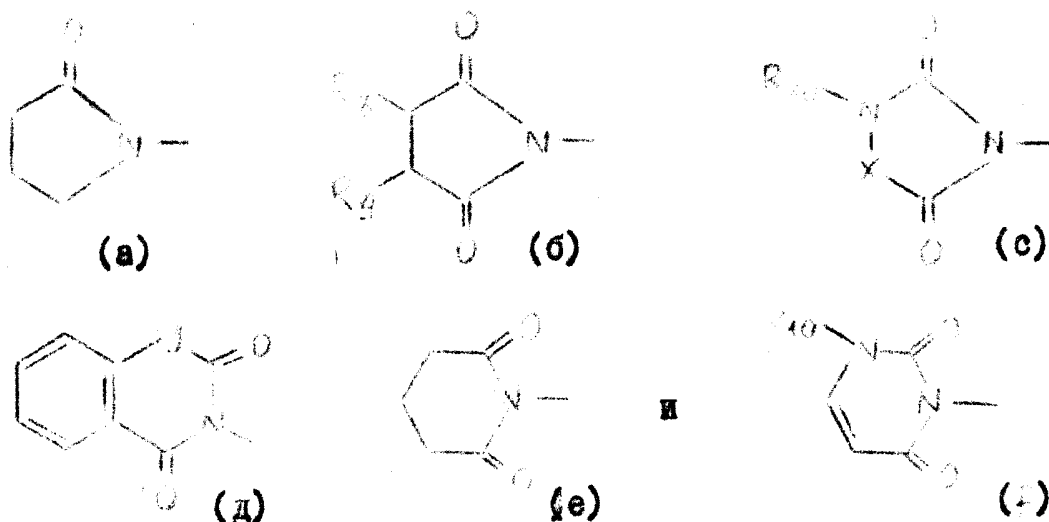
Използваният в описанието термин "нисш алкил", самостоятелно или в комбинация, означава правовержна или с разклонена верига алкилова група съдържаща максимално шест, за предпочитане от един до четири въглеродни атома, като например метил, етил, н-пропил, изопропил, н-бутил, сек.бутил, изобутил, терц.бутил, н-пентил, н-хексил и подобни. Терминът "нисш алкокси", самостоятелно или в комбинация, означава правовержна или с разклонена верига алкокси група съдържаща максимално шест, за предпочитане от един до четири въглеродни атома, като например метокси, етокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, терц.бутокси и други подобни. Терминът "арил" означава фенил, който евентуално може да е субституиран примерно с нисш алкил, нисш алкокси и/или халоген, т. е. флуор, хлор, бром или йод. Терминът "нисш алканонил", самостоятелно или в комбинация, означава ацилова група получена от алканова киселина съдържаща до шест въглеродни атома, например ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил и подобни. Кетализираната оксо група може да бъде например етилендиокси.

Съединенията с формула I образуват фармацевтично приемливи соли с бази като алкалометални хидроокиси (например натриева основа и калиева основа), алкалоземни хидроокиси (например калциев хидроокис и магнезиев хидроокис), амониев хидроокис и други подобни. Съединенията с формула I, които са алкални, образуват фармацевтично приемливи соли с киселини. Такива соли са не само солите с неорганични киселини като халогеноводородните киселини (например хлороводородна и бромоводородна киселина), сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и т. н., но и соли с органични киселини като оцетна киселина, винена киселина, янтарна киселина, фумарова киселина, малеинова киселина, ябълчена киселина, салицилова киселина, лимонена киселина, метансулфонова киселина, р-толуолсулфонова киселина и т.н.



Съединенията с формула I съдържат поне две асиметрични въглеродни атома и поради това образуват оптично активни енантиомери като диастереоизомери или рецемати. Настоящото изобретение обхваща всички тези форми.

Съединенията с формула I в която N-хетероцикличния пръстен R<sub>1</sub> евентуално съдържа като допълнителен хетероатом или хетероатоми един или два азотни атома, един азотен атом и един кислороден атом и един кислороден атом се предпочитат. Особено предпочитани пръстени обозначени с R<sub>1</sub> са тези с формулите:



в които

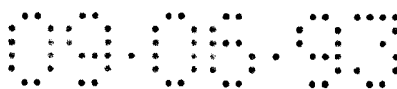
R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> всеки от тях означава водород или заедно образуват допълнителна връзка или остатък на кондензирано бензолно ядро;

R<sub>10</sub> означава водород, нисш алкил или арил;

X означава -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(нисш алкил)-, -C(нисш алкил)<sub>2</sub>-, -NH-, -N(нисш алкил)- или -O-; и

U означава -O-, -NH- или -N(нисш алкил)-.

Примери на такива пръстени са 2-оксо-1-пиролидинил, 2,5-диоксо-1-пиролидино, фталимидо, 1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил, 3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил, 3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил, 2-метил-3,5-диоксо-1,2,4-оксадиаксол-4-ил, 3-метил-2,4,5-триоксо-1-имидазолидинил, 2,5-диоксо-3-фенил-1-имидазолидинил и 2,6-диоксопиперидино. Особено предпочитани са пръстените с формули (б) и



(с) и по-специално фталимидо, 1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил, 3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил или 3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил.

Съединения с формула I в която  $\text{NR}_2\text{R}_3$  означава 5-, 6- или 7-членен наситен хетероцикличесен пръстен както е дефиниран по-горе, са предпочитани. Такива пръстени са 1-пиролидинил, пиперидино, 1-пиперазинил, 4-метил-1-пиперазинил, хексахидро-1-пирдазинил, морфолино, тетраhydro-1,4-тиазин-4-ил, тетраhydro-1,4-тиазин-4-ил 1-оксид, тетраhydro-1,4-тиазин-4-ил 1,1-диоксид и октахидро-1-азоцинил, които могат да са субституирани по начина описан по-горе; например 2-(метилкарбамоил)-1-пиролидинил, 2-(хидроксиметил)-1-пиролидинил, 4-хидрокси пиперидино, 2-(метилкарбамоил) пиперидино, 4-хидроксииминопиперидино, 4-метокси пиперидино, 1,4-диоксо-8-азаспиро-/4.5/декан-8-ил, хексахидро-3-(метилкарбамоил)-2-пирдазинил и хексахидро-1-(бензилоксикарбонил)-2-пирдазинил. Съединенията с формула I в която  $\text{NR}_2\text{R}_3$  представлява 6-членен наситен хетероцикличесен пръстен са особено предпочитани и по-специално морфолино, тетраhydro-1,4-тиазин-4-ил, 4-хидрокси пиперидино или хексахидро-3-(метилкарбамоил)-2-пирдазинил.

Предпочитани са също така съединенията с формула I в която  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_7$  всеки от тях представлява водород и  $\text{R}_6$  означава метилова група. Също така се предпочитат съединения с формула I в която п означава 1 или 2.

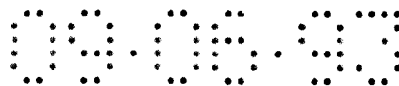
Най-предпочитаните съединения с формула I са:

4-/2(R)-/1(R или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидо-етил/-4-метилвалерил/морфолин,

4-/2(R)-/1(R или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидо-етил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин,

1-/2(R)-/1(R или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидо-етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол,

1-/2(R)-/1(R или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалерил/-пиперидин,



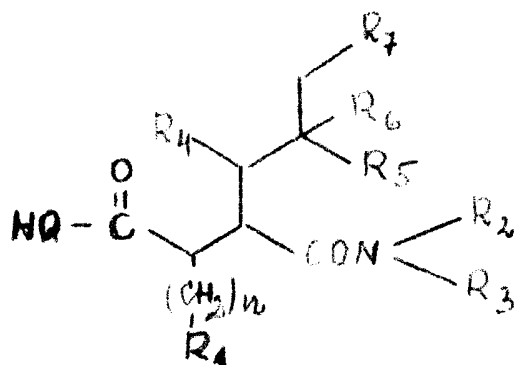
4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин,

хексамидро-2-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидо-етил/-4-метилвалерил/-N-метил-3(S)-пиридазинкарбоксамид и

1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-метилвалерил/-4-пиперидиновол.

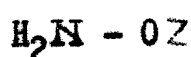
Съгласно метода на настоящето изобретение, съединенията с формула I и тяхните фармацевтично приемливи соли се получават при

(а) взаимодействие на киселина с обща формула



/II/

в която R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n имат значенията посочени по-горе със съединение с обща формула

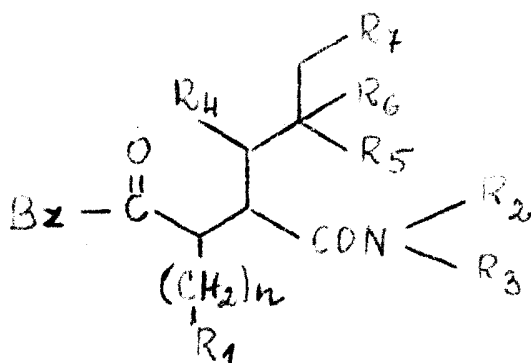


/III/

в която Z означава водород, три(нисш алкил)силил или дифенил(нисш алкил)силил,

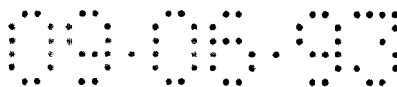
и, когато е необходимо, отцепване на дифенил(нисш-алкил)силилова група присъстваща в реакционния продукт или

(б) каталитично хидриране на съединение с обща формула



/IV/

в която R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n имат значенията посочени по-горе



и В- означава бензиллов радикал, и при желание превръщане на полученото съединение с формула I във фармацевтично приемлива сол.

Взаимодействието на киселина с формула II със съединение с формула III съгласно изпълнение (а) на метода може да се осъществи по познат начин, например в среда на органичен разтворител като диметилформамид или друг подобен при използване на хидроксibenзотриазол в присъствието на кондензиращо средство като 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид при температура от около 0° C до стайна. Предпочитани съединения с формула III са тези при които Z означава водород, терц.-бутил-диметилсилил или терц.бутилдифенилсилил. Когато се използва съединение с формула III в която Z означава три(нисш алкил)силил, тази група се отцепва при взаимодействието и по-нататъшното разработване и директно се получава съединение с формула I. От друга страна, когато се използва съединение с формула III в която Z означава диарил-(нисш алкил)силил, тази група остава в реакционния продукт и трябва допълнително да се отцепи по познатите начини, например с флуоридни йони.

Каталитичното хидриране на съединение с формула IV съгласно изпълнение (б) на метода, може да се осъществи по известен начин; например в инертен органичен разтворител при използване на водород в присъствие на катализатор от благороден метал. Подходящи инертни органични разтворители са например нисши алканоли като метанол, етанол и т.н.. Колкото до катализатора, той може да бъде например платина, паладий или родий, който да е нанесен върху подходящ носещ материал. Предпочитан катализатор е паладий върху въглен. Температурата и налягането не са от определящо значение, въпреки че с оглед на удобство, каталитичното хидриране се провежда с предпочитание при стайна температура и при атмосферно налягане.

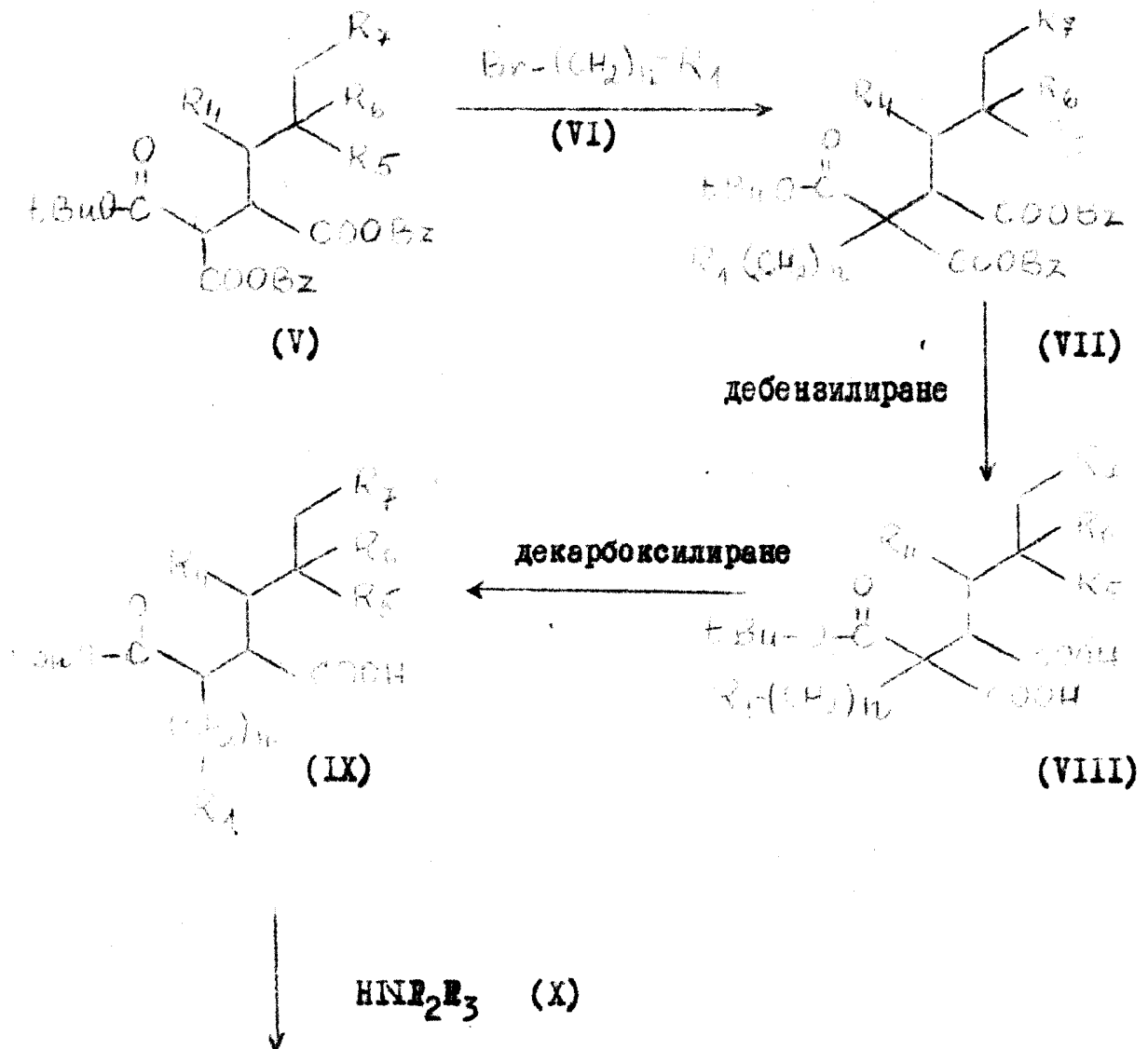
Съединенията с формула I могат да се превърнат във фармацевтично приемливи соли при взаимодействие с бази и алкални съединения с форму-

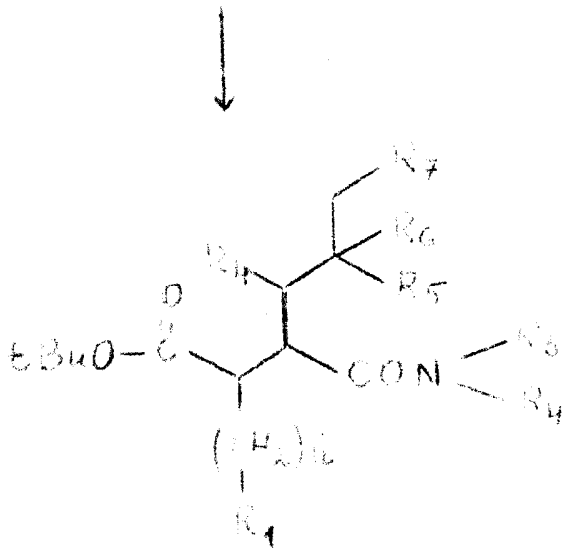
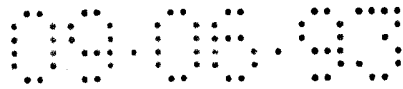
ла I могат да се превърнат във фармацевтично приемливи соли чрез взаимодействие с киселини. Тези взаимодействия се осъществяват по познат начин.

Киселините с формула II, използвани като изходен продукт при изпълнение (а) на метода са нови и представляват също предмет на настоящето изобретение.

Киселините с формула II могат да се получат например както е илюстрирано в следната схема в която R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Bz и п имат посочените по-горе значения и (Bu) означава терц.-бутилов радикал

Схема на взаимодействие





отцепване на защитната  
група

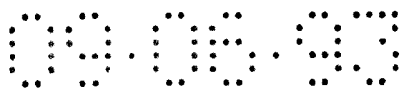
/II/

Съгласно горната схема, в първия етап алкантрикарбоксилат с формула V взаимодейства с бромалкил сублиституиран N-хетероцикъл с формула VI за да се получи съединение с формула VII. Взаимодействието се провежда по известен начин, например при третиране на алкан-трикарбоксилат в инертен органичен разтворител като диметилформамид със силна база, например алкален хидрид като натриев хидрид, след това прибавяне на бромалкилсублиституирания N-хетероцикъл и оставяне реакцията да протече за предпочитане при стайна температура.

Полученото съединение с формула VII след това се дебензилира до съединение с формула VIII по сам по себе си известен начин, например чрез хидриране в инертен органичен разтворител, например в нисш алкалол като метанол или етанол, в присъствие на катализатор като паладий върху въглен.

Последващото декарбоксилиране на съединение с формула VIII до съединение с формула IX също се провежда по сам по себе си известен начин, например чрез нагряване в ароматен разтворител като бензол или толуол в присъствието на база като N-метилморфолин.

В следващият етап съединение с формула IX взаимодейства с амин с формула X за да се получи съединение с формула XI. Тази реакция се осъществява по принципно известен начин. Така например, взаимодействието удобно се провежда в среда на инертен органичен разтворител като диме-



тилформамид или друг подобен при използване на хидроксибензотриазол в присъствие на кондензиращо средство като 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид или при превръщане на съединение с формула IX с оксалил хлорид в съответния хлорид и взаимодействието му с амин, подходящо е това да се извърши в присъствието на база като триетиламин при около 0 - 25° С.

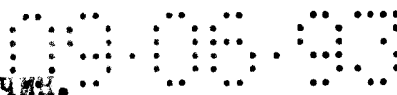
В заключителния етап, съединението с формула XI се освобождава от защитната група за да се получи желаната киселина с формула II, използвана като изходен продукт. Това може да се осъществи по сам по себе си известен начин, например чрез взаимодействие с трифлуороцетна киселина.

При желание, съединението с формула XI може функционално да се модифицира преди да се освободи от защитната група. Така например, съединение с формула XI в която  $NR_2R_3$  означава наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикличесен пръстен съдържащ -S- като член в пръстена, може да се окисли по познат начин, например при използване на перкиселина като м-хлорпербензоена киселина, в съответното съединение което съдържа -S O- или -S O<sub>2</sub>- като член в пръстена.

Съединенията с формула IV, които се използват като междинни продукти в изпълнение (б) на метода, са нови, и образуват друг обект на настоящето изобретение.

Съединенията с формула IV могат да се получат например при взаимодействие на киселина с формула II с О-бензилхидроксиламин. Тази реакция може да се проведе по известен начин, например в среда на инертен органичен разтворител като диметилформамид при използване на хидроксибензотриазол в присъствие на кондензиращо средство като 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид.

Останалите съединения, които се използват като междинни или изходни продукти при получаването на съединенията с формула I, са известни или са аналози на известни съединения и могат да се получат по анало-



гичен на известните съединения начин.

Както вече беше казано, съединенията с формула I и тяхните фармацевтично приемливи соли са инхибитори на колагеназата. Колагеназата инхибираща активност на настоящите съединения и соли може да се демонстрира при използване на колагеназа получена от култура от човешки синовиални фибропласти, съгласно метода на Daye J-M et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1976), 73, 945, последвано от активиране на проколагеназата в кондиционирана среда чрез въздействие с трипсин. Колагеназната активност се измерва при използване на <sup>14</sup>C-ацетилиран колаген тип I от сухожилие от опашката на плъх като субстрат и използване на микротитърния метод върху плочка на Johnson-Wint, B, Anal. Biochem. (1980), 104, <sup>175</sup> IC<sub>50</sub> представлява концентрацията от съединението или сол от настоящето изобретение която разгражда ензима така че се намалява деленето и солибилизирането на субстрата с 50 % в сравнение с това което се получава самостоятелно от ензима.

Получените резултати от тези опити на представителни съединения и соли от настоящето изобретение са дадени в таблица I по-долу:

Таблица I

Съединение с формула I	IC <sub>50</sub> (нМ)
A	10
B	6
C	5
D	15
E	7
F	1.2
G	6.9

Съединение A: 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-фталимидоетил  
4-метилвалерил/морфолин;

Съединение B: 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-фталимидо-

етил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин;

Съединение С: 1-/2(Е)-/1(Е или S)- (хидроксикарбамоил)-2-фталимидо-етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол;

Съединение Д: 1-/2(Е)-/1(Е или S)- (хидроксикарбамоил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил/-4-метилвалерил/пиперидин;

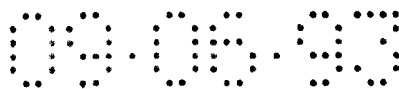
Съединение Е: 4-/2(Е)-/1(Е или S)- (хидроксикарбамоил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин;

Съединение F: Хексахидро-2-/2(Е)-/1(Е или S)- (хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-N-метил-3(5)-пиридазин-карбоксамид;

Съединение G: 1-/2(Е)-/1(Е или S)- (хидроксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол.

Съединенията с формула I и тяхните фармацевтично приемливи соли могат да се използват като лекарствени средства, например под формата на фармацевтични препарати. Фармацевтичните препарати могат да се прилагат орално, т.е. по формата на таблетки, дражирани таблетки, дражета, твърди и меки желатинови капсули, разтвори, емулсии или суспензии. Те могат също така да се прилагат и ректално, например под формата на супозитории или парентерално, например под формата на инжекционни разтвори.

За получаването на фармацевтични препарати съединенията с формула I и тяхните фармацевтично приемливи соли могат да се формулират с терапевтично инертни, неорганични или органични носители. Като такива носители могат да се използват примерно лактоза, нишесте от царевича или негови продукти, талк, стеаринова киселина и нейните соли, които се подходящи за таблетки, за покрити таблетки, за дражета и за твърди желатинови капсули. Подходящи носители за меките желатинови капсули са например растителни масла, восъци, мазнини, полутвърди и течни полиоли и други подобни. В зависимост от характера на активното вещество, най-общо не се изискват носители при направата на меки желатинови капсули. Подходящи носители при производството на разтвори и сиропи



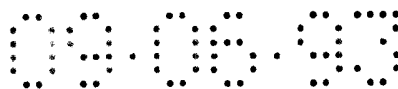
са например вода, полиоли, захароза, инертна захар, глюкоза и други подобни. Подходящи носители при получаването на инжекционни разтвори са например вода, алкохоли, полиоли, глицерин, растителни масла, и други подобни. Естествени и втвърдени масла, восъци, мазнини, полутвърди полиоли и други подобни са подходящи носители при производството на супозитории.

Фармацевтичните препарати могат да съдържат също така консерванти, стабилизатори, омекрящи средства, емулгатори, подсладители, оцветители, ароматизиращи вещества, соли за корегирание на осмотичното налягане, буфери, покриващи вещества или антиоксиданти.

Лекарствените средства съдържащи съединение с формула I или тяхна фармацевтично приемлива сол и терапевтично приемлив носител, както и метода за производството на тези лекарствени средства са също обект на настоящето изобретение. Този метод включва смесване на съединение с формула I или негова фармацевтично приемлива сол с терапевтично инертен носител и привеждане на сместа в галенична форма удобна за приложение.

Както вече беше казано, съединенията с формула I и тяхните фармацевтично приемливи соли могат да се използват при лечение и профилактика на заболявания и по-специално при лечение и профилактика на дегенеративни ставни заболявания или при лечението на инвазивни тумори, атеросклероза или мултиплена склероза. Дозировката може да варира в широки граници и естествено ще се съобрази с индивидуалните изисквания на всеки отделен случай. Най-общо, при прилагане при възрастни, дневната дозировка ще бъде от около 5 мг до около 30 мг, за предпочитане от около 10 мг до около 15 мг, като обаче горната граница може да бъде завишена, ако се прецени за целесъобразно. Дневната доза може да се приложи еднократно или на няколко пъти.

Следващите примери илюстрират настоящето изобретение по-подробно. Във всички примери температурите са дадени в Целзиеви градуси.

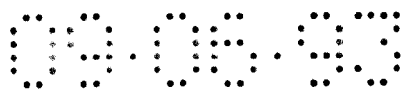


ПРИМЕР 1

Разтвор на 0.15 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидо-етил/-4-метилвалерил/пиролидин (диастереоизомер 1) в 3 мл сух диметилформамид при бъркане се охлажда до 0° С в среда на азот и към него последователно се прибавят 0.075 г 1-хидроксибензотриазол, 0.12 г 0-(терц.-бутилдиметилсилил)хидроксиламин, 0.075 мл N-метилморфолин и 0.094 г 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид. Сместа се оставя да се загрее до стайна температура и се бърка още една нощ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се третира с 5 мл 5 %-ен воден разтвор на натриев бикарбонат. Продуктът се екстрахира с три порции етилацетат и събраните екстракти се промиват с 1.0 M хлороводородна киселина и с воден разтвор на натриев хлорид. След като се суши над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се изпарява и остатъкът се стрива със смес от етер и хексан. Получената твърда маса се филтрува и се суши при което се получават 0.09 г 1-/2(E)-/1(E или S)- (хидроксимарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/пиролидин (диастереоизомер 1) под формата на бял прах.

ЯМР (MeOD): 7.84 - 7.71 (m, 4H); 3.78-3.70 (m, 3H); 3.54-3.43 (m, 1H); 3.23-3.15 (m, ;H); 3.23-3.15 (m, 1H); 3.05-2.90 (m, 3H); 2.06-1.86 (m, 2H); 1.83-1.71 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 1H); 1.43-1.32 (m, 1H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.81 (d, 3H, J=6); MS 402 (M+H)<sup>+</sup>.  
Находният продукт се получава както следва:

Разтвор на 0.41 г от приблизително 6 : 1 смес от диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2 на 2(E)-/1(E или S)-(терц.-бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерианова киселина в 5 мл диметилформамид се охлажда до 0° С при бъркане в атмосфера на азот и се третира последователно с 0.16 г 1-хидроксибензотриазол, 0.1 г пиролидин, 0.13 мл N-метилморфолин и 0.23 г 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид. Сместа се оставя да се загрее до стайна температура и се бърка в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се третира с 20 мл 5 %-ен воден разтвор на натриев бикарбонат. Про-

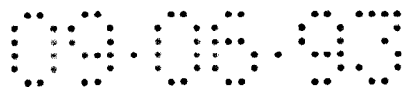


дуктът се екстрахира с три порции етилацетат и събраните екстракти се промиват с 5 % лимонена киселина и воден разтвор на натриев хлорид. След като се суши над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се изпарява за да се получат 0.5 г безцветна гумообразна маса която се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел като бѐ елуент се използва хексан/етилацетат (5:4). След елуиране на по-бързо предвижващия се продукт (диастереоизомер 2) се получават 0.365 г 1-/2(E)-/1(E или S)--(терц.-бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил)-4-метилвалерил/пиролидин (диастереоизомер 1) под формата на безцветна гумообразна маса.

ЯМР (MeOD): 7.88 - 7.79 (m, 4H); 3.99 - 3.93 (m, 1H); 3.78 - 3.60 (m, 2H); 3.60 - 3.53 (m, 1H); 3.39 - 3.30 (m, 1H); 3.27 - 3.21 (m, 1H); 3.19 - 3.13 (m, 1H); 3.06 - 2.99 (m, 1H); 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H); 1.76 - 1.68 (m, 1H); 1.53 - 1.42 (m, 1H); 1.53 - 1.42 (m, 1H); 1.33 (s, 9H); 1.30 - 1.20 (m, 1H); 0.95 (d, 3H, J=6); 0.88 (d, 3H, J=6).

Разтвор на 0.35 г 1-/2(E)-/1(E или S)--(терц.-бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил)-4-метилвалерил/пиролидин (диастереоизомер 1) в 10 мл дихлорметан се третира с 3 мл трифлуороцетна киселина. Сместа се бърка при стайна температура 2 часа и 10 мл толуол се прибавя към сместа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се обработва още три пъти с по 20 мл толуол които всеки път се изпаряват. Остатъкът изкрystalизира от етер при което се получават 0.161 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-пиролидин (диастереоизомер 1) под формата на твърда бяла маса.

ЯМР (MeOD): 7.86 - 7.75 (m, 4H); 3.92 (dd, 1H, J=11.6); 3.80 (d, 1H, J=11.6); 3.74 - 3.67 (m, 1H); 3.55 - 3.46 (m, 1H); 3.32 - 3.18 (m, 2H); 3.13 - 2.99 (m, 2H); 2.06 - 1.90 (m, 2H); 1.87 - 1.77 (m, 2H); 1.71 - 1.62 (m, 1H); 1.52 - 1.40 (m, 1H); 1.33 - 1.25 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=6); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 387 (M+H)<sup>+</sup>.



ПРИМЕР 2

По начин аналогичен на този описан в първи параграф на пример 1, от 0.155 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1), получен по аналогичен на описания в пример 1 начин, се получава 0.1 г 1-/2(E)-/1-(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метил-валерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бял прах;

ЯМР (MeOD): 7.88 - 7.76 (m, 4H); 3.89 (dd, 1H, J=11.6); 3.86 - 3.7 (m 1H); 3.70-3.58 (m, 3H); 3.37-3.24 (m, 2H); 2.99-2.93 (m, 1H); 1.78-1.53 (m, 6H); 1.52-1.36 (m, 2H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.93-0.85 (m, 6H); MS: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 3

По начин аналогичен на този описан в първи параграф на пример 1, от 0.283 г 4-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1), получен аналогично на описания в пример 1 начин, се получават 0.12 г 4-/2-(E)-/(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бял прах.

ЯМР (MeOD): 7.87-7.76 (m, 4H); 3.87 (dd, 1H, J=11.6); 3.83-3.70 (m, 3H); 3.68-3.60 (m, 3H); 3.59-3.51 (m, 2H); 3.47-3.39 (m 1H); 3.32-3.23 (m, 1H); 2.99-2.92 (m, 1H); 1.66-1.58 (m, 1H); 1.47-1.36 (m, 1H); 1.24-1.14 (m 1H); 0.91-0.84 (m, 6H); MS 418 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 4

По начин аналогичен на този описан в първия параграф на пример 1, от 0.16 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/хексахидроазепин (диастереоизомер 1), получен аналогично на описания в пример 1 начин, се получават 0.13 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/хексахидроазепин (диастереоизомер 1) под формата на бял прах.

ЯМР (MeOD): 7.88-7.76 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H, J=11.6); 3.84-3.76

(м, 1H); 3.70-3.54 (м, 3H); 3.37-3.25 (м, 2H); 2.97-2.89 (м, 1H);  
1.94-1.77 (м, 2H); 1.75-1.53 (м, 7H); 1.51-1.40 (м, 1H); 1.27-1.19  
(м, 1H); 0.92 (д, 3H, J=6); 0.88 (д, 3H, J=6); MS: 430 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 5

По начин аналогичен на този описан в първи параграф на пример 1, от 0.28 г 4-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на описания в пример 1, се получават 0.14 г 4-/2(E)-/1(E или S)-((хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.84-7.73 (м, 4H); 4.09-4.01 (м, 1H); 3.93-3.81 (м, 3H); 3.63-3.53 (м, 2H); 3.29-3.21 (м, 1H); 2.95-2.87 (м, 1H); 2.76-2.69 (м, 1H); 2.67-2.59 (м, 1H); 2.57-2.46 (м, 2H); 1.63-1.55 (м, 1H); 1.43-1.32 (м, 1H); 1.20-1.12 (м, 1H); 0.86 (д, 3H, J=6); MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

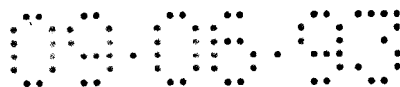
#### ПРИМЕР 6

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.36 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на описания в пример 1, се получава, след пречистване чрез хроматографиране на суровия продукт върху силикагел и при използване на дихлорметан/метанол (16 : 1) за елуиране, 0.053 г 1-/2(E)-/1(E или S)-((хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1) под формата на бял прах.

ЯМР (MeOD): 7.88-7.76 (м, 4H); 4.15-3.79 (м, 4H); 3.67-2.8 (м, 5H); 2.06-1.73 (м, 2H); 1.70-1.14 (м, 5H); 0.95-0.84 (м, 6H); MS: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 7

По начин аналогичен на описания в пример 1, от 0.557 г 2(E)-/1-



(*E* или *S*)-карбокси-2-фталимидоетил/-*N,N*,4-триметилвалерамид (диастереоизомер 1), получени по начин аналогичен на описания в пример 1, се получава, след пречистване на продукта чрез хроматографиране при използване на 2 %-ен метанол в дихлорметан за елуване, 0.053 г 2(*E*)-/1(*E* или *S*)-(хидроксикарбоамил/-2-фталимидоетил/-*N,N*,4-триметилвалерамид под формата на твърда бяла маса.

ЯМР (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.84 (dd, J=14.7, 1H); 3.68 (dd, J=14.10, 1H); 3.18 (s, 3H); 2.98-2.93 [m 1H); 2.75 (s, 3H); 1.6-1.53 (m, 1H); 1.4-1.3 (m, 1H); 1.23-1.14 (m, 2H); 0.88 (d, J=8, 3H); 0.84 (d, J=8, 3H); MS: 376 (M+H)<sup>+</sup>.

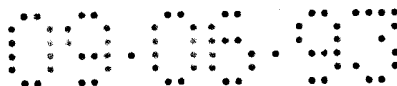
ПРИМЕР 8

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.59 г от приблизително 6 : 1 смес на диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2 на *N*<sup>2</sup>-/2(*E*)-/1(*E* или *S*)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-*N*<sup>1</sup>-метил-L-пролинамид, получен по начин аналогичен на този описан в пример 1, се получава, след прекристализиране на продукта от смес на дихлорметан и етер, 0.12 г диастереоизомер 1 на *N*<sup>2</sup>-/2(*E*)-/1(*E* или *S*)-(хидроксикарбоамил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-*N*<sup>1</sup>-метил-L-пролинамид под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 4.12-4.07 (m, 1H); 3.92-3.83 (m, 2H); 3.74-3.64 (m, 4H); 3.13-3.04 (m, 1H); 2.93-2.86 (m, 1H); 2.67 (s, 3H); 2.19-1.96 (m, 3H); 1.91-1.82 (m, 1H); 1.75-1.65 (m, 1H); 1.64-1.55 (m, 1H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.93 (d, 3H, J=6); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 458(M)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 9

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, с изключение на това че реакцията се остава да протече в продължение на 3 часа, от 0.31 г 1-/2(*E*)-/1(*E* или *S*)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(*S*)-пиролдинметанол (диастереоизомер 1) се получава, след пречистване на продукта чрез хроматография при използване на смес от дихлорметан/метанол (12 : 1) за елуент и прекристализиране от смес на етилацетат и етер, 0.06 г 1-/2(*E*)-/1(*E* или *S*)-(хидроксикарбо-



моил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(5)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1) под формата на твърда бяла маса.

ЯМР (MeOH): 7.88-7.77 (m, 4H); 3.86-3.73 (m, 4H); 3.63-3.50 (m, 2H); 3.98-3.27 (m, 1H); 3.10-2.92 (m, 2H); 2.07-1.83 (m, 4H); 1.62-1.43 (m, 2H); 1.28-1.17 (m, 1H); 0.97-0.83 (m, 6H); MS: 432 (M-H)<sup>+</sup>.

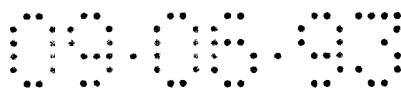
Изходният продукт се получава както следва:

Разтвор на 0.355 г 1-/2(E)-/1(E или S)-терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(5)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 1, в 7 мл толуол се третира с 0.07 г 3-метил-3-пентенол и 0.7 мл триметилсилил бромид. Сместа се бурне в атмосфера на сух азот в продължение на 1.5 часа и след това разтворителят се изпарява. След това още три пъти се прибавят и се изпаряват по 10 мл толуол всеки път при което се получава 0.31 г светлокافява пена съдържаща 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(5)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1), който се използва без повече да се пречиства.

#### ПРИМЕР 10

По начин аналогичен на този описан в първи параграф на пример 1, от 0.568 г приблизително 6 : 1 смес на диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2 на 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-4-метилпиперазин хидробромид, получен по начин аналогичен на описания в пример 9, се получава, след пречистване на продукта чрез хроматографиране върху силикагел при използване на дихлорметан/метанол (12 : 1) за елиране и утаяване на хидрохлорида чрез прибавяне на хлороводород в етилацетат, 0.105 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-4-метилпиперазин хидрохлорид (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOH): 7.89-7.79 (m, 4H); 4.18-3.80 (m, 4H); 3.74 (dd, 1H, J=11.5); 3.48-3.18 (br m, 6H); 2.93-2.84 (m, 4H); 1.76-1.67 (m, 1H); 1.52-1.42 (m, 1H); 1.35-1.27 (m, 1H); 0.93 (d, 3H, J=6); 0.89 (d, 3H, J=5.5); MS: 431 (M-H)<sup>+</sup>.



ПРИМЕР 11

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.29 г 4-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин 1,1-диоксид (диастереоизомер 1), се получава 0.13 г 4-/2(E)-/1(E или S)-хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин 1,1-диоксид (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

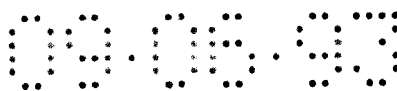
ЯМР (MeOD): 7.88-7.75 (m, 4H); 4.33-4.23 (m, 1H); 4.20-4.04 (m, 2H); 3.93 (dd, 1H, J=11.6); 3.87-3.78 (m, 1H); 3.73 (dd, 1H, J=11.5); 3.44-3.28 (m, 3H); 3.22-3.03 (m, 3H); 2.97-2.90 (m, 1H); 1.67-1.57 (m, 1H); 1.51-1.38 (m, 1H); 1.34-1.25 (m, 1H); 0.93-0.84 (m, 6H); MS: 466 (M,H)<sup>+</sup>.

Изподният продукт се получава както следва:

Разтвор на 0.3 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(терц.-бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) в 20 мл дихлорметан се охлажда до 0°C и се третира с 0.3 г 85 %-на м-хлорпероксибензойна киселина. Сместа се бърка при температура на околната среда една нощ и след това разтвора се промива два пъти с 5 % воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се над безводен магнезиев сулфат и се изпарява при което се получава бяла пена. След пречистване чрез хроматографиране върху силикагел при използване на етил-ацетат/хексан (2 : 3) за елуиране, се получават 0.33 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-тетрахидро-1,4-тиазин 1,1-диоксид (диастереоизомер 1) под формата на бяла пена която се втвърдява в бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.88-7.75 (m, 4H); 4.33-4.23 (m, 1H); 4.20-4.04 (m, 2H); 3.93 (dd, 1H, J=11.6); 3.87-3.78 (m, 1H); 3.73 (dd, 1H, J=11.5); 3.44-3.28 (m, 3H); 3.22-3.03 (m, 3H); 2.97-2.90 (m, 1H); 1.67-1.57 (m, 1H); 1.57-1.38 (m, 1H); 1.34-1.25 (m, 1H); 0.93-0.84 (m, 6H); MS: 466 (M,H)<sup>+</sup>.

По начин аналогичен на описания в пример 1, от 0.33 г 4-/2(E)-



/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/  
тетраhydro-1,4-тиазин 1,1-диоксид (диастереоизомер 1) се получават  
0.29 г 4-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/  
тетраhydro-1,4-тиазин 1,1-диоксид (диастереоизомер 1) под формата на  
бяла пяна, която се използва без допълнително пречистване.

#### ПРИМЕР 12

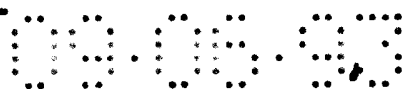
По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от  
0.3 г 8-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-  
1,4-диокса-8-азаспиро/4.5/декан (диастереоизомер 1), получен по начин  
аналогичен на този описан в пример 1, се получава, след пречистване  
на продукта чрез хроматографиране върху силикагел при използване на  
етилацетат/метанол (200 : 5) за елуент, 0.105 г 8-/2(E)-/1(E или S)-  
(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-1,4-диокса-8-азе-  
спиро/4.5/декан (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.87-7.75 (m, 4H); 3.97 (m, 4H); 3.91-3.81 (m, 2H);  
3.79-3.60 (m, 3H); 3.45-3.26 (m, 2H); 3.00-2.91 (m, 1H); 1.89-1.80  
(m, 1H); 1.74-1.51 (m, 4H); 1.45-1.31 (m, 1H); 1.23-1.13 (m, 1H); 0.88  
(d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=5.5); MS: 474 (M+H)+.

#### ПРИМЕР 13

Разтвор на 0.13 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-  
(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил-4-метилвалерил/-  
пиперидин (диастереоизомер 1) в 7.0 мл метанол се хидрира в присъст-  
вие на 40 мг 10 %-ен паладий върху въглен в продължение на 30 минути.  
Катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворът се изпарява  
за да се получат 0.076 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-  
(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалерил/  
пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

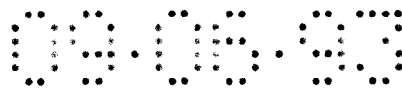
ЯМР (MeOD): 3.81-3.72 (m, 2H); 3.67 (dd, 1H, J=11.7); 3.64-  
3.55 (m, 1H); 3.44 (dd, 1H, J=11.5); 3.39-3.23 (m, 2H); 3.11 (s, 6H);  
2.96-2.88 (m, 1H); 1.77-1.33 (m, 8H); 1.19-1.11 (m, 1H); 0.87 (d, 3H,  
J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 398 (M+H)+.



Изходният продукт се получава както следва:

(I) 0.284 г 60 %-ен натриев хидрид се прибавя при бъркане към охладен с лед разтвор на 3.01 г 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1, 1,2(E)-пентантрикарбоксилат в 50 мл сух диметилформамид в атмосфера на азот. Сместа се бърка в продължение на 30 минути при 0° и още 1.5 часа при температура на околната среда. След това отново се охлажда до 0° преди да се прибавят 1.6 г 4-бромметил-1,2-диметилауразол. Сместа се оставя отново да се затопли до стайна температура и се бърка 3 часа. Летливите вещества се изпаряват под висок вакуум и остатъкът се разтваря в етилацетат и се промива с 5 %-ен воден разтвор на лимонена киселина, с вода и с наситен разтвор на натриев хлорид. След като се суши над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел като елуирането се извършва първо с хексан/етер (1 : 1) и след това с етер. Получават се 2.464 г 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)метил-1,1,2(E)-пентантрикарбоксилат под формата на безцветно масло.

(II) 2.464 г 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)метил/-1,1,2(E)-пентантрикарбоксилат се разтварят в 40 мл метанол съдържащ 0.25 г катализатор 10 %-ен паладий върху въглен. Сместа се хидрира в продължение на 2 часа, катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворителят се изпарява за да се получи 1-(терц.бутоксикарбонил)-4-метил-1-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)метил/-1,2(E)-пентандикарбонова киселина под формата на безцветна гума. Тя се разтваря в 60 мл толуол съдържащ 0.43 мл N-метилморфолин и сместа се нагрива при кипене на обратен хладник в продължение на 1 час. Разтворът се промива с 5 %-ен воден разтвор на лимонена киселина, с вода и с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев хлорид и се изпарява при което се получават 1.422 г 2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбокс)



нил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалериянова киселина под формата на восъкообразна твърда маса като приблизително 6 : 1 смес от диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2.

(III) По начин аналогичен на този описан в пример (I) от 0.831 г от приблизително 6 : 1 смес от диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2 на 2(E)-/(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)/-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалериянова киселина се получават 0.462 г 1-/2(E)-/(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалерил/-пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на безцветно масло.

(IV) Разтвор на 0.462 г 1-/2(E)-/2(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалерил/-пиперидин (диастереоизомер 1) в 7 мл дихлорметан се третира с 0.85 мл трифлуороцетна киселина. Сместа се бърка при стайна температура 1.5 часа и след това се прибавя толуол и разтворителите се изпаряват. Още три пъти се прибавя толуол и се изпарява след което остатъкът се разтваря в 11 мл сух диметилформамид, охлажда се до 0° и се бърка в атмосфера на азот като последователно се прибавят 0.13 г 0-бензилхидроксиламин, 0.152 г 1-хидроксибензотриазол, 0.25 мл N-метилморфолин и 0.208 г 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодимид хидрохлорид. Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка една нощ. Разтворителят се изпарява и към остатъка се прибавя 5 %-ен воден разтвор на натриев бикарбонат. Продуктът се екстрахира с етилацетат и етилацетатния екстракт се промива с 5 %-ен разтвор на лимонена киселина и воден разтвор на натриев хлорид. След като се суши над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел при използване на етилацетат за елуиране. Възстановяват се 0.14 г от изходния продукт и се получават 0.142 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метил-



валерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 9.77 (s, 1H); 7.44-7.29 (m, 5H); 4.90 (q, 2H, J=8); 3.78 (dd, 1H, J=11.5); 3.70-3.63 (m, 2H); 3.62-3.53 (m, 1H); 3.49-3.42 (m, 1H); 3.41-3.33 (m, 1H); 3.28-3.22 (m, 1H); 3.10 (s, 6H); 3.02.93 (m, 1H); 1.81-1.38 (m, 8H); 1.29-1.23 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=6)  
0.85 (d, 3H, J=6).

ПРИМЕР 14

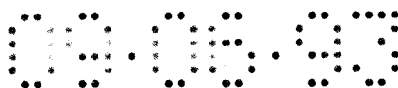
По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.182 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамил)-2-(2,6-диоксопиперидино)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) се получават 0.066 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамил)-2-(2,6-диоксопиперидино)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на твърда бяла маса.

ЯМР (MeOD): 4.06 (dd, 1H, J=11.65); 3.80-3.57 (m, 4H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.34-3.24 (m, 1H); 2.68-2.54 (m, 5H); 1.92-1.82 (m, 2H); 1.7-1.45 (m, 7H); 1.44-1.06 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.83 (d, 3H, J=6); MS: 382 (M-H)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

(I) По начин аналогичен на този описан в пример 13 (I)-(III), от 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2(E)-пентаантрикарбоксилат и N-бромметилглутаримид се получава 1-/2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-(2,6-диоксопиперидино)етил/-4-метилвалерил/-пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на безцветна гума.

(II) Разтвор на 0.324 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-(2,6-диоксопиперидино)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) в 6.5 мл толуол се третира с 0.065 г 3-метил-3-пентанол и 0.65 мл триметилсилил бромид. Сместа се бърка в атмосфера на сух азот 1 час и след това разтворителя се изпарява. След това още три пъти се прибавя и се изпарява толуола след което остатъкът се разтваря в 10 мл сух диметилформамид, охлажда се до 0° и се бърка в атмос-



фера на азот като последователно се прибавят 0.095 0-бензилхидроксил-амин, 0.111 г 1-хидроксibenзотриазол, 0.18 мл N-метилморфолин и 0.15 г 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид. Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка една нощ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се третира с 5 %-ен воден разтвор на натриев бикарбонат. Продуктът се екстрахира с етилацетат и етилацетатния екстракт се промива с 5 %-на лимонена киселина и воден разтвор на натриев хлорид. След сушене над безводен магнезиев сулфат, разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел като за елуиране се използва хексан/етилацетат (7 : 2). Получават се 0.182 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2,6-диоксопиперидино)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 9.23 (s, 1H); 7.46-7.31 (m, 5H); 4.96-4.88 (m, 2H); 3.98 (dd, 1H, J=11.5); 3.89-3.76 (m, 2H); 3.74-3.64 (m, 1H); 3.52-3.42 (m, 1H); 3.33-3.21 (m, 2H); 2.76-2.67 (m, 1H); 2.63-2.52 (m, 4H); 1.94-1.37 (m, 10H); 1.24-1.14 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=6); 0.84 (d, 3H, J=6).

#### ПРИМЕР 15

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.39 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)етил/-4-метилвалерил/-пиперидин (диастереоизомер 1) се получават 0.255 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)-етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на твърда бяла маса.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOD}$ ): 3.84-3.63 (m, 4H); 3.49-3.41 (m, 1H); 3.38-3.25 (m, 2H); 2.90-2.83 (m, 4H); 1.80-1.28 (m, 14 H); 1.19-1.11 (m, 1H); 0.89 (d, 3H, J=5.5); 0.86 (d, 3H, J=5.5); MS: 411 (M-H)<sup>+</sup>.

Исходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 14 (I)-(II), от 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2-(E)-пентантрикарбоксилат и 3-бромметил-1,5,5,-триметилхидантоин, се получава 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла пяна

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.50 (brs, 1H); 7.45-7.39 (m, 5H); 3.79-3.56 (m, 4H); 3.52-3.42 (m, 1H) 3.33-3.23 (m, 2H); 2.94-2.80 (m, 4H); 1.93-1.29 (m, 14H); 1.26-1.16 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.84 (d, 3H, J=6)

#### ПРИМЕР 16

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.335 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) се получават 0.198 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

NMR (MeOD): 3.76 (s, 2H); 3.73-3.45 (m, 9H); 3.36 (dd, 1H, J=11.5); 3.18-3.10 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.82-2.75 (m, 1H); 1.57-1.47 (m, 1H); 1.38-1.26 (m, 1H); 1.14-1.05 (m, 1H); 0.82-0.75 (m, 6H); MS: 385 (M+H)<sup>+</sup>.

Исходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 15 (I)-(II), от 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2-(E)-пентантрикарбоксилат и 3-бромметил-1-метилхидантоин, се получава 4-/2(E)-/E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 17

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.273 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) се по-

лучават 0.023 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD); 3.78 (s, 2H); 3.74-3.64 (m, 2H); 3.63-3.48 (m, 2H); 3.35-3.26 (m, 2H); 3.25-3.15 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.82-2.73 (m, 1H); 1.68-1.25 (m, 8H); 1.10-1.03 (m, 1H); 0.82 (d, 3H, J=6); 0.75 (d, 3H, J=6); MS: 383 (M+H)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 1, от 0.325 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 13 (I)-(III), от 1,2-добензил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2(E)-пентантрикарбоксилат и 3-бромметил-1-метилхидантонин, се получават 0.273 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на безцветна гума, която се използва без допълнително пречистване.

#### ПРИМЕР 18

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.45 г 4-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)етил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) се получават 0.155 мг 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолдинил)етил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 4.09-3.88 (m, 3H); 3.86 (s, 2H); 3.78-3.70 (m, 1H); 3.66 (dd, 1H, J=11.7); 3.42 (dd, 1H, J=11.5); 3.29-3.21 (m, 1H); 2.92 (s, 3H); 2.88-2.82 (m, 1H); 2.78-2.71 (m, 1H); 2.68-2.54 (m, 3H); 1.6 1.57 (m, 1H); 1.46-1.34 (m, 1H); 1.22-1.15 (m, 1H); 0.90 - 0.84 (m, 6H); MS: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

(I) По начин аналогичен на описания в Пример 13 (I)-(III), от 1,2-добензил 1-терц.-бутил 4-метил-1,1,2(Е)-пентантрикарбоксилат и 3-бромметил-1-метилхидантоин се получава 4-/2(Е)-/1-(Е или S)-(терц. бутоксикарбонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 3.98-3.84 (m, 6H); 3.77 (dd, 1H, J=11.7); 3.47 (dd, 1H, J=11.5); 3.22-3.14 (m, 1H); 3.09-3.03 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.81-2.73 (m, 1H); 2.69-2.55 (m, 3H); 1.77-1.68 (m, 1H); 1.53-1.39 (m, 10H); 1.26-1.18 (m, 1H); 0.94-0.86 (m, 6H).

(II) Разтвор на 0.52 г 4-/2(Е)-/1-(Е или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) в 15 мл дихлорметан се третира с 1.05 мл 4M хлороводород в диоксан. Разтворът се бърка при стайна температура 3.25 часа и след това се прибавят 25 мл толуол и разтворителите се изпаряват. Допълнително се прибавят още три пъти по 25 мл толуол и се изпаряват след което се получават 0.45 г 4-/2(Е)-/1-(Е или S)-карбокси-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/тетрахидро-1,4-тиазин (диастереоизомер 1) под формата на безцветна гума, която се използва направо, без да се пречиства допълнително.

ПРИМЕР 19

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.278 г 4-/2(Е)-/1-(Е или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2,5-диоксо-1-пиридинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) се получават 0.151 г 4-/2(Е)-/1-(Е или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(2,5-диоксо-1-пиридинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 3.73-3.49 (m, 9H); 3.34 (dd, 1H, J=11.5); 3.19-3.11 (m, 1H); 2.74-2.66 (m, 1H); 2.55 (s, 4H); 1.57-1.49 (m, 1H); 1.38-1.26 (m, 1H); 1.12-1.03 (m, 1H); 0.82-0.75 (m, 6H); MS: 370 (M+H)+.

Изходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 14 (I)-(II), от 1,2-дифенил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2(E)-пентан-трикарбоксилат и N-бромметилсукцинимид се получава 4-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2,5-диоксо-1-пиролидинил)етил/-4-метилвалерил/-морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

MS: 460 (M+N)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 20

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.19 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-пиролидинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) се получават 0.104 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-пиролидинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 3.70-3.89 (m, 8H); 3.36-3.17 (m, 4H); 3.14-3.05 (m, 1H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.28-2.17 (m, 2H); 1.96 - 1.84 (m, 2H); 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.58- 1.24 (m, 1H); 1.13 - 1.03 (m, 1H); 0.83-0.75 (m, 6H); MS: 356 (M+N)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 14 (I)-(II), от 1,2-дифенил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2(E)-пентантрикарбоксилат и N-бромметилпиролидин се получава 4-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-пиролидинил)етил/-4-метилвалерил/-морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

MS: 446 (M+N)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 21

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.335 г 1-/2(E)-1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-пиролидинил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) се получават 0.19 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-пиро-

лидинил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 3.78-3.58 (м, 3H); 3.53-3.33 (м, 4H); 3.27-3.17 (м, 2H); 2.63-2.54 (м, 1H); 2.34-2.26 (м, 2H); 2.03-1.93 (м, 2H); 1.77 - 1.45 (м, 7H); 1.43-1.30 (м, 1H); 1.20-1.08 (м, 1H); 0.93-0.83 (м, 6H); MS: 354 (M+H)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 14 (I)-(II), от 1,2-бензил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2(E)-пента trikа рбоксилат и N-бром-метилпиролдин се получава 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилкарбамоил)-2-(2-оксо-1-пиролдинил)етил/-4-метилвалерил/-пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

MS: 444 (M+H)<sup>+</sup>.

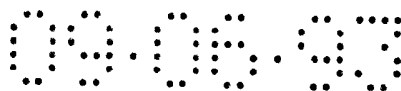
#### ПРИМЕР 22

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.226 г 4-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-3-фталимидопропил/-4-метилвалерил/морфолин се получават 0.065 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-3-фталимидопропил/-4-метилвалерил/-морфолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.88-7.76 (м, 4H); 3.86-3.50 (м, 8H); 3.24-3.15 (м, 1H); 2.32-2.23 (м, 1H); 1.99-1.89 (м, 1H); 1.83-1.73 (м, 1H); 1.66 - 1.57 (м, 1H); 1.43-1.29 (м, 1H); 1.17-1.09 (м, 1H); 0.89 - 0.83 (м, 6H); MS: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

По начин аналогичен на описания в пример 1(I)-(II), от 0.65 г приблизително 5 : 1 смес на диастереоизомери на 2(E)-/1(E или S)-(терт-бутоксикарбонил)-3-фталимидопропил/-4-метилвалерианова киселина и 0.17 мл морфолин се получават 0.462 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(карбокси-3-фталимидопропил/-4-метилвалерил/морфолин под формата на безцветна гума, която се използва без да се пречиства допълнително.



ПРИМЕР 23

По начин аналогичен на описания в пример 13, от 0.2 г N,N-диетил-2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерамид (диастериомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 13 (III)-(IV), се получава, след пречистване на продукта чрез хроматографиране при използване на 3 %-ен метанол в дихлорметан за елуиране, 0.085 г N,N-диетил-2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерамид (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.97 (dd, J=14.10, 1H); 3.68-3.6 (m, 1H); 3.57-3.48 (m, 2H); 3.38 (q, J=7.2H); 3.2 (dt, J=12.4, 1H); 2.84 (dt, J=14.5, 1H); 1.67-1.59 (m, 1H); 1.47-1.36 (m, 1H); 1.26 (t, J=8, 3H); 1.25-1.16 (m, 1H); 1.13 (t, J=8, 3H); 1.13 (t, J=8, 3H); 0.9 (d, J=6, 3H); 0.85 (d, J=6, 3H); MS: 404 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 24

По начин аналогичен на описания в пример 1, от 0.16 г 3-/2(E)-/1(E или S)-карбокси-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-тиазолидин (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 1 (I)-(II), се получава, след пречистване на продукта чрез хроматографиране при използване на 5 %-ен метанол в дихлорметан за елуиране, 0.039 г 3-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тиазолидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 4.8 (d, J=10, 0.5H); 4.63 (d, J=10, 0.5H); 4.13-4.07 (m, 0.5H); 4.03 (d, J=10, 0.5H); 3.87-3.72 (m, 2H); 3.63-3.55 (m, 0.5H); 3.45-3.36 (m, 0.5H); 3.24-2.95 (m, 2.5H); 1.62-1.54 (m, 1H); 1.46-1.37 (m, 1H); 1.29-1.2 (m, 1H); 0.9 (d, J=6, 3H); 0.85 (d, J=6, 3H); MS: 420 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 25

По начин аналогичен на описания в пример 13, от 0.25 г N-етил-

2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил)-N,4-диметилвалерамид (8:1 смес от диастереоизомери), получен по начин аналогичен на този описан в пример 13 (III)-(IV), получават се 0.083 г N-етил-2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил)-N,4-диметилвалерамид (8 : 1 смес от диастереоизомери) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.95-3.83 (m, 1H); 3.75-3.62 (m, 1H); 3.4-3.08 (m, 10H); 2.95-2.87 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 1.65-1.55 (m, 1H); 1.43-1.33 (m, 1H); 1.28-1.13 (m, 2H); 1.03 (t, J=(, 2H); 0.89 (d, J=6, 3H); 0.85 (d, J=6, 3H); MS: 390 (M+H)+.

#### ПРИМЕР 26

По начин аналогичен на описания в пример 13, от 0.1 г 4-/2(E)-/1(E S)-(бензилоксикарбамоил)-5-фталимидопентил/-4-метилвалерил/морфолин (5 : 1 смес от диастереоизомери), получен по начин аналогичен на този описан в пример 1 (I)-(II), се получават 0.045 г 4-/2(E)-/1(E S)-(хидроксикарбамоил)-5-фталимидопентил/-4-метилвалерил/морфолин (5 : 1 смес от диастереоизомери) като кремаво оцветена твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.8-3.49 (m, 12H); 3.15 (d, t, 1H, J=14.3); 2.18 (dt, 1H, J=12.3); 1.66-1.5 (m, 4H); 1.38-1.05 (m, 5H); 0.86-0.82 (m, 6H). MS: 450 (M+H)+.

#### ПРИМЕР 27

По начин аналогичен на описания в пример 13, от 1.06 г N-фенил-2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-N,4-диметилвалерамид се получават, след пречистване чрез хроматографиране при използване на 2%-ен метанол в дихлорметан за елуиране, 0.65 г N-фенил-2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-N,4-диметилвалерамид като бяла пяна.

ЯМР (MeOD): 7.75-7.68 (m, 4H); 7.28-7.17 (m, 4H); 7.08-7.04 (m, 1H); 3.77 (dd, 1H, J=14.9); 3.69 (dd, 1H, J=14.7); 3.14 (m, 3H); 2.78-2.65 (m, 2H); 1.62-1.55 (m, 1H); 1.42-1.32 (m, 1H); 1.25-1.18

(m, 1H); 0.7 (d, 3H, J=7); 0.54 (d, 3H, J=7); MS: 438 (M+N)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

(I) Разтвор на 1.49 г 2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалериянова киселина (6 : 1 смес от диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2) в 20 мл толуол се охлажда до -10° C. Прибавят се няколко капки N,N-диметилформамид и след това 0.34 мл оксалилхлорид. Сместа се бърка при -10° C в продължение на 1 час и след това разтворителят се изпарява под висок вакуум при 10° C. Остатъкът се разтваря в 10 мл дихлорметан и се охлажда до 0° C. Прибавят се 0.5 мл триетиламин и след това 0.4 мл N-метиланилин. Сместа се бърка 1 час при 0° C и след това се оставя да се затопи до стайна температура в продължение на една нощ. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в 50 мл етилацетат и се промива последователно с 5 % -ен разтвор на натриев бикарбонат, 2 M хлороводородна киселина и с наситен разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над безводен магнезиев сулфат и се изпарява при което се получава оранжево масло. Продуктът се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел при използване на 3 : 1 хексан/етилацетат за елуиране при което се получават 1.23 г N-фенил-2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-N,4-диметилвалерамид (диастереоизомер 1) като бледожълто масло.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7.83-7.78 (m, 2H); 7.73-7.68 (m, 2H); 7.32-7.05 (m, 5H); 4.0 (dd, 1H, J=13.9); 3.74 (dd, 1H, J=14.6); 3.26 (s, 3H); 3.03-2.96 (m, 1H); 2.83-2.76 (m, 1H); 1.78-1.68 (m, 1H); 1.57-1.46 (m, 1H); 1.1 (s, 9H); 0.87 (d, 3H, J=7); 0.65 (d, 3H, J=7).

MS: 479 (M+N)<sup>+</sup>.

(II) По начин аналогичен на пример 13 (IV), от 1.23 г N-фенил-2(E)-/(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-N,4-диметилвалерамид се получават, след хроматографиране при използване на 2 % метанол в дихлорметан за елуиране, 1.06 г N-фенил-2(E)-/1(E или S)-

(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-N,4-диметилвалерамид като бяла пясна.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.8-7.74 (m, 4H); 7.45-7.28 (m, 6H); 7.04-6.85 (m, 4H); 4.96 (d, 1H, J=10); 4.89 (d, 1H, J=11); 3.95 (dd, 1H, J=14.6); 3.72 (dd, 1H, J=14.9); 3.17 (s, 3H); 3.05-2.98 (m, 1H); 2.64-2.58 (m, 1H); 1-66-1-6 (m, 1H); 1-49-1-32 (m, 2H); 0.79 (d, 3H, J=6); 0.66 (d, 3H, J=6); MS: 528 (M+)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 28

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.31 г 1-/2(E)-/1(E или Z)- (бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(E)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1) се получават, след хроматографиране върху силикагел и при използване на диоксид метан/метанол (15 : 1) за елуиране и прекристализиране от етилацетат, 0.07 г 1-/2(E)-/1(E или Z)- (хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(R)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР ( $\text{MeOD}$ ): 7.86-7.74 (m, 4H); 4.20-4.10 (m, 1H); 4.05-3.97 (m, 1H); 3.81-3.57 (m, 5H); 3.10-3.02 (m, 1H); 2.84-2.76 (m, 1H); 2.14-1.87 (m, 4H); 1.73-1.63 (m, 1H); 1.50-1.35 (m, 1H); 1.24-1.14 (m, 1H) 0.94-0.84 (m, 6H); MS: 432 (M+)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

По аналогичен на описания във втори параграф на пример 9 начин, от 0.41 г 1-/2(E)-/1(E или Z)- (терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(E)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 1 (I), се получават 0.31 г 1-/2(E)-/1(E или Z)-карбонил-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-2(R)-пирролидинметанол (диастереоизомер 1) под формата на бледокафява пясна, която се използва без допълнително пречистване.

#### ПРИМЕР 29

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13,

от 0.2 г хексахидро-2-/2(E)-/1(E или S)-(бензилдоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3(S)-(метилкарбамоил)-1-пиридазинкарбоксилат (диастереоизомер 1) се получава, след хроматографиране върху силикагел и при използване на дихлорметан/метанол (20 : 1) за елуиране, 0.044 г хексахидро-2-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-N-метил-3(S)-пиридазинкарбоксиамид (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ИР (необ): 7.53-7.69 (s, 4H); 5.06 (m, 1H); 3.99 (dd, 1H, J=14.9); 3.57 (dd, 1H, J=14.5); 3.04-2.95 (m, 1H); 2.86-2.74 (m, 2H); 2.70 (s, 3H); 2.07-1.86 (m, 2H); 1.68-1.35 (m, 5H); 1.18-1.10 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=5.5); 0.80 (d, 3H, J=6.0); MS: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

Изходният продукт се получава както следва:

(I) По начин аналогичен на описания в пример 27 (I), от 1.02 г 2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалериянов киселина (6 : 1 смес от диастереоизомер 1 и диастереоизомер 2) и 0.7 г хексахидро-1-(бензилдоксикарбонил)-(3S)-пиридазин карбоксилна киселина се получават, след хроматографиране върху силикагел при използване на етер/хексан (1 : 4) и след това етилacetат за елуиране, 0.6 г хексахидро-1-(бензилдоксикарбонил)-2-/2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3(S)-пиридазинкарбоксилна киселина под формата на безцветна туня.

(II) Разтвор на 0.6 г хексахидро-1-(бензилдоксикарбонил)-2-/2(E)-/1(E или S)-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3(S)-пиридазинкарбоксилна киселина в 5 мл диметилформамид се охлажда до 0° C и се прибавят 0.27 г 1-хидроксибензотриазол и 0.36 г 1-етил-3-(3-диметилампропил)карбодимид хидрохлорид. След 40 минути се прибавят 0.4 мл 40 %-ен воден разтвор на метиламин и сместа се бурка в продължение на 2.5 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се третира с 20 мл 5 %-ен воден разтвор на натриев бикарбонат. Продуктът се екстрахира с етилacetат и екстрактите се промиват с 5 %-ен разтвор

на лимонена киселина и воден разтвор на четруев хлорид. След сушене върху безводен магнезиев сулфат разтворителят се изпарява за да се получат 0.638 г безцветна гума, която се пречиства чрез хроматографиране като се използва етер/хексан (3:1) за елуент. Получават се 0.467 г бензил хексахидро-2-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ )-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3( $S$ )-(метилкарбамоил)-1-пиридазинкарбоксилат под формата на безцветна гума.

(III) По начин аналогичен на описания в пример 13 (IV), от 0.23 г бензил хексахидро-2-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ )-(терц.бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3( $S$ )-(метилкарбамоил)-1-пиридазинкарбоксилат се получават 0.2 г бензил хексахидро-2-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ -(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3( $S$ )-(метилкарбамоил)-1-пиридазинкарбоксилат под формата на бяла твърда маса.

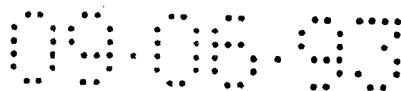
#### ПРИМЕР 30

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1 и част от параграф (11) на пример 1, от 0.273 г бензил хексахидро-2-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ )-(терц.-бутоксикарбонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3( $S$ )-(метилкарбамоил)-1-пиридазинкарбоксилат се получават 0.12 г бензил хексахидро-2-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ -(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-3( $S$ )-(метилкарбамоил)-1-пиридазинкарбоксилат под формата на бяла твърда маса.

M 5 : 608 (M+N)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 31

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.185 г 1-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ -(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-N-метил-2( $S$ )-пиперидинкарбоксаמיד се получават, след пречистване чрез хроматографиране върху силикагел при използване на дихлорметан/метанол (16 : 1) за елуиране, 0.06 мг 1-/ $2(E)$ -/ $1(E$  или  $S)$ -(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-N-метил-2( $S$ )-пиперидинкарбоксаמיד (диастереоизомер 1) под формата на



**бяла твърда маса.**

ИР (MeOD): 7.80-7.74 (м, 4H); 4.05-3.83 (м, 2.5H); 3.70-3.44 (м, 3.5H); 3.41-3.27 (м, 4.5H); 3.10-3.01 (м, 0.5H); 2.97-2.90 (м, 1H); 2.10-2.00 (м, 0.5H); 1.94-1.04 (м, 1H); 1.80-1.68 (м, 1H); 1.66-1.31 (м, 3.5H); 1.21-1.13 (м, 1H); 0.92-0.82 (м, 6H).

MS: 446 (M-H)<sup>+</sup>.

**ПРИМЕР 33**

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 0.44 г 1-/2(E)-/1(E или S)-карбоксамидоетил-/4-метилвалерил-/4-пиперидинон, получен по начин аналогичен на този описан в пример 1 (II)-(III), се получават 0.157 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил-/4-метилвалерил-/4-пиперидинон оксид (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ИР (MeOD): 7.86-7.75 (м, 4H); 3.92-3.76 (м, 3H); 3.72-3.58 (м, 2H); 3.38-2.82 (м, 3H); 2.71-2.25 (м, 4H); 1.66-1.57 (м, 1H); 1.48-1.34 (м, 1H); 1.26-1.17 (м, 1H); 0.92-0.82 (м, 6H); MS: 445 (M-H)<sup>+</sup>.

**ПРИМЕР 34**

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.32 г N-/2(E)-/1(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-фталимидоетил-/4-метилвалерил-/L-пролин метилов естер (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 13 (III)-(IV), се получават 0.13 г N-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил-/4-метилвалерил-/L-пролин метилов естер (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ИР (MeOD): 7.86-7.77 (м, 4H); 3.95-3.84 (м, 2H); 3.78 (д, 2H, J=8); 3.63-3.61 (м, 1H); 3.60 (с, 3H); 3.11-3.04 (м, 1H); 3.00-2.92 (м, 1H); 2.21-2.12 (м, 1H); 2.10-1.95 (м, 2H); 1.90-1.82 (м, 1H); 1.74-1.63 (м, 1H); 1.60-1.52 (м, 1H); 1.22-1.14 (м, 1H); 0.94 (д, 3H, J=6); 0.86 (д, 3H, J=6); MS: 460 (M-H)<sup>+</sup>.

**ПРИМЕР 35**

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13,

от 1.116 г 1-/2(E)-/1 (E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), се получават 0.765 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ИПР (мeOB): 4.24-4.01 (м, 2H); 3.93-3.31 (м, 1H); 3.78-3.64 (м, 1H); 3.52-3.22 (м, 4H); 3.10-2.81 (м, 4H); 2.02-1.77 (м, 2H); 1.67-1.26 (м, 10H); 1.19-1.09 (м, 1H); 0.93-0.82 (м, 6H); MS: 427 (M+H)+.

#### ПРИМЕР 36

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 1, от 1.55 г 1-/2(E)-1(E или S)-карбокси-2-(тетрахидро-2-метил-3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазол-4-ил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидин (диастереоизомер 1, се получават 0.572 г 1-/2(E)-1(E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-(тетрахидро-2-метил-3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазол-4-ил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ИПР (мeOB): 3.70-3.46 (м, 4H); 3.42-3.29 (м, 2H); 3.25-3.15 (м, 4H); 2.89-2.76 (м, 1H); 1.66-1.27 (м, 2H); 1.27-1.04 (м, 1H); 0.83-0.76 (м, 6H); MS: 385 (M+H)+.

Изходният продукт се получава както следва:

(I) По начин аналогичен на описания в пример 18 (I)-(II), от 4.76 г 1,2-добензил 1.терц.бутил 4-метил-1,1,2-(E)-пентантрикарбонат и 2.05 г 4-бромметил-2-тетрахидро-2-метил-3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазол се получават 1.35 г 1-/2(E)-1(E или S)-карбокси-2-(тетрахидро-2-метил-3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазол-4-ил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидин (диастереоизомер 1) под формата на гума, която се използва без да се пречиства допълнително.

#### ПРИМЕР 37

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.184 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(3-метил-2,4,5-триоксо-1-имдазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-пиперидинол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), от 1,2-дифенил 1-терц.бутил 4-метил-1,1,2(E)-пентаантрикарбонат и 1-бромметил-3-метил-2,4,5-триоксо-1-имдазол, се получават 0.08 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(5-метил-2,4,5-триоксо-1-имдазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 4.20-3.95 (м, 2H); 3.93-3.75 (м, 2H); 3.57-2.97 (м, 7H); 2.90-2.81 (м, 1H); 2.02-1.76 (м, 2H); 1.66-1.29 (м, 4H); 1.20-1.12 (м, 1H); 0.91-0.82 (м, 6H); MS: 413 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 38

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.261 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(2,5-диоксо-3-фенил-1-имдазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), се получават 0.169 г 1-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-2-(2,5-диоксо-3-фенил-1-имдазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 7.60-7.55 (м, 2H); 7.35-7.29 (м, 2H); 7.12-7.05 (м, 1H); 4.37-4.24 (м, 2H); 4.19-3.92 (м, 2H); 3.89-3.66 (м, 2H); 3.54-2.84 (м, 5H); 1.99-1.71 (м, 2H); 1.64-1.23 (м, 4H); 1.17-1.08 (м, 1H); 0.88-0.78 (м, 6H); MS: 461 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 39

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.146 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(бензилоксикарбамоил)-2-(3-метил-2,4,5-триоксо-1-имдазолидинил)етил/-4-метилвалерил/морфолин (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), се получават 0.085 г 4-/2(E)-/1(E или S)-(хидроксикарбамоил)-

2-(3-метил-2,4,5-триоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-мор-  
фолин (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 3.86-3.54 (m, 10H); 3.28-3.20 (m, 1H); 3.08 (s, 3H);  
2.91-2.82 (m, 1H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.48-1.36 (m, 1H); 1.23-1.15  
(m, 1H); 0.89-0.84 (m, 6H); MS: 399 (M·H)<sup>+</sup>.  
ПРИМЕР 40

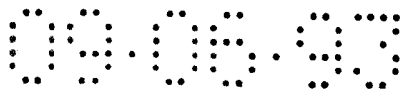
По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 15,  
от 0.363 г  $N^2$ -/2(E)-/1(E или S)- (бензилоксикарбамоил)-2-(3,4,4-три-  
метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/- $N^1$ -метил-  
I - пролинамид (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на  
този описан в пример 14 (I)-(II), се получават 0.234 г  $N^2$ -/1(E)-/1  
(E или S)- (хидроксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазо-  
лидинил)етил/-4-метилвалерил/- $N^2$ -метил-I-пролинамид (диастереоизо-  
мер 1 под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 4.35-4.29 (m, 1H); 3.92-3.83 (m, 1H); 3.74-3.58 (m,  
2H); 3.47-3.41 (m, 1H); 3.10-3.01 (m, 1H); 2.88-2.75 (m, 4H); 2.59  
(s, 3H); 2.26-1.84 (m, 4H); 1.74-1.55 (m, 2H); 1.34 (s, 3H); 1.32 (s,  
3H); 1.18-1.11 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=5.5); 0.86 (d, 3H, J=6); MS:  
454 (M·H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 41

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13,  
от 0.3 г 1-/2(E)-/2(E или S)- (бензилоксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-пироли-  
динил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1), полу-  
чен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), се полу-  
чават 0.116 г 1-/2(E)-/1(E или S)- (хидроксикарбамоил)-2-(2-оксо-1-  
пиролидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1)  
под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 4.16-3.91 (m, 2H); 3.84-3.73 (m, 1H); 3.43-2.97 (m,  
7H); 2.56-2.45 (m, 1H); 2.27-2.18 (m, 2H); 1.96-1.70 (m, 4H); 1.61-  
1.19 (m, 4H); 1.11-1.01 (m, 1H); 0.84-0.72 (m, 6H); MS: 370 (M·H)<sup>+</sup>.



ПРИМЕР 42

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.16 г 1-/2(E)-1(E или S)-(бензилоксикарбамонил)-2-(2,5-диоксо-1-пирролидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), се получават 0.048 г 1-/2(E)-1(E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-(2,5-диоксо-1-пирролидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 4.25-4.01 (m, 2H); 3.94-3.80 (m, 1H); 3.78-3.63 (m, 1H); 3.52-3.02 (m, 4H); 2.82-2.73 (m, 1H); 2.63 (d, 4H, J=6); 2.04-1.75 (m, 2H); 1.64-1.27 (m, 4H); 1.18-1.09 (m, 1H); 0.92-0.80 (m, 6H); MS: 384 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРИМЕР 43

По начин аналогичен на описания в първи параграф на пример 13, от 0.43 г 1-/2(E)-1(E или S)-(бензилоксикарбамонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1), получен по начин аналогичен на този описан в пример 14 (I)-(II), се получават 0.158 г 1-/2(E)-1(E или S)-(хидроксикарбамонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол (диастереоизомер 1) под формата на бяла твърда маса.

ЯМР (MeOD): 4.25-3.97 (m, 2H); 3.93-3.79 (m, 2H); 3.74-3.61 (m, 1H); 3.52-2.97 (m, 4H); 2.93-2.80 (m, 4H); 2.02-1.76 (m, 2H); 1.67-1.27 (m, 4H); 1.19-1.10 (m, 1H); 0.91-0.80 (m, 6H); MS: 399 (M+H)<sup>+</sup>.

В следващите примери е илюстрирано приготвяването на фармацевтични препарати съдържащи производните на хидроксамовата киселина от настоящето изобретение.

ПРИМЕР А

Таблетки съдържащи по-долу изброените съставки се произвеждат по обичайния начин:

09.09.07

Съставка за една таблетка

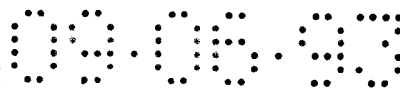
Производно на хидроксамовата киселина	10.0 мг
Лактоза	125.0 мг
Царевично нишесте	75.0 мг
Талк	4.0 мг
Магнезиев стеарат	1.0 мг
общо тегло	215.0 мг

**ПРИМЕР В**

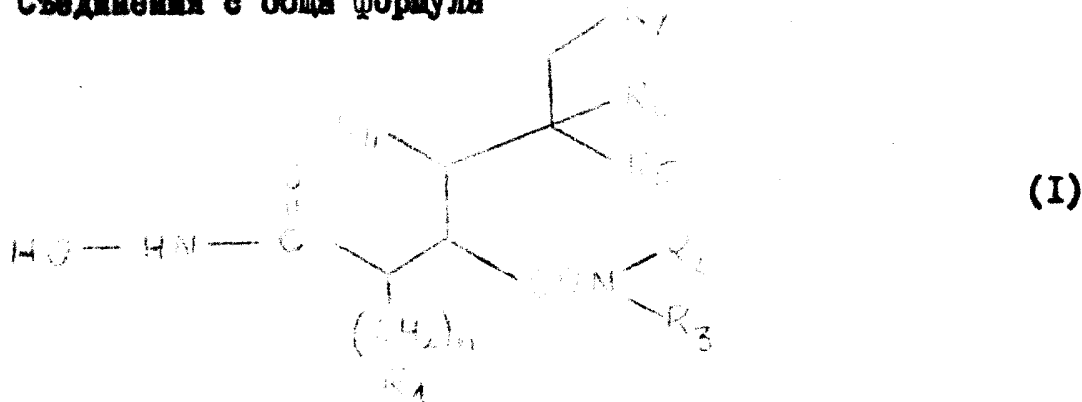
Капсули, съдържащи следните съставки могат да се произведат по обичайния начин:

Съставка за една капсула

Производно на хидроксамовата киселина	10.0 мг
Лактоза	165.0 мг
Царевично нишесте	20.0 мг
Талк	5.0 мг
общо тегло	200.0 мг



1. Съединения с обща формула

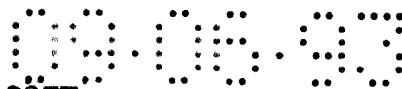


в която  $R_1$  представлява 5- или 6-членен N-хетероцикличесен пръстен който (а) е свързан чрез азотния атом, (б) евентуално съдържа азот, кислород и/или сяра като допълнителен хетероатом или хетероатоми в позиции или позиции различни от съседни на свързващия азотен атом, (с) е субституиран с оксо група при един или двата въглеродни атома съседни на свързващия азотен атом и (д) е евентуално кондензиран с бензоилно ядро или евентуално субституиран при един или повече от другите въглеродни атоми с нисш алкил или оксо група и/или при всяки от допълнителните азотни атом(и) чрез алкилова или арилова група ;

$R_2$  означава нисш алкил и  $R_3$  означава нисш алкил или арил или  $NR_2R_3$  означава наситен 5-, 6- или 7- членен хетероцикличесен пръстен, който съдържа евентуално  $-NR_2$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$  като член на пръстена и/или който е евентуално заместен с хидроксил, нисша алкокси, оксо, кетализирана оксо, амино, моно(нисш алкил)амино, ди(нисш алкил)амино, карбокси, нисш алкоксикарбоксилна, хидроксиметилова, нисша алкоксиметилова, карбамоилова, моно(нисш алкил)карбамоилова, ди(нисш алкил)карбамоилова или хидроксиминно група;

$R_3$  означава водород, нисш алкил, нисш алканонил, арил-нисш алканонил, нисш алкоксикарбонил, арил-нисш алкоксикарбонил или моно(нисш алкил)карбамоилов радикал;

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  всеки от тях означава водород или метилова група при условие че поне два от тези заместителя са водород и  $n$  означава 1 - 4;

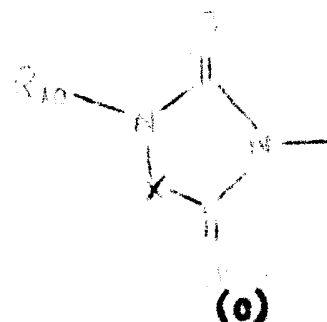
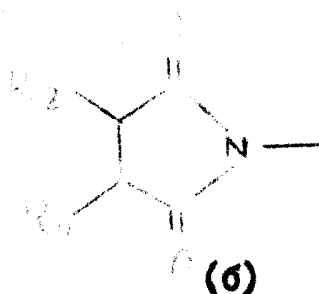
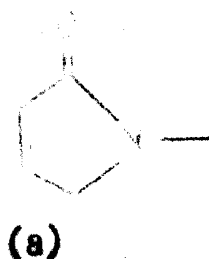


и тяхни фармацевтично приемливи соли.

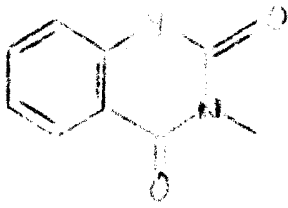
2. Съединения съгласно претенция 1, в които  $R_1$  означава 5- или 6-членен N-хетероцикличесен пръстен който (а) е свързан посредством азотния атом, (б) евентуално съдържа азот, кислород и/или евра като допълнителен хетероатом или хетероатомни в позиция или позиции различни от съседни на свързващия азотен атом, (с) е субституиран с оксо при един или двата въглеродни атома съседни на свързващия азотен атом и (д) е евентуално кондензиран с бензолно ядро или евентуално субституиран при един или повече от другите въглеродни атоми с нисш алкил или оксо и/или при всеки от допълнителните азотни атом(и) с нисш алкилов радикал;  $R_2$  означава нисш алкил и  $R_3$  означава нисш алкил или арил или  $NR_2R_3$  представлява наситен 5-, 6- или 7- членен хетероцикличесен пръстен, който съдържа евентуално  $-NR_2$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$  като член на пръстена и/или който е евентуално заместен с хидроксил, нисша алкокси, оксо, кетализирана оксо, амино, моно(нисш алкил)амино, ди(нисш алкил)амино, карбокси, нисш алкоксикарбонил, хидроксиметил, нисш алкоксиметил, карбамонил, моно(нисш алкил)карбамонил или ди(нисш алкил)карбамонил;  $R_4$  означава водород или нисш алкилов радикал и  $R_5, R_6, R_7$  и т.н. имат значенията дадени в претенция 1.

3. Съединения съгласно претенция 1 или 2, в които N-хетероциклическият пръстен  $R_1$  евентуално съдържа <sup>като</sup> допълнителен хетероатом или като допълнителни хетероатомни един или два азотни атома, един азотен атом и един кислороден атом или един кислороден атом.

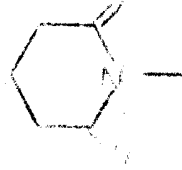
4. Съединения съгласно претенция 3, при които  $R_1$  представлява пръстен с формула:



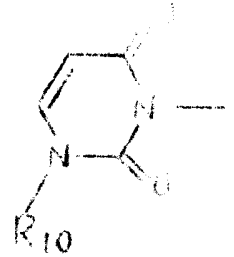
09.05.93



(д)



(е)



(ф)

в която  $R_8$  и  $R_9$  всеки от тях означава водород или заедно представляват допълнителна връзка или остатък от кондензирано бензолно ядро;

$R_{10}$  означава водород, нисш алкил или арилов радикал;

X означава  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH(\text{нисш алкил})-$ ,  $-C(\text{нисш алкил})_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(\text{нисш алкил})-$  или  $-O-$ ; и

У означава  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-N(\text{нисш алкил})-$ .

5. Съединения съгласно претенция 4, в които  $R_{10}$  означава водород или нисш алкилов радикал.

6. Съединения съгласно претенция 4 или претенция 5, в които  $R_1$  означава пръстен с формула (б) или (с).

7. Съединения съгласно претенция 6, в които  $R_1$  означава фталимидо, 1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил, 3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолонил или 3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолонил.

8. Съединения съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, в които  $NR_2R_3$  означава 5-, 6- или 7-членен наситен хетероцикличесен пръстен.

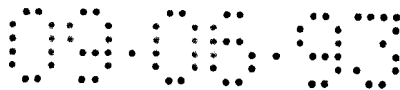
9. Съединения съгласно претенция 8, в които  $NR_2R_3$  означава 6-членен наситен хетероцикличесен пръстен.

10. Съединения съгласно претенция 9, в които  $NR_2R_3$  означава морфолино, тетраhydro-1,4-тиазин-4-ил или 4-хидроксипиперидино група.

11. Съединения съгласно всяка от претенциите 1 - 10, в които  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_7$  всеки от тях означава водород и  $R_6$  означава метилова група.

12. Съединения съгласно всяка от претенциите от 1 до 11, в които n означава 1 или 2.

13. 4-/2-(R)-/1(R или S)-(хидроксикарбамонил)-2-фталимидоетил/-



4-метилвалерил/-морфолин.

14. 4-/2(E)-/1(E или Z)--(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин.

15. 1-/2(E)-/1(E или Z)--(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол.

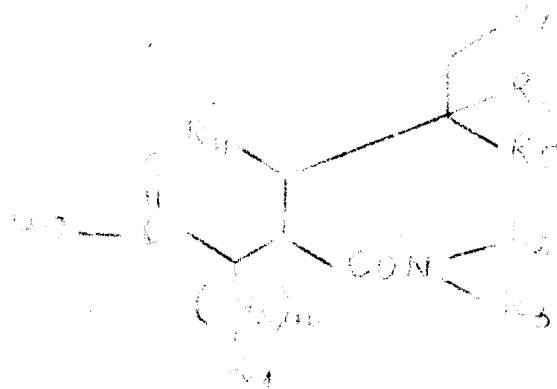
16. 1-/2(E)-/1(E или Z)--(хидроксикарбамоил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)/-4-метилвалерил/пиперидин.

17. 4-/2(E)-/1(E или Z)--(хидроксикарбамоил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин.

18. Хексахидро-2-/2(E)-/1(E или Z)--(хидроксикарбамоил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-N-метил-3(Z)-пиримидинкарбонсамид.

19. 1-/2(E)-/1(E или Z)--(хидроксикарбамоил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол.

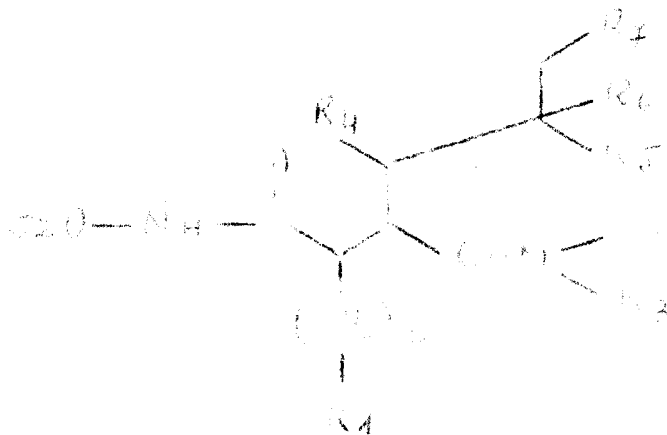
20. Съединения с обща формула



(II)

в която R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n имат значенията посочени в претенция 1.

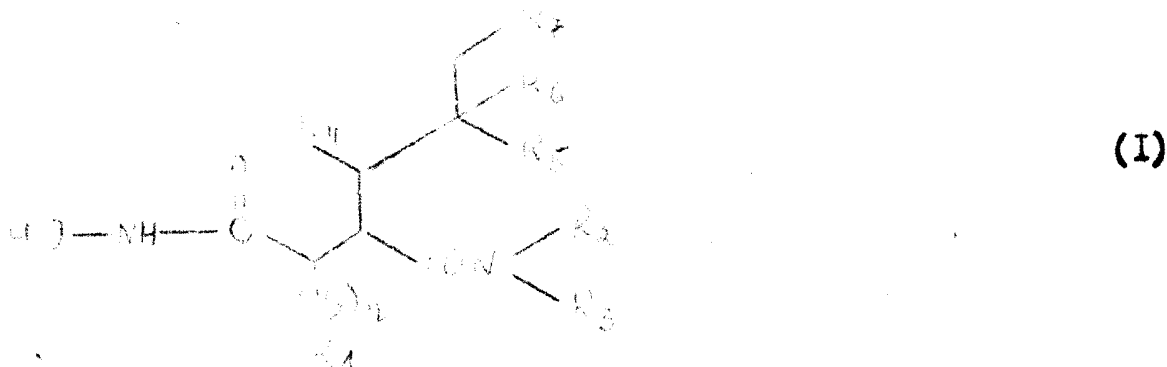
21. Съединения с обща формула



(IV)

в която  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имат значения посочени в претенция 1 и  $B_2$  означава бензлов остатък.

22. Метод за получаване на съединения с обща формула



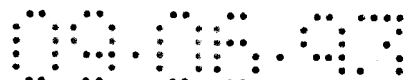
в която  $R_1$  означава 5- или 6- членен N-хетероциклически пръстен който (а) е свързан чрез азотен атом, (б) евентуално съдържа азот, кислород и/или сяра като допълнителен хетероатом или хетероатоми в позиция или позиции различни от съседки на свързващия азотен атом, (в) е субституиран с оксо група при един или двата въглеродни атома съседни на свързващия азотен атом и (д) е евентуално кондензиран с бензольно ядро или евентуално субституиран при един или повече от другите въглеродни атоми с нисш алкил или оксо група и/или при всеки от допълнителните азотни атом(и) с алкилова или арилова група;

$R_2$  означава нисш алкил и  $R_3$  означава нисш алкил или арил или

$NR_2R_3$  означават наситен 5-, 6- или 7-членен хетероциклически пръстен, който съдържа евентуално  $-NR_n$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C-$  или  $-SO_2-$  като член на пръстена и/или който е евентуално заместен с хидрокси, нисша алкокси, оксо, кетализирана оксо, амино, моно(нисш алкил)амино, ди(нисш алкил)амино, карбокси, нисша алкоксикарбонилна, хидроксиметилна, нисша алкоксиметилова, карбамоилова, моно(нисш алкил)карбамоилова, ди(нисш алкил)карбамоилова или хидроксимино група;

$R_4$  означава водород, нисш алкил, нисш алканол, арил-нисш алканол, нисш алкоксикарбонил, арил-нисш алкоксикарбонил или моно(нисш алкил)карбамоил;

$R_4, R_5, R_6$  и  $R_7$  всеки от тях означава водород или метилова

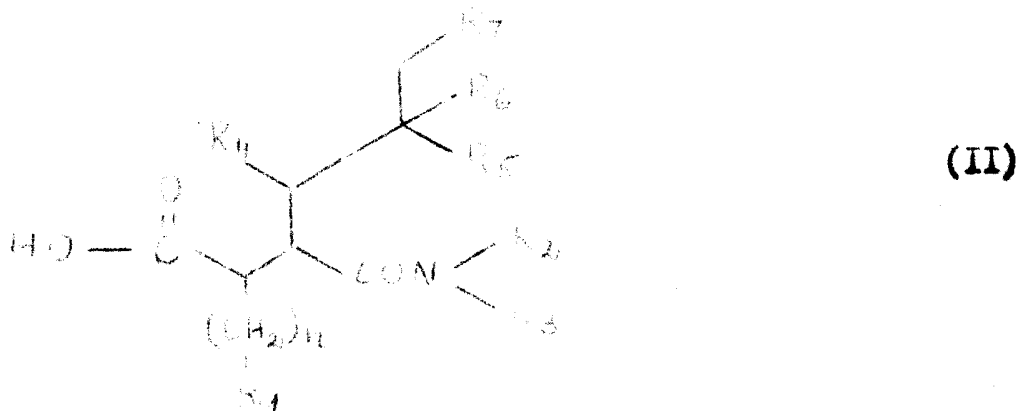


група при условие че поне два от тези заместители са водород и

п означава 1 - 4;

и тяхни фармацевтично приемливи соли, който метод се състои във

(а) взаимодействие на киселина с обща формула



в която  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имат значения посочени в претенция 1,

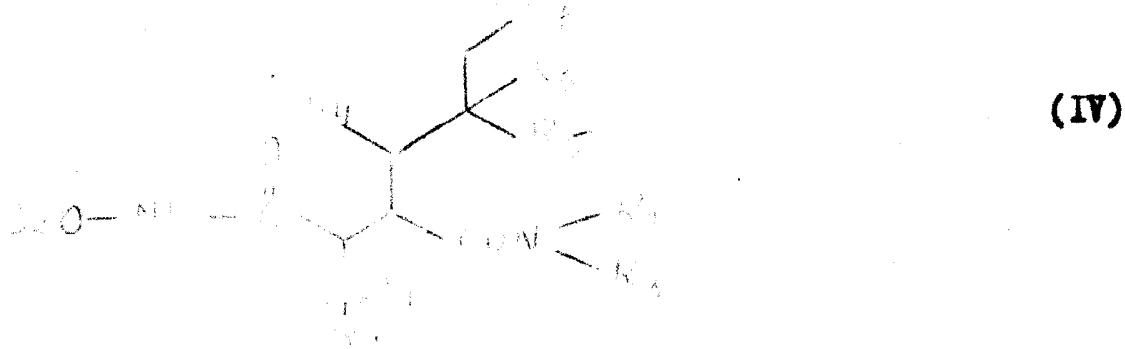
със съединение с обща формула



в която  $Z$  означава водород, три(нисш алкил)силил или дифенил(нисш алкил)силил,

и, при необходимост, отцепване на дифенил(нисш алкил) силиловата група присъстваща в реакционния продукт, или

(б) каталитично хидриране на съединение с обща формула



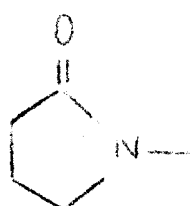
в която  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имат значения посочени в претенция 1 и  $Bz$  означава бензилова група,

и, при желание, превръщане на полученото съединение с формула I във фармацевтично приемлива сол.

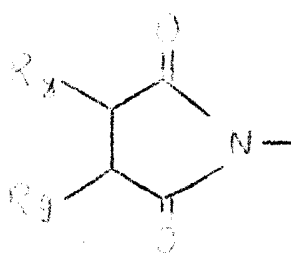
23. Метод съгласно претенция 22, при който  $R_1$  означава 5- или 6-членен  $\Delta$ -хетероцикличесен пръстен който (а) е свързан посредством азотния атом, (б) евентуално съдържа азот, кислород и/или сяра като допълнителен хетероатом или хетероатоми в позиция или позиции различни от съседни на свързващия азотен атом, (с) е субституиран с оксо група при един или двата въглеродни атома съседни на свързващия азотен атом и (д) е евентуално кондензиран с бензоилово ядро или евентуално субституиран при един или повече от другите въглеродни атоми с нисш алкил или оксо група и/или при всеки от допълнителните азотни атом(и) с нисш алкилов радикал;  $R_2$  означава нисш алкил и  $R_3$  означава нисш алкил или арил или  $NR_2R_3$  представлява наситен 5-, 6- или 7-членен хетероцикличесен пръстен, който съдържа евентуално  $-NR_2$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  или  $-SO_2-$  като член на пръстена и/или който е евентуално заместен с хидроксил, нисша алкокси, оксо, кетализирана оксо, амино, моно(нисш алкил)амино, ди(нисш алкил)амино, карбокси, нисш алкокси-карбонил, хидроксиметил, карбамоил, моно(нисш алкил)карбамоилна или ди(нисш алкил)карбамоилна група;  $R_8$  означава водород или нисша алкилова група; и  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $P$  имат значенията посочени в претенция 22.

24. Метод съгласно претенция 22 или претенция 23, при който  $\Delta$ -хетероцикличесния пръстен  $R_1$  евентуално съдържа като допълнителен хетероатом или като допълнителни хетероатоми един или два азотни атома, един азотен атом и един кислороден атом или един кислороден атом.

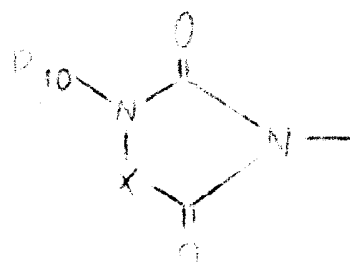
25. Метод съгласно претенция 24, в който  $R_1$  представлява пръстен с формула



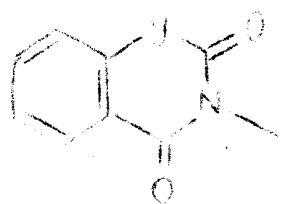
(a)



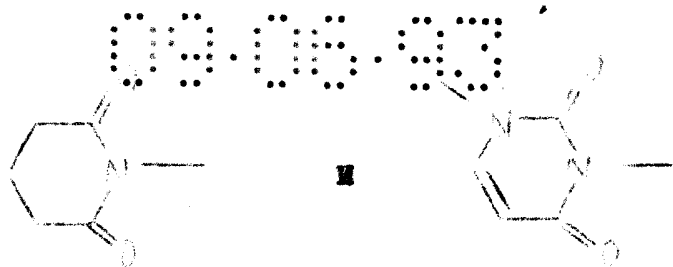
(b)



(c)



(д)



(е)

(z)

в която  $E_8$  и  $E_9$  всяки от тях означава водород или заедно представляват допълнителна връзка или остатък от кондензирано бензолно ядро;

$E_{10}$  означава водород, нисш алкил или арилов радикал;

X означава  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH$ (нисш алкил)-,  $-C$ (нисш алкил) $_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-N$ (нисш алкил)- или  $-O-$  и

У означава  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-N$ (нисш алкил)-.

26. Метод съгласно претенция 25, при който  $E_{10}$  означава водород или нисш алкилов радикал.

27. Метод съгласно претенция 25 или претенция 26, при който  $E_1$  означава пръстен с формула (б) или (с).

28. Метод съгласно претенция 27, при който  $E_1$  означава фталимидо 1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил, 3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолонилил или 3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолонилил.

29. Метод съгласно всяко от претенциите 22 - 28, при който  $NR_2E_3$  означава 5-, 6- или 7-членен наситен хетероцикличесен пръстен.

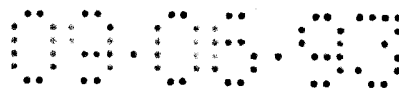
30. Метод съгласно претенция 29, в който  $NR_2E_3$  означава 6-членен наситен хетероцикличесен пръстен.

31. Метод съгласно претенция 30, в който  $NR_2E_3$  означава морфолинова, тетраhydro-1,4-тиазин-4-илова или 4-хидроксиинперидинова група.

32. Метод съгласно всяка от претенциите 22 - 31, при който  $E_4$ ,  $E_5$  и  $E_7$  всеки от тях означава водород и  $E_6$  означава метилова група.

33. Метод съгласно всяка от претенциите 22 - 32, при който  $n$  означава 1 или 2.

34. Метод съгласно претенция 22, при който се получава съедине-



ние от следната група:

4-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/морфолин,

4-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин,

1-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-2-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол,

1-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-2-(1,2-диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазолидин-4-ил)етил/-4-метилвалерил/пиперидин,

4-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-2-(3-метил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/тетраhydro-1,4-тиазин,

хексахидро-2-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-?-фталимидоетил/-4-метилвалерил/-N-метил-3(С)-пиридазинкарбоксамид,

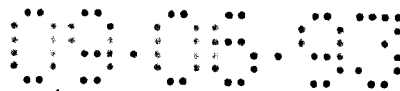
1-/2(В)-/1(В или С)-(хидроксикарбамонил)-2-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)етил/-4-метилвалерил/-4-пиперидинол.

35. Лекарствено средство съдържащо съединение съгласно всяка от претенциите 1 - 21 и терапевтично инертен носител.

36. Лекарствено средство за лечение и профилактика на дегенеративни ставни заболявания или за лечение на инвазиращи тумори, атеросклероза или мултипла склероза, съдържащо съединение съгласно всяка от претенциите 1 - 21 и терапевтично инертен носител.

37. Метод за производство на лекарствени средства, по-специално за прилагане при лечение или профилактика на дегенеративни ставни заболявания или при лечението на инвазиращи тумори, атеросклероза или мултипла склероза, който метод се състои във формулиране на съединение съгласно всяка от претенциите 1 до 21 с терапевтично инертен носител в галенична форма, подходяща за приложение.

38. Използване на съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 21 за производство на лекарствено средство за лечение или пред-



позване от дегенеративни ставни заболявания или за лечение на инвази-  
ращи тумори, атеросклероза или мултиплена склероза.