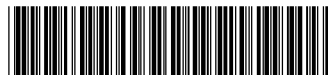




(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P970475 A2

HR P970475 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP: (21) Broj prijave: P970475A
C07C 251/48 (2006.01) (22) Datum podnošenja prijave patenta: 04.09.1997.
C07C 251/86 (2006.01) (43) Datum objave prijave patenta: 31.08.1998.
A61K 31/15 (2006.01)

(31) Broj prve prijave: 60/025,814 (32) Datum podnošenja prve prijave: 04.09.1996. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
60/027,138 02.10.1996. US
60/054,905 06.08.1997. US

(71) Podnositelj prijave: **Warner-Lambert Company, 201, Tabor Road, Morris Plains, 07950 NJ, US**
(72) Izumitelj: **Claude Forsey Purchase, 4961 Ravine Court, Ann Arbor, 48105 MI, US**
Bruce David Roth, 49255 Hunt Club Court, Plymouth, 48170 MI, US
Andrew David White, 10608 W. Splitstron, Pinckney, 48169 MI, US
Gerald P. Schielke, 4454 Canterbury Court, Ann Arbor, 48105 MI, US
Lary Craswell Walker, 4890 North Ridgeside Circle, Ann Arbor, 48105 MI, US
(74) Zastupnik: **US**
Odvjetničko društvo MODRUŠAN & FILIPČIĆ, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **BIFENIL-MASLAČNE KISELINE I NJIHOVI DERIVATI KAO INHIBITORI MATRIČNIH METALOPROTEINAZA**

(57) Sažetak: Opisani su spojevi bifenil-maslačne kiseline i njihove derivate kao metode njihove priprave i farmaceutski pripravci koji ih sadrže, a koji su kao inhibitori matričnih metaloproteinaza, posebice želatinaze A (72 kDa želatinaza) i stromelizina-1, korisni u tretmanu rupture aterosklerotičnog plaka, aneurizme aorte, zatajenja srca, restenoze, periodontalne bolesti, ulceracije rožnice, tretmana opekline, ulceracija od dekubitusa, liječenja rana, karcinoma, upala, boli, artritisa, multipla skleroze ili ostalih autoimunih ili upalnih poremećaja koji ovise o invaziji tkiva leukocitima ili drugim migrirajućim stanicama, akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja, uključujući moždani udar, traumu glave, ozljedu hrptenjače, Alzheimerovu bolest, amiotrofnu lateralnu sklerozu, cerebralnu amiloidnu angiopatiju, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionska bolest, miastenija gravis i Duchennova mišićna distrofija.

HR P970475 A2

Dosadašnje spoznaje

5 Ovaj izum odnosi se na nove bifenil-maslačne kiseline i njihove derivate koji su korisni kao farmaceutska sredstva, na metodu njihove pripreme, na farmaceutske pripravke koji uključuju ove spojeve i farmaceutski prihvatljive nosače, te na farmaceutske metode tretmana. Novi spojevi iz ovog izuma su inhibitori matričnih metaloproteinaza, npr. želatinaze A (72 kDa želatinaza) i stromelizina-1. Određenije, novi spojevi iz ovog izuma korisni su u tretmanu rupture ateroskelrotičnog plaka, aneurizme aorte, zatajenja srca, restenoze, periodontalne bolesti, ulceracije rožnice, tretmana opekline, ulceracija od dekubitusa, liječenja rana, karcinoma, upala, boli, artritisa, multipla skleroze i ostalih autoimunih ili upalnih poremećaja koji ovise o invaziji tkiva leukocitima ili drugim aktiviranim migrirajućim stanicama. Nadalje, spojevi iz ovog izuma korisni su u tretmanu akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja, uključujući moždani udar, traumatu glave, ozljedu hrptenjače, Alzheimerovu bolest, amiotrofnu lateralnu sklerozu, cerebralnu amiloidnu angiopatiju, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionska bolest, miastenia gravis i Duchennova mišićna distrofija.

15 Želatinaza A i stromelizin-1 spadaju u grupu matričnih metaloproteinaza (MMP) (Woessner J. F., FASEB J. 1991;5:2145-2154).. Ostali enzimi skupine uključuju fibroblast kolagenazu, neutrofilna kolagenaza, želatinaza B (92 kDa želatinaza), stromelizin-2, stromelizin-3, matrilizin, kolagenaza 3 (Freije J. M., Diez.ltza I., Balbin M., Sanchez L. M., Blasco R., Tolivia J., i Lopez-Otin C, J. Biol. Chem.. 1994;269:16766-16773) matrične metaloproteinaze povezane s membranom (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E. i Seiki M., Nature. 1994;370:61-65).

25 Katalitični cink u matričnim metaloproteinazama je obično glavno mjesto o kojem se vodi računa pri dizajnu inhibitora. Modifikacijom supstrata, a uvođenjem skupina koje mogu kelatizirati, stvaraju se inhibitori kao što su peptidi koji sadrže hidroksamate i tiolnu skupinu. Peptidi s hidroksamatom skupinom i prirodni endogeni inhibitori MMP (TIMP) uspješno su se koristili u tretmanu životinjskih modela karcinoma i upale.

30 Mogućnost matrične metaloproteinaza da razara različite komponente vezivnog tkiva čini ih potencijalnim mjestom za kontrolu patoloških procesa. Primjerice, ruptura ateroskelrotičnog plaka je najuobičajeniji događaj koji inicira koronarnu trombozu. Pretpostavljeno je da destabilizacija i degradacija ekstracelularnog matriksa koji okružuje taj plak s MMP uzrokuje razbijanje plaka. Ramena i regije akumulacije pjenušavih stanica u humanom aterosklerotičnom plaku, pokazuju lokalno povećanje ekspresije želatinaze B, stromelizina-1, te interstinalne kolagenaze. In situ zimografija tih stanica pokazuje povećanje povećanu želatinolitičku i kaseinolitičku aktivnost (Galla Z. S., Sukhova G. K., Lark M. W. i Libby P. "Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques", J. Clin. Invest.. 1994;94:2494-2503). Nadalje, nađeno je da je visoka razina stromelizina u RNA poruci smještena u pojedinim stanicama u aterosklerotičnom plaku koji je uklonjen iz srčanih transplanta pacijenata za vrijeme operacije (Henney A. M. Wakeley P. R., Davies M. J., Foster K., Hembry R., Murphy G. i Humphries S. "Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization", Proc. Nat'l. Acad. Sci.. 1991;88:8154-8158).

40 Inhibitori matrične metaloproteinaze se koriste u tretmanu degenerativnih bolesti aorte povezane sa stanjivanjem stjenke medijalne aorte. Povećane razine proteolitčke aktivnosti MMP su identificirane kod pacijenata s aneurizmom aorte i stenozom aorte (Vine N. i Powell J. T., "Metalloproteinases in degenerative aortic diseases", Clin. Sci.. 1991 ;81:233-239).

45 Zatajenje srca nastaje zbog različitih uzroka bolesti, ali zajedničko svojstvo je kardijalna dilatacija za koju je utvrđeno da je neovisni faktor rizika za smrt (Lee T. H., Hamilton M. A., Stevenson L. W., Moriguchi J. D., Fonarow G. C, Child J. S., Laks H. i Walden J. A. "Impact of left ventricular size on the survival in advanced heart failure" Am. J. Cardiol., 1993;72:672-676). Ovo ponovno modeliranje srca sa zatajenjem obuhvaća razbijanje ekstracelularnog matriksa. Koncentracija matričnih metaloproteinaza je povećana kod pacijenata s idiopatskim i ishemičnim zatajenjem srca (Reddy H. K., Tyagi S. C, Campbell S. E. i Weber K. T. "Activated myocardial collagenase in idiopathic dilated cardiomyopathy", Clin. Res.. 1993;41:660A; Tyagi S. C, Reddy H. K., Voelker D. J., Tjara I. E. i Weber K. T. "Myocardial collagenase in failing human heart", Clin. Res.. 1993;41:681 A)). Životinjski modeli zatajenja srca pokazuju da je indukcija želatinaze važna u kardijalnoj dilataciji (Armstrong, P. W., Moe G. W., Howard R. J., Grima E. A. i Cruz T. F. "Structural modeling in heart failure: gelatinase induction", Can. J. Cardiol.. 1994;10:214-220), te da kardijalna dilatacija prethodi izrazitom smanjivanju srčanih funkcija (Sabbah N. H., Kono T., Stein P. O., Mancini G. B. i Goldstein S. "Left ventricular shape changes during the course of evolving heart failure". Am. J. Physiol., 1992;263:H266-H270).

60 Neointimalna proliferacija koja vodi restenozi se često razvija nakon korobarne angioplastije. Migracija vaskulatih stanica glatkih mišića (VSMC) iz medija tunike u sloj neointime je ključni događaj u razvijanju vaskularnih bolesti i posljedica toga je mogućnost predviđanja mehaničkog oštećenja krvnih žila (Bendek M. P., Zempo N., Clowes A. W., Galardy R. E. i Reidy M. "Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in

- the rat", *Circulation Research*. 1994;75:539-545). Northern blotting i zimografska analiza pokazuju da je uglavnom želatinaza A je bila eksprimirana MMP i eliminirana iz ovih stanicama. Nadalje, antiserumi s mogućnošću selektivne neutralizacije aktivnosti želatinaze A također su inhibirali VSMC migracije preko barijere bazalne membrane. Nakon ozljede žile, aktivnost želatinaze A povećana je više nego 20 puta, dok je VSMC prešao iz stanja mirovanja u proliferirani pokretan fenotip (Pauly R. R., Passanati A., Bialto C, Monticone R., Cheng L, Papadopoulos N., Gluzband Y. S., Smith L, Weinstein C, Lakatta E. i Ceow M. T. "Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation", *Circulation Research*. 1994;75:41-54).
- 10 Aktivnosti kolagenaze i stromelizina su utvrđene u fibroblastima izoliranim iz upaljene gingive (Uitto V. J., Applegren R. i Robinson P. J. "Collagenase and neutral metalloproteinase activity in extracts from inflamed human gingiva" *J. Periodontal Res.* 1981;16:417-424), te je razina enzima korelirana s ozbiljnosti paradentoze (Overall C. M., Wiebkin O. W. i Thonard J. C. "Demonstration of tissue collagenase activity in vivo and its relationship to inflammation severity in human gingiva" *J. Periodontal Res.* 1987;22:81-88). Proteolitička degradacija ekstracelularnog matriksa je primjećena pri ulceraciji rožnice nakon opekline rožnice alkalijama (Brown S. I., Weller C. A i Wassweman H. E. "Collagenolytic activity of alkali burned corneas", *Arch. Ophthalmol.*, 1969;81:370-373). Peptidi koji sadrže tiol inhibiraju kolagenazu izoliranu iz zečjih rožnica poslije opekline alkalijama (Burns F. R., Stack M. S., Gray R. D. i Paterson C. A. *Invest. Ophthalmol.*, 1989;30:1569-1575).
- 20 Stromelizin potječe od bazalnog keratinocita u raznim kroničnim ulceracijama (Saarialho-Kere U. K., Ulpu K., Pentland A. P., Birkedal-Hansen H., Parks W. C, Welgus H. G. "Distinct populations on basal keratinocytes express stromelysin-1 and stromelysin-2 in chronic wounds" *J. Clin. Invest.* 1994;94:79-88).
- 25 Stromelizin-1 mRNA i protein su nađeni u bazalnom keratinocitu koji je u susjedstvu ali distalno od ruba rane, a to vjerojatno predstavlja mjesto proliferacije epiderma. Stromelizin-1 može, stoga spriječiti zacjeljenje epiderme.
- Daviš et al. (*Cancer Res.* 1993;53:2087-2091) prikazali su da peptid s hidroksamatom skupinom, BB-94, smanjuje tegobu izazvanu tumorom i produžuje preživljavanje miševa koji nose ksenofag humanog karcinoma ovarija. Peptid od sačuvane MMP sekvencije propeptida je bio slab inhibitor želatinaze A i inhibirao je humane tumorske stanice, a invazijom preko sloja koji je rekonstruirane bazalne membrane (Melchiori A., Albili A., Ray J. M. i Stetler-Stevenson W. G., *Cancer Res.* 1992;52:2353-2356), i prirodni inhibitor metaloproteinaze-2 (TIMP-2) u stanicama također blokira invaziju tumorskih stanica in vitro modela (DeClerck Y. A., Perez N., Shimada H., Boone T. C, Langley K. E. i Taylor S. M., *Cancer Res.* 1992;52:701-708). Istraživanja humanog karcinoma pokazuju da je želatinaza A aktivirana na površinama invazivnih tumorskih stanica (Strongin A. Y., Marmer B. L, Grant G. A. i Goldberg G. I. *J. Biol. Chem.*, 1993;268:14033-14039), te je tamo zadržana zbog interakcije s molekulom receptorskog tipa (Monsky S. C. i Chen W.-T., *Cancer Res.* 1993;53:3159-3164).
- 40 Inhibitori MMP pokazali su aktivnost u modelima tumorske angiogeneze (Taraboletti G., Garofalo A., Belotti D., Drudis T., Borsotti P. Scanziani E., Brown P. D. i Giavazzi R., *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87:293, te Benelli R., Adatia R., Ensoli B., Stetler-Stevenson W. G., Santi L i Albini A., *Oncology Research*. 1994;6:251-257).
- Neki istraživači pokazuju dosljedno podizanje razine stromelizina i kolagenaze u sinovijalnim tekućinama kod pacijenata s reumatoidnim artritisom i osteoartritisom u usporedbi s kontrolom (Walakovits L. A., Moore V. L, Bhardwaj N., Gallick G. S. i Lark M. W. "Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and post-traumatic knee injury", *Arthritis Rheum.* 1992;35:35-42; Zafarullah M., Pellerier J. P., Cloutier J. M. i Marcel-Pelletier J., "Elevated metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase mRNA in human osteoarthritic synovia", *J. Rheumatol.* 1993;20:693-697). TIMP-1 i TIMP-2 sprječavaju stvaranje fragmenata kolagena, ali ne proteoglikanskih fragmenta nastalih od degradacije hrskavice na modelu artritisa goveđe nazalne i svinjske zglobne hrskavice, a dok sintetski hidroksamatni peptid može spriječiti stvaranje oba fragmenta (Andrews H. J., Plumpton T. A., Harper G. P. i Cawston T. E., *Agents Actions*. 1992;37:147-154; Ellis A. J., Curry V. A., Powell E. K. i Cawston T. E. *Biochem, Biophysic. Res. Commun.*, 1994;210:94-101).
- 50 Gijbels et al. (*J. Clin. Invest.* 1994;94:2177-2182) je nedavno opisao hidroksamatni peptid, GM6001 koji sprječava razvitak ili povratak kliničke ekspresije eksperimentalnog alergijskog encefalomielitisa (EAE), ovisno o dozi, prelazeći korištenje MMP inhibitora u tretmanu autoimunih upalnih poremećaja kao što je multipla skleroza.
- U nedavnom istraživanju Madri je rasvijetlilo ulogu želatinaze A u ekstravazaciji T-stanica iz krvotoka tijekom upale (Ramanic A. M. i Madri J. A., "The Induction of 72-kD Gelatinase in T Cells upon Adhesion to Endothelial Cells is VCAM-1 Dependent", *J. Cell Biology*. 1994;125:1165-1178). Ova transmigracija ostavlja sloj endotelialnih stanica okružene indukcijom želatinaze A, što je održavano vezivanjem na vaskularne stanice adhezijom molekule-11 (VCAM-1). Kad je jedanput barijera savladana, edem i upala nastaju u CNS. Poznato je da su migracije leukocita kroz

krvno-moždanu barijeru povezane s upalnim odgovorima u EAE. Inhibicijom metaloproteinaze želatinaze A, blokira se degradacija ekstracelularnih matričnih T-stanica koje su neophodne za penetraciju CNS.

Ova istraživanja zasnivaju se na očekivanju da će inhibitor stromelizina i želatinaze A djelovati na bolest koja obuhvaća razaranje ekstracelularnog matriksa nastalog od upale zbog infiltracije limfocita, nepogodne migracije metastatičnih ili aktiviranih stanica, ili gubitka strukturne značajke neophodne za organsku funkciju.

Neuroinflamatorni mehanizmi se koriste u širokom rasponu akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja, uključujući moždani udar, traumu glave, multipla skleroza i Alzheimerovu bolest (McGeer E. G. i McGeer P. L., "Neurodegeneration and the immune systems" u Calne D. B. ed. *Neurodegenerative Diseases*, W. B. Saunders, 1994;277-300). Ostali poremećaji koji mogu obuhvaćati neuroinflamatorne mehanizme uključuju amiotropnu lateralnu skleroza (Leigh P. N., "Patogenic mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders" u u Calne D. B. ed. *Neurodegenerative Diseases*, W. B. Saunders, 1994;473-88), cerebralnu amiloidnu angiopatiju (Mandybur T. I. i Balko G., "Cerebral amyloid angiopathy with granulomatous angiitis ameliorated by steroid-cytosan treatment", *Clin. Neuropharm.* 1992;15:241-7), AIDS (Gendelamn H. E. i Tardieu M., "Macrophages/microglia and the pathophysiology of CNS injuries in AIDS", *J. Leukocyte Biol.*, 1994;56:387-8), Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionsku bolest i neke poremećaju koji obuhvaćaju periferni nervni sustav, kao što je miastenia gravis i Duchennova mišićna distrofija. Pokazano je da neuroinflamacije koje se opažaju kao rezultat ozljede glave ili autoimunih poremećaja, uzrokuju uništavanje zdravih stanica (Martin R., MacFarland H. F. i McFarland D. E., "Immunological aspects of demyelinating diseases", *Annu. Rev. Immunol.* 1992;10:153-87; Clark R. K., Lee E. V., Fish C. J. et al. "Development of tissue damage, inflammation and resolution following stroke: and immunohistochemical and quantitative planimetric study", *Brain Res. Bull.* 1993;31:565-72; Julian D i Vaca K., "Inflammatory glia mediate delayed neuronal damage after ischemia in the central nervous system", *Stroke* 1993;24(Suppl 12):184-90; Patterson P. H., "Cytokines in Alzheimer's disease and multiple sclerosis", *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995;5:642-6; McGeer P. L., Rogers J. i McGeer E. G., "Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis", *Alzheimer Dis. Assoc. Disorders.* 1994;8:149-58; Martin R. i McFarland H. F., "Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis", *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1995;32:121-82; Rogers J., Webster S. Lue L. F., et al. "Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis" u *Neurobiology of aging.* 1996;17:681-686; Rothwell N. J. i Relton J. K., "Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS", *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993;17:217-27). Patološki profil i klinički tijek ovih poremećaja se uvelike razlikuje, ali svi oni imaju zajednički imune/upalne elemente u procesu bolesti. Naime, mnogi neurodegenerativni poremećaji karakterizirani su velikim brojem reaktivnih mikrolija u posmrtnim uzorcima mozga, koji pokazuju aktivne upalne procese (McGeer E. G. i McGeer P. L. supra, 1994).

Povećana pažnja usmjerena je prema upalnim mehanizmima u Alzheimerovoj bolesti. Neki dokazi podupiru ulogu neuroinlamacija u Alzheimerovoj bolesti: 1) postoji značajan porast upalnih markera u mozgu s Alzheimerovom bolesti, uključujući akutne faze reaktanata, citokina, komplementnih proteina i MHC molekula (McGeer et al. supra, 1994; Rogers et al. supra); 2) Postoji dokaz da β -amiloid izaziva neurodegenerativne promjene primarno preko interakcije s upalnim molekulama, i sama upala je dovoljna da inducira neurodegeneraciju (Rogers et al. supra); te 3) Rast epidemioloških podataka pokazuje da protuupalna terapija može odgoditi početak i usporiti napredovanje Alzheimerove bolesti (McGeer P. L. i Rogers J., "Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease" *Neurology.* 1992;42:447-9; Canadian Study of Health and Aging, "Risk factors for Alzheimer's disease in Canada", *Neurology.* 1994;44:2073-80; Lucca U., Tettamanti M., Forloni G. i Spagnoli A., "Nonsteroidal anti inflammatory drug use in Alzheimer's disease", *Biol. Psychiatry.* 1994;36:854-66; Hampel H. i Mueller N., "Inflammatory and immunological mechanisms in Alzheimer's disease", *DN&P.* 1995;8:599-608; Breitner J. C. S., Gau B. A., Welsh K. A. et al. "Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: Initial results of co-twin control study", *Neurology.* 1994;44:227-32; Breitner J. C. S., Welsh K. A. Helms M. J. et al. "Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs", *Neurobiol. Aging.* 1995;16:523-30; Anderson K., Launer L. J., Ott A., Hoes A. W., Breteler M. M. B. i Hofman A., "Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study", *Neurology.* 1995;45:51-5; Aisen P. S. "Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease", *Dementia* 1995;9:173-82; Rogers, et al. supra). Kronično korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) koje je uobičajeno u tretmanu reumatoidnog artritisa, smanjuje vjerojatnost razvika Alzheimerove bolesti i postoji razlog da se vjeruje da ostala protuupalna sredstva također mogu biti učinkoviti, mada nema izravnog dokaza za njihovu učinkovitost u takvim tretmanima (Hamper i Mueller, supra 1995). Nadalje, praktički svi 4 sada pristupačni spojevi koji uključuju kortikosteroide, NSAID, lijekove protiv malarije i kolhicin imaju ozbiljni nedostatak koji ih čini nepoželjnim u tretmanu kroničnih poremećaja. Glukokortikoidi koji imaju široku kliničku primjenu kao protuupalni/imuno-supresivni lijekovi, a mogu biti neurotoksični, te također toksični za organe, a u srednjim i velikim dozama NSAID ima gastrointestinalne i renalne nuspojave koji sprječavaju dugotrajnu primjenu kod mnogih ljudi, a malo njih prolaze kroz krvno-moždanu barijeru u značajnoj količini. Toksična svojstva klorkuinskih spojeva i kolhicina također su dobro poznata. Protuupalni lijek koji pacijenti dobro podnose i koji prolazi kroz krvno-moždanu barijeru ima prednost u tretmanu akutne i kronične degenerativne bolesti centralnog nervnog sustava.

Mi smo identificirali seriju bifenil-maslačnih kiselina i derivata koji inhibiraju matričnu metaloproteinazu, posebice stromelizin-1 i želatinazu A, pa su stoga korisni kao sredstva za tretman multipla skleroze, rupture aterosklerotičnog plaka restenoze, aneurizme aorte, zatajenja srca, periodontalne bolesti, ulceracije rožnice, tretmana opekline ulceracija izazvanih dekubitusom, liječenje rane, karcinom, upala boli, artritisa multipla skleroze i ostalih autoimunih ili upalnih poremećaja koji ovise o invaziji tkiva leukocitima ili drugim aktiviranim migrirajućim stanicama akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja uključujući moždani udar, traumatu glave, ozljedu hrptenjače, Alzheimerovu bolest, amiotrofnu lateralnu sklerozu, cerebralnu amiloidnu angiopatiju, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionsku bolest, miasteniju gravis i Duchennova mišićna distrofija.

Detaljni opis izuma

U spojevima formule I i formule II, termin "alkil" označuje ravni ili razgranati radikal ugljikovodika koji ima od 1 do 8 atoma ugljika i uključuje primjerice metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, n-pentil, n-heksil, n-heptil, n-oktil i slično.

"Alkoksi" i "tioalkoksi" jesu O-alkil ili S-alkil od 1 do 6 atoma ugljika kao što je definirano za "alkil".

Termin "cikloalkil" označuje zasićeni prsten ugljikovodika koji ima od 3 do 8 atoma ugljika, a koji primjerice uključuje ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, cikloheptil, ciklooktil i slično.

Termin "aril" označuje aromatski radikal koji je fenilna skupina, fenilna skupina supstituirana s 1 do 4 supstituentima koji su odabrani od alkil kao što je gore definirano, alkoksi kao što je gore definirano, tioalkoksi kao što je gore definirano, hidroksi, halogen, trifluormetil, amino, alkilamino kao što je gore definirano za alkil, dialkilamino kao što je gore definirano za alkil, nito, cijano,

karboksi, SO_3H , CHO , $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—alkil}$ kao što je gore definirano za

alkil, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—NH}_2$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—NH—alkil}$, $\text{HN—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—alkil}$ kao što je gore definirano za

alkil, $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—N(alkil)}_2$

kao što je gore definirano za alkil, $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—NH}_2$ pri

čemu je n^2 cijeli broj od 1 do 5, $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—NH—alkil}$ kao što je gore definirano za alkil i n^2 , $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—N(dialkil)}_2$ kao što je gore definirano za alkil i n^2 ,

$\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—NH—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—alkil}$ kao što je gore definirano za alkil i n^2 ,

$\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—N(alkil)—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—alkil}$ kao što je gore definirano za alkil i n^2 .

Termin "arilalkil" označuje aromatski radikal spojen na alkilni radikal, pri čemu su aril i alkil kao što su gore definirani, primjerice benzil, feniletil, 3-fenilpropil, (4-klorfenil)metil i slično.

Termin "aciloksimetil" označuje skupinu formule $\text{—CH}_2\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—alkil}$ u kojoj je alkil kao što je gore definirano.

Termin "heteroaril" označuje heteroarilni radikal koji uključuju primjerice 2- ili 3-tietil, 2- ili 3-furanil, 2- ili 3-pirolil, 2-, 3 ili 4-piridinil, 2-pirazinil, 2-, 4-ili 5-pirimidinil, 3-ili 4-piridazinil, 1H-indol-6-il, 1H-indol-5-il, 1H-benzimidazol-6-il, 1H-benzimidazol-5-il, 2-, 4- ili 5-tiazolil, 3-, 4- ili 5-izotiazolil, 2-, 4- ili 5-imidazolil, 3-, 4- ili 5-pirazolil ili 2 ili 5-tiazolil.

"Halogen" je fluor, klor, brom ili jod.

"Alkilijski metal" je metal 1A skupine periodnog sustava elemenata i uključuje primjerice litij, natrij, kalij i slično.

Neki spojevi formule I i formule II u kojim R^5 jeste OH su u mogućnosti tvorbe farmaceutski prihvatljivih estera karboksilnih kiselina, a koji su pogodni prolijekovi. Svi ti esteri karboksilnih kiselina su obuhvaćeni ovim izumom.

Farmaceutski prihvatljivi esteri karboksilnih kiselina spojeva formule I i formule II uključuju alkil, cikloalkil, arilalkil ili aciloksimetil estere.

Alkil, cikloalkil, arilalkil i aciloksimetil esteri spojeva formule I i formule II mogu se pripraviti po metodama poznatim stručnjacima. Primjerice, odgovarajuće karboksilne kiseline mogu se ostaviti da reagiraju izravno s pogodnim alkoholom u prisutnosti pogodnog katalizatora pri čemu nastaje ester. Alternativno, karboksilna kiselina reagira s jednim od brojnih aktivirajućih agensa koji su poznati stručnjacima nakon čega slijedi reakcija s pogodnim alkoholom i nastaje ester karboksilne kiseline. Nadalje, za 4-hidroksiimino-maslačnu kiselinu iz ovog izuma karboksilna kiselina može se ostaviti da se dehidrira tvoreći ciklični spoj, a po jednoj od brojnih metoda poznatoj stručnjacima, pri čemu nastaje 4,5-dihidro-6-okso-6H-1,2-oksazinski među-produkt, koji može reagirati s pogodnim alkoholom u prisutnosti pogodnog kiselog ili baznog katalizatora pri čemu nastaju esteri karboksilne kiseline.

Aciloksimetil esteri spojeva formule I i formule II se mogu pripraviti metodama koji su stručnjacima poznate. Primjerice, odgovarajuće karboksilne kiseline reagiraju se pogodnom bazom, pri čemu nastaje karboksilat anion, nakon čega slijedi reakcija s halometil esterom karboksilne kiseline, a koji se može dobiti od komercijalnih dobavljača ili se može pripraviti po poznatim metodama a može i u prisutnosti pogodnog agensa poznatog stručnjacima za aktiviranje halohenmetil estera karboksilne kiseline, pri čemu nastaju aciloksimetil esteri.

Neki spojevi formule I i formule II mogu, nadalje, tvoriti farmaceutski prihvatljive soli nastale adicijom kiseline i/ili baze. Svi ovi oblici obuhvaćeni su ovim izumom.

Farmaceutski prihvatljive soli nastale adicijom kiseline spojeva formule I i formule II uključuju soli koje se izvode iz netoksičnih anorganskih kiselina kao što je klorovodična dušična fosforna sumporna bromovodična jodovodična fluorovodična i slično, kao i soli izvedene iz netoksičnih organskih kiselina kao što su alifatske mono- i dikarboksilne kiseline, fenilom supstituirane alkan kiseline, hidroksialkan kiseline, alken-dikiseline, fenilom supstituirane alken kiseline, hidroksialkan kiseline, alken dikiseline, aromatske kiseline, alifatske ili aromatske sulfonske kiseline itd. Takve soli uključuju sulfate, piosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, fosfate, monohidrogen-fosfate, dihidrogenfosfate, metafosfate, pirofosfate, kloride, bromide, jodide, acetate, trifluoracetate, propionate, kaprilate, mandelate, izobutirate, oksalate, malonate, sukcinat, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, klorbenzoate, metilbenzoate, dinitrobenzoate, ftalate, benzen-sulfonate, toluensulfonate, fenilacetate, citrate, laktate, maleate, tartarate, metansulfonate i slično. Također su razmatrane soli aminokiselina kao što je arginat i slično, i glukonat, galakturonat (vidi primjerice Berge S. M. et al. "Pharmaceuttical Salts" J. of Pharm. Sci.. 1977;66:1).

Soli nastale adicijom kiseline navedenih bazičnih spojeva se pripremaju reakcijom oblika slobodne baze s dovoljnom količinom željene kiseline pri čemu nastaje sol na uobičajeno način. Oblik slobodne baze se može regenerirati reakcijom oblika soli s bazom i izoliranjem slobodne baze na uobičajeni način. Oblik slobodne baze razlikuje se od oblika soli po nekim fizičkim svojstvima, kao što je topljivost u polarnom otapalu, ali inače soli su ekvivalentne odgovarajućoj slobodnoj bazi u ovom izumu.

Farmaceutski prihvatljive soli nastale adicijom baze nastaju s metalima ili aminima, kao što su alkalijski i zemnoalkalijski metali ili organski amini. Primjeri metala koji se koriste u obliku kationa su natrij, kalij, magnezij, kalcij i slično. Primjeri pogodnih amina su N,N'-dibenziletildiamin, klorprokain, kolin, dietanolamin, diciklohekslamin, etilendiamin, N-metilglukamin i prokain (vidi primjerice Berge S. M. et al. "Pharmaceuttical Salts" J. of Pharm. Sci.. 1977;66:1).

Soli nastale adicijom baza na kisele spojeve, pripremaju se reakcijom slobodne kiseline s dovoljnom količinom željene baze, pri čemu nastaje sol na uobičajeni način. Oblik slobodne kiseline razlikuje se od oblika odgovarajuće soli po nekim fizičkim svojstvima, kao što je topljivost u polarnom otapalu, ali inače soli su ekvivalentne odgovarajućoj slobodnoj kiselini u ovom izumu.

Neki spojevi iz ovog izuma mogu postojati u nesolvatiziranom obliku, kao i u solvatiziranim oblicima, uključujući hidrate. Općenito, solvatizirani oblici uključujući hidrate ekvivalentni su nesolvatiziranim oblicima i namjera je da budu obuhvaćeni ovim izumom.

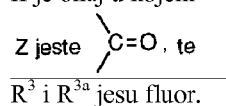
Neki spojevi iz ovog izuma imaju jedan ili više kiralnih centara i svaki centar može postajati u R i S konfiguraciji. Ovaj izum uključuje sve diastereomerne, enantiomerne i epimerne oblike, kao i njihove smjese. Nadalje, spojevi iz ovog izuma mogu postojati kao geometrijski izomeri. Ovaj izum uključuje cis, trans, syn, anti, entgegen (E) i zuzammen (Z) izomere kao i njihove smjese.

U prvoj cjelini izuma preferirani spoj formule I je onaj u kojem R² jeste OR⁶.
 U prvoj cjelini izuma preferiraniji spoj formule I je onaj u kojem R² jeste OCH³.
 U prvoj cjelini izuma najpreferiraniji spoj formule I je onaj u kojem R² jeste OH, a R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu vodici.
 U prvoj cjelini izuma još jedan najpreferiraniji spoj formule I je onaj u kojem R² jeste OH, a najmanje jedan od R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jeste fluor.

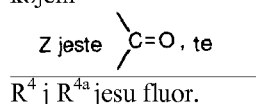
Posebice su u prvoj cjelini izuma vrijedni spojevi odabrani iz skupine koja se sastoji od:

- 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-(dimetilhidrazono)-maslačna kiselina,
 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 5 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(2',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(2',4'-difluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(3-fenilpropil)-maslačna kiselina,
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(2-fenilpropil)-maslačna kiselina,
 10 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(3-ftalimidopropil)-maslačna kiselina,
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(feniltiometil)-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-hidroksiimino-4-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina,
 15 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-fluor-2-[2-(1,3-dokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-etil]-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(1H-indol-3-il)metil-maslačna kiselina,
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-metil-maslačna kiselina,
 (±)-2-[2-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-etil]-2-fluor-6-fenil-heksan kiselina
 20 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-fluor-2-[2-(1,3-dokso-1,3-dihidro-benzo-[F]izoindol-2-il)-etil]-4-hidroksiimino-maslačna
 kiselina,
 (±)-2-[2-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-etil]-2-hidroksiimino-etil]-6-(1,3-diokso--1,3-dihidro-izoindol-2-il)-2-fluor-heksan
 kiselina
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-[2-(fenil-etilkarbam-ol)-etil]-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-3,3-difluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 25 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-3,3-dimetil-2-fluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-3-fluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2,2-difluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2,2,3,3-tetrafluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina, natrijeva sol,
 30 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-hidroksiimino-4-(4'-metil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 4-hidroksiimino-4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 35 4-hidroksiimino-4-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, natrijeva sol monohidrat,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, hemi kalcijeva sol,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, sol prokaina,
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, hemi magnezijeva sol dihidrat,
 40 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, te
 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, 2,2-dimetilpro-pioniloksimetil ester,

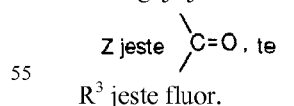
te odgovarajući izomeri ili odgovarajuće farmaceutski prihvatljive soli. U drugoj cjelini izuma, preferirani spoj formule II je onaj u kojem



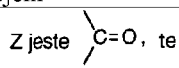
U još jednoj drugoj cjelini izuma, preferirani spoj formule II je onaj u kojem



U drugoj cjelini izuma, preferiraniji spoj formule II je onaj u kojem



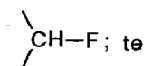
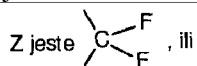
U drugoj cjelini izuma, još jedan preferiraniji spoj formule II je onaj u kojem



R⁴ jeste fluor.

5

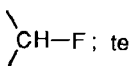
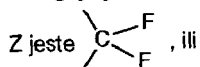
U još jednoj drugoj cjelini izuma, preferirani spoj formule II je onaj u kojem



R⁴ i R^{4a} jesu fluor.

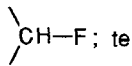
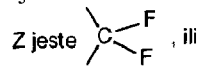
10

U drugoj cjelini izuma, preferiraniji spoj formule II je onaj u kojem



R³ jeste fluor.

15 U drugoj cjelini izuma, još jedan preferiraniji spoj formule II je onaj u kojem



R⁴ jeste fluor.

20 Posebice su u drugoj cjelini izuma vrijedni spojevi odabrani iz skupine koja se sastoji od:

(±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksi-maslačna kiselina, te
(±)-4-(4'-brom-bifenil-4-il)-3-fluor-4-okso-maslačna kiselina,
te odgovarajući izomeri ili odgovarajuće farmaceutski prihvatljive soli.

25 Spojevi formule I i formule II vrijedni su inhibitori želatinaze A i/ili stromelizina-1. Prethodno je pokazano da ti inhibitori matrične metaloproteinaze su učinkoviti u modelima bolesti kao što je artritis i metastaze, koje ovise o modifikaciji ekstracelularnog matriksa.

30 Eksperimenti izvedeni in vitro demonstriraju učinkovitost spojeva formule I i formule II kao potentnih i specifičnih inhibitora želatinaze A i stromelizina-1. Eksperimenti su izvedeni s katalitičkom domenom proteinaze. Tablica I prikazuje aktivnost Primjera 1-5 prema GCD (katalitička domena rekombinantne želatinaze A) i SCD (katalitička domena stromelizina-1). IC₅₀ vrijednosti su određene korištenjem tioeptolidnog supstrata, Ac-Pro-Leu-Gly-tioester-Len-Len-Gly-OEt (Ye Q.-Z., Johnson L. L, Hupe D. J. i Baragi V. "Purification and Characterization of the Human Stromelysin Catalytic Domain Expressed in Escherichia coli, Biochemistry, 1992;31:11231-11235).

TABLICA 1

Primjer	IC ₅₀ (μM)	
	GCD	SCD
1	0.039	0.12
2	0.058	0.11
3	0.73	0.93
4	0.30	0.82
5	0.15	0.28
6	0.074	0.187
7	0.14	0.089
8	0.424	0.95
9	0.324	0.865
10	0.076	0.12
11	0.172	1.81
12	0.0709	0.281
13	0.0855	0.123
14	0.0336	0.0499
15	0.221	0.953
16	0.12	0.167
17	0.057	0.14
18	0.96	2.39
19	0.052	0.097
20	0.0889	0.0839
21	0.0411	0.0668
22	0.05	0.088
23	6.8	3.9

Eksperimentalni autoimuni encefalitis (EAE)

- 5 Spojevi su davani oralno senzitiviranim miševima s fragmentom bazičnog mišjeg mielinskog proteina, da bi se izazvao EAE. Miševima je davana doza svaki da tijekom 21 dana, počevši 4 sata prije senzitiviranja dana prvog, EAE odgovori su uspoređivani s kontrolnom skupinom miševa koji su senzitivirani identično i slijepom skupinom koja je tretirana vehikulima. Vrijednosti prikazane u Tablici 2 uključuju odgovore spojeva samo tijekom tretmana.

10 MetodeSenzitiviranje

- 15 Ženke miševa [PL/J(F1)X SJL/J, Jackson Lab] 11 tjedana stare, su senzitivirane s. c. (0.05 cm³ x 2) kod baze repa s emulzijom koja sadrži iste količine fragmenta bazičnog mišjeg mielinskog proteina (MBP) (amino-kiseline 1-9 na N-terminalnom kraju MBP) u fiziološkoj otopini Difco Complete Freund's Adjuvant (CFA) pojačane s vrućinom ubijenim isušanim *Micobacteria tuberculosis* (MT). Svaki miš je primio 300 μg MBP fragmenta (230 μg slobodne baze) i 200 μg MT nakon čega je slijedila retrobularna injekcija (i. v.) 200 ng B. pertussis toksina u 0.2 mL fiziološke otopine. Nakon četrdeset osam sati, miševi su primili drugu injekciju B. pertussis toksina.

20 Neurološko određivanje

- Životinje se vagane i simptomi EAE su utvrđeni prije senzitiviranja, a često nakon senzitiviranja. Rezultat EAE: (0.5=malo mlohav rep; 1= mlohav rep ili usporenje nadesno; 1.5=malo mlohav rep i usporenje na desno; 2=pareza/blaga paraliza ili inkontinencija; 2.5=blaga paraliza i usporenje na desno ili kompletna paraliza (jedan zadnji ud); 3=paraliza zadnjih udova (oba), 3.5=paraliza zadnjih udova (oba) i mlohav torzo; 4=dodatna paraliza prednjih udova, 4.5=samo pokretanje glave, 5=smrt, prije utvrđeni EAE simptomi). Određivanje je uzimalo u obzir tretman lijekom i prethodne rezultate ponašanja.

Simptomi bolesti su uspoređeni među skupinama za: ozbiljnost EAE, nastupanje, vrijeme napada, ukupni rezultat, smrt i gubitak težine.

- 30 Gornji EAE: označava najviši rezultat u svakoj skupini miševa neovisno o trajanju simptoma.
 Nastupanje EAE: označuje broj miševa koji pokazuju simptome EAE, a definirano je tako da oni koji imaju rezultate EAE bilo koja tri dana zaredom da je ukupno >3.0.
 EAE smrt: životinja koja uginje mora pokazati prethodni rezultat za EAE veći od 0.5.
 EAE napad: prvi od tri dana s ukupnim rezultatom >3.0.

Ukupni EAE: rezultat izračunan je za svaku životinju. Prosjek za sve životinje je zatim određen za svaki dan.

Eksperimentalne skupine su smatrane sličnima i uspoređene se za statistički važan T-test.

- 5 Spojevi su homogenizirani ručno s alikvotom vrućih vehikula (1% hidroksipropil-metilceluloza[Sigma] u vodi) u staklenom tarioniku s tučkom za homogeniziranje. Glatka pasta spoja je postupno suspendirana u vehikulu. Miševi su dozirani spojem i/ili vehikulom, 10 mL/kg u skupinama od 10. Slijepa senzitivirana skupina je bila slično dozirana vehikulima.

10 Rezultati

Primjer 1, doziran pri 50 mg/kg odgodio je nastupanje EAE za 4 dana Primjer 1 također reducira ukupni EAE rezultat (Tablica 2). Nije zabilježeno EAE izazvanih smrti (dana 43) u skupini tretiranoj Primjerom 1.

15

TABLICA 2

Eksperimentalni autoimun encefalitis u mišu (EAE)

Tretaman/oralna doza	Najveći EAE rezultat	Nastupanje EAE	Napad EAE (dan)	EAE smrt	EAE ukupni rezultat
slijepa	0.2 ±0.1	0/10			0.3±0.2
	p<0.05*				p<0.05*
kontrola	4.2 ±0.1	10/10	12.2±0.9	2/10	31.6±1.7
Primjer 1, 50 mg/kg	38.8±0.3	9/10	16.2±1.0	0/10	17.9±2.8
			p<0.05*		p<0.05*

*inhibicija, T-test prema kontroli

Model sa staničnom stjenkom streptokoka (SWC)

20

Ženke Lewis štakora (125-150 g) senzitivirane su na 100P pripravljenim staničnim stjenkama streptokoka (dobiveni iz Lee Labs, Greyson, Georgia) intraartikularnom injekcijom u jedan zglob članka 10 µL SCW koji sadrži 6 µg čestica staničnih stjenki. U kontralateralni zglob članka je injektiran isti volumen fiziološke otopine. Nakon 21 dana, životinje su smještene u skupine (7 po skupini), već prema trenutačnom odgovoru na intraartikularnu injekciju SCW (da bi se dobile skupine s istim odgovorima). U kontrolnu skupinu je injektirana fiziološka otopina Svaka životinja je zatim lagano anestezirana eterom, volumeni šapa su određeni živinom pletismografijom i životinjama IV je injektirano preko vene repa 0.25 mL doza SCW koji sadrži 100 µg 100P čestica staničnih stjenki. Svaka skupina štakora primila je oralnu dozu spoja 7. dana u odgovarajućim posudama za doziranje, počevši od dana 21.

25

- 30 Naticanje šape određeno je oduzimanjem volumena šapa u čiji članak je injektirana fiziološka otopina od one u čiji članak bio SCW senzitiviran. Postotak inhibicije izračunan je usporedbom spoja tretirane skupine s kontrolnom skupinom. Jednosmjerna analiza varijanata s Dunnettovim testom za višestruku usporedbu korištena je za određivanje statističkih podataka

35

TABLICA 3

Inhibicija s SCW inducirane edeme šape Primjerom 1

Doza (mg/kg)	% inhibicije dana 4
3	71
10	86
30	86

Štakori su senzitivirani 21 dana prije početka nastupanja odgovora na sistemski SCW. Primjer 1 dan je 1 sat prije SCW i ponovo 2 sata kasnije, a 4 dana zaredom. Volumen šape mjeren je 24 sata nakon prvog davanja Broj predstavlja srednju vrijednost postotka inhibicije naticanja od 10 životinja/tretiranih skupina

40

Učinkovitost na modelu artritisa

Poliartritis je induciran modificiranim postupkom koje je razrađen od Cheng et al. Arthritis and Rheum., 1980;23:62. Ukratko, mužjak Wistar štakora (100-115 g svaki) primio je subkutanu injekciju 0.1 mL 10mg/mL (ili 1 mg) Mycobacterium butyricum suspendirane u parafinskom ulju u distalnu trećinu repa, korištenjem staklene injekcije i iglu od 25 gauga M. Butyricum suspenzija je dobivena sonificiranjem u parafinskom ulju 10 minuta u posudi umetnutoj u ledenu kupelj. Štakori su pomiješani i smješteni u kaveze. Dana 12 nakon imunizacije, štakori s najotečenijem šapama i oni bez ikakvih otekline su izdvojeni. Ostali su pomiješani i razdvojeni u skupine po količini doze (N=10 po skupini) i u kontrolnu skupinu (vehikul) (N=20). Volumen zadnjih šapa i težine svake životinje svake skupine su zabilježene i služile su kao početne vrijednosti istraživanja. Naticanje zadnje šape je mjereno korištenjem živine pletismografije počevši dana 12 i svakog dana do dana 22 (konačno mjerenje).

Primjer 1, testiran pri 6, 20 i 60 mg/kg, podijeljen je u dvije jednake doze dnevne doze i suspendiran je u 1% metilcelulozi (2% viskoznost, 1500 centipois, Sigma). Volumen doze je bio 10 mL/kg PO. Životinje su dozirane dva puta dnevno 10 dana, počevši od dana 12. Također su volumeni mjereni dana 12, 14, 16, 20 i 22, na gore opisan način. Rezultati su prikazani kao % inhibicije prema smanjivanju edema dana 22. Promjena edema je razlika između dana kojeg su životinje mjerene i dana 12. Postotak inhibicije zasniva se na usporedbi tretirane skupine i skupine s vehikulom.

20

TABLICA 4

Učinkovitost inhibicije artritisa Primjerom 1

Doza (mg/kg)	% inhibicije	P-vrijednost
3.0	68.1	<0.001
10	84.4	<0.001
30.0	99.9	<0.001

Model hiperalgezije izazvane octenom kiselinom

Mužjaci Swiss-Webster miševa (20-30 g) su prethodno oralno tretirani vehikulima ili Primjerom 1 (0.03-10 mg/kg) 1 sat prije davanje 0.6% octene kiseline (10 mL/kg i.p. u fiziološkoj otopini). Tretirane skupine (n=8) su podijeljene tako da su po 2 životinje smještene u četiri susjedna 10cm x 10cm x 10cm kontejnera od pleksiglasa. Nakon sedam minuta po davanju kiseline, trzajući pokreti (abdominalne kontrakcije, presavijanje leđa i/ili istežanje) promatrani su tijekom 5 minuta ID₄₀ vrijednost je izračunana analizom linearnog regresije.

30

TABLICA 5

Inhibicija Primjerom 1 hiperalgezije inducirane octenom kiselinom

Doza (mg/kg)	% inhibicije	ID ₄₀ (mg/kg)
0.03	7	
0.1	26	
0.3	37	0.65
1	41	
10	65	

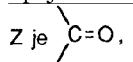
Slijedeća lista prikazuje kratice i akronime koji su korišteni u shemama i tekstu:

CDI	1,1'-karbonil-diimidazol
CH ₂ Cl ₂	diklormetan
CNS	centralni nervni sustav
EAE	eksperimentalni autoimuni encefalitis
MMP	matrična metaloproteinaza

VSMC	stanice vaskularnih glatkih mišića (engl. vascular smooth muscle cells)
EtOH	etanol
HCl	klorovodik
IC ₅₀	koncentracija spoja potrebna da inhibira aktivnost enzima za 50%
KHMDS	kalij-heksametilidisilazid
KOH	kalij-hidroksid
LiOH	litij-hidroksid
MeOH	metanol
n-BuLi	n-butil-litij
THF	tetrahidrofuran
TIMPs	inhibitori metaloproteinaza iz tkiva
H ₂ NOH	hidro ksilamin
H ₂ S	sumporovodik
Bu ₃ SnCl	tributil-klorid
AlCl ₃	aluminij-klorid
FeCl ₃	željezo (III)-klorid
VCl ₃	vanadij-klorid
ZnCl ₂	cink-klorid
MnCl ₂	magnezij-klorid
CuCN	bakar(I)-cijanid
Na ₂ CO ₃	natrij-karbonat
KBr	kalij-bromid
K ₂ CO ₃	kalij-karbonat
NaNO ₂	natrij-nitrit
NaHCO ₃	natrij-bikarbonat
NBS	N-bromsukcinimid
NFSI	N-fluordibenzensulfonamid
TFA	trifluoroctena kiselina
TfOH	trifluormetansulfonska kiselina
Tf ₂ O	anhidrid trifluormetansulfonske kiseline
HBr	bromovodik
TEA	triethylamin
Me	metil
Et	etil
tBu	t-butil
Bn	benzil
PhNO ₂	nitrobenzen
H ₂ O ₂	vodik-peroksid
(COCl) ₂	oksalil-klorid

CCl ₄	ugljik-tetraklorid
B(OMe) ₃	trimetilborat
BF ₃ -OEt ₂	bor-trifluorid-eterat
Fc(acac) ₃	željezo (III)-acetylaceton
PdCl ₂ (PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0)
Ph	fenil
DAST	dietilamino-sumportrifluorid
DMF	dimetilformamid
TMS-Cl	klortrimetilsilan
CDCl ₃	deuterirani kloriform
DMSO-d ₆	deuterirani dimetilformamid
MgSO ₄	magnezij-sulfat
Na ₂ SO ₄	natrij-sulfat

Spojevi formule I i formule II u kojoj R^{3a} i R^{4a} jesu vodik,



R⁵ ili SH, a R, R¹, R², R³ i R⁴ jesu kao što je gore definirano, mogu se pripremiti jednom od tri opća sintetska puta, koji su prikazani u Shemi 1.

Sintetski put A obuhvaća reakciju spoja formule (2) sa pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butil-litij, elementarni magnezij i slično, a da bi nastao organolitijev ili organomagnezijev spoj in situ, nakon čega slijedi reakcija soli s pogodnim sredstvom za vođenje metala, kao što je primjerice tri-(n-butil)kositar-klorid, trimetilborat i slično, pri čemu nastaje spoj formule (3). Spoj formule (3) se može kondenzirati s brombenzenom ili trifluormetilsulfoniloksibenzenom u prisutnosti pogodnog katalizatora, kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično sa ili bez natrij-bikarbonata, pri čemu nastaje spoj formule (4). Alternativno, spoj formule (4) se može pripremiti kondenzacijom spoja formule (5) s fenilbornom kiselinom ili tributilfenil-kositrom u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je, primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično sa ili bez natrij-bikarbonata Alternativno se spoj formule (4) može pripremiti kondenzacijom spoja formule (5a) benzenom u prisutnosti pogodnog reagensa za diazotiranje, kao što je primjerice izoamil-nitrit pri temperaturi između 0°C do temperature refluksiranja Spoj formule (4) se može acilirati korištenjem Friedel-Craftsovih uvjeta sa spojem formule (6), koji je pripremljen prema poznatim metodama kao što je, primjerice prikazano od Becket et al. Synlett., 1993:137 ili iz odgovarajućeg anhidrida formule (6a) u prisutnosti Lewysve kiseline kao što je primjerice FeCl₃, AlCl₃, ZnCl₂ u samom eteru ili u inertnom otapalu kao što je primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično pri od oko -40 °C do oko 120 °C, pri čemu nastaje spoj formule (7). Spoju formule (7) se može ukloniti zaštita korištenjem poznate standardne metodologije, pri čemu nastaje odgovarajuća karboksilna kiselina, koja se može kondenzirati sa spojem formule (8), pri čemu nastaje spoje formule 1a. Alternativno se spoju formule (7) zaštita može ukloniti po poznatoj metodologiji i nastala karboksilna kiselina se može kondenzirati sa sumporovodikom nakon prethodne reakcije s pogodnim sredstvom za kondenziranje, kao što je primjerice 1,1'-karbonildiimidazol (CDI), izobutil-klorid i slično, te se spoj kondenzira sa spojem formule (8), pri čemu nastaje spoje formule 1b.

Sintetski put B obuhvaća reakcije spoja formule (3), koji je pripremljen prema sintetskom putu A, s 4-brom-trifluormetilsulfoniloksibenzenom u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0), tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, pri čemu nastaje spoj formule (9). Alternativno spoj formule (4), pripremljen kao što je opisano u sintetskom putu A, može reagirati s bromom, pri čemu nastaje spoj formule (9). Spoj formule (9) može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butil-litij i slično, a da bi nastao organilitijev spoj in situ, koji zatim može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice MnCl₂, CuCN, ZnCl₂, VCl₃ i slično, pri čemu nastaje modificirani organometalni spoj in situ, nakon čega slijedi reakcija sa spojem formule (6) i nastaje spoj formule (7). Alternativno, formule (9) može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butil-litij, elementarni magnezij i slično, a da bi nastala organilitijeva ili organomagnezijeva sol in situ, koja zatim može reagirati s pogodnim

sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice tri-(n-butil)kositar-klorid, trimetilborat i slično, pri čemu nastaje spoj formule (10). Spoj formule (10) je kondenziran sa spojem formule (6) u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, pri čemu nastaje spoj formule (7). Spoj formule (7) se može prevesti u spojeve formula 1a i 1b, a prema metodama prikazanim u sintetskom putu A.

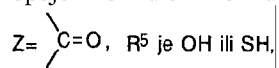
5

Sintetski put C obuhvaća reakcije spoja formule (11), pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butil-litij, elementarni magnezij i slično, a da bi nastala organolitijeva ili organomagnezijeva sol in situ, koji zatim može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice tri-(n-butil)kositar-klorid, trimetilborat i slično, pri čemu nastaje spoj formule (12). Spoj formule (12) može se kondenzirati sa spojem formule (6) u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, pri čemu nastaje spoj formule (13). Spoju formule (13) se može ukloniti zaštitna skupina standardnom metodologijom poznatom stručnjacima, pri čemu se dobiva slobodni fenol, koji može reagirati s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline, pri čemu se dobiva odgovarajući trifluormetilsulfoniloksi derivat, koji se može kondenzirati sa spojem formule (3) u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij (0), tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, pri čemu nastaje spoj formule (7). Spoj formule (7) se može prevesti u spojeve formula 1a i 1b, a prema metodama prikazanim u sintetskom putu A.

15

Specifični spojevi iz ovog izuma mogu se pripremiti po različitim sintetskim putovima, od kojih su svim poznati u struci. Spojevi formule I i formule II u kojima R^3 , R^{3a} , R^4 i R^{4a} jesu vodici,

20



R , R^1 i R^2 jesu kao što je gore definirano u formuli I, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 2.

25

30

35

40

U Shemi 2, bifenil (4), koji se može kupiti od komercijalnih dobavljača ili sintetizirati kao što je opisano u Shemi 1 ili u slijedećoj Shemi 5, u kojoj R i R^1 jesu kao što je definirano u formuli I, reagira s pogodnom kiselinskim kloridom kao što je primjerice 3-karbometoksilpropionil-klorid i slično u prisutnosti Lewisove kiseline kao katalizatora, kao što je primjerice aluminijski klorid i slično u pogodnom otapalu kao što je, primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično, pri temperaturama između oko -40°C do oko 120°C , pri čemu nastaje keto-ester (14). Keto-ester (14) se može hidrolizirati u odgovarajuću keto-kiselinu (15) miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između 25°C i oko temperature refluksiranja, ili reakcijom hidroksida alkalijskih metala, kao što je primjerice litij-hidroksid, natrij-hidroksid, kalij-hidroksid i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetrahidrofuran i slično, pri temperaturi između oko 0°C i oko temperature refluksiranja, nakon čega slijedi zakiseljavanje. Alternativno, bifenil (4) može reagirati s anhidridom jantarne kiseline u prisutnosti katalitičke Lewisove kiseline, kao što je primjerice aluminijski klorid i slično u pogodnom otapalu kao što je, primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično, pri temperaturama između oko -40°C do oko 120°C , pri čemu nastaje keto-ester (15) u jednom koraku. Keto-ester (15) može reagirati sa spojem formule (8) sa ili bez pogodne baze kao što je primjerice litij-karbonat, natrij-karbonat, kalij-karbonat i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice etanol, metanol, izopropanol i slično pri temperaturama između oko 25°C i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaje karboksilna kiselina (16). Alternativno, keto-kiselina (15) može reagirati s pogodnim sredstvom za kondenzaciju kao što je primjerice CDI, N,N'-dicikloheksilkarbodiimid (DCC), izobutiril-klorid ($i\text{-C}_4\text{H}_9\text{OCOC}$) i slično, nakon čega slijedi sumporovodik, pri čemu nastaje keto-tiokiselina (17). Keto-tiokiselina (17) može reagirati sa spojem formule (8) sa ili bez pogodne baze kao što je primjerice litij-karbonat, natrij-karbonat, kalij-karbonat i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice etanol, metanol, izopropanol i slično pri temperaturama između oko 25°C i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaje tiokiselina (18).

45

Spojevi formule I i formule II u kojima R^{3a} i R^{4a} jesu vodici,



R^5 je OH ili SH, a R , R^1 , R^2 , R^3 i R^4 jesu kao što je gore definirano u formuli I i formuli II, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 3.

50

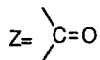
55

U Shemi 3, (R) ili (S)-4-benzil-2-oksazolidinon može reagirati s kiselinskim kloridom (19) koji je pripremljen korištenjem standardne metodologije poznate stručnjacima, u prisutnosti nenukleofilne baze kao što je primjerice natrij-hidrid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran i slično pri temperaturi između oko -40°C i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaje N-acil-oksazolidinon (20). N-Acil-oksazolidinon (20) može reagirati s pogodnom bazom kao što je primjerice kalij-heksa-metildisiazid (KHDMS), litij-diizopropilamid (LDA) i slično, a zatim s brom-esterom (21) koji je pripremljen u racemičnom obliku bromiranjem odgovarajućeg estera (22) s pogodnim sredstvom za bromiranje kao što je primjerice N-bromosukcinimid (NBS) i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice ugljik-tetraklorid i slično, u prisutnosti ultraljubičastog zračenja i peroksida kao što je primjerice bezoil-peroksid i slično, ili u kiralnom obliku, reakcijom aminokiseline (23) s natrij- i kalij-bromidom u vodenoj bromovodičnoj kiselini, nakon čega slijedi reakcija nastale bromokiseline s pogodnim sredstvom za kondenzaciju, kao što

je primjerice CDI, DCC i K_4H_9OCOC i slično, te reakcijom aktivirane kiseline s pogodnim alkoholom, kao što je metanol, etanol, benzilni alkohol i slično, pri čemu nastaje spoj formule (24). Spoj formule (24) koji može postojati kao smjesa diastereomera, može se čistiti pogodnim tehnikama kao što je primjerice kromatografija na silikagelu i slično, pri čemu nastaju čisti stereoisomeri, koji mogu reagirati s litij-hidro peroksidom u THF-vodi, nakon čega slijedi reakcija nastale karboksilne kiseline s oksalil-kloridom u odgovarajući kiselinski klorid (25).

(4-(1,1-dimetiletil)oksifenil)tributil-kositar (27) sintetiziran je po Shemi 3. Komercijalno pristupačan 4-bromfenol reagirao je s izobutilenom u prisutnosti kiselog katalizatora kao što je primjerice trifluorocetna kiselina (TFA)/trietilamin (TEA), bor-trifluorid-eterat ($BF_3 \cdot OB_2$) i slično u pogodnom otapalu, kao što je primjerice diklormetan i slično, pri čemu nastaje t-butil-eter (26). t-Butil-eter (26) je reagirao s pogodnim organolitijevim spojem kao što je primjerice n-butyl-litij i slično u tetrahidrofuranu (THF) i slično pri niskoj temperaturi, a zatim s tri-n-butilkositaro-kloridom, pri čemu je dobiven (4-(1,1-dimetiletil)oksifenil)tributil-kositar (27). (4-(1,1-dimetiletil)oksifenil)tributil-kositar (27) reagiraš kiselinskim kloridom (25) u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, u pogodnom otapalu kao što je, primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko $-20^\circ C$ do temperature refluksiranja, pri čemu nastaje keto-ester (28). Keto-esteru (28) uklonjena je zaštitna skupina reakcijom s TFA u prisutnosti pogodnog sredstva za odvođenje karbonij-iona, kao što je primjerice anisol, tioanisol, trietilsilan i slično u otapalu kao što je primjerice diklormetan, kloriform i slično, a nastali fenol reagira s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline pri čemu nastaje triflat (29). Triflat (29) reagira s fenilbornom kielinom (30) koja je pripravljena reakcijom brombenzena (31) prvo s n-butyl-litijem ili t-butyl-litijem u tetrahidrofuranu pri niskoj temperaturi, a zatim s trimetilboratom, te nakon kisele hidrolize u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, u pogodnom otapalu kao što je, primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko $-20^\circ C$ do temperature refluksiranja, nastao je keto-ester (32). Alternativno, triflat (29) može reagirati s trifeniltributylkositrom (33) koji je pripravljen reakcijom brombenzena (31) prvo s n-butyl-litijem ili t-butyl-litijem u tetrahidrofuranu pri niskoj temperaturi, a zatim s trimetilboratom, te nakon kisele hidrolize u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, u pogodnom otapalu kao što je, primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko $-20^\circ C$ do temperature refluksiranja, nastaje keto-ester (32). Keto-ester (32) se može hidrolizirati u odgovarajuću keto-kiselinu miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između $25^\circ C$ i oko temperature refluksiranja, ili reakcijom s hidroksidom alkalijskog metala kao što je primjerice litij-hidroksid, natrij-hidroksid, kalij-hidroksid i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetra-hidrofuran i slično pri temperaturi između oko $0^\circ C$ i oko temperature refluksiranja te keto-ester može reagirati sa spojem formule (8) sa ili bez pogodne baze kao što je primjerice litij-karbonat, natrij-karbonat, kalij-karbonat i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice etanol, metanol, izopropanol i slično pri temperaturama između oko $25^\circ C$ i oko temperature refluksiranja pri čemu nastaje karboksilna kiselina (34). Alternativno se keto-ester (32) može hidrolizirati u odgovarajuću keto-kiselinu miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između $25^\circ C$ i oko temperature refluksiranja ili reakcijom s hidroksidom alkalijskog metala kao što je primjerice litij-hidroksid, natrij-hidroksid, kalij-hidroksid i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetrahidrofuran i slično pri temperaturi između oko $0^\circ C$ i oko temperature refluksiranja te keto-ester može reagirati s pogodnim sredstvom za kondenzaciju, kao što je primjerice CDI, DCC i $-C_4H_9OCOC$ i slično, nakon čega slijedi sumporovodik, pri čemu nastaje tio-kiselina, koja zatim može reagirati sa spojem formule (8) sa ili bez pogodne baze kao što je primjerice litij-karbonat, natrij-karbonat, kalij-karbonat i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice etanol, metanol, izopropanol i slično pri temperaturama između oko $25^\circ C$ i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaje karboksilna kiselina (35).

Alternativno, spojevi formule I i formule II u kojima R^{3a} , i R^{4a} jesu vodici,



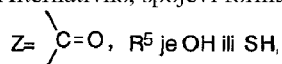
R^5 je OH ili SH, a R , R^1 , R^2 , R^3 i R^4 jesu kao što je gore definirano u formuli I i formuli II, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 4.

U Shemi 4, fenilborna kiselina (36) ili feniltributylkositr (33), koji su pripravljeni kao što je prikazano u Shemi 3, reagiraju s 4-brom-trifluormetil-sulfoksibenzenom (37), koji je pripravljen reakcijom 4-bromfenola s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline u diklormetanu u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, u pogodnom otapalu kao što je primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko $-20^\circ C$ do temperature refluksiranja, pri čemu nastaje bifenil (9). Bifenil (9) može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butyl-litij i slično, pri niskim temperaturama, a da bi nastao organolitijev spoj in situ, koji zatim može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice $MnCl_2$, $CuCN$, $ZnCl_2$, VCl_3 i slično, pri čemu nastaje modificirani organometalni spoj in situ, koji može reagirati s kiselinskim kloridom (25) u prisutnosti litij-bromida sa ili bez dodatne Lewisove kiseline kao što je primjerice željezo(III)-acetilaceton ($Fe(acac)_3$), pri čemu nastaje keto-ester (32). Alternativno bifenil

(9) može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butil-litij i slično, primjerice THF, dioksan, a da bi nastao organolitijev spoj in situ, koji može reagirati s Weinrebovim amidom (38), koji je pripremljen reakcijom kiselinskog klorida (25) s N,O-dimetilhidroksilamino hidrokloridom u prisutnosti baze kao što je primjerice trietilamin, diizopropiletilamin i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan, THF i slični pri temperaturama između oko -78°C i oko 25°C, pri čemu nastaje keto-eter (32). Po drugom, alternativnom načinu, bifenil (9) može reagirati s pogodnim sredstvom za uvođenje metala, kao što je primjerice n-butil-litij i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice THF i slično pri niskim temperaturama da bi in situ nastao organolitijev spoj, koji može reagirati s tri-n-butilkositar-kloridom, pri čemu nastaje bifenilkositar (10).

Bifenilkositar (10) može reagirati s kiselinskim kloridom (25) u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata, u pogodnom otapalu kao što je primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko -20°C do temperature refluksiranja pri čemu nastaje keto-ester (32). Keto-ester (32) se može prevesti u karboksilnu kiselinu (34) i tiokiselinu (35), prema postupku opisanom u Shemi 3.

Alternativno, spojevi formule I i formule II u kojima R^{3a} i R^{4a} jesu vodici,



a R, R¹, R³ i R⁴ jesu kao što je gore definirano u formuli I, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 5.

U Shemi 5, fenol (39) reagira s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline u otapalu kao što je primjerice diklormetan, pri temperaturi između oko -40°C i oko temperature refluksiranja pri čemu nastaje triflat (40). Triflat (40) reagira s fenilbornom kiclinom ili tri-n-butilfenilkositarom u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata u pogodnom otapalu kao što je primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko -20°C do temperature refluksiranja pri čemu nastaje bifenil (4). Alternativno, fenilborna kiselina (30) ili feniltributilkositar (30) reagira s brombenzenom ili trifluormetilsulfoniloksi-benzenom u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, sa ili bez natrij-bikarbonata u pogodnom otapalu kao što je, primjerice THF, dioksan i slično, pri temperaturama između oko -20°C do temperature refluksiranja pri čemu nastaje bifenil (4). Bifenil (4) reagira s kiselinskim kloridom (25) u prisutnosti Lewisove kiseline kao katalizatora kao što je primjerice aluminij-klorid i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično, pri temperaturama između -40°C i oko 120°C, pri čemu nastaje keto-ester (32). Keto-ester (32) se može prevesti u karboksilnu kiselinu (34) ili tiokiselinu (35) prema postupku opisanom u Shemi 3.

Alternativno, spojevi formule I i formule II u kojima $Z = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}, \text{ R}^5 \text{ je OH}$ ili SH

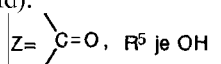
jesu vodici, i a R, R¹, R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu kao što je gore definirano u formuli I, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 6.

U Shemi 6, bifenil (4), pripremljen prema postupcima opisanim u Shemama 1 ili 5, ostavljen je reagirati s pogodnim sredstvom za aciliranje kao što je primjerice kiselinski klorid formule (19) i slično, u prisutnosti Lewisove kiseline kao katalizatora kao što je primjerice FeCl₃, AlCl₃, ZnCl₂ i slično u samom eteru ili otapalu kao što je primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično, pri temperaturama između -40°C i oko 120°C, pri čemu nastaje spoj formule (41). Spoj formule (41) ostavljen je reagirati s jakom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično, pri oko -78°C do oko 25°C, nakon čega slijedi pogodno sredstvo za alkiliranje formule (42) ili N-fluordibenzensulfonilamid (NFSI) kad R^{3a} jeste fluor, pri temperaturama od oko -78 °C do oko 50 °C, pri čemu nastaje spoj formule (43). Spoj formule (43) reagira s jakom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično, pri oko -78°C do oko 25°C, nakon čega slijedi pogodno sredstvo za alkiliranje formule (44) i nastaje spoj formule (45). Spoju formule (45) uklonjena je zaštitna skupina korištenjem pogodnih uvjeta kao što je primjerice trifluor-octena kiselina ili vodeni klorovodik u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan ili kloroform sa ili bez sredstva za odvođenje karbonij-iona, kao što je primjerice trietilsilan, a nastala karboksilna kiselina izolirana je po poznatim metodama u struci, pri čemu nastaje spoj formule (46). Spoj formule (46) kondenziran je sa spojem formule (8), pri čemu nastaje spoj formule Ic. Alternativno je spoj formule 46 ostavljen reagirati s sumporovodikom nakon prethodne reakcije s pogodnim sredstvom za kondenziranje kao što je primjerice 1,1'-karbonildiimidazol (CDI), N,N'-dicikloheksilkarbodiimid, izobutil-klorid i slično, a zatim je kondenziran sa spojem formule (8) i nastaje spoj formule (Id).

Alternativno, spoj formule (45) reagira s pogodnom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično, pri temperaturi

od oko -78°C do oko 25°C, a zatim s pogodnim sredstvom za alkiliranje formule (47) ili NFSI kad R⁴ jeste fluor, pri temperaturi od oko -78°C do oko 50°C, te nastaje spoj formule (48). Spoju formule (48) uklonjena je zaštitna skupina korištenjem pogodnih uvjeta kao što je primjerice trifluor-octena kiselina ili vodeni klorovodik u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan ili kloroform sa ili bez sredstva za odvođenje karbonij-iona, kao što je primjerice trietilsilan, a nastala karboksilna kiselina izolirana je po poznatim metodama u struci i nastaje spoj formule (49). Spoj formule (49) preveden je spojeve formula (Ie) i (If) prema postupku opisanom za prevođenje spoja formule (46) u spojeve formule (Ic) i (Id). Alternativno, spoj formule (48) reagira s pogodnom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij--diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično, pri temperaturi od oko -78°C do oko 25°C, a zatim s pogodnim sredstvom za alkiliranje formule (47) ili NFSI kad R^{4a} jeste fluor, pri temperaturi od oko -78°C do oko 50°C, pri čemu nastaje spoj formule (51). Spoju formule (51) uklonjena je zaštitna skupina korištenjem pogodnih uvjeta kao što je primjerice trifluorocetna kiselina ili vodeni klorovodik u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan ili kloroform, sa ili bez sredstva za odvođenje karbonij-iona, kao što je primjerice trietilsilan, a nastala karboksilna kiselina izolirana je po poznatim metodama u struci i nastaje spoj formule (52). Spoj formule (52) preveden je spojeve formula (Ig) i (Ih) prema postupku opisanom za prevođenje spoja formule (46) u spojeve formule (Ic) i (Id).

Alternativno, spojevi formule I i formule II u kojima



ili SH, jesu vodici, i a R, R¹, R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu kao što je gore definirano u formuli I i formuli II, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 7.

U Shemi 7, spoj formule (53) reagira s pogodnom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično pri temperaturi od oko -78°C do oko 25°C, a zatim s pogodnim sredstvom za alkiliranje formule (50) ili NFSI kad R^{4a} jeste fluor, pri temperaturi od oko -78°C do oko 50°C, pri čemu nastaje spoj formule (54). Spoj formule (54) reagira s pogodnom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično pri temperaturi od oko -78°C do oko 25°C, a zatim s pogodnim sredstvom za alkiliranje formule (55), koji je pripremljen reakcijom spoja formule (4) pripremljenog prema metodi u Shemi 5 sa sredstvom za aciliranje kao što je BrCH₂COCl u prisutnosti Lewisove kiseline kao katalizatora, kao što je primjerice FeCl₃, AlCl₃, ZnCl₂ i slično u samom eteru ili otapalu kao što je primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično pri temperaturama između -40°C i oko 120°C, pri čemu nastaje spoj formule (56). Spoju formule (56) uklonjena je zaštitna skupina korištenjem pogodnih uvjeta kao što je primjerice trifluorocetna kiselina ili vodeni klorovodik u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan ili kloroform sa ili bez sredstva za odvođenje karbonij-iona, kao što je primjerice trietilsilan, a nastala karboksilna kiselina izolirana je po poznatim metodama u struci i dobiven je spoj formule (57). Spoj formule (52) preveden je spojeve formula (Ii) i (Ij) prema postupku opisanom u Shemi 6 za prevođenje spoja formule (46) u spojeve formule (Ic) i (Id). Alternativno spoj formule (56) reagira s pogodnom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično pri temperaturi od oko -78°C do oko 25°C, a zatim s pogodnim sredstvom za alkiliranje formule (58) ili NFSI kad R^{4a} jeste fluor, pri temperaturi od oko -78°C do oko 50°C, pri čemu nastaje spoj formule (59). Spoju formule (59) uklonjena je zaštitna skupina korištenjem pogodnih uvjeta kao što je primjerice trifluorocetna kiselina ili vodeni klorovodik u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan ili kloroform sa ili bez sredstva za odvođenje karbonij-iona, kao što je primjerice trietilsilan, a nastala karboksilna kiselina izolirana je po poznatim metodama u struci i nastaje spoj formule (60). Spoj formule (60) preveden je spojeve formula (Ik) i (Il) prema postupku opisanom u Shemi 6 za prevođenje spoja formule (46) u spojeve formule (Ic) i (Id). Alternativno spoj formule (59) reagira s pogodnom bazom kao što je primjerice n-butil-litij, litij-diizopropilamid, kalij-heksametilidisilazid i slično u inertnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dietil-eter i slično pri temperaturi od oko -78°C do oko 25°C, a zatim s pogodnim sredstvom za alkiliranje formule (42) ili NFSI kad R^{3a} jeste fluor, pri temperaturi od oko -78°C do oko 50°C, pri čemu nastaje spoj formule (51). Spoj formule (51) je preko spoj formule (52) preveden je spojeve formula (Ig) i (Ih) prema postupku opisanom za prevođenje spoja formule (46) u spojeve formule (Ic) i (Id) u Shemi 6.

Spojevi formule II u kojima Z jeste CH(OH), C=S, CF₂ ili CHF, R⁵ je OH ili SH, a R, R¹, R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu kao što je gore definirano u formuli II, mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 8.

U shemi 8, keto-esteri (7), (14), (32), (45), (48), (51), (56), ili (59) može se hidrolizirati u odgovarajuću keto-kiselinu miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između 25°C i oko temperature refluksiranja, ili reakcijom s hidroksidom alkalijskog metala kao što je primjerice litij-, natrij-, kalij-hidroksid i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetrahidrofuran i slično, pri temperaturi između oko 0°C i oko temperature refluksiranja, te se keto-ester može reducirati korištenjem pogodnog hidrid-donora kao što je natrij-borhidrid u etanolu, L-ili S-selektidu i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice toluen, tetrahidrofuran i slično, pri čemu nastaje hidroksikiselina (61). Hidroksikiselina (61) se može sililirati reakcijom s primjerice klortrimetilsilanom (TMS-Cl), u prisutnosti katalizatora kao što je primjerice imidazol i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice bezvodni dimetilformamid (DMF) i slično, pri čemu nastaje odgovarajući O-silil-alkohol-

sili ester, koji se može fluorirati reakcijom s pogodnim reagensom kao što je primjerice dietilaminosumpor-trifluorid (DAST) i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan, kloroform i slično pri temperaturama između -20°C do temperature refluksiranja, pri čemu nastaje odgovarajući fluor-silil ester, koji se može hidrolizirati miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između 25°C i oko 5 temperature refluksiranja, ili miješanjem u prisutnosti pogodnog hidroksidaalkalijskog metala, kalij-hidroksida i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetrahidrofuran i slično, pri temperaturi između oko 0°C i temperature refluksiranja, nakon čega slijedi zakiseljavanje, miješanje u prisutnosti pogodnog fluoridnog reagensa, kao što je primjerice tetra-n-butilaminoj-fluorid, vodeni fluorovodik i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, acetonitril i slično, pri čemu nastaje fluorkiselina (62). Fluorkiselina (62) može reagirati s pogodnim sredstvom za kondenzaciju, kao što je primjerice CDI, DCC, i-C₄H₉OCOCl i slično, nakon čega slijedi reakcija s 10 sumporovodikom, pri čemu nastaje fluor-tiokiselina (63).

Alternativno keto-esteri (7), (14), (32), (45), (48), (51), (56), ili (59) mogu reagirati s pogodnim sredstvom za fluoriranje, kao što je primjerice DAST i slično i pogodnom otapalu kao što je primjerice diklormetan, kloroform i 15 slično, pri temperaturi između oko -20°C i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaje odgovarajući fluor-ester koji se može hidrolizirati miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između 25°C i oko temperature refluksiranja, ili reakcijom s hidroksidom alkalijskog metala kao što je primjerice litij-, natrij-, kalij-hidroksid i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetrahidrofuran i slično, pri temperaturi između oko 0°C i oko temperature refluksiranja nakon čega slijedi 20 zakiseljavanje, a da bi se dobila odgovarajuća difluor-kiselina (64). Difluor-kiselina (64) može reagirati s pogodnim sredstvom za kondenzaciju, kao što je primjerice CDI, DCC, i-C₄H₉OCOCl, nakon čega slijedi reakcija s sumporovodikom, pri čemu nastaje fluor-tiokiselina (65).

Alternativno se keto-esteri (7), (14), (32), (45), (48), (51), (56), ili (59) mogu hidrolizirati u odgovarajuću keto-kiselinu 25 miješanjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline u koncentraciji između 2M do oko 6M i pri temperaturi između 25°C i oko temperature refluksiranja ili reakcijom s hidroksidom alkalijskog metala, kao što je primjerice litij-, natrij-, kalij-hidroksid i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice metanol, etanol, vodeni tetrahidrofuran i slično pri temperaturi između oko 0°C i oko temperature refluksiranja nakon čega keto-kiselina reagira s pogodnim sredstvom za 30 uvođenje sumpora kao što je primjerice Lawessonov reagens i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran i slično, pri temperaturama između oko 0°C i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaje tioketo-kiselina (66). Tioketokiselina (66) može reagirati s pogodnim sredstvom za kondenzaciju, kao što je primjerice CDI, DCC, i-C₄H₉OCOCl, nakon čega slijedi reakcija s sumporovodikom, pri čemu nastaje tioketo-tiokiselina (67).

Spojevi formule I i formule II u kojima R^{3a} i R⁴ jesu vodici,
$$Z = \begin{array}{c} \diagup \\ C=O \\ \diagdown \end{array}$$

R⁵ je OH ili SH, a R, R¹, R², R³ i R⁴ jesu kao što je gore definirano u formuli I, mogu se sintetizirati prema nizu 35 opisanom u Shemi 9.

U Shemi 9, brombenzen se može acilirati korištenjem Friedel-Craftsovih uvjeta sa spojem formule (6), koji se može kupiti od komercijalnih dobavljača ili pripremiti prema poznatim metodama, kao što je primjerice ona prikazana od Beckett et al. Synlett. 1993:137 u prisutnosti Lewisove kiseline kao što je primjerice FeCl₃, AlCl₃, ZnCl₂ i slično u 40 samom eteru ili otapalu kao što je primjerice diklormetan, nitrobenzen i slično, pri temperaturama između -40°C i oko 120°C, pri čemu nastaje spoj formule (68). Spoj formule (68) se može kondenzirati sa spojem formule (30), koji je pripremljen po Shemi 3, u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je primjerice tetrakis-(trifenilfosfin)paladij(II)-klorid i slično, a može u prisutnosti natrij-bikarbonata, u pogodnom otapalu kao što je, primjerice THF, dioksan i slično, pri 45 temperaturama između oko -20°C do temperature refluksiranja, ili u prisutnosti paladij(II)-acetata, tri(O-toluil)fosfina i suvišku pogodne aminske baze kao što je primjerice trietilamin, diizopropiletilamin i slično, pri čemu nastaje keto-ester (7). Keto-ester (7) se može prevesti u spoj formule Ia ili spoj formule Ib, prema postupku prikazanom u Shemi 1, sintetski put A.

Spojevi formule I u kojima R⁵ je R^{5a}, R² je OH, a R, R¹, R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu kao što je gore definirano u formuli I, 50 mogu se sintetizirati prema nizu opisanom u Shemi 10.

U Shemi 10, oksim-kiselina formula (Ia), (16), (34), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii) i (Ik), u kojima R² jeste OH, mogu se ciklizirati miješanjem u pogodnom otapalu kao što je primjerice toluen, benzen i slično i refluksirati preko Dean-Starkove 55 aparature da bi se uklonila voda, ili miješanjem u pogodnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dioksan, toluen, diklormetan i slično, koje sadrži sredstvo za dehidraciju, kao što je primjerice bezvodni magnezij-sulfat, aktivirana 3Å molekulska sita i slično, pri temperaturi od oko 0°C do oko temperature refluksiranja, u prisutnosti pogodnog kiselog katalizatora kao što je primjerice p-toluensulfonska kiselina ili metansulfonska kiselina i slično, pri čemu nastaje spoj formule (69). Alternativno se oksim-kiseline formula (Ia), (16), (34), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii) i (Ik), u kojima R² jeste OH, može ciklizirati reakcijom s pogodnim sredstvom za aktiviranje oksalne kiseline, kao što je

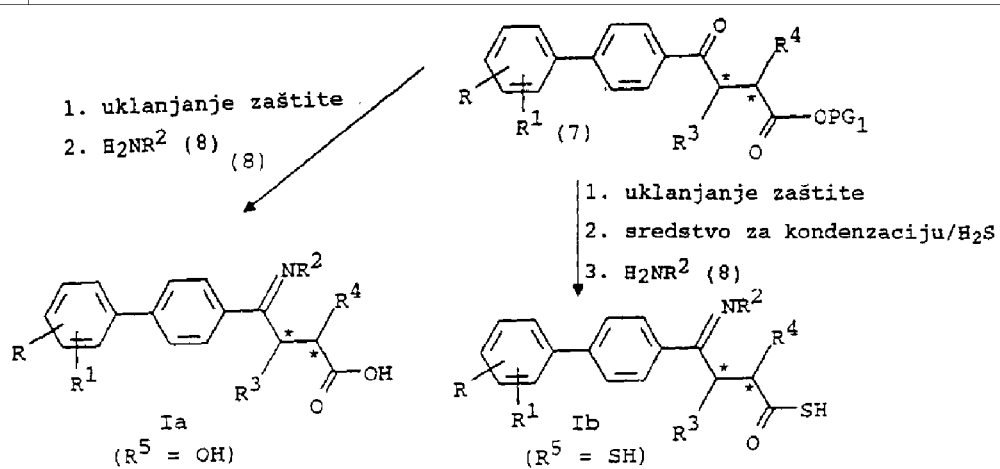
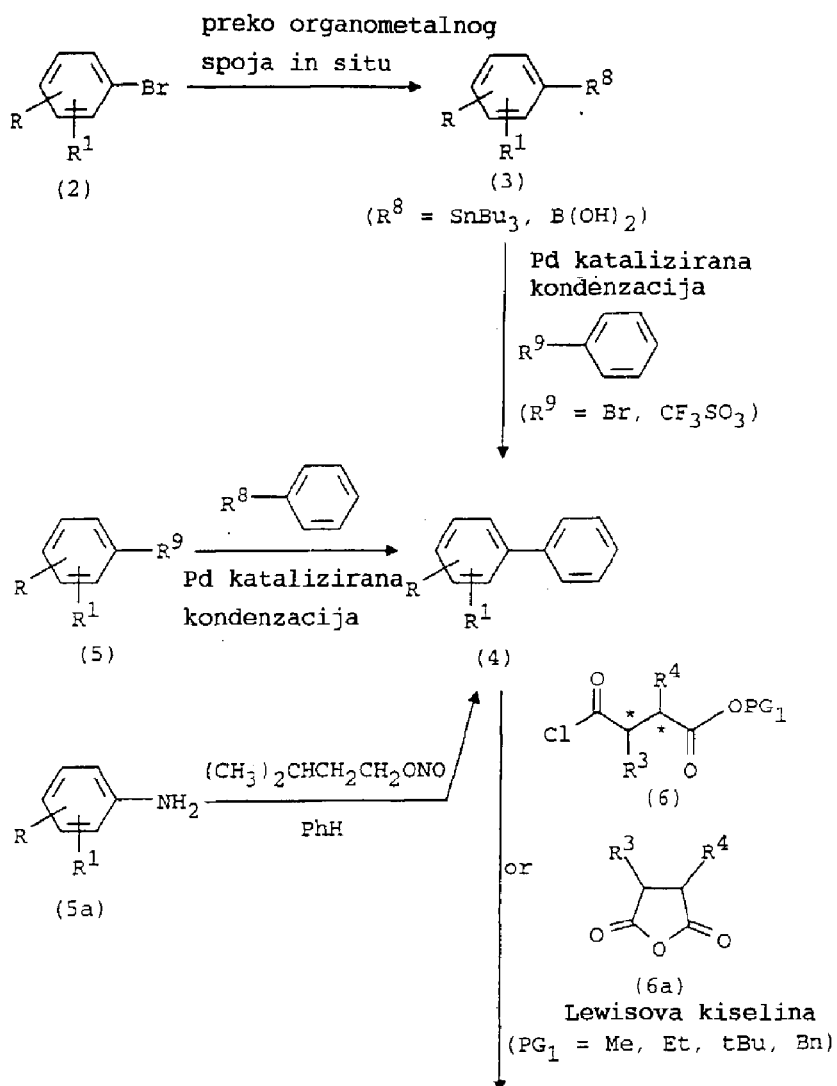
5 primjerice N,N'-dicikloheksilakrbodiimid, 1,2,4-triazol-5(1H)-karbonildiimidazol, izo-butilklor-formijat, 2-klor-1-metil-piridini-jodod/trietilamin i slično u pogodnom otapalu kao što je primjerice tetrahidrofuran, dioksan, toluen i slično, a može u prisutnosti pogodnog katalizatora kao što je klorovodična kiselina, p-toluensulfonska kiselina, sumporna kiselina i slično pri temperaturama od oko 25°C do temperature refluksiranja, te nastaju spojevi formule (71) i (72), pri čemu konformacije oksima mogu biti E i Z.

10 Alternativno se oksim-kiseline formula (Ia), (16), (34), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii) i (Ik), u kojima R² jeste kao što je definirano u formuli I, te spojevi formule II u kojima Z jeste kao što je definirano u formuli II, mogu reagirati s 1 molarnim ekvivalentom pogodne baze kao što je primjerice kalij ili natrij-hidroksid i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice aceton, etanol, voda i slično, nakon čega slijedi reakcija alkil-karobisilne kiseline, halometil estera formule (73), kao što je primjerice 2,2-dimetil-propionska kiselina, brometil ester ili 2,2-dimetil-propionska kiselina, klormetil ester i slično u prisutnosti pogodnog sredstva za aktiviranje, kao što je primjerice 10% vodeni natrij-jodid, vodeni srebro-nitrat i slično, u pogodnom otapalu kao što je primjerice aceton, pri temperaturama između oko 0°C i oko temperature refluksiranja, pri čemu nastaju spojevi formule (74) i (75), pri čemu konformacije oksima mogu biti 15 označene kao Z, odnosno E.

Spojevi fomule H₂NR₂ mogu se dobiti od komercijalnih dobavljača ili pripremiti po općenito poznatim metodama.

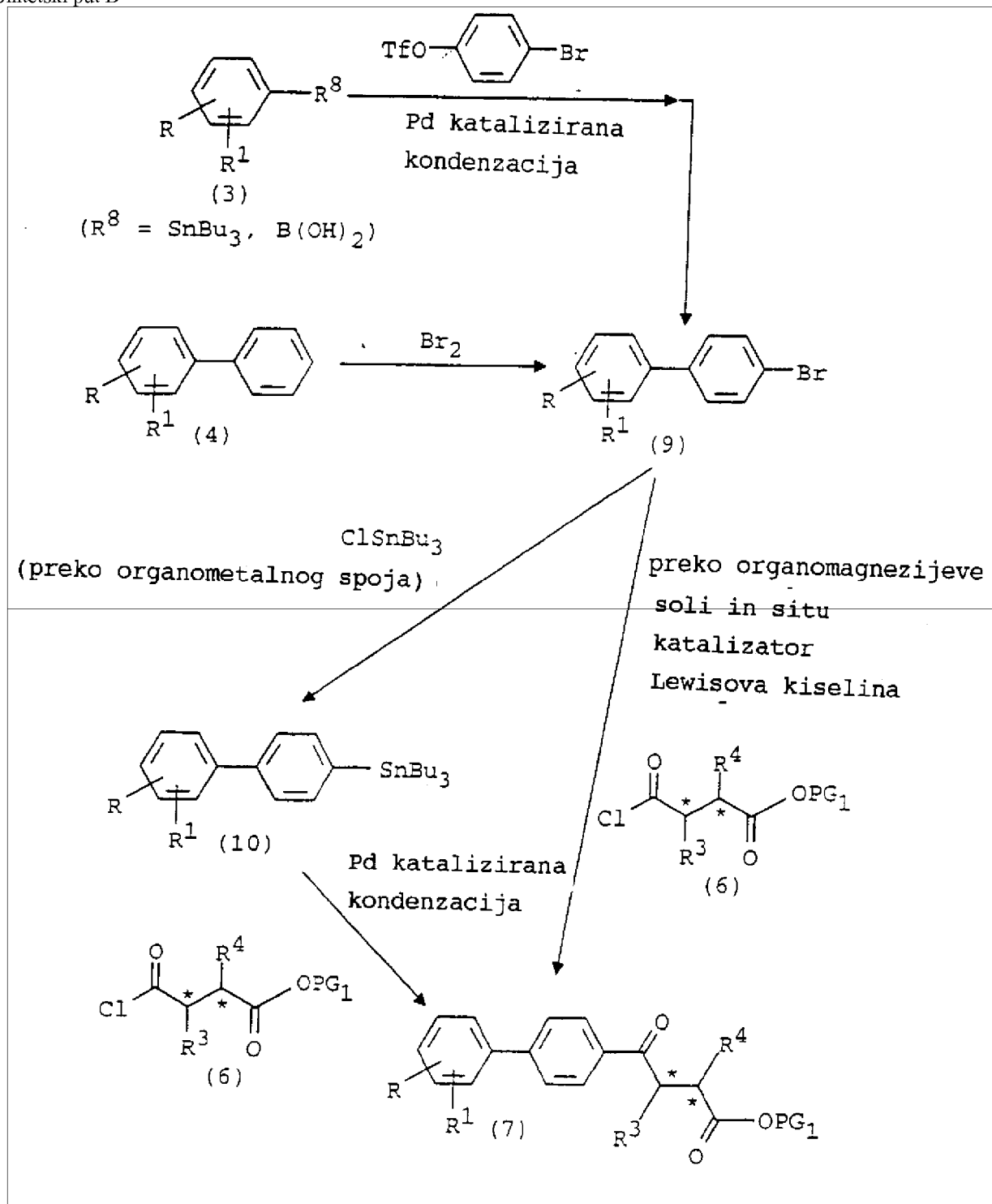
SHEMA 1

Sintetski put A



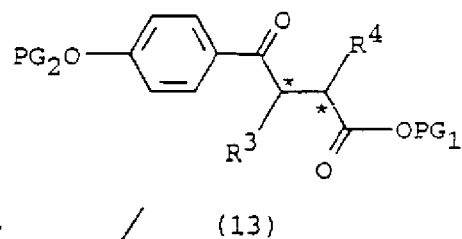
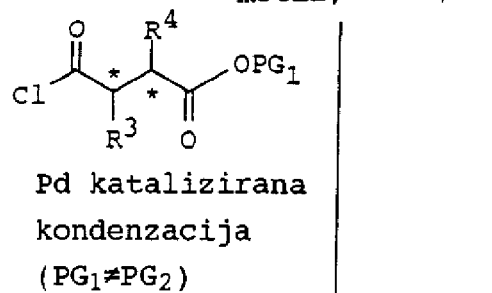
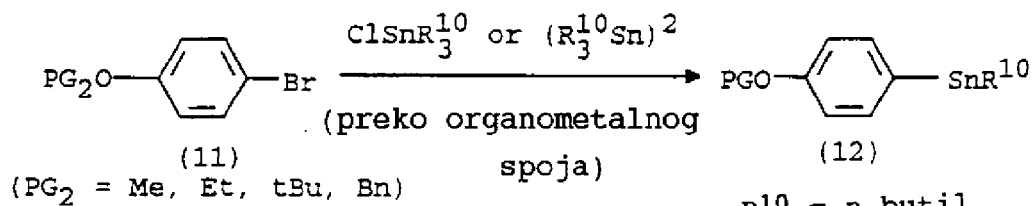
SHEMA 1 (nastavak)

Sintetski put B

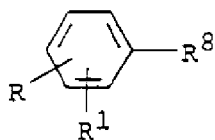


SHEMA 1 (nastavak)

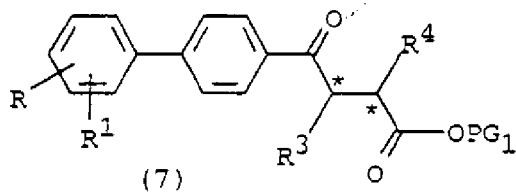
Sintetski put C



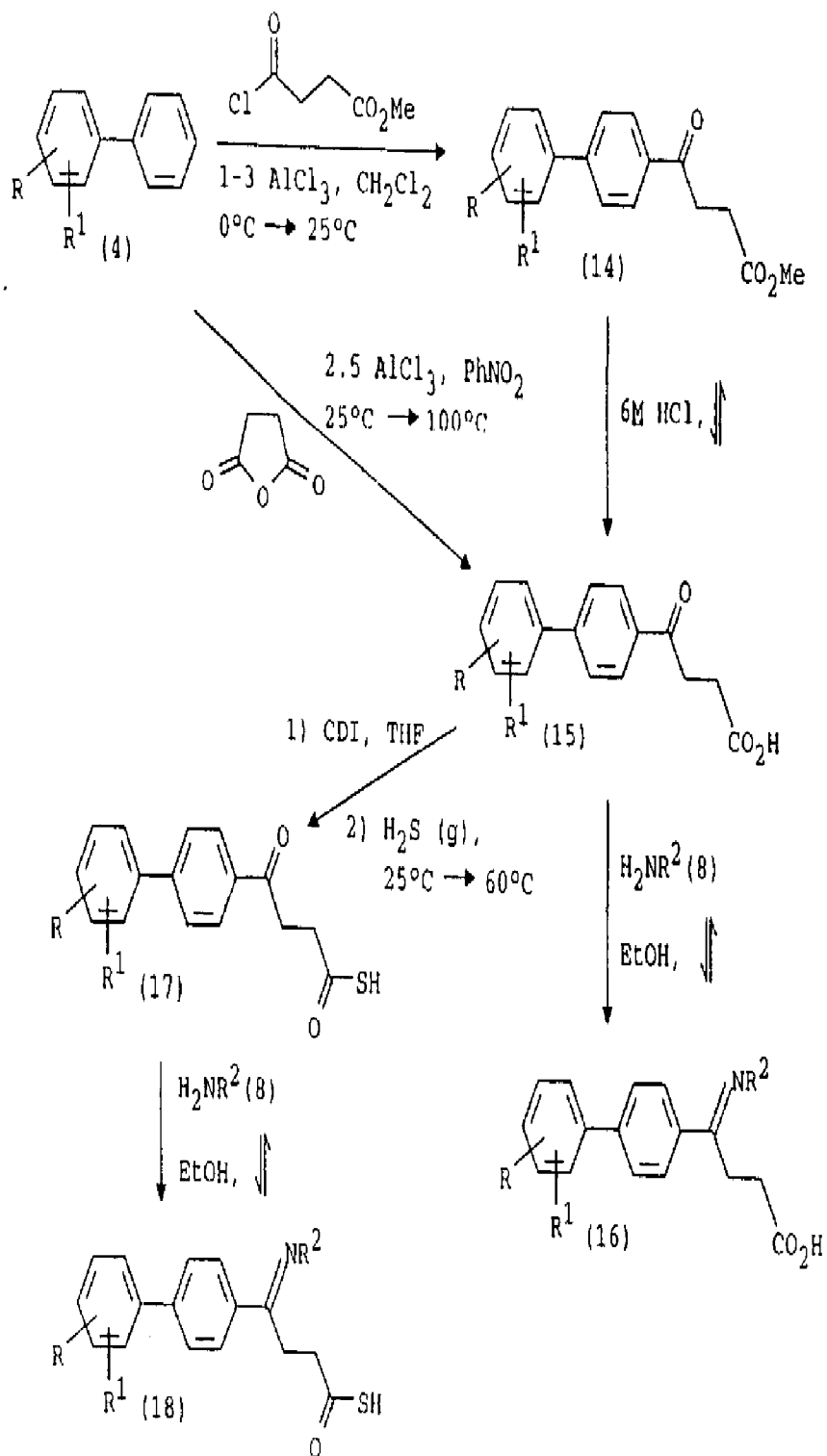
- 1) uklanjanje PG₂
- 2) Tf₂O
- 3)



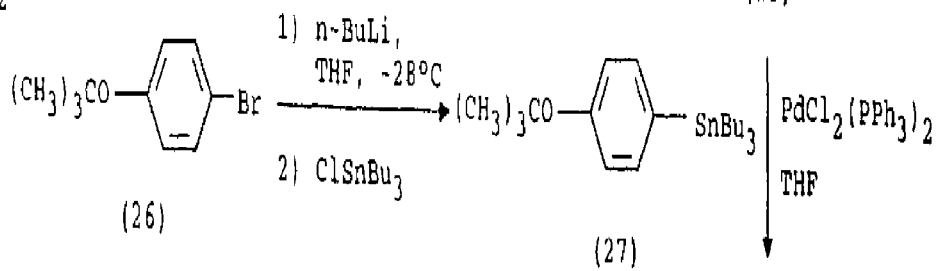
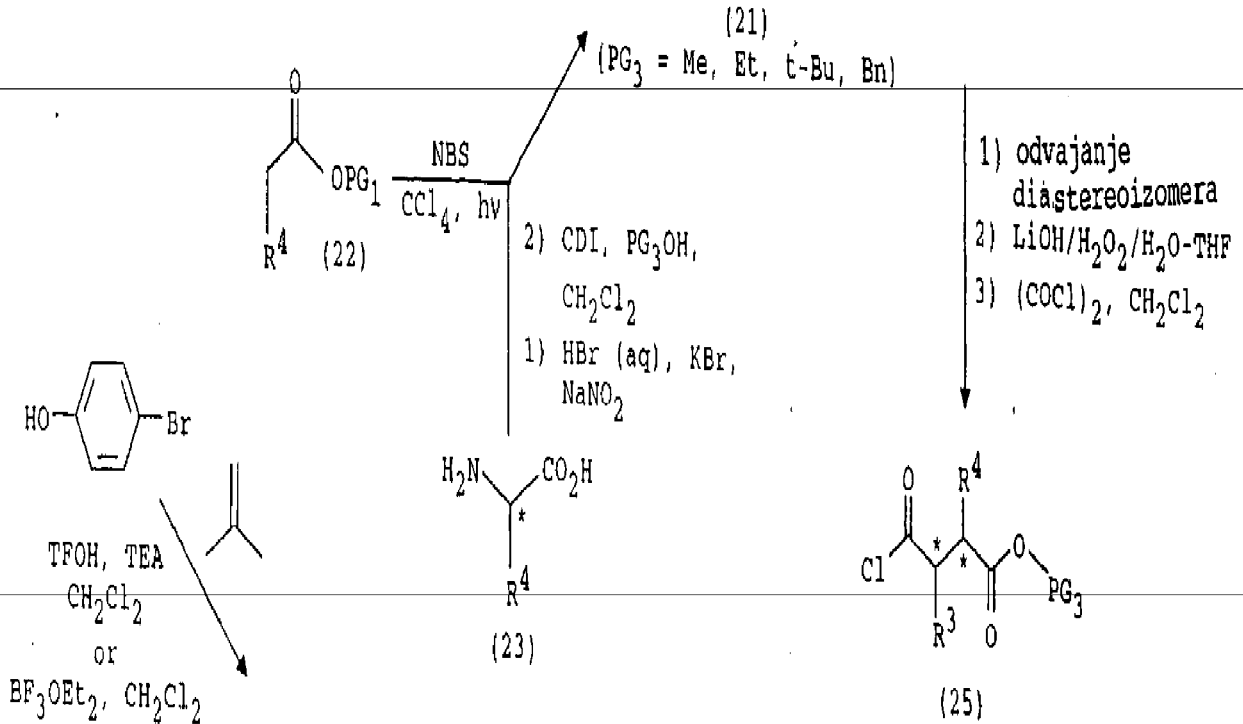
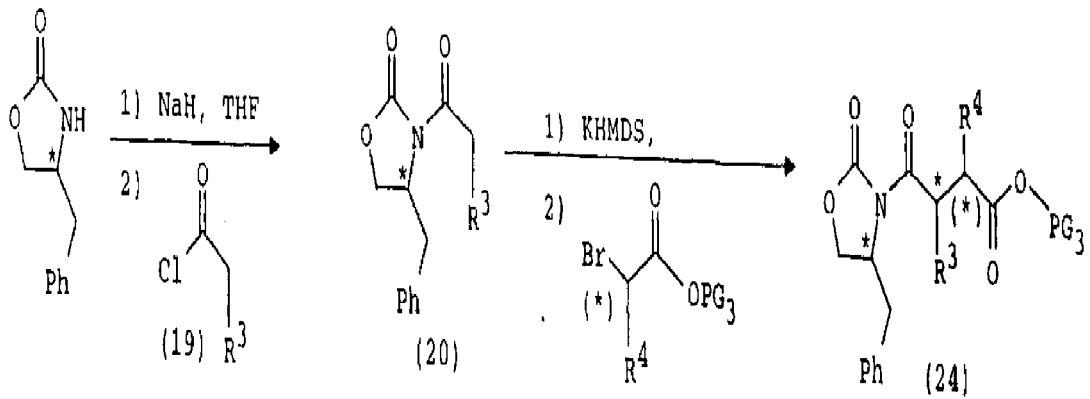
Pd katalizirana kondenzacija



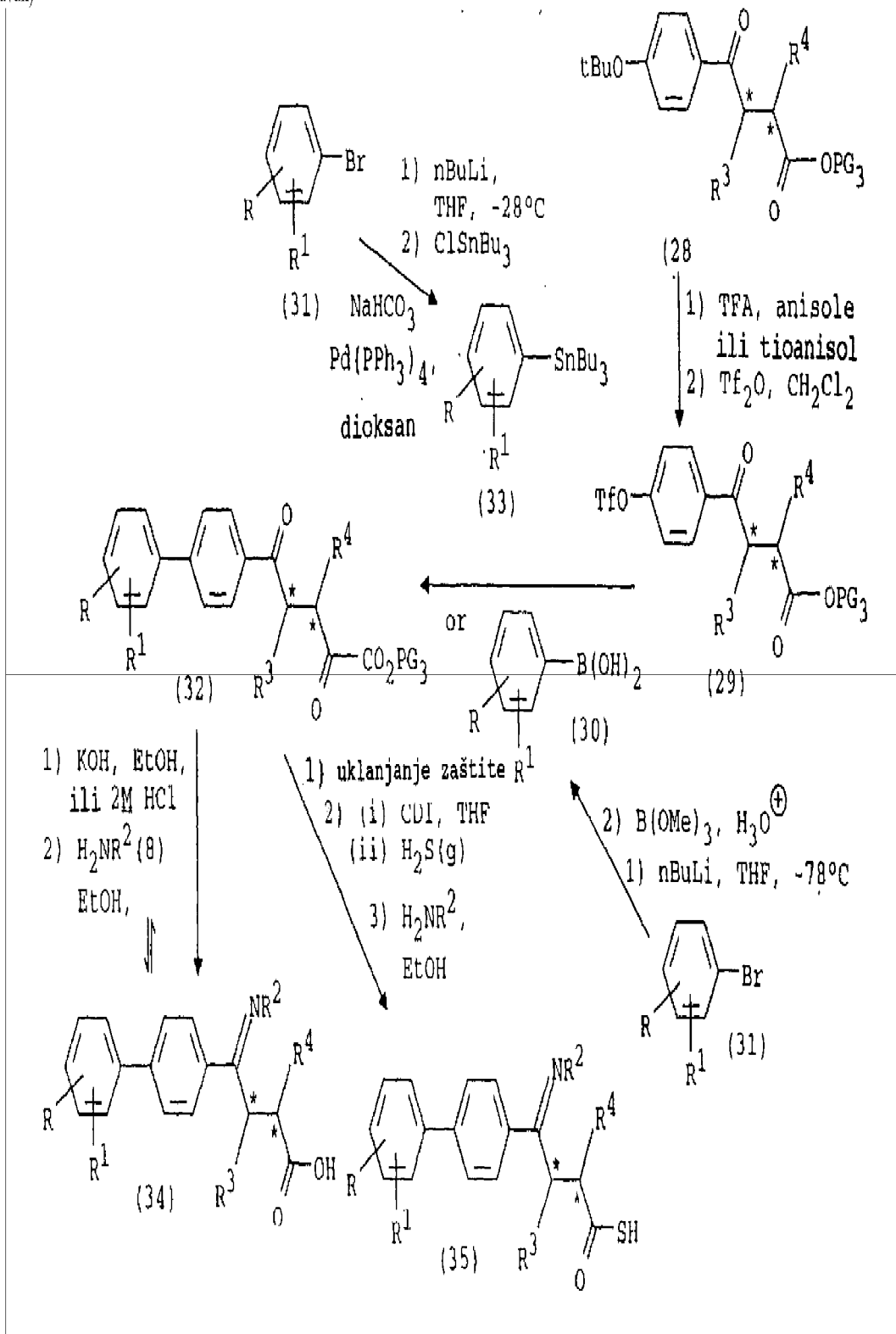
SCHEMA 2



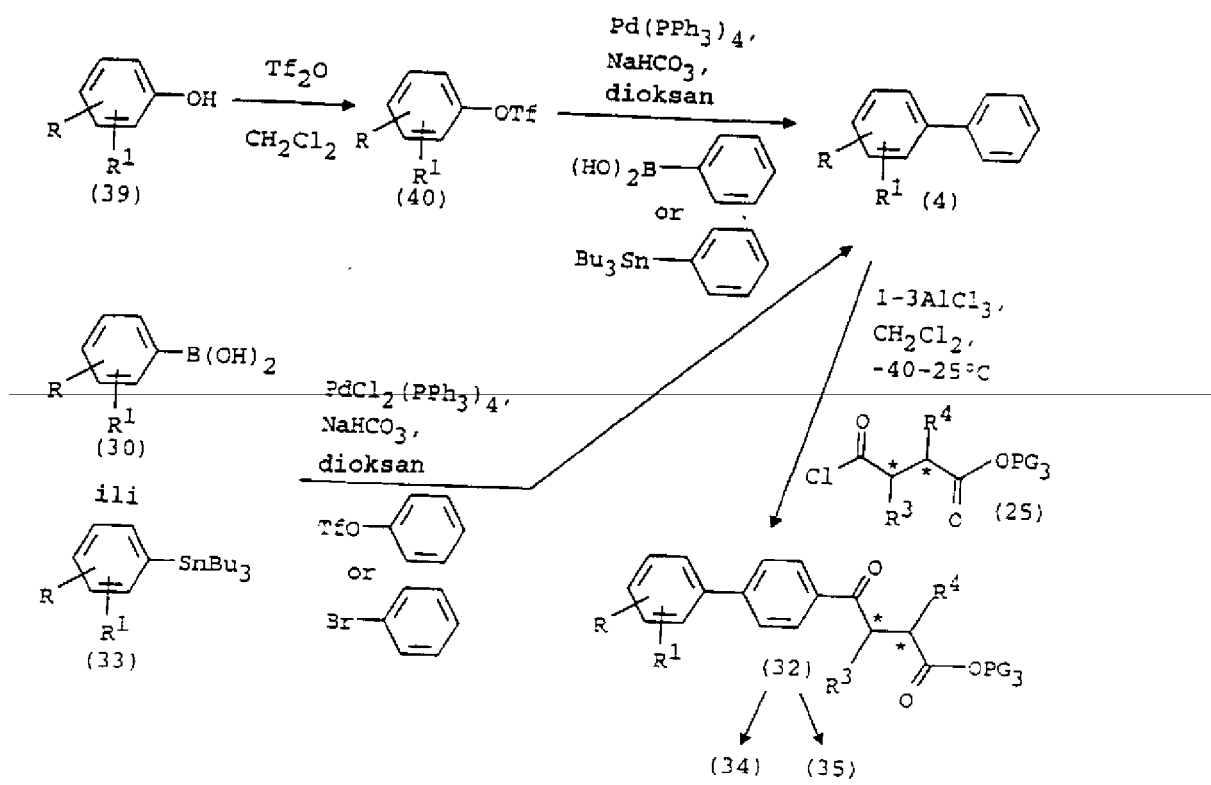
HEMA 3



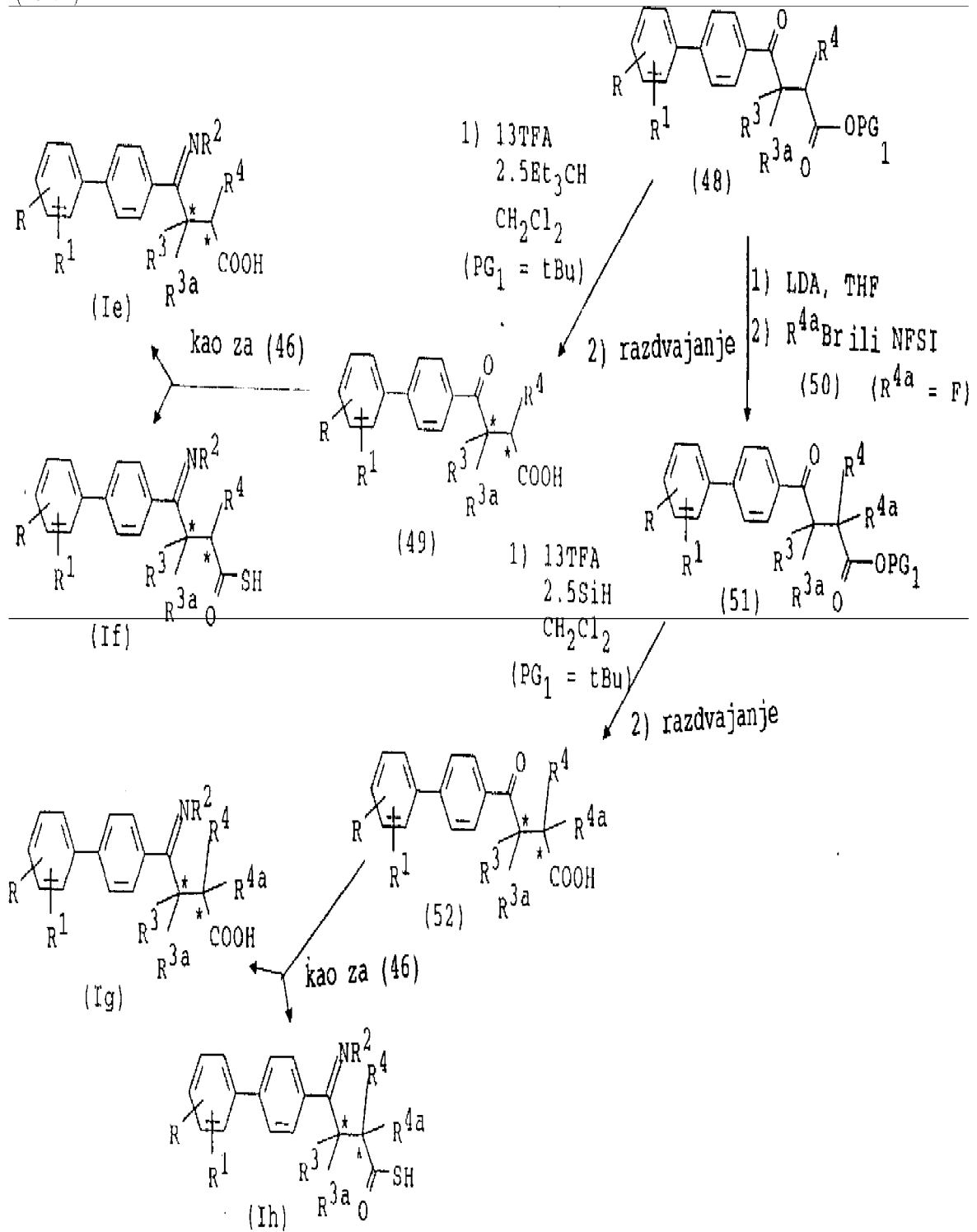
HEMA 3 (nastavak)



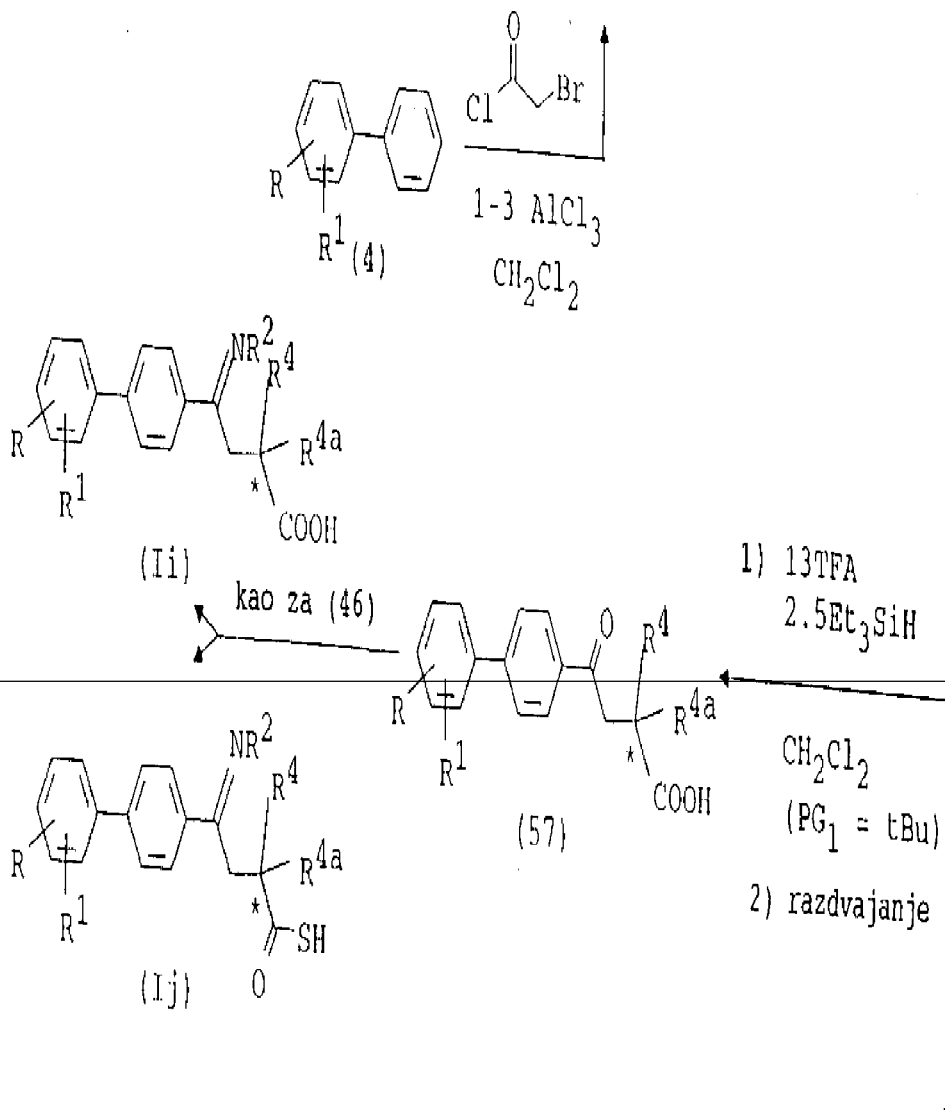
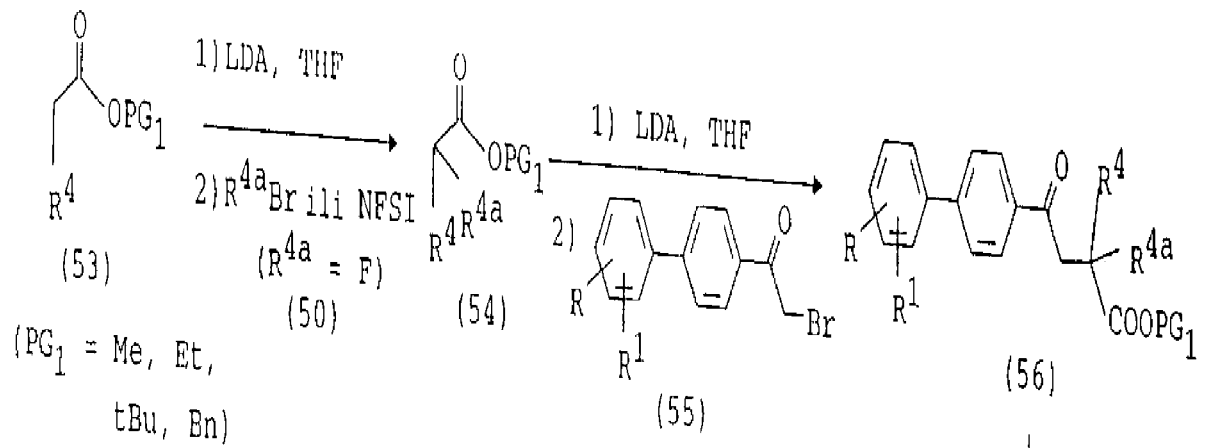
HEMA 5



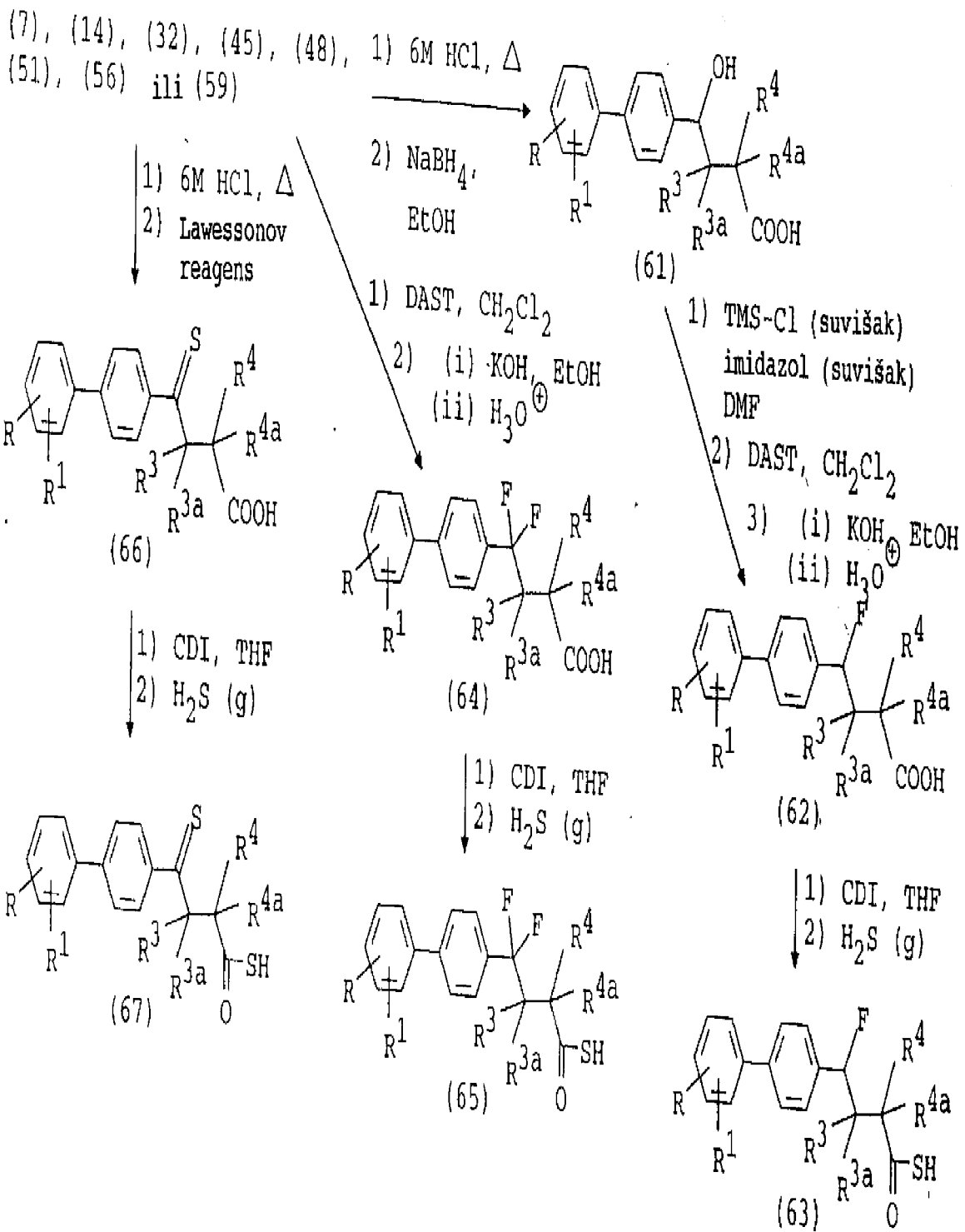
SHEMA 6 (nastavak)



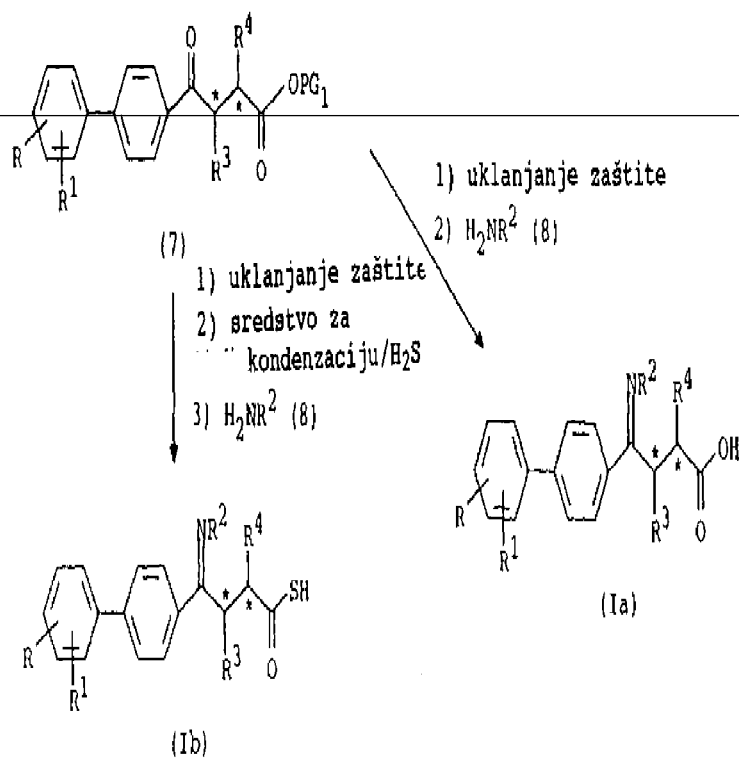
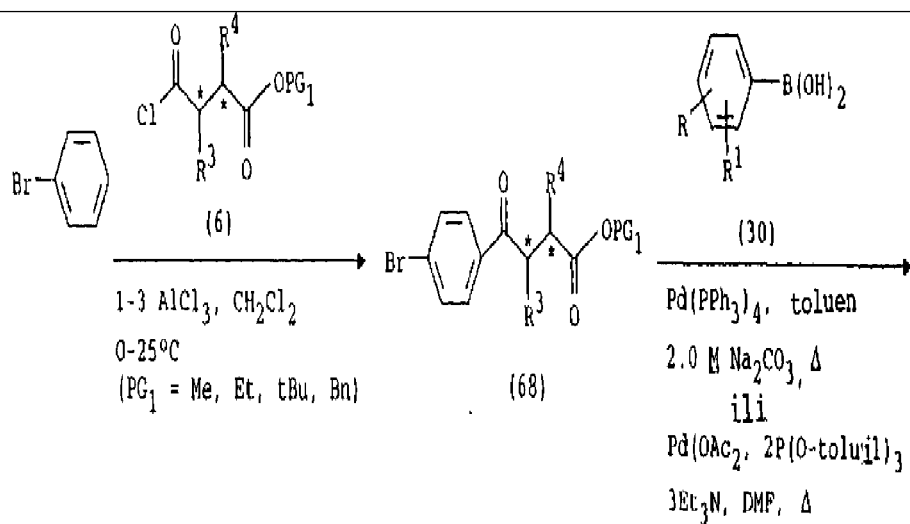
SHEMA 7



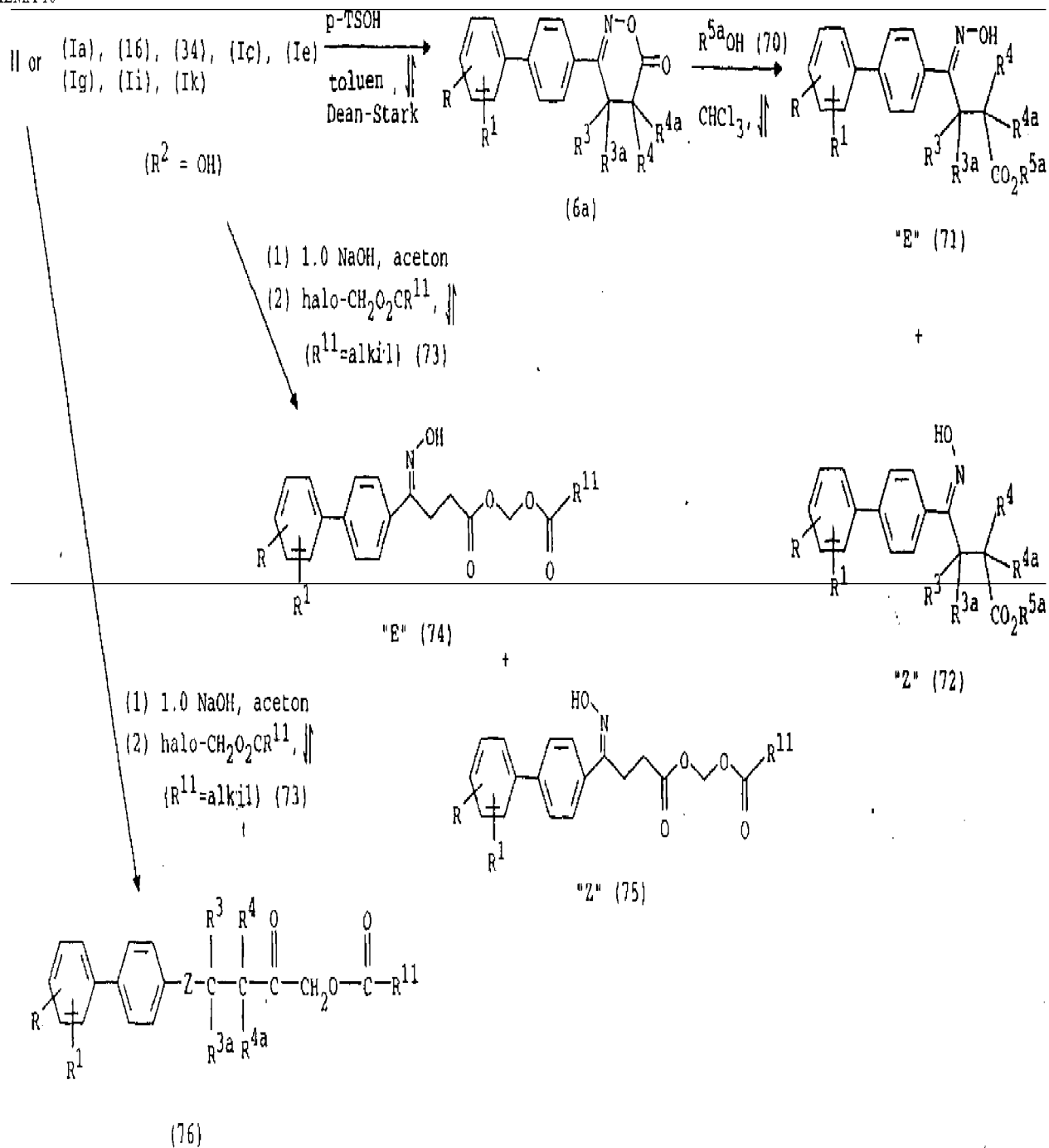
SHEMA 8



HEMA 9



SHEMA 10



Spojevi iz ovog izuma se mogu pripremiti i davati u širokom rasponu oralnih i parenteralnih oblika doze. Stoga, spojevi iz ovog izuma se mogu davati injekcijom, koja je intravenozna, intramuskularna ili intraperitonealna. Također se spojevi iz ovog izuma mogu davati inhalacijom, primjerice intranazalno. Također se spojevi iz ovog izuma mogu davati transdermalno. Bit će očito stručnjacima da slijedeći oblici doze mogu kao aktivnu komponentu sadržavati ili spoj formule I ili formule II ili odgovarajuću farmaceutski prihvatljivu sol spoja formule I ili formule II.

Za preparaciju farmaceutskih pripravaka iz ovog izuma, farmaceutski prihvatljivi nosači mogu biti kruti ili tekući. Čvrsti oblici pripravaka uključuju praške, tablete, pilule, kapsule, vrećice, supozitorije ili disperzivne granule. Čvrsti nosač može biti jedna ili više tvari koji također djeluju kao razrjeđivači, sredstva za poboljšanje okusa, veziva, konzervansi, sredstva za dezintegraciju tableta ili sredstva za kapsuliranje.

U prašcima je nosač fino usitnjena krutina koja je u smjesi s fino usitnjenom aktivnom komponentom.

U tabletama aktivna komponenta je miješana s nosačem koji neophodno ima svojstva veziva, a u pogodnom omjeru, te je prešana u željeni oblik i veličinu.

Prašci i tablete preferirano sadrže od 5 ili 10 do oko 70% aktivne tvari. Pogodni nosači su magnezij-karbonat, magnezij-stearat, talk, šećer, laktoza, pektin, dekstrin, škrob, želatina, tragakant, metilceluloza, natrij-karboksimetil-celuloza, vosak niskog tališta, kako maslac i slično. Termin "pripravak" uključuje formulaciju aktivne tvari s tvari za kapsuliranje tako da se dobije kapsula u kojoj je aktivna komponenta s ili bez nosača okružena nosačem, koja je stoga s njim povezana. Slično je uključeno u vrećice i pastile. Tablete, prašci, kapsule, pilule, vrećice i pastile se mogu koristiti kao čvrsti oblici doza pogodni za oralno davanje.

Za pripremu supozitorija prvo se rastali vosak niskog tališta kao što je smjesa glicerida masnih kiselina ili kako maslac, te se uz miješanje dodaje aktivna komponenta. Rastaljena homogena smjesa je zatim smješta u kalupe pogodne veličine, te se ostavi da se ohladi pri čemu očvrstne.

Tekući pripravci uključuju otopine, suspenzije i emulzije, primjerice u vodi ili otopine propilenglikola u vodi. Za parenteralne injekcije tekući pripravak se može formulirati kao otopina u vodenoj otopini polietilenglikola

Vodene otopine pogodne za oralnu upotrebu se mogu pripremiti otapanjem aktivne komponente u vodi i po želji dodavanjem pogodne boje, okusa, stabilizatora i ugušćivača.

Vodene suspenzije pogodne za oralnu upotrebu se mogu pripremiti disperzijom fino usitnjene aktivne komponente u vodi s viskoznom materijalnom, ako što su prirodne i sintetske gume, smole, metilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, te druga dobro poznata sredstva za suspenziju.

Također su ovdje uključeni čvrsti pripravci koji se kratko prije upotrebe pretvaraju u tekuće pripravke za oralno davanje. Takvi tekući oblici uključuju otopine, suspenzije i emulzije. Ti pripravci uz aktivnu komponentu mogu sadržavati sredstva za obojenje i okus, stabilizatore, pufere, ugušćivače, solubilizatore i slično.

Farmaceutski pripravci su preferirano u jedinici doze. U takvom obliku pripravak je podijeljen u jedinice doze koje sadrže odgovarajuću količinu aktivne komponente. Oblik jedinice doze može biti pakirani pripravak, pri čemu paket sadrži diskretne količine pripravka, kao što su pakirane tablete, kapsule i prašci u bočicama ili ampulama. Također oblik jedinice doze može biti sama kapsula tableta vrećica ili pastila ili može biti odgovarajući broj svakog od ovih pakiranih oblika doze.

Količina aktivne komponente u jedinici doze pripravka se može mijenjati i prilagoditi od 1 do 1000 mg, preferirano 10 mg do 100 mg, a u skladu s aktivnosti komponente. Pripravak može po želji sadržavati kompatibilna terapijska sredstva.

U terapijske svrhe sredstva se koriste za tretman multipla skleroze, rupture aterosklerotičnog plaka aneurizme aorte, zatajenja srca restenoze, peridontalne bolesti, ulceracije rožnice, tretmana opekline ulceracije dekubitusa zalječenja rana karcinoma, upala boli, artritisa ili drugih autoimunih ili upalnih poremećaja koja ovise o invaziji tkiva leukocitima ili drugih aktiviranih stanica akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja uključujući moždani udar, ozljedu glave, ozljedu leđne moždine, Alzheimerovu bolest, amiotropičnu latelarnu sklerozu, cerebralnu amiloidnu angiopatiju, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest proinsku bolest, miasteni gravis, te Duchennovu mišićnu distrofiju. Spojevi koji se koriste u farmaceutskim metodama ovog izuma se daju u dozi od oko 1 mg do oko 100 mg po kilogramu dnevno. Preferirani raspon dnevne doze je od oko 25 mg do oko 75 mg po kilogramu dnevno. Doza se, međutim, može mijenjati ovisno o zahtjevima pacijenta ozbiljnosti stanja koje je pod tretmanom i o spoju koji se koristi. Određivanje odgovarajuće doze za određeni slučaj dio je struke. Općenito, tretman započinje s manjim dozama koje su manje od optimalne doze nekog spoja. Zatim se doza pomalo povećava do optimalnog učinka pod danim uvjetima. Zbog pogodnosti se po želji ukupna dnevna doza može podijeliti i davati u obrocima tijekom dana.

Slijedeći neograničavajući primjeri ilustriraju preferirane metoda izumitelja za pripremu spojeva iz izuma

PRIMJER 1

5

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

Suspencija 4-klorbifenila (9.43 g, 0.0500 mol), anhidrida jantarne kiseline (5.50 g, 0.0550 mol), bezvodnog aluminijskog klorida (14.8 g, 0.111 mol) u nitrobenzenu (235 mL) je pri 5°C. pod dušikom, miješana je 4 sata, te je ostavljena da se ugrije do sobne temperature. Nakon 3 dana, smjesa je zagrijavana 95°C do 120°C kroz 1 sat, ohlađena do 5°C i "ugašena" smjesom leda (15 g), vode (8 mL) i koncentrirane klorovodične kiseline (HCl) (8 mL). Dodano je još vode (150 mL), a zatim etil-acetat. Etil-acetatni sloj je pran 0.2M HCl i eksrahiran je zasićenom vodenom otopinom natrij-bikarbonata. Bikarbonatni sloj je kratko uparen, a da bi se uklonio zaostali etil-acetat, zatim je zakiseljen dokapavanjem koncentrirane HCl. Nastali obojeni talog je ofiltriran, pran 0.2M HCl i sušen na zraku. Krutina je otopljen u toluen/acetonu, otopina je obezbojena aktivnim ugljenom i filtrirana preko celita. Filtrat je koncentriran i nastali kristali su ofiltrirani, prani i sušeni u vakuumu, pri čemu je dobiveno 1.96 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiselina u obliku blijedožutih listića, talište 184-185°C.

20 Korak (b) Priprava 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Smjesa 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (9.13 g, 0.0316 mol), hidroksilamin-hidroklorida (2.64 g, 0.380 mol) i natrij-karbonata (4.04 g, 0.0381 mol) u apsolutnom etanolu je refluksirana u atmosferi dušika kroz 13.5 sati i ostavljena je da se ohladi. Nastala suspencija je ofiltrirana i nastali kolač je pran etanolom, te dietil-eterom. Kolač je sušen u vakuumu i dobivena je bijela krutina. Krutina je otopljen u metanolu (450 mL) i mutna otopina je filtrirana da se uklone čestice. Filtrat je miješan, a za to vrijeme je dokapana 1M HCl, a zatim deionizirana voda (200 mL). Smjesa je blago uparavana u uparivaču (temperatura kupelji =40°C) do volumena od 150 mL. Krutina koja se taloži je ohlađena na 5°C 10 minuta, te je filtrirano. Kolač dobiven nakon filtriranja je sušen u vakuumu, pri čemu je dobiveno 6.82 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline u obliku obojene krutine, talište 155-157°C.

30 PRIMJER 2

4-(4'-Brom-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

35 U miješanu suspenciju bezvodnog aluminijskog klorida (3.45 g, 0.026 mol) u diklormetanu (20 mL) je pri 5°C dokapavana otopina 4-brombifenila (2.3 g, 0.010 mol), a zatim 3-karbometoksipropionil-klorid (1.35 mL, 0.011 mol) u diklormetanu (15 mL) i smjesa je miješana. Nakon 2 sata miješanja pri 5°C, smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature. Nakon 1 dana, reakcija je ohlađena do 5°C i "ugašena" dokapvanjem vode (50 mL). Slojevi su odijeljeni, organski sloj je pran otopinom soli, sušen (MgSO₄) i uparen u uparivaču. Ostatak je otopljen (CH₂Cl₂) i čišćen kromatografijom na silikagelu, eluirajući s diklormetanom, pri čemu je dobiveno 2.68 g metil estera 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, talište 115.0-116.5°C.

Korak (b) Priprava 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

45 Suspencija metil estera 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (2.636 g, 0.00759 mol) u 6M HCl je refluksirana 24 sata, te je ohlađena do sobne temperature. Krutina je ofiltrirana i prana 1M HCl. Kolač nastao poslije filtriranja je razdijeljen između etil-acetata i 1M natrij-hidroksid, a vodeni sloj pran je dva puta etil-acetatom i filtriran da se uklone čestice. Filtrat je uparen da bi se uklonio etil-acetat. Otopina je miješana i zakiseljena do pH 2 koncentriranom otopinom HCl. Nastali talog je ofiltriran, pran vodom i sušen u vakuumu, pri čemu je dobiveno 1.97 g 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 198-200°C.

50

Korak (c) 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Miješanoj otopini 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.718 g, 0.00215 mol) i kalij-karbonata (0.167 g, 0.00121 mol) u apsolutnom etanolu (15 mL) je dodana otopina hidroksilamin-hidroklorida (0.180 g, 0.00259 mol) u vodi (3 mL) i smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 6 dana. Smjesa je uparena u uparivaču. Ostatak je otopljen u metanolu, dodan je silikagel (10 g) i smjesa je uparena do suha. Prašak je čišćen kromatografijom na silikagelu, eluirajući s diklormetan/metanolom (20:1), pri čemu je dobiveno 0.499 g 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 175-176°C.

PRIMJER 3

60

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4-(dimetilhidrazono)-maslačna kiselina.

Miješana suspenzija 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.578 g, 0.00200 mol) u otopini dimetilhidrazina (0.46 mL, 0.0061 mol) u apsolutnom etanolu (6 mL) je refluksirana pod dušikom 2.4 sata, te je ostavljena da se ohladi. Hlapljive komponente su uparene, a ostatak je otopljen (CH_2Cl_2) i čišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu, eluirajući s diklormetan/metanolom (24:1), pri čemu je dobiveno 0.33 g 4-(4'-klor-bi-fenil-4-il)-4-(dimetilhidrazono)-maslačne kiseline u obliku žute krutine, talište 158-160°C.

PRIMJER 4

4-(4'-Fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

U miješanu suspenziju bezvodnog aluminijskog klorida (9.64 g, 0.0723 mol) u diklormetanu (90 mL) je pri 5°C dokapavana otopina 4-fluorbifenila (4.97 g, 0.0289 mol) u diklormetanu (40 mL), a zatim 3-karbometoksi-propionil-klorid (3.94 mL, 0.032 mol) u diklormetanu (30 mL) i smjesa je miješana Nakon 2 sata miješanja pri 5°C, smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature. Nakon 1 dana, reakcija je ohlađena do 5°C i ugašena dokapavanjem vode (160 mL). Slojevi su odijeljeni, organski sloj je pran otopinom soli, sušen (Na_2SO_4) i uparen. Ostatak je prekrizaliziran iz metanola, pri čemu je dobiveno 6.17 g metil estera 4-(4'-fluorbifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, talište 131.5-133.0°C.

Korak (b) Priprava 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

Suspenzija metil estera 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (6.08 g, 0.0212 mol) u 6M HCl je refluksirana 22 sata, te je ohlađena do sobne temperature. Krutina je ofiltrirana i prana 1M HCl. Kolač nastao poslije filtriranja je sušen u vakuumu, pri čemu je dobiveno 1.97 g 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 173.5-175.5°C.

Korak (c) Priprava 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Miješana otopina 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (2.72 g, 0.0100 mol), hidroksilamin-hidroklorida (0.848 g, 0.0122 mol) i kalij-karbonata (1.304 g, 0.0123 mol) u apsolutnom etanolu (60 mL) je refluksirana 22 sata, te je ostavljena da se ohladi. Krutina je filtrirana, prana dodatnom količinom etanola i ostavljena da se suši preko noći. Krutina je otopljena u metanol/vodi, te je zakiseljena 1.0 M solnom kiselinom (10 mL, 0.010 mol HCl). Smjesa je koncentrirana na približno 30 mL u uparivaču, a nastali talog je ofiltriran i sušen u vakuumu, pri čemu je dobiveno 2.66 g 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina u obliku blijedožute krutine, talište 152-153°C.

PRIMJER 5

(±)-4-f4'-Klor-bifenil-4-il)-4-hidroksi-maslačna kiselina

U miješanu suspenziju natrij-borhidrida (0.0376 g, 0.00099 mol) u apsolutnom etanolu pod dušikom, pri sobnoj temperaturi dodana je u jednom obroku 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (0.576 g, 0.00199 mol) i smjesa je miješana 4 sata Dodano je još natrij-borhidrida (0.013 g, 0.00034 mol) i smjesa je miješana 18 sati. Dodano je još natrij-borhidrida (0.0144 g, 0.000381 mol) i smjesa je miješana još 5 sati. Ukupno vrijeme reakcija je bilo 27 sati. Reakcija je "ugašena" aceton/vodom i razdijeljena između 1M klorovodične kiseline i diklormetana Organski sloj je pran otopinom soli, sušen (Na_2SO_4) i uparen. Ostatak je čišćen kromatografijom na silikagelu koristeći diklormetan/metanol (19:1, 1.3 L; 15:1, 1.3 L), pri čemu je dobiveno 0.101 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksi-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 133.5-135.0°C

PRIMJER 6

4-(4'-Brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

U miješanu suspenziju bezvodnog aluminijskog klorida (3.35 g, 0.0251 mol) u diklormetanu (30 mL) pri 5°C dokapavanje otopina 4-brom-2-fluorbifenila (2.512 g, 0.0100 mol) u diklormetanu (17 mL), a zatim 3-karbometoksi-propionil-klorida (1.34 mL, 0.0109 mol) u diklormetanu (16 mL) i smjesa je miješana Nakon 2 sata miješanja pri 5°C, smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature. Nakon 1 dana reakcija je ohlađena do 5°C i ugašena dokapavanjem vode (60 mL). Organski sloj je pran vodom, zasićenom otopinom natrij-bikarbonata otopinom soli i sušen (Na_2SO_4). Organski dio je uparen, ostatak je čišćen kromatografijom na silikagelu, eluirajući s kloroformom, pri čemu je dobiveno 3.15 g metil estera 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku blijedožute krutine, talište 94-95°C.

Korak (b) Priprava 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

Suspenzija metil estera 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (2.94 g, 0.00805 mol) u 6M HCl je refluksirana 23 sata te je ostavljena da se ohladi. Krutina je ofiltrirana i prana 1M HCl i sušena u vakuumu, pri čemu je dobiveno 2.76 g 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku blijedožute krutine, talište 145-147°C.

5

Korak (c) Priprava 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (1.05 g, 0.00300 mol) je reagirala s hidroksilamin-hidrokloridom (0.256 g, 0.00368 mol), pri čemu je dobiveno 2.66 g 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 163-164°C.

10

PRIMJER 7

(±)-4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-3-klor-4-okso-maslačna kiselina

15 U miješanu otopinu diizopropiamina (0.295 mL, 0.0021 mol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (10 mL) pri sobnoj temperaturi pod dušikom, u obrocima je dodana 2.1 M otopina n-butyl-litija u heksanu (1.0 mL, 0.0021 mol) i smjesa je ohlađena do -78°C. Dodana je otopina 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.288 g, 0.000997 mol) u THF (10 mL) i smjesa je miješana 1 sat. Žutoj otopini je dokapana otopina N-fluordibenzensulfon-amida (NFSI, 0.346 g, 0.00110 mol) u THF (10 mL) i smjesa je miješana 2 sata pri -78°C. Smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature i miješana je 16 sati. Reakcija je "ugašena" 1 M solnom kiselinom (1.1 mL, 0.0011 mol HCl) i smjesa je uparena do suha. Ostatak je prošao kroz kolonu silikagela eluirajući s diklormetan/metanolom (10:1, te 9:1) pri čemu nastaje guma. Guma je otopljena u metanolu i zakiseljena dodatkom 1M solne kiseline (3.4 mL, 0.0034 mol HCl). Hlapljive komponente su uparene, a nastala suspenzija je filtrirana. Kolač dobiven filtriranjem je čišćen kromatografijom na silikagelu eluirajući s diklormetan/metanolom (14:1), pri čemu je dobiveno 0.030 g (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-3-klor-4-okso-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 170-173°C.

25

PRIMJER 8

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina, natrijeva sol

30

Miješana suspenzija 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.290 g, 0.00100 mol), O-metil-hidroksilamin-hidroklorida (0.106 g, 0.00127 mol) i natrij-karbonata (0.1307 g, 0.00123 mol) u apsolutnom etanolu (5 mL) je refluksirana je 24 sata pod dušikom, te je ostavljeno da se ohladi. Hlapljive komponente su uparene, ostatak je miješan s deioniziranom vodom (10 mL). Krutine su filtrirane, prane s još vode i sušene u vakuumu, pri čemu nastaje 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina, natrijeva sol u obliku obojene krutine, talište 234-238°C.

35

PRIMJER 9

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina

40

Obrok natrijeve soli 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačne kiseline (0.23 g, 0.00068 mol) je razdijeljen između 0.1 M vodene klorovodične kiseline (10 mL) i tetrahidrofuran/diklormetana (50/50 v/v). Organski sloj je sušen (Na₂SO₄) i uparen, pri čemu je dobivena blijedožuta krutina. Krutina je kristalizirana iz 2-propanola i dobiveno je 0.143 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačne kiseline u obliku blijedožute krutine, talište 183-186°C.

45

PRIMJER 10

4-(4'-Klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

50

Korak (a) Priprava 4-klor-2-fluor-bifenila

U miješanu otopinu 4-klor-2-fluoranilina (1.0 mL, 0.0090 mol) u benzenu (50 mL) pri sobnoj temperaturi pod dušikom je u jednom obroku dodan čisti izoamil-nitrit (1.7 mL, 0.014 mol) i smjesa je lagano zagrijavana dok se oslobađao plin (≈70°C). Izvor topline je uklonjen i otopina je ostavljena da se ohladi. Nakon 10 minuta pri sobnoj temperaturi, smjesa je zagrijavana uz refluksiranje 2 sata i ohlađena je. Otopina je uparena u uparivaču na oko 3 mL i filtrirana preko silikagela (100 g), eluirajući s heksanom. Frakcije koje sadrže produkt su uparene u uparivaču, a ostatak je ponovo kromatografiran na silikagelu (50 g) eluirajući s n-heksanom (20 x 50 mL), a zatim s n-heksan/dietil-eterom (9:1, 10 x 50 mL), pri čemu je dobiveno 0.875 g 4-klor-2-fluor-bifenila u obliku bezbojnog ulja spektroskopija protonske nuklearne magnetske rezonancije (1H-NMR) (CDCl₃): 5 7.36-7.53 (m, 6H), 7.18-7.22 (m, 2H).

55

60 Korak (b) Priprava metil estera 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

U miješanu suspenziju bezvodnog aluminij-klorida (1.451 g, 0.0109 mol) u diklormetanu (20 mL) je pri 5°C dokapavana otopina 4-klor-2-fluor-bi-fenila (0.858 g, 0.00415 mol) u diklormetanu (13 mL) kroz 10 minuta, a zatim je

dokapan 3-karbometoksiopropionil-klorid (0.57 mL, 0.0046 mol) u diklormetanu (13 mL) kroz 25 minuta Nastala smjesa je miješana 2.5 sata te je ostavljena da se ugrije do sobne temperature. Miješana je 3 dana. Smjesa je ponovo ohlađena i reakcija je "ugašena" dokapavanjem vode (145 mL). Organski sloj je pran vodom, zasićenom otopinom natrij-bikarbonata, otopinom soli i sušen (MgSO₄). Organski dio je uparen, pri čemu je dobiveno 1.25 g metil estera 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku blijedožute krutine, talište 90.5-92.5°C.

Korak (c) Priprava 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

Na način opisan u Primjeru 4, korak (b), metilni ester 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (1.39 g, 0.00433 mol) je refluksiran u 6M HCl, pri čemu je dobiveno 1.22 g 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso--maslačne kiseline u obliku blijedoljubičaste krutine, talište 127-129°C.

Korak (d) Priprava 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (1.100 g, 0.00359 mol) je reagirala s hidroksilamin-hidrokloridom (0.300 g, 0.00432 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.458 g, 0.00432 mol) u apsolutnom etanolu (20 mL), pri čemu je dobiveno 0.989 g 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 147.5-149.5°C.

PRIMJER 11

4-(2'-Fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 2, korak (a), 2-fluor-bifenil (6.284 g, 0.0365 mol) je reagirao s 3-karbometoksiopropionil-kloridom (4.95 mL, 0.0402 mol) u prisutnosti bezvodnog aluminij-klorida (10.7 g, 0.0802 mol) u diklormetanu, pri čemu je nakon kromatografije na silikagelu (456 g, 230-400 mesh) eluirajući s kloroformom (15 x 450 mL) dobiveno 7.36 g metil estera 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku blijedožute krutine, talište 75.5-77.5°C.

Korak (b) Priprava 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina

U miješanu otopinu metil estera 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (7.17 g, 0.0250 mol) u tetrahidrfuranu (60 mL) je pri sobnoj temperaturi dodana otopina natrij-hidroksida (1.04 g, 0.026 mol) u metanolu (60 mL) i smjesa je miješana 23 sata Reakciji je dodana 1.0 M vodena otopina natrij-hidroksida (10 mL) i smjesa je miješana dodatnih 24 sati. Smjesa je uparena u uparivaču i ostatak je razdijeljen između vode i kloroforma Vodeni sloj je pran kloroformom (3x) i zakiseljen koncentriranom solnom kiselinom od pH=3. Nastala krutina je filtrirana, prana razrijeđenom klorovodičnom kiselinom (pH=3) i sušena u vakuumu, pri čemu je dobiveno 6.51 g 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku blijedožute krutine, talište 148-153°C.

Korak (c) Priprava 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (1.634 g, 0.006001 mol) je reagirala s hidroksilamin-hidrokloridom (0.500 g, 0.00720 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.763 g, 0.00720 mol) u apsolutnom etanolu (20 mL), pri čemu je dobiveno 1.434 g 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 150.0-151.5°C.

PRIMJER 12

4-Hidroksiimino-4-(4'-metil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 2, korak (a), brombenzen (10.0 mL, 0.0950 mol) je reagirao s 3-karbometoksiopropionil-kloridom (12.9 mL, 0.105 mol) u prisutnosti aluminij-klorida (26.9 g, 0.202 mol) u diklormetanu, te je nakon kromatografije na silikagelu (456 g, 230-400 mesh) eluirajući s heksan/acetonom (9:1, 10 x 400 mL; 8:1, 7 x 400 mL), dobiveno 21.2 g metil estera 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline u obliku obojene krutine, talište 49-51°C.

Korak (b) Priprava metil estera 4-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

U miješanu suspenziju (4-metilfenil)borne kiseline (0.818 g, 0.00602 mol) i metil estera 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (1.3556 g, 0.00500 mol) u toluenu (10 mL) dodan je tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (0.173 g, 0.000150 mol) i 2.0 M vodena otopina natrij-karbonata (5.0 mL, 0.010 mol) i smjesa je zagrijavana uz refluksiranje pod dušikom 12 sati, te je ostavljena da se ohladi. Smjesa je razrijeđena toluenom i diklormetanom (10 mL/10 mL), te je filtrirana preko Celita. Celit je pran dodatnom količinom toluena i diklormetana Filtrat i otopina od pranja su spojeni i prani 2.0 M otopinom natrij-karbonatom, otopinom natrij-klorida 3% vodenom otopinom amonij-hidroksida, vodom i otopinom natrij-klorida Organski dio je sušen (Na₂SO₄) i uparen u uparivaču. Ostatak je otopljen u kloroformu i čišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu (144 g, 230-400 mesh), eluirajući s heksan/acetonom (6:1, 17 x 125 mL), pri

čemu je dobiveno 1.25 g metil estera 4-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 121-122°C.

Korak (c) Priprava 4-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

5 Na način opisan u Primjeru 4, korak (b), metilni ester 4-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (1.21 g, 0.0043 mol) je refluksiran u 6M HCl, pri čemu je dobiveno 1.22 g 4-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku obojene krutine, talište 183-186°C.

Korak (d) Priprava 4-hidroksiimino-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline Na način opisan u
10 Primjeru 4, korak (c), 4-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-okso--maslačna kiselina (1.100 g, 0.00359 mol) je reagirala s hidroksilamin-hidrokloridom (0.3245 g, 0.00467 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.498 g, 0.00470 mol) u apsolutnom etanolu (20 mL), pri čemu je dobiveno 1.006 g 4-hidroksiimino-(4'-metil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina u obliku bijele krutine, talište 176.5-177.5°C.

15 PRIMJER 13

4-Hidroksiimino-4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4-brom-fenil-4-okso-maslačne kiseline

20 Na način opisan u Primjeru 12, korak (b) (4metoksifenil)borna kiselina (0.913 g, 0.00601 mol) je reagirala s metil esterom 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (1.356 g, 0.00500 mol) u prisutnosti tetrakis(trifenilfosfin)-paladija(O) (0.173 g, 0.000150 mol) i 2.0 M vodene otopine natrij-karbonata (5.0 mL, 0.010 mol) u toluenu (10 mL), a nakon kromatografije na silikagelu (270 g, 230-400 mesh), eluirajući s diklormetanom (15 x 250 mL), diklormetan/metanolom (100:1, 19 x 225 mL, 50:1, 5 x 225 mL), dobiveno je 1.386 g metil estera 4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 96.0-100.5°C.

Korak (b) Priprava 4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

30 U miješanu suspenziju metilnog estera 4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (1.342 g, 0.00450 mol) u metanolu (15 mL) je pri sobnoj temperaturi dodana vodena otopina 50/50 wt/wt natrij-hidroksida (0.41 g, 0.0051 mol) i smjesa je miješana 3 dana. Smjesa je dodana 1.0 M vodena otopina natrij-hidroksida (0.45 mL, 0.0045 mol) i miješanje je nastavljeno 1 dan. Smjesa je uparena u uparivaču, ostatak je razdijeljen između diklormetan/tetrahidrofurana (50/50 v/v) i 0.2 M vodene otopine klorovodične kiseline. Organski sloj je pran otopinom soli i sušen (Na₂SO₄). Smjesa je uparena i ostatak je čišćen kromatografijom na silikagelu (154 g, 230-400 mesh). eluirajući s diklormetanom (7 x 225 mL), te diklormetan/metanolom (19:1 7 x 225 mL), pri čemu je dobiveno 1.22 g 4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku obojene krutine, talište 197-199°C.

Korak (c) Priprava 4-hidroksiimino-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

40 Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (1.108 g, 0.00380 mol) je reagirala s hidroksilamin-hidrokloridom (0.316 g, 0.00455 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.485 g, 0.00458 mol) u apsolutnom etanolu (20 mL), pri čemu je dobiveno 0.983 g 4-hidroksiimino-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina u obliku blijedožute krutine, talište 157-160°C.

PRIMJER 14

45 4-(4'-Cijano-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

50 U miješanu suspenziju 4-brombenzo nitrila (1.807 g, 0.0009929 mol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (30 mL) pri -85°C je pod dušikom tijekom 15 minuta dokapavana 2.1 M n-butyl-litija u heksanu (4.7 mL, 0.0099 mol), te je smjesa miješana. Nakon 20 minuta je u jednom obroku dodan trimetilborat (1.0 mL, 0.0088 mol) i smjesa je ostavljena da se lagano grije. Nakon 40 minuta reakcija je ugašena 1 M vodenom solnom kiselinom (2.2 mL, 0.0022 mol) i miješana je. Krutina počinje kristalizirati nakon 1 sata. Krutina je filtrirana prana dietil-eterom i sušena pod vakuumom (oko 40°C), pri čemu je dobiveno 0.918 g sirove (4-cijanofenil)borne kiseline. Taj materijal je korišten u slijedećoj reakciji bez daljnjeg čišćenja.

55 Miješanu smjesa (4-cijanofenil)borne kiseline (0.220 g, 0.00150 mol), metil estera 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, trietilamina (0.418 mL, 0.0030 mol), tri(O-toluil)fosfina (0.2715 g, 0.00628 mol) i paladij(II)-acetata (0.0067 g, 0.000030 mol) u bezvodnom dimetilformamidu (4.0 mL) je zagrijavana 2 sata pri 105°C, te je ostavljena da se ohladi, a zbog pogodnosti može se ostaviti i preko noći. Smjesa je razrijeđena dietil-eterom i nastala suspenzija je filtrirana preko Celita. Celit i kolač dobiven filtriranjem su prani dietil-eterom, a zatim diklormetanom. Filtrati i otopine od pranja su spojene i prane 0.5 M vodenom solnom kiselinom, vodom, 3% vodenim amonij-hidroksidom, vodom i otopinom soli. Organski dio je sušen (Na₂SO₄) u uparen. Ostatak je otopljen (kloroform) i kromatografiran na silikagelu (35 g, 230-400 mesh), eluirajući s heksan/acetonom (4:1, 30 x 30 mL, pri čemu je dobiveno

0.172 g metil estera 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku blijedožute krutine, talište 94-95°C.

Korak (b) Priprava 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiseline

U miješanu otopinu metil estera 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.143 g, 0.000488 mol) u tetrahidrofuranu pri 15°C je u jednom obroku dodana 1.0 M vodene otopine natrij-hidroksida (0.50 mL, 0.00050 mol) i smjesa je ostavljena da se miješa pri sobnoj temperaturi 18 sati. THF je uparen, ostatak je razdijeljen između vode i kloroforma. Vodeni sloj je pran s još kloroforma. Vodeni sloj je zakiseljen 1.0 M vodenom klorovodičnom kiselinom (0.50 mL) i ekstrahiran diklormetan/tetrahidrofuranom (50/50 v/v). Ekstrakt je pran otopinom natrij-klorida, sušen (Na₂SO₄) i uparen. Ostatak je sušen u vakuumu i dobiveno je 0.130 g 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku blijedožute krutine, talište 145-147°C.

Korak (c) Priprava 4-(4'-cijanobifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Miješanu suspenzija 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.7908 g, 0.002831 mol), hidroksilamin-hidroklorida (0.2038 g, 0.00293 mol) i natrij-karbonata (0.3158 g, 0.00298 mol) u apsolutnom etanolu (17 mL) je refluksirana pod dušikom 12 sati, te je ostavljena da se ohladi. Smjesa je zbog pogodnosti ostavljena stajati 2.5 dana. Hlapljive komponente su uparene, a ostatak je razdijeljen između diklormetan/tetrahidrofurana (50/50 v/v) i 0.05 M vodene otopine klorovodične kiseline (60 mL). Vodeni sloj je ekstrahiran s još organskih otapala. Ekstrakti su spojeni, sušeni (Na₂SO₄) i upareni. Ostatak je otopljen/suspendiran u diklormetanu i kromatografiran na silikagelu (165 g, 230-400 mesh), eluirajući s diklormetan/metanolom (25:1, 30 x 125 mL; 15:1, 5 x 125 mL), pri čemu je dobiveno 0.413 g 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiseline u obliku bijele krutine, talište 157-159°C.

PRIMJER 15

4-(3'-Fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiseline

25

Korak (a) Priprava metil estera 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 12, korak (b), (3-fluor-fenil)borna kiseline (0.7698 g, 0.005502 mol) je ostavljena reagirati s metil esterom 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (1.356 g, 0.00500 mol) u prisutnosti tetrakis-(trifenilfosfin)paladija(O) (0.173 g, 0.000150 mol) i 2.0 M vodene otopine natrij-karbonata (5.0 mL, 0.010 mol) u toluenu (10 mL), a nakon kromatografije na silikagelu (270 g, 230-400 mesh), eluirajući s kloroformom (18 x 125 mL) dobiveno je 1.221 g metil estera 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 99-101°C.

30

Korak (b) Priprava 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (b), metilni ester 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (1.0968 g, 0.00383 mol) je refluksiran u 6M klorovodične kiseline, pri čemu je dobiveno 1.007 g 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku blijedo narančaste krutine, talište 153-155°C.

35

Korak (c) Priprava 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiseline (0.9258 g, 0.00340 mol) je reagirala s hidroksilamin-hidro-kloridom (0.284 g, 0.00409 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.434 g, 0.00409 mol) u apsolutnom etanolu (19 mL), pri čemu je dobiveno 1.434 g 4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline u obliku svjetlo sive krutine, talište 155-157°C.

40

PRIMJER 16

4-Hidroksiimino-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačna kiseline

Korak (a) Priprava metil estera 4-okso-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 12, korak (b), (4-trifluor-fenil)borna kiseline (1.285 g, 0.00676 mol) je ostavljena da reagira s metil esterom 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (1.356 g, 0.00500 mol) u prisutnosti tetrakis-(trifenilfosfin)paladija(O) (0.173 g, 0.000150 mol) i 2.0 M vodene otopine natrij-karbonata (5.0 mL, 0.010 mol) u toluenu (10 mL), a nakon kromatografije na silikagelu (270 g, 230-400 mesh), eluirajući s kloroformom (18 x 125 mL) dobiveno je 1.42 g metil estera 4-okso-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 140-142°C.

55

Korak (b) Priprava 4-okso-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (b), metilni ester 4-okso-4-(4'-tri-fluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline (1.34 g, 0.00398 mol) je refluksiran u 6M klorovodične kiseline, pri čemu je dobiveno 1.27 g 4-okso-4-(3'-fluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline 80% čistoće. Dio toga materijala (0.059 g) je čišćen kromatografijom na silikagelu (7 g, 230-400 mesh) eluirajući s diklormetanom (15x10 mL); diklormetan/metanolom (15:1, 16x10 mL), pri čemu je dobiveno 0.0476 g 4-okso-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline u obliku obojene krutine, talište 172-174°C.

60

Korak (c) Priprava 4-hidroksiimino-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-okso-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačna kiselina (1.20 g, 0.00372 mol) je ostavljena da reagira s hidroksilamin-hidrokloridom (0.3115 g, 0.00448 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.4768 g, 0.00450 mol) u apsolutnom etanolu (20 mL), pri čemu je dobiveno 0.764 g 4-hidroksiimino-4-(4'-trifluor-bifenil-4-il)-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 134-136°C.

PRIMJER 17

4-Hidroksiimino-4-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4'-metylsulfanil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 12, korak (b), (4-metilsulfanil-fenil)borna kiselina (0.930 g, 0.00553 mol) je ostavljena da reagira s metil esterom 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (1.356 g, 0.00500 mol) u prisutnosti tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (0.173 g, 0.000150 mol) i 2.0 M vodene otopine natrij-karbonata (5.0 mL, 0.010 mol) u toluenu (10 mL), a nakon kromatografije na silikagelu (168 g, 230-400 mesh), eluirajući s kloroform/heksanom (11:1, 20 x 125 mL; 9:1 10 x 125 mL; 6:1, 30 x 125 mL) dobiveno je 0.405 g metil estera 4-(4'-metilsulfonil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 140-142°C.

Korak (b) Priprava 4-hidroksiimino-4-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-maslačne kiseline

Smjesa metil estera 4-(4'-metilsulfonil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.3742 g, 0.001190 mol) i 1.0 M vodena otopina natrij-hidroksida (1.3 mL, 0.0013 mol) u tetrahidrofuran/metanolu (5 mL/5 mL) je miješana 3 dana pri sobnoj temperaturi. Hlapljive komponente su uparene, a ostatak je suspendiran u vodi. Suspenzija je zakiseljena s 1.0 M vodenom klorovodičnom kiselinom (1.4 mL, 0.0014 mol) i smjesa je ekstrahirana tetrahidro-furan/diklormetanom (50/50 v/v). Organski dio je pran otopinom soli, sušen (Na₂SO₄) i uparen, pri čemu je dobiveno 0.34 g sirove 4-hidroksiimino-4-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-maslačne kiselenje u obliku obojene krutine. Dio tog materijala (0.3383) je miješan s hidroksilamin-hidrokloridom (0.0931 g, 0.00134 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.1438 g, 0.001357 mol) u apsolutnom etanolu (7 mL) 20 sati pri temperaturi refluksiranja, te je ostavljeno da se ohladi. Hlapljive komponente su uparene, a ostatak je razdijeljen između diklormetan/tetrahidrofurana (50/50 v/v) i 0.10 M vodene klorovodične kiseline (25 mL). Organski dio je pran otopinom soli, sušen (Na₂SO₄) i uparen. Ostatak je uparen u tetrahidrofuranu, dodan je silikagel (4.0 g) i smjesa je uparena do suha. Dobiveni prah je kromatografirani na silikagelu (48 g, 230-400 mesh), eluirajući s diklormetan/dietil-eterom (24:1, 13 x 50 mL), diklormetan/metanolom (24:1, 13 x 50 mL, 20:1, 10 x 50 mL), pri čemu je dobiveno 0.0525 g 4-hidroksiimino-4-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 162-164°C.

PRIMJER 18

3-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-6-okso-6H-1,2-oksazin

Miješana suspenzija 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline (2.126 g, 0.00700 mol) i (4-metilfenil)sulfonske kiseline monohidrata (0.067 g, 0.00035 mol) u toluenu (22 mL) je zagrijavana pod dušikom uz refluksiranje preko Dean-Starkovog dijela tijekom 7 sati, te je ostavljeno da se ohladi. Hlapljive komponente su uparene. Ostatak je otopljen/suspendiran u diklormetanu u kromatografirani na silikagelu (221 g, 130-400 mesh) eluirajući s diklormetanom (20 x 200 mL), pri čemu je dobiveno 0.63 g 3-(4'-klor-bifenil-4-il)-4,5-dihidro-6-okso-6H-1,2-oksazina u obliku svijetle ljubičaste krutine, talište 190-192°C.

PRIMJER 19

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina natrijeva sol monohidrat

U miješanu otopinu/suspenziju 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline (3.22 g, 0.0101 mol) u metanolu (35 mL) je pri sobnoj temperaturi dodana otopina natrij-hidroksida (0.4062 g, 0.0102 mol) u vodi (6 mL) i nastala suspenzija je miješana 1 sat pri 30°C. Nastala suspenzija je uparena i dobivena je bijela krutina. Krutina je sušena u vakuumu. Dio krutine (1.059 g, 0.003105 mol) je kristaliziran iz vode (8.4 mL) nakon vruće filtracije, a kristali su sušeni u vakuumu, pri čemu je dobiveno 0.856 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina natrijeva sol monohidrata talište 222-224°C.

PRIMJER 20

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina hemi kalcijeva sol

U miješanu suspenziju 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline (0.4556 g, 0.00150 mol) u metanolu (10 mL) je pri sobnoj temperaturi dodana voda (3.5 mL) i smjesa je zagrijana do vrenja. U smjesu je dokapana otopina

kalcij-acetat-monohidrata (0.1136 g, 0.00045 mol) u vodi (2.0 mL). Produkt se odmah taloži. Nakon što je dodavanje završeno, smjesa je zagrijavana 5 minuta te je ostavljena da se ohladi. Nakon 1 sata pri sobnoj temperaturi, krutina je ofiltrirana, prana metanolom i sušena u vakuumu. Krutina je suspendirana u vrućem tetrahidrofuranu (11 mL), dodavana je voda (5.5 mL) dok nije dobivena otopina. Otopina je vruće filtrirana i filtrat je ohlađen. Kristalizirana krutina je filtrirana, prana THF/H₂O i sušena u vakuumu, pri čemu je dobiveno 0.1976 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksi-imino-maslačne kiseline, hemikalcijske soli; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11.45 (širok s, 0.95 H), 10.65, (širok s, 0.5 H), 7.66-7.74 (m, 6H), 7.49 (d, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.17 (t, 2H).

PRIMJER 21

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4hidroksiimino-maslačna kiselina prokainska sol

Suspencija 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline (1.0404 g, 0.003425 mol) i prokaina (0.8022 g, 0.003395 mol) u deioniziranoj vodi (20 mL) je zagrijavana u parnoj kupelji. Nakon 30 minuta dodan je metanol (15 mL) u obrocima, do pojave mutne otopine. Smjesa je ostavljena da se ohladi. Krutina koja je kristalizirana je filtrirana, prana vodom i sušena u vakuumu, pri čemu je dobiveno 1.693 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4hidroksiimino-maslačna kiselina, prokainske soli, talište 148-150°C.

PRIMJER 22

4-(4'-Klor-bifenil-4-il)-4hidroksiimino-maslačna kiselina, hemi magnezijeva sol

U lagano vruću otopinu 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline (0.4557 g, 0.00150 mol) u metanolu (13.5 mL) je dokapana voda (1.6 mL) a zatim otopina magnezij-acetat-tetrahidrata (0.1600 g, 0.000746 mol) u vodi (3.2 mL). Nastala otopina je ostavljena da se ohladi. Kristalizacija započinje odmah. Smjesa je ostavljena da se lagano koncentrira tijekom 2 dana. Suspencija je hlađena 4 sata, kristali su filtrirani i sušeni u vakuumu (oko 40°C), pri čemu je dobiveno 0.4479 g 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4hidroksi-imino-maslačna kiselina, hemimagnezijeve soli; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11.37 (širok s, 0.95 H), 10.8, (širok s, 0.5 H), 7.50-7.75 (m, 6H), 7.47 (d, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.26 (m, 2H).

PRIMJER 23

4-(4'-tert-Butil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

Korak (a) Priprava metil estera 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

U miješanu otopinu 4-tert-butil-brombenzena (21.3 g, 0.0999 mol) u THF (30 mL) je pri -78°C pod dušikom dokapana 2.1 M otopina n-butil-litija u heksanu (45 mL, 0.095 mol) i smjesa je miješana 1.5 sata. Smjesa je dokapana čisti trimetilborat (10.2 mL, 0.090 mol) i smjesa je ostavljena da se lagano ugrije do sobne temperature. Smjesa je miješana preko noći, te je reakcija ugašena dokapavanjem 1.0 M vodenom klorovodične kiseline. Dodana je otopina soli, organski sloj je sušen (Na₂SO₄) i uparen. Ostatak je kristaliziran iz n-heptana i dobiveno je 4.65 g sirovog 4-tert-butil-fenil-borne kiseline u obliku bijelih iglica. Ovaj materijal je izravno korišten u slijedećoj reakciji bez karakterizacije. Stoga je na način opisan u Primjeru 12, korak (b), 4-butyl-fenil-borna kiselina (0.4287 g, 0.00241 mol) je ostavljena da reagira s metil esterom 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (0.5443 g, 0.00200 mol) u prisutnosti tetrakis(trifenilfosfin)paladija(O) (0.0472 g, 0.000408 mol) i 2.0 M vodena otopina natrij-karbonata (2.4 mL, 0.0048 mol) u toluenu (5 mL), a nakon kromatografije na silikagelu (270 g, 230-400 mesh), eluirajući s toluenom, a zatim kloroformom dobiveno je 0.50 g tvari. Materijal je otopljen u dietil-eteru, pran 0.10 M vodenim natrij-hidoksidom, vodom i otopinom soli. Organski dio je sušen (K₂CO₃) i uparen, a dobiveno je 0.45 g metil estera 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 58-62°C.

Korak (b) Priprava 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline

Na način opisanom u Primjeru 17, korak (b), metil ester 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (0.43 g, 0.0013 mol) je ostavljen da reagira s 1.0 M vodenim natrij-hidoksidom (2.0 mL, 0.002 mol) u THF/metanolu (po 5 mL), pri čemu je dobiveno 0.308 g 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 172.5-173.5°C.

Korak (c) Priprava 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline

Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (0.277 g, 0.000892 mol) je ostavljena da reagira s hidroksilamin-hidrokloridom (0.0704 g, 0.00101 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.1074 g, 0.00101 mol) u apsolutnom etanolu (7 mL), pri čemu je dobiveno 0.272 g 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 170.5-171.5°C.

PRIMJER 24

4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina

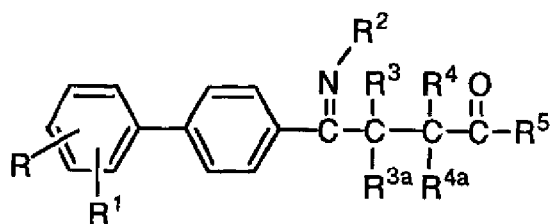
5 Korak (a) Priprava metil estera 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline
 Na način opisan u Primjeru 12, korak (b), (3,4-diklor-fenil)borna kiselina (1.0569 g, 0.005539 mol) je ostavljena da
 reagira s metil esterom 4-(4-brom-fenil)-4-okso-maslačne kiseline (1.3636 g, 0.005019 mol) u prisutnosti tetrakis
 (trifenilfosfin). Paladij(0) (0.1054 g, 0.0000912 mol) i 2.0 M vodena otopina natrij-karbonata (5.5 mL, 0.011 mol) u
 10 toluenu (11 mL), a nakon kromatografije na silikagelu (270 g, 230-400 mesh), eluirajući s heksan/acetonom (7:1)
 dobiveno je 1.432 g metil estera 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline, u obliku bijele krutine, talište 120-
 121°C.

Korak (b) Priprava 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline
 Na način opisanom u Primjeru 4, korak (b), metil ester 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline (1.360 g,
 15 0.004033 mol) je refluksiran u 6 M vodenoj klorovodičnoj kiselini (25 mL), pri čemu je dobiveno 1.280 g 4-(3',4'-
 diklor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 154-156°C.

Korak (c) Priprava 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačne kiseline
 Na način opisan u Primjeru 4, korak (c), 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-okso-maslačna kiselina (1.23 g, 0.00381 mol) je
 20 ostavljena da reagira s hidroksilamin-hidrokloridom (0.2994 g, 0.00431 mol) u prisutnosti natrij-karbonata (0.4567 g,
 0.00431 mol) u apsolutnom etanolu (20 mL), pri čemu je dobiveno 1.257 g 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-
 maslačne kiseline u obliku bijele krutine, talište 165.5-166.5°C.

25 PATENTNI ZAHTEVI

1. Spoj formule I



30

naznačeno time da R i R¹, isti ili različiti jesu

vodik,

alkil,

halogen,

35

nitro,

cijano,

trifluorometil,

OCF₃,OCF₂H,

40

OCF₂F,-OR⁶ pri čemu R⁶ jeste

vodik,

alkil,

aril

45

arilalkil,

heterorali, ili

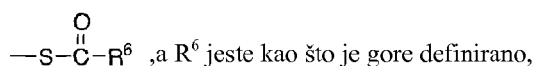
cikloalkil,

-N-R⁶, a R⁶ i R^{6a} isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶

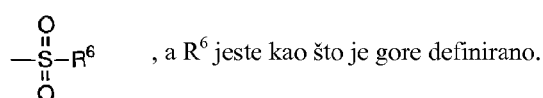
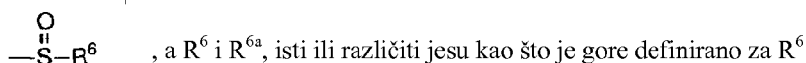
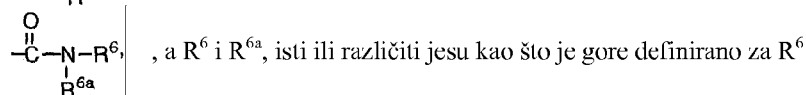
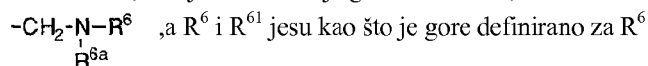
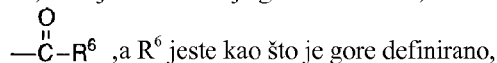
R^{6a}

-O-C(=O)-R⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

-NH-C(=O)-R⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,



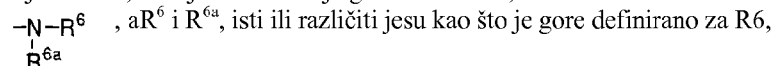
SR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,



cikloalkil ili

heteroaril, s ograničenjem da R i R¹ nisu oba vodici.

R² jeste OR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano, ili



R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} isti ili različiti jesu:

vodik, f

luor,

alkil,

-(CH₂)_n-afil, Pri čemu je n cijeli broj od 1 do 6,

-(CH₂)_n-heteroaril, pri čemu je n kao što je gore definirano,

-(CH₂)_n-cikloalkil, pri čemu je n kao što je gore definirano,

-(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-aril, pri čemu X jeste O, S, SO, SO₂ ili NH, a p i q svaki je nula ili cijeli broj od 1 do 6, s tim da

suma p+q nije veća od šest.

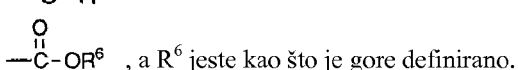
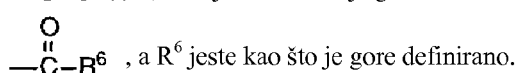
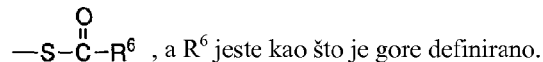
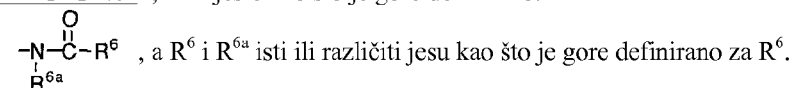
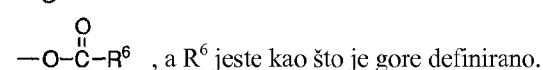
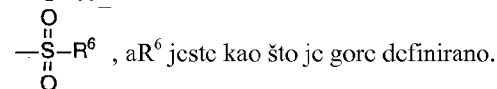
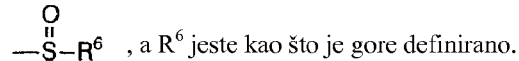
-(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-heteroaril, pri čemu X p i q jesu kao što je gore definirano.

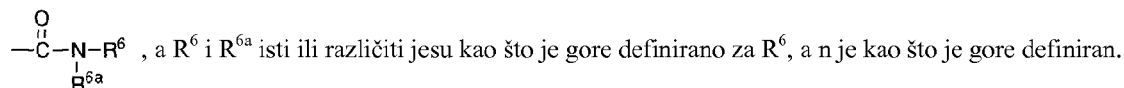
-(CH₂)_p-R⁷, pri čemu R⁷ jeste N-ftalimido, N-2,3-naftilimido,

-OR⁶ pri čemu R⁶ jeste kao što je gore definirano.



-SR⁶, aR⁶ jeste kao što je gore definirano.

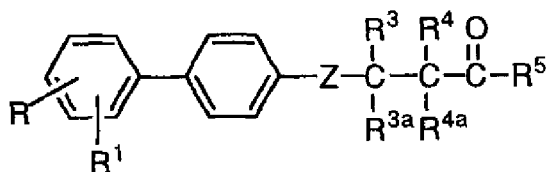




R⁵ jeste OH, SH ili OR^{5a}, pri čemu R^{5a} jeste alkil, arilalkil, cikloalkil ili aciloksimetil, s ograničenjem da R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu vodik ili najmanje jedan od R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jeste fluor, te odgovarajuće izomere ili odgovarajuće farmaceutski prihvatljive soli.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da R² jeste OR⁶.
- 5 3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da R² jeste OCH³.
4. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da R² jeste OH, a R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu vodici.
5. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da R² jeste OH, a najmanje jedan od R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jeste fluor.
6. Spoj, **naznačeno time** da je odabran iz sljedeće skupine:
 - 10 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-brom-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-(dimetilhidrazono)-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-brom-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 15 4-(2',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(2',4'-difluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(3-fenilpropil)-maslačna kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(2-fenilpropil)-maslačna kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(3-ftalimidopropil)- maslačna kiselina,
 - 20 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(feniltiometil)-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-hidroksiimino-4-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-fluor-2-[2-(1,3-dokso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-etil]-4-hidroksiimino-maslačna
 - 25 kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-(1H-indol-3-il)metil-maslačna kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-metil-maslačna kiselina,
 - (±)-2-[2-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-etil]-2-fluor-6-fenil-heksan kiselina
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-fluor-2-[2-(1,3-dokso-1,3-dihidro-benzo[F]izoindol-2-il)-etil]-4-hidroksiimino-
 - 30 maslačna kiselina,
 - (±)-2-[2-(4'-klor-bifenil-4-il)-2-etil]-2-hidroksiimino-etil]-6-(1,3-dioekso-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-2-fluor-heksan kiselina
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-2-fluor-2-[2-(fenil-etilkarbamoil)-etil]-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-3,3-difluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 35 (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-3,3-dimetil-2-fluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - (±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-3-fluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2,2-difluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-2,2,3,3-tetrafluor-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-metoksiimino-maslačna kiselina, natrijeva sol,
 - 40 4-(2'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-hidroksiimino-4-(4'-metil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 - 4-hidroksiimino-4-(4'-metoksi-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-cijano-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-fluor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina,
 - 45 4-hidroksiimino-4-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-maslačna kiselina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, natrijeva sol monohidrat,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, hemi kalcijeva sol,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, sol prokaina,
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina, hemimagnezijeva sol dihidrat,
 - 50 4-(4'-tert-butil-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina
 - 4-(3',4'-diklor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina te
 - 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina 2,2-dimetilpropioniloksimetil ester,
7. Spoj, **naznačeno time** da je 4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksiimino-maslačna kiselina.
8. Spoj formule II

55



II

naznačeno time da R i R¹, isti ili različiti jesu

vodik,

alkil,

halogen,

nitro,

cijano,

trifluormetil,

OCF³,

OCF²H,

OCF²F,

-OR⁶ pri čemu R⁶ jeste

vodik,

alkil,

aril

arilalkil,

heterorali, ili

cikloalkil,

$\begin{array}{c} \text{---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R^{6a}

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---O---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---NH---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---S---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

-SR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

CH₂-OR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a} jesu kao što je gore definirano za R⁶,

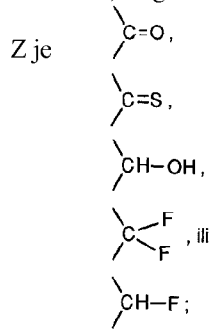
$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---S---R}^6 \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---S---R}^6 \\ || \\ \text{O} \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano

cikloalkil ili

heteroaril, s ograničenjem da R i R¹ nisu oba vodici.



za R⁶,

R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} isti ili različiti jesu:

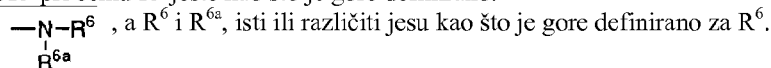
vodik,
fluor,
alkil,

- 5
- $(\text{CH}_2)_n$ -aril, pri čemu je n cijeli broj od 1 do 6,
- $(\text{CH}_2)_n$ -heteroaril, pri čemu je n kao što je gore definirano,
- $(\text{CH}_2)_n$ -cikloalkil, pri čemu je n kao što je gore definirano,
- $(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -aril, pri čemu X jeste O, S, SO, SO_2 ili NH, a p i q svaki je nula ili cijeli broj od 1 do 6, s tim da suma p+q nije veća od šest.
10
- $(\text{CH}_2)_p$ -X- $(\text{CH}_2)_q$ -heteroaril, pri čemu X p i q jesu kao što je gore definirano.
- $(\text{CH}_2)_n$ -R⁷, pri čemu R⁷ jeste

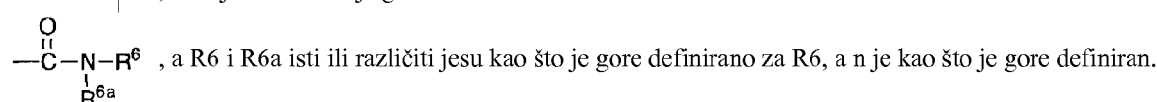
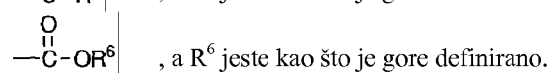
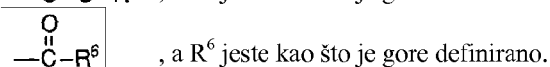
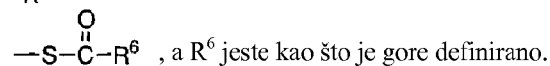
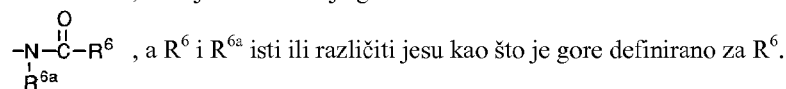
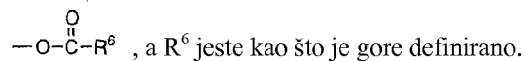
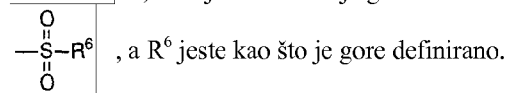
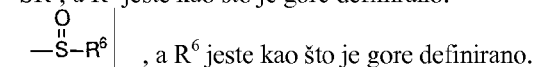
N-ftalimido,

N-2,3-naftilimido,

-OR⁶ pri čemu R⁶ jeste kao što je gore definirano.

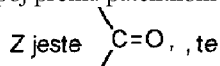


-SR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano.



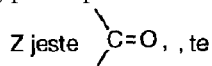
- 15
R⁵ jeste OH, SH ili OR^{5a} pri čemu R^{5a} jeste alkil, arilalkil, cikloalkil ili aciloksimetil, s ograničenjem da najmanje jedan od R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jeste fluor, te odgovarajući izomeri ili odgovarajuće farmaceutski prihvatljive soli.

9. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



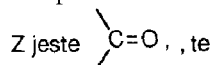
20
R³ i R^{3a} jesu fluor.

10. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



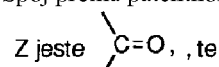
R⁴ i R^{4a} jesu fluor.

11. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



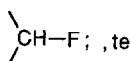
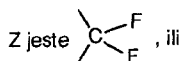
25
R³ jeste fluor.

12. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



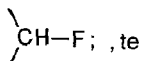
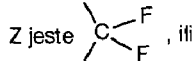
R⁴ jeste fluor.

- 30
13. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



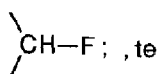
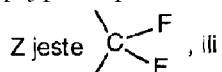
R^3 i R^{3a} jesu fluor.

14. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



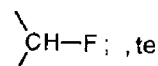
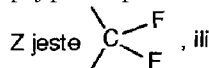
R^4 i R^{4a} jesu fluor.

15. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



R^3 jeste fluor.

16. Spoj prema patentnom zahtjevu 8, **naznačeno time** da



R^4 jeste fluor.

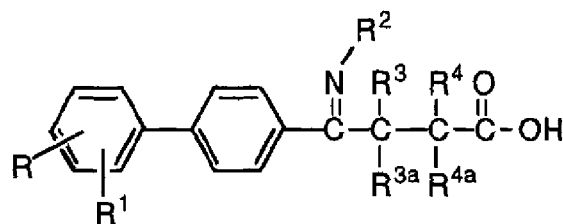
17. Spoj, **naznačeno time** da je iz slijedeće skupine:

(±)-4-(4'-klor-bifenil-4-il)-4-hidroksi-maslačna kiselina, te

(±)-4-(4'-brom-bifenil-4-il)-3-fluor-4-okso-maslačna kiselina,

18. Metoda inhibicije matrične metaloproteinaze, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
19. Metoda inhibicije želatinaze A, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
20. Metoda inhibicije stromelizina-1, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
21. Metoda prevencije rupture aterosklerotičnog plaka, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
22. Metoda inhibicije aneurizme aorte, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
23. Metoda inhibicije zatajenja srca, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
24. Metoda prevencije restenoze, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
25. Metoda kontrole periodontalne bolesti, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
26. Metoda tretmana ulceracije rožnice, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
27. Metoda tretmana opekline, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
28. Metoda tretmana ulceracija od dekubitusa, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
29. Metoda tretmana zacjeljenja rana, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
30. Metoda tretmana karcinoma, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
31. Metoda tretmana artritisa, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
32. Metoda tretmana autoimunih ili upalnih poremećaja koji ovise o invaziji tkiva leukocitima, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.

33. Metoda tretmana multipla skleroze, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
34. Metoda tretmana upale i boli, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
- 5 35. Metoda tretmana akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja koji su odabrani iz slijedeće skupine: moždani udar, traumu glave, ozljeda hrptenjača, Alzheimerova bolest, amiotrofna lateralna skleroza, cerebralna amiloidna angiopatija, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionska bolest, miastenia gravis i Duchennova mišićna distrofija, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1 u obliku jedinice doze.
- 10 36. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži spoj iz patentnog zahtjeva 1, u smjesi s farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom, razrjeđivačem ili nosačem.
37. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 1, u smjesi s farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom, razrjeđivačem ili nosačem.
38. Metoda inhibicije matrične metaloproteinaze, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 15 39. Metoda inhibicije želatinaze A, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
40. Metoda inhibicije stromelizina-1, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 20 41. Metoda prevencije rupture aterosklerotičnog plaka, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
42. Metoda inhibicije aneurizme aorte, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
43. Metoda inhibicije zatajenja srca, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 25 44. Metoda prevencije restenoze, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
45. Metoda kontrole periodontalne bolesti, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 30 46. Metoda tretmana ulceracije rožnice, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
47. Metoda tretmana opekлина, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
48. Metoda tretmana ulceracija od dekubitusa, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 35 49. Metoda tretmana zacjeljenja rana, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
50. Metoda tretmana karcinoma, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 40 51. Metoda tretmana artritisа, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
52. Metoda tretmana autoimunih ili upalnih poremećaja koji ovise o invaziji tkiva leukocitima, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 45 53. Metoda tretmana multipla skleroze, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
54. Metoda tretmana upale i boli, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
55. Metoda tretmana akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja koji su odabrani iz slijedeće skupine: moždani udar, traumu glave, ozljeda hrptenjača, Alzheimerova bolest, amiotrofna lateralna skleroza, cerebralna amiloidna angiopatija, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionska bolest, miastenia gravis i Duchennova mišićna distrofija, **naznačeno time** da sadrži davanje domaćinu koji od toga pati, terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u obliku jedinice doze.
- 50 56. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži spoj iz patentnog zahtjeva 8, u smjesi s farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom, razrjeđivačem ili nosačem.
- 55 57. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži terapijski učinkovitu količinu spoja iz patentnog zahtjeva 8, u smjesi s farmaceutski prihvatljivim ekscipijentom, razrjeđivačem ili nosačem.
58. Metoda pripave spoja formule Ia



1a

u kojoj da R i R¹, isti ili različiti jesu

vodik,

alkil,

halogen,

nitro,

cijano,

trifluormetil,

OCF³,

OCF²H,

OCF²F,

-OR⁶ pri čemu R⁶ jeste

vodik,

alkil,

aril

arilalkil,

heterorali, ili

cikloalkil,

$\begin{array}{c} \text{---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---O---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---NH---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---S---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

-SR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---R}^6 \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

-CH₂-OR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano,

$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a} jesu kao što je gore definirano za R⁶

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---S---R}^6 \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---S---R}^6 \\ || \\ \text{O} \end{array}$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

cikloalkil ili

heteroaril, s ograničenjem da R i R¹ nisu oba vodici.

R² jeste OR⁶, a R⁶ jeste kao što je gore definirano, ili

$\begin{array}{c} \text{---N---R}^6 \\ | \\ \text{R}^{6a} \end{array}$, a R⁶ i R^{6a}, isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶,

R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} isti ili različiti jesu:

vodik,

fluor,

alkil,

-(CH₂)_n-aril, pri čemu je n cijeli broj od 1 do 6,

-(CH₂)_n-heteroaril, pri čemu je n kao što je gore definirano,
 -(CH₂)_n-cikloalkil, pri čemu je n kao što je gore definirano,
 -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-aril, pri čemu X jeste O, S, SO, So₂ ili NH, a p i q svaki je nula ili cijeli broj od 1 do 6, s tim da suma p+q nije veća od šest.

5 -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-heteroaril, pri čemu X p i q jesu kao što je gore definirano.

-(CH₂)_p-R⁷, pri čemu R⁷ jeste N-ftalimido,

N-2,3-naftilimido,

-OR⁶ pri čemu R⁶ jeste kao što je gore definirano.

—N—R^6 , a R⁶ i R^{6a} isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶.

—SR^6 , a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

—S(=O)—R^6 , a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

$\text{—S(=O)}_2\text{—R}^6$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

—O—C(=O)—R^6 , a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

—N(=O)—C(=O)—R^6 , a R⁶ i R^{6a} isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶.

$\text{—S(=O)}_2\text{—C(=O)—R}^6$, a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

—C(=O)—R^6 , a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

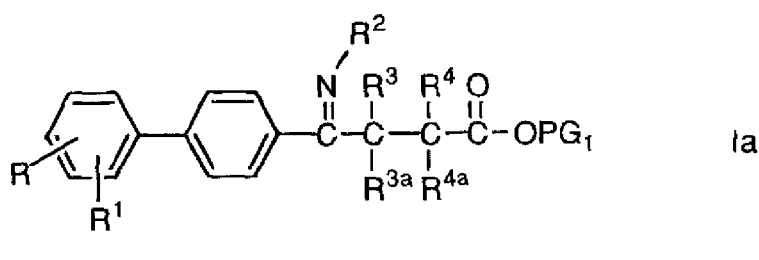
—C(=O)—OR^6 , a R⁶ jeste kao što je gore definirano.

—C(=O)—N(=O)—R^6 , a R⁶ i R^{6a} isti ili različiti jesu kao što je gore definirano za R⁶, a n je kao što je gore definiran

10 s ograničenjem da R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu vodik ili najmanje jedan od R³,

R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jeste fluor,

te odgovarajućih izomera ili odgovarajućih farmaceutski prihvatljivih soli, **naznačeno time** da sadrži uklanjanje zaštitne skupine iz spoja formule (7a)



15

u kojoj je PGi odabran iz skupine koja se sastoji od lijedećih: metil, etil, tert-butil i benzil, te R, R¹, R², R³, R^{3a}, R⁴ i R^{4a} jesu kao što su gore definirani, a korištenjem standardne metodologije, nakon čega slijedi kondenzacija sa spojem formule (8),

20



pri čemu nastaje spoj formule Ia, koji se po želji može prevesti u farmaceutski prihvatljivu sol na uobičajeni način, a koja se po želji može prevesti u spoj formule Ia na uobičajeni način.

25

SAŽETAK

Opisani su spojevi bifenil-maslačne kiseline i njihove derivata kao metode njihove pripreme i farmaceutski pripravci koji ih sadrže, a koji su kao inhibitori matričnih metaloproteinaza, posebice želatinaze A (72 kDa želatinaza) i stromelizina-1, korisni u tretmanu rupture aterosklerotičnog plaka, aneurizme aorte, zatajenja srca, restenoze, periodontalne bolesti, ulceracije rožnice, tretmana opcklina, ulceracija od dckubitusa, lijećenja rana, karcinoma, upala, boli, artritisa, multipla skleroze ili ostalih autoimunih ili upalnih poremećaja koji ovise o invaziji tkiva leukocitima ili drugim migrirajućim

30

stanicama, akutnih i kroničnih neurodegenerativnih poremećaja, uključujući moždani udar, traumu glave, ozljedu hrptenjače, Alzheimerovu bolest, amiotrofnu lateralnu sklerozu, cerebralnu amiloidnu angiopatiju, AIDS, Parkinsonovu bolest, Huntingtonovu bolest, prionska bolest, miastenija gravis i Duchennova mišićna distrofija.