

ROMANIA

(19) OFICIUL DE STAT  
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI  
București



(11) Nr. brevet: **107934 B1**  
(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 C 229/04;  
C 07 F 9/30; C 07 D 221/06

## BREVET DE INVENTIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **92-200047**

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: **30.01.92**

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate: **01.02.91 GB 9102194.9;**  
**31.10.91 GB 9123162.1**

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr.

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**31.01.94 BOPI nr. 1/94**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 86014; US 4885283**

(45) Data publicării brevetului:  
BOPI nr.

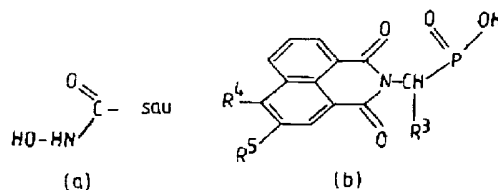
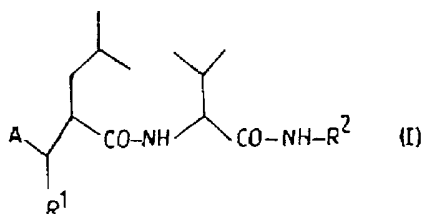
(71) Solicitant: **F.Hoffmann - La Roche AG., Basel, CH**

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: **Michael John Broadhurst, Paul Anthony Brown, William Henry Johnson, Geoffrey Lawton, GB**

### (54) Derivați de aminoacizi, procedee pentru prepararea lor și produși intermediari

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la derivați de aminoacizi cu formula generală I:



în care A reprezintă grupa (a) sau (b).

În cadrul acestor grupe, R<sup>1</sup> reprezintă hidrogen, amino, amino protejat, acilamino sau alchil inferior, eventual substituit, R<sup>2</sup> reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit, R<sup>3</sup> reprezintă hidrogen sau alchil inferior, R<sup>4</sup>

reprezintă hidrogen, hidroxi, alcoxi inferior sau benziloxi și R<sup>5</sup> reprezintă hidrogen sau halogen și sărurile lor acceptabile farmaceutic, precum și procedee pentru prepararea acestora și la compuși intermediari.

Revendicări: 16

RO 107934 B1

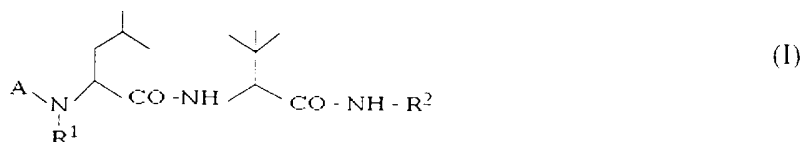


Prezența invenție se referă la derivați de aminoacizi, cu proprietăți farmacologice, procedee pentru prepararea lor și produși intermediari.

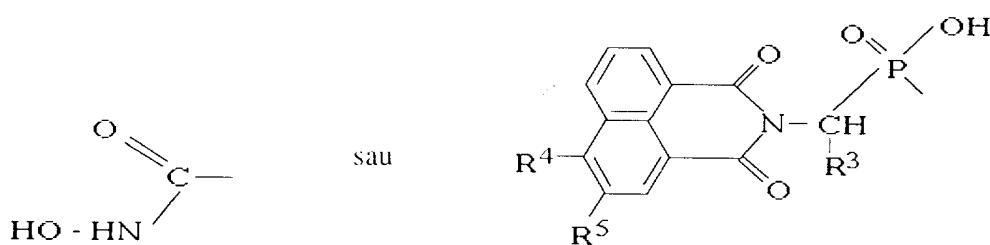
Se cunosc derivați de aminoacizi ai acidului fosfonic care au efect de inhibare a colagenazei și se folosesc în tratamentul

bolilor degenerative, cum sunt artrita reumatoidă și osteoartrita (brevete US nr. 4885283 și RO nr. 86014).

Invenția lărgeste gama derivaților de aminoacizi, inhibitori de colagenază, cu noi compuși care prezintă structura chimică corespunzătoare formulei generale I:



în care A reprezintă grupa:



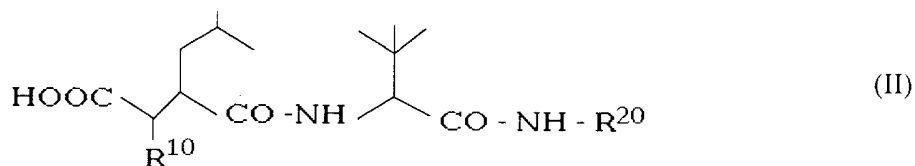
(a)

(b)

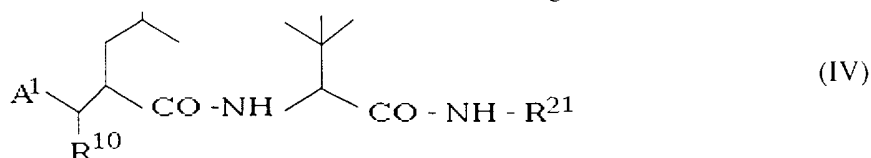
în care  $R^1$  reprezintă hidrogen, amino, amino protejat, acilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu hidroxi, aril, hidroxi protejat, amino, amino protejat, acilamino, maleinimido, succinimido, naftalimido, 2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz/d,e/izochinol-2-il, carboxi protejat, carbamoil, mono(alchil inferior)-carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)amido, carboxi-alcanoilamino inferior, piperidino sau morfolino,  $R^2$  reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu aril, amino, amino protejat, di(alchil inferior)amino, guanidino, carboxil, carboxil protejat, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(al-

10 chil inferior)carbamoil, di(alcoxi inferior)fosfinil, dihidroxifosfinil, piperidino, piperidino sau morfolino,  $R^3$  reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu hidroxi, hidroxi protejat, amino sau amino protejat,  $R^4$  reprezintă hidrogen, hidroxi, alcoxi inferior sau benziloxi și  $R^5$  reprezintă hidrogen sau halogen, precum și sărurile lor acceptabile farmaceutic.

15 Derivații de aminoacizi cu formula generală I, în care A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile sus-menționate, se prepară prin procedee în care apar drept compuși intermediari derivații cu structura corespunzătoare formulei generale II:



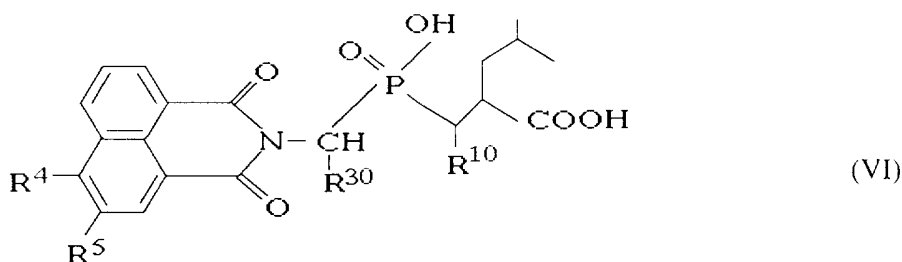
în care  $R^{10}$  reprezintă hidrogen, amino protejat, acilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu aril, hidroxi protejat, amino protejat, acilamino, maleinimido, succinimido, naftalimido, 2,3-dihidro-1,3-*di-oxo*-1H-benz/d,e/izochinol-2-il, carboxi protejat, carbamoil, mono(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)carbamoil, *di*(alchil inferior)amino, carboxi-alcanoil-



în care  $A^1$  reprezintă benziloxiformamido,  $R^{10}$  are semnificațiile date mai sus sau re-

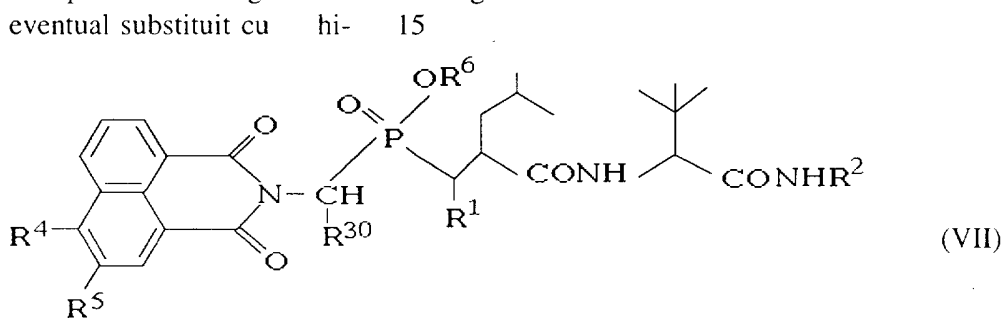
5 amino inferior, pirolidino sau morfolino și  $R^{20}$  reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu aril, amino protejat, *di*(alchil inferior)amino, carboxil protejat, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, *di*(alchil inferior) carbamoil, *di*(alchil inferior)fosfinil, pirolidino, piperidino sau morfolino; derivații cu structura corespunzătoare formulei generale IV:

10 prezintă nitroguanidinoI; derivații cu structura corespunzătoare formulei generale VI:



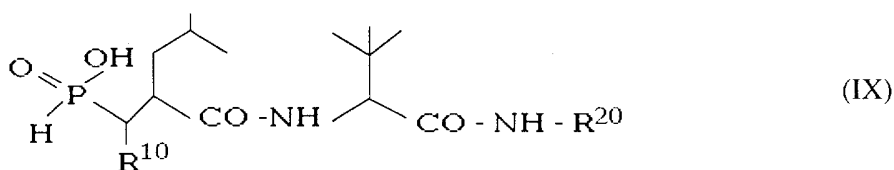
în care  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile sus-menționate,  $R^{10}$  are semnificațiile date mai sus și  $R^{30}$  reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu hi-

droxi protejat sau amido protejat; derivații cu structura corespunzătoare formulei generale VII:



în care  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile date mai sus și  $R^6$  reprezintă alchil

inferior, precum și derivații cu structura corespunzătoare formulei generale IX:



în care  $R^{10}$  și  $R^{20}$  au semnificațiile sus-menționate.

Derivații de aminoacizi cu formula generală I, în care A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile sus-menționate se prepară prin:

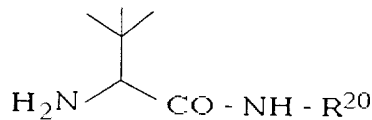
(a) reacția unui acid cu formula generală II, în care  $R^{10}$  și  $R^{20}$  au semnificațiile sus-menționate, cu un compus cu formula generală III:



în care Z reprezintă hidrogen, *tri*(alchil inferior)silil sau difenil-(alchil inferior)silil, într-un solvent organic inert, utilizând hidroxibenzotriazol, în prezența unui agent de condensare, la o temperatură sub  $0^\circ C$  și, dacă este necesar, îndepărtarea oricărei grupe difenil(alchil inferior)silil prezente în produsul de reacție;

(b) hidrogenarea catalitică a unui compus cu formula generală IV, într-un solvent alcanolic inert, în prezența unui catalizator de metal prețios, pe un suport adecvat;

(c) reacția unei amine cu formula generală V:



5

(V)

în care  $R^{20}$  are semnificațiile definite mai sus, cu un acid cu formula generală VI, într-un solvent de hidrocarbură aromatică inertă, la o temperatură până la  $150^\circ C$  sau întâi prin reacția acidului cu formula VI cu clorură de oxalil, urmată de condensarea cu o amină cu formula V, în prezența unei amine organice terțiare, într-o hidrocarbură alifatică halogenată inertă și/sau într-o hidrocarbură aromatică, la o temperatură între  $-25^\circ C$  și temperatura camerei;

10

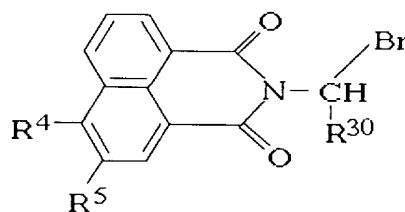
15

20

(d) tratarea unui compus cu formula generală VII cu un acid halogenalcanoic inferior sau cu acid trifluoroacetic sau cu halotri(alchil inferior)silan, într-o hidrocarbură halogenată inertă ca solvent, la temperatura camerei;

(e) reacția unui compus cu formula generală VIII:

25



(VIII)

în care  $R^4$ ,  $R^5$  și  $R^{30}$  au semnificațiile date mai sus, cu un compus cu formula generală IX, într-o hidrocarbură alifatică halogenată inertă, în prezența unui agent de sililare, la o temperatură ridicată;

30

(f) bromurarea unui compus cu formula generală I, în care A reprezintă o grupă cu formula (b), cu brom, într-un solvent de acid alcanoic inert, la temperatura camerei;

35

(g) scindarea grupe(i)lor protectoare

dintr-un compus cu formula generală I, în care  $R^1$  reprezintă gruparea amino protejată sau alchil inferior substituit cu hidroxi, protejat sau amino protejată și/sau  $R^2$  reprezintă alchil inferior substituit cu amino, protejat sau carboxi protejat și/sau  $R^3$  reprezintă alchil inferior substituit cu hidroxi, protejat sau amino protejat prin acidoliză, utilizând un acid mineral sau prin hidrogenoliză catalitică sau hidrazinoliză, scindarea unui grup hidroxi, prote-

jat, fiind realizată prin acidoliză, prin hidrogenoliză catalitică sau prin bazificare, scindarea unui grup de carboxi, protejat, fiind realizată prin bazificare cu un hidroxid de metal alcalin;

(h) tratarea unui compus cu formula generală I, în care  $R^2$  reprezintă di(alcoxi inferior)fosfinil-(alchil inferior) cu un acid sau cu un halotri(alchil inferior)silan, în aceleași condiții ca la punctul d);

(i) acilarea unui compus cu formula generală I, în care  $R^1$  reprezintă amino sau aminoalchil inferior, utilizând un acid halogenat sau o anhidridă, într-un solvent organic inert, în prezența unei baze, la temperatura camerei;

(j) deschiderea ciclului unui compus cu formula generală I, în care  $R^1$  reprezintă ftalimido-(alchil inferior) sau succinimido-(alchil inferior), prin tratament cu LiOH, într-un alcanol inferior, la temperatura camerei;

(k) transformarea, dacă se dorește, a unui compus cu formula generală I obținut într-o sare acceptabilă farmaceutic.

Invenția prezintă avantajul obținerii unor compuși noi cu proprietăți superioare de inhibitori de collagenază. În special, aceștia, aceștia se pot întrebuița în combaterea sau prevenirea bolilor degenerative de articulații, cum sunt artrita reumatoidă și osteoartrita sau în tratamentul tumorilor invazive, aterosclerozei sau sclerozei multiple, sub formă de compoziții medicamentoase.

În compușii cu formula generală I, termenul "alchil inferior" înseamnă o grupă alchil cu catenă liniară sau ramificată, care conține maximum 6 atomi de carbon, cum ar fi metil, etil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil, *sec*-butil, izobutil, *terț*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil și altele. De asemenea, termenul "alcoxi inferior" înseamnă o grupă alcoxi cu catenă liniară sau ramificată, conținând maximum 6 atomi de carbon, cum ar fi metoxi, etoxi, *n*-pro-

poxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *terț*-butoxi și altele. Termenul "aril" înseamnă o grupă fenil sau naftil, eventual substituită, substituții fiind aleși, de exemplu, dintr-un halogen, trifluormetil, alchil inferior, alcoxi inferior, fenil și altele. Partea acil a unei grupe acilamino este derivată de la un acid alcanic care conține maximum 6 atomi de carbon, de exemplu, acetil, propionil, butiril, pivaloil etc., de la un acid benzoic sau naftoic, eventual substituit, de exemplu, benzoil, 4-clorbenzoil, 2-carboxibenzoil, 1-sau 2-naftoil etc., sau de la un acid alcanic substituit cu aril care conține maximum 6 atomi de carbon, de exemplu fenilacetil etc. Partea alcanoil inferioară sau o grupă carboxi-alcanoil inferior-amino este derivată de la un acid alcanic care conține maximum 6 atomi de carbon, de exemplu acetil, propionil, butiril etc. Termenul "halogen" înseamnă fluor, clor, brom sau iod.

Termenul "amino protejat", "hidroxi protejat" și "carboxi protejat" înseamnă grupe amino, hidroxi, și carboxi care sunt protejate, în mod în sine cunoscut, de exemplu, cum se cunoaște în chimia peptidelor. Astfel, o grupă amino poate fi protejată printr-o grupă benziloxi-carbonil, *terț*-butoxicarbonil, acetil sau altele sau sub forma unei grupe ftalimido sau ceva asemănător. O grupă hidroxi poate fi protejată, de exemplu, sub forma unui eter ușor scindabil, cum sunt eterul *terț*-butilic sau benzilic sau sub forma unui ester ușor scindabil, cum este acetatul. Tot astfel, de exemplu, o grupă carboxil poate fi protejată sub forma unui ester ușor scindabil, cum sunt esterul metilic, etilic, benzilic sau alții.

Compușii cu formula generală I formează săruri acceptabile farmaceutic cu bazele, cum sunt hidroxizii de metale alcaline (de exemplu hidroxid de sodiu și hidroxid de potasiu), hidroxizi de metale alcalino-pământoase (de exemplu hidroxid de calciu și hidroxid de magneziu), hidroxid de amoniu

și alții. Ca atare, sărurile care se iau în considerație sunt nu numai sărurile cu acizii anorganici, cum sunt acizii halogenhidrici (de exemplu acidul clorhidric și acidul bromhidric), acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic etc., ci și sărurile cu acizii organici, cum sunt acidul acetic, acidul tartric, acidul succinic, acidul fumaric, acidul maleic, acidul malic, acidul salicilic, acidul citric, acidul metan-sulfonic, acidul *p*-toluensulfonic etc.

Compușii cu formula generală I conțin cel puțin 2 atomi de carbon asimetrici și ca atare pot să existe sub forma enantiomerilor optic activi, ca diastereoizomeri sau ca racemați.

În compușii cu formula generală I,  $R^1$  reprezintă, de preferință, hidrogen, amino, acetilamino, benziloxicarbonilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu amino, fenil, ftalimido, succinimido, carboxi, alcocarbonil, morfolino, hidroxi sau acetoxi, fiind, în special, hidrogen, amino, acetilamino, benziloxicarbonilamino, metil, 5-aminopentil, 4-ftalimidobutil, 5-ftalimidopentil, 5-hidroxi-pentil, 5-acetoxipentil, aminometil, ftalimidometil, succinidometil, benzil, 3-fenilpropil, 3-carboxipropil, 3-metoxycarbonilpropil, benzoilaminometil, morfolinometil acetilaminometil, 2-ftalimidoetil, 3-hidroxi-propil sau 3-acetoxipropil. În ce privește  $R^2$ , acesta reprezintă, de preferință, alchil inferior, eventual substituit cu amino, aril, guanidino, carboxi, *di*-(alcoxi inferior) fosfinil, dihidroxifosfinil sau morfolino, în special metil, 4-aminobutil, 1-feniletil, 5-carboxipentil, dietoxifosfinilmetil, dihidroxifosfinilmetil sau 5-morfolinopentil.  $R^3$  reprezintă, de preferință, hidrogen, hidroxi-metil, 2-aminoetil sau 4-aminobutil, în special hidrogen.  $R^4$  reprezintă, de preferință, hidrogen, hidroxi sau benziloxi, în special hidrogen sau hidroxi,  $R^5$  reprezintă, de preferință, hidrogen sau brom.

Compușii cei mai preferați cu formula

generală I ai prezentei invenții sunt:  $N^2$ -[2(R)-(hidroxicarbamoilmetil)-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R sau S)-[1(S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă (izomerul 2);  $N^2$ -[[2(R sau S)-][(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz)d,e]izochinol-2-il)-metil[-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R sau S)-[(R)-(amino)-[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă și  $N^2$ -[2(R sau S)-[(R)-(amino)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-4-(metoxycarbonil)-butil[-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-4-fenilbutil[-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă și  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-succinimidoetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă.

În modul de realizare a procedeelor de preparare arătate mai sus, apar anumite condiții specifice.

Astfel, reacția unui acid cu formula generală II cu un compus cu formula generală III, conform procedurii (a) se poate efectua, de exemplu, într-un solvent organic inert, cum ar fi dimetilformamida sau altul asemănător, utilizând hidroxibenzotriazolul, în prezența unui agent de condensare, cum este 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, la circa 0°C până la circa temperatura camerei. Compușii preferați cu formula generală III sunt cei în care Z reprezintă hidrogen, *terț*-butildimetilsilil sau *terț*-butildifenilsilil, Când se utilizează un compus cu formula III în care Z reprezintă *tri*(alchil inferior)silil, această grupă este scindată în timpul reacției și se obține

direct un compus cu formula generală I. Pe de altă parte, când se utilizează un compus cu formula III, în care Z reprezintă diaril(alchil inferior)-silil, această grupă rămâne în produsul de reacție și trebuie după aceea să fie scindată în mod cunoscut, de exemplu cu ajutorul ionilor de fluor.

Hidrogenarea catalitică a unui compus cu formula generală IV, conform procedurii (b) se poate efectua, de exemplu într-un solvent organic inert, utilizând hidrogen, în prezența unui catalizator de metal nobil. Ca solvenți organici inerti adecvați sunt, de exemplu, alcanolii inferiori ca metanolul, etanolul etc. În ce privește catalizatorul, acesta poate fi, de exemplu, un catalizator de platină, paladiu sau rhodiu pe un suport din material corespunzător. Catalizatorul preferat este paladiu pe cărbune. Temperatura și presiunea nu sunt critice, deși obișnuit hidrogenarea catalitică se realizează, de preferință, la temperatura camerei și presiune atmosferică.

Reacția unei amine cu formula generală V cu un acid cu formula generală VI, conform procedurii (c), se poate efectua prin încălzirea aminei cu acidul într-un solvent organic inert, cum ar fi hidrocarbură aromatică, în special toluenul sau xilenul, la o temperatură de la aproximativ 30 la aproximativ 150°C, de preferință la temperatura de reflux a amestecului de reacție. Dacă se dorește, încălzirea se poate face în prezența unei baze organice terțiare. Un alt mod este ca reacția să se efectueze întâi reacționând acidul cu formula VI cu un reactiv ca clorura de oxalil și apoi să se condenseze cu o amină cu formula V, în prezența unei baze organice terțiare. Această realizare se poate efectua, de exemplu, într-un solvent organic inert, cum ar fi o hidrocarbură alifatică halogenată, de exemplu diclormetan sau ceva asemănător, o hi-

drocarbură aromatică, cum ar fi toluenul sau ceva asemănător sau un amestec de astfel de solvenți, la o temperatură între aproximativ -25°C și temperatura camerei, de obicei la temperatura camerei.

Tratarea compusului cu formula generală VII cu un acid sau cu un halotri-(alchil inferior)-silan, de preferință cu halotrimetilsilanul ca brom trimetilsilanul, conform procedurii (d) se poate efectua în mod cunoscut. Astfel, de exemplu, un compus cu formula generală VII se poate trata cu acid halogenhidric, de preferință cu acid bromhidric, într-un acid alcanolic inferior, de preferință acid acetic, de obicei la temperatura camerei sau cu acid trifluoroacetic, într-un solvent organic inert, de exemplu o hidrocarbură halogenată ca diclormetanul sau ceva asemănător, de obicei cam la temperatura camerei. Tot astfel, de exemplu, un compus cu formula generală VII se poate trata cu un halotri-(alchil inferior)-silan într-un solvent organic inert, de exemplu o hidrocarbură alifatică halogenată ca diclormetanul sau ceva asemănător, de obicei aproximativ cam la temperatura camerei.

Reacția unui compus cu formula generală VIII cu un compus cu formula generală IX, conform procedurii (e), se poate efectua, de exemplu, într-un solvent organic inert, cum ar fi o hidrocarbură alifatică halogenată, de exemplu cloroform sau ceva asemănător, în prezența unui agent de sililare ca *bis*(trimetilsilil)-acetamida, amestecul fiind acidulat, de exemplu cu un acid mineral ca acidul clorhidric, după ce s-a efectuat reacția. Această reacție are loc în mod corespunzător la o temperatură ridicată, de exemplu circa 50...60°C.

Bromurarea, conform procedurii (f), se efectuează, de exemplu folosind brom într-un solvent organic inert, cum este un acid alcanolic, de exemplu acid acetic sau altul asemănător, bromul fiind, în mod convenabil, introdus sub formă de soluție într-o

hidrocarbură halogenată, de exemplu în diclormetan sau altul asemănător. Bromurarea se face rapid în jurul temperaturii camerei.

Scindarea grupei(lor) protectoare, conform procedurii (g), se poate efectua folosind metode care sunt cunoscute în sine în chimia peptidelor. De exemplu, scindarea unei grupe amino protejate la o grupă amino se poate efectua prin acidoliză, utilizând un acid mineral, de exemplu acid clorhidric sau acid trifluoracetic când grupa protectoare este *terț*-butoxicarbonil, prin hidrogenoliză catalitică când grupa protectoare este ftaloil. Tot astfel, de exemplu, scindarea unei grupe pe hidroxi protejate se poate efectua prin acidoliză când grupa protectoare este *terț*-butil, prin hidrogenoliză catalitică când grupa protectoare este benzil sau prin bazificare când protecția este sub forma unui ester, de exemplu acetat. De asemenea, de exemplu, scindarea unei grupe carboxil protejate se poate efectua prin bazificare, de exemplu, cu un hidroxid de metal alcalin în apă, cum este soluția apoasă de hidroxid de sodiu sau de hidroxid de potasiu.

Tratamentul, conform procedurii (h), poate decurge, de exemplu, folosind un acid halogenhidric, de preferință acid bromhidric, într-un acid alcanolic inferior, de preferință acid acetic, de obicei cam la temperatura camerei sau folosind acid trifluoracetic într-un solvent organic inert, de exemplu o hidrocarbură halogenată ca diclormetanul sau altul asemenea, de obicei în jurul temperaturii camerei. Tot așa, tratamentul se poate realiza utilizând un halotri(alchil inferior)-silan într-un solvent organic inert, de exemplu o hidrocarbură halogenată ca diclormetanul sau altul asemenea, de obicei în jurul temperaturii camerei.

Acilarea, conform procedurii (i), se efectuează, de exemplu, utilizând o halo-

genură acidă, cum ar fi o halogenură de acetyl, de preferință o anhidridă acidă, de exemplu anhidrida acetică etc., într-un solvent organic inert și în prezența unei baze.

5 Baza este, de preferință, o bază organică, în special piridină, care se poate întrebuința convenabil în exces și astfel poate servi în același timp și ca solvent. Acilarea se efectuează corespunzător în jurul temperaturii camerei.

10 Deschiderea ciclului unui compus cu formula generală I, în care  $R^1$  reprezintă ftalimido-(alchil inferior) sau succinimido-(alchil inferior), conform procedurii (j), conduce la un compus corespunzător cu formula I, în care  $R^1$  reprezintă (2-carboxibenzoil)-amino-(alchil inferior) sau 3-carboxipropionamido-(alchil inferior) respectiv. Deschiderea ciclului se poate face, de exemplu, prin tratarea cu hidroxid de litiu, de exemplu într-un alcanol inferior adecvat, în jurul temperaturii camerei.

20 Conform procedurii (k) compușii acizi cu formula generală I se pot transforma în săruri acceptabile farmaceutic, prin tratarea cu baze și compușii bazici cu formula generală I se pot transforma în săruri acceptabile farmaceutic, prin tratare cu acizi, în mod în sine cunoscut.

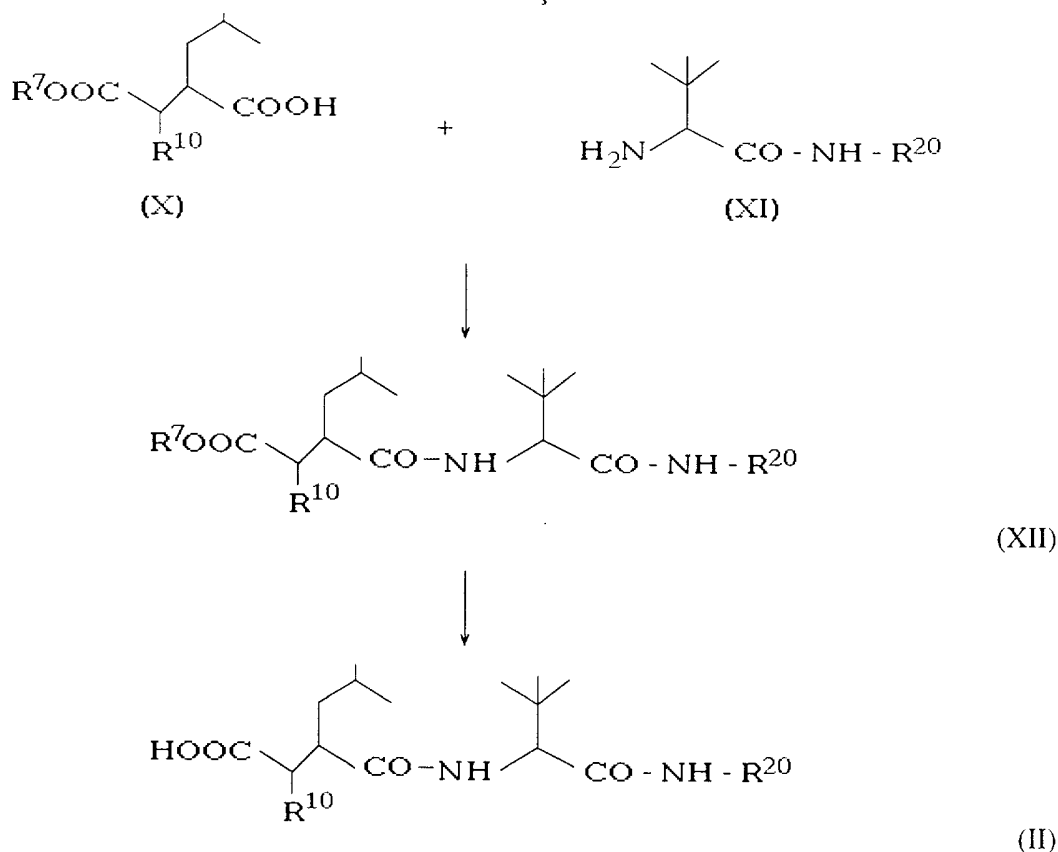
30 Acizii cu formula generală II, compuși noi, se pot prepara conform procedurii ilustrat în schema de reacție I, ce urmează, în care  $R^{10}$  și  $R^{20}$  au semnificațiile de mai sus și  $R^7$  reprezintă o grupă protectoare ca *terț*-butil, benzil sau altele.

35 Astfel, după cum se observă în schema de reacție I, în prima fază un acid cu formula X se condensează cu o amină cu formula XI. Această condensare se poate efectua într-un mod cunoscut în chimia peptidelor. Astfel, de exemplu, condensarea se poate face cu halogenură acidă, anhidridă acidă, amidă activată, anhidridă mixtă sau ester activat. Într-un procedeu preferat, condensarea se realizează conform cu metoda esterului activat, în special utilizând

hidroxibenzotriazol în prezența unui agent de condensare, cum este N,N'-diciclohexilcarbodiimida. În etapa următoare, un compus cu formula XII se transformă în acidul cu formula generală II, prin scindarea grupei protectoare R<sup>7</sup>. Această scindare se realizează în mod în sine cunoscut; de exemplu, prin tratare cu acid cum este acidul bromhidric în acid acetic glacial sau acid trifluoroacetic, când R<sup>7</sup> reprezintă *terț*-butil sau prin hidrogenoliză, când R<sup>7</sup> reprezintă benzil.

Compușii cu formula generală III, care se utilizează ca materii prime în proce-

*Schema de reacție I*



Aminele cu formula generală V care sunt utilizate ca materie primă în procedeul (c) sunt compuși cunoscuți sau analogi ai unor compuși cunoscuți și se pot prepara în mod analog cu compușii cunoscuți.

Acizii cu formula generală VI care sunt utilizați ca materii prime în proce-

deul (a), sunt compuși cunoscuți.

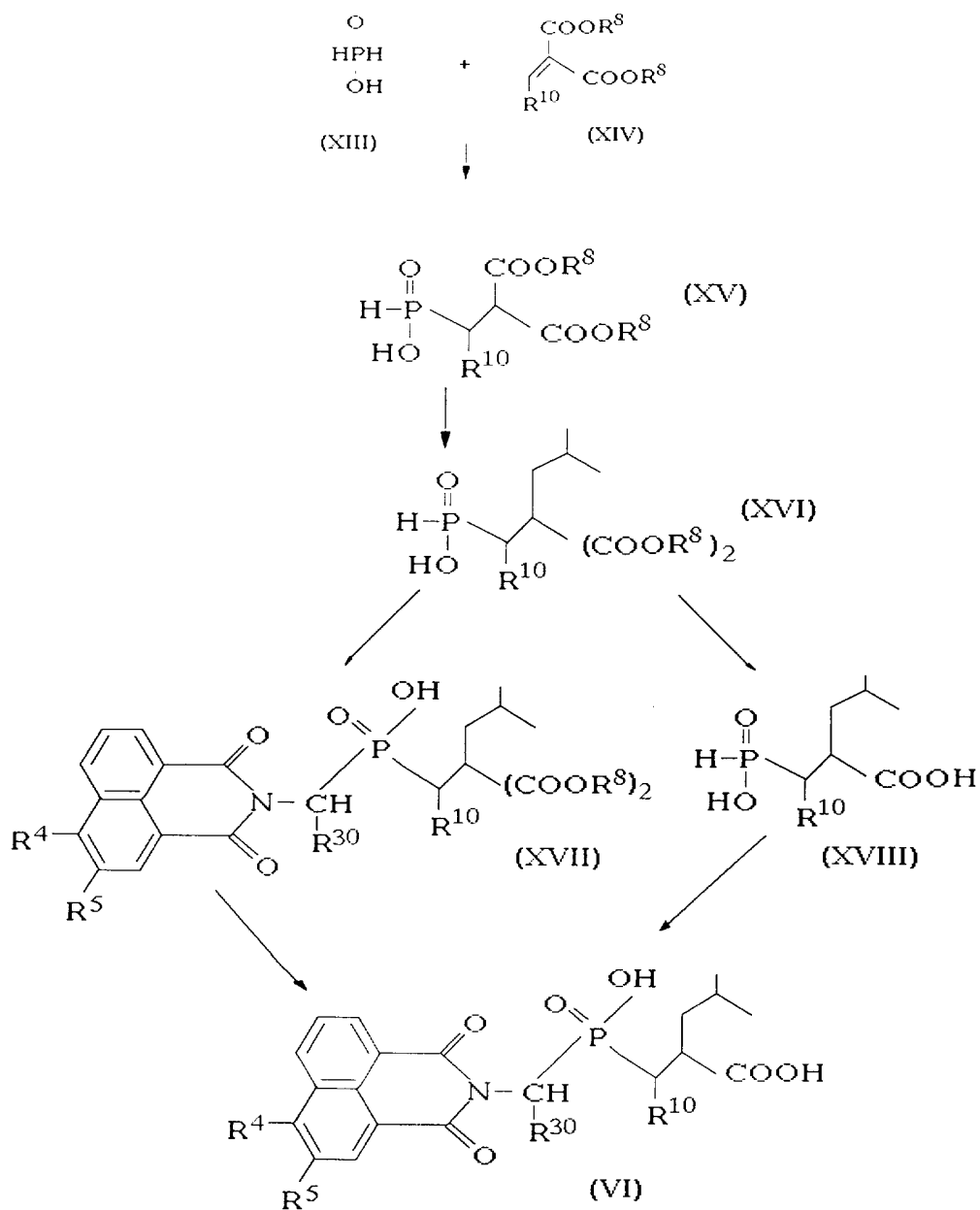
Compușii cu formula generală IV, care se utilizează ca materii prime în procedeul (b), sunt compuși noi și se pot prepara prin reacționarea unui acid cu formula generală II sau a unui acid corespunzător în care R<sup>20</sup> reprezintă nitroguanidino, cu 0-benzilhidroxilamină. Această reacție se poate efectua în mod cunoscut, de exemplu într-un solvent organic inert, cum ar fi o hidrocarbură alifatică clorurată, de exemplu diclormetanul sau altul asemănător, în prezența unui agent de condensare ca *di*(benzotriazol)-carbonatul, în jurul temperaturii camerei.

deul (c) sunt noi și se pot prepara, conform cu procedeul ilustrat în schema de reacție II ce urmează, în care R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> și R<sup>10</sup> au semnificațiile date mai sus, R<sup>8</sup> reprezintă alchil inferior sau aril-alchil inferior și R<sup>30</sup> reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu hidroxi protejat sau amino protejat.

Cu privire la schema de reacție II, în prima fază acidul hipofosforos cu formula XIII reacționează cu un compus cu formula XIV pentru a da un compus cu formula XV. Această reacție se efectuează în mod cunoscut, de exemplu într-un solvent organic inert, cum ar fi o hidrocarbură alifatică halogenată, de exemplu

diclorometan sau altul asemănător, în prezența unui agent de sililare, cum ar fi bis(trimetilsilil)-acetamida și a unei amine ca 1,1,3,3-tetrametilguanidina, la aproximativ 0°C până în jurul temperaturii camerei, amestecul de reacție fiind acidulat, de exemplu, cu acid clorhidric, după terminarea reacției.

Schema de reacție II



Un compus cu formula generală XV este apoi transformat într-un compus cu formula generală XVI prin reacție cu bromură sau iodură de izobutil. Această reacție se efectuează în mod cunoscut, de exemplu, într-un solvent organic inert, cum este dimetilsulfoxidul și alții asemenea și în prezența unei baze, de exemplu o hidrură de metal alcalin ca hidrura de sodiu, la circa 5°C, până la temperatura camerei.

Un compus cu formula generală XVI se poate transforma fie într-un compus cu formula generală XVII, fie într-unul cu formula generală XVIII. Mai mult, un compus cu formula XVI este într-un stadiu corespunzător pentru a efectua descompunerea în izomerii optici.

Conversia unui compus cu formula generală XVI într-un compus cu formula generală XVII se poate efectua într-un mod analog cu cea descrisă mai sus la trecerea unui compus VIII într-un compus IX, conform cu procedeul (d). Un compus cu formula generală XVII este apoi transformat într-un acid cu formula generală VI prin hidroliză și decarboxilare, conform unor procedee cunoscute. Metodele concrete utilizate vor depinde de natura substituenților prezenți în moleculă. Mai mult, hidroliza și decarboxilarea se pot efectua în trepte în anumite împrejurări.

Transformarea unui compus cu formula generală XVI într-un compus cu formula generală XVIII se poate efectua în mod analog cu conversia unui compus cu formula generală XVII într-un acid cu formula VI și conversia unui compus cu formula XVIII într-un acid cu formula VI

se poate efectua analog cu conversia unui compus cu formula XVI într-un compus cu formula XVII.

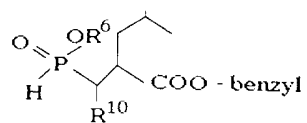
5 Dacă se dorește, un acid cu formula generală VI obținut, poate fi modificat funcțional. De exemplu, un acid cu formula XI în care  $R^4$  reprezintă hidroxi și  $R^5$  reprezintă hidrogen, cel din urmă poate fi bromurat pentru a obține un acid cu formula VI în care  $R^4$  reprezintă hidroxi și  $R^5$  reprezintă brom. Bromurarea se poate realiza în mod analog cu cea descrisă la procedeul (e).

15 Compușii cu formula generală VII care se utilizează ca materii prime (c) sunt noi și se pot prepara conform cu procedeul descris în schema de reacție III care urmează, în care  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$  și  $R^{30}$  au semnificațiile de mai sus.

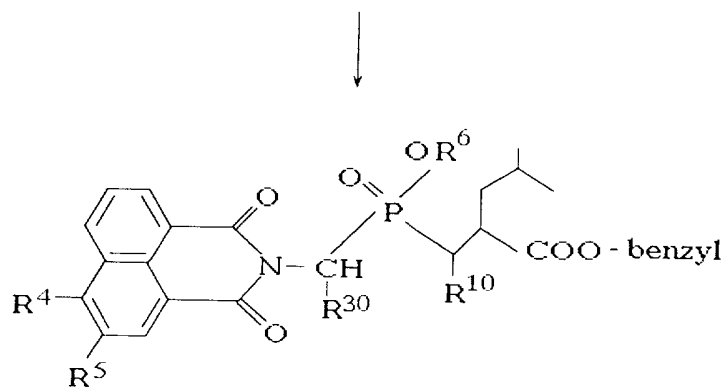
20 În legătură cu schema de reacție III, în prima fază un compus cu formula generală XIX reacționează cu un compus cu formula generală VIII pentru a da un compus cu formula generală XX. Această reacție se efectuează în mod analog cu cea descrisă mai sus la reacția compusului cu formula VIII cu compusul cu formula IX.

25 Un compus cu formula generală XX este apoi debenzilat prin hidrogenare catalitică, în mod cunoscut, pentru a da un compus cu formula generală XXI. După aceea, un compus cu formula generală XXI se cuplează cu o amină cu formula generală V, dată mai sus, conform metodelor cunoscute în chimia peptidelor și, dacă se dorește, orice grupă amino protejată, hidroxi protejată sau carboxil protejată prezentă în produs se transformă în grupa amino, hidroxi, carboxil prin metode cunoscute.

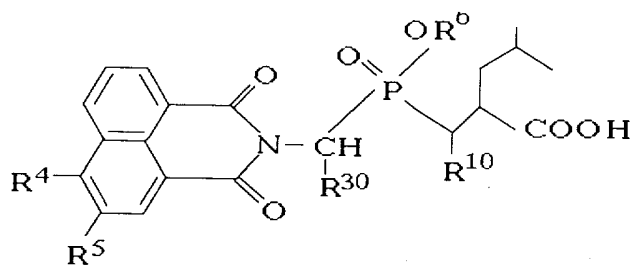
## Schema de reacție III



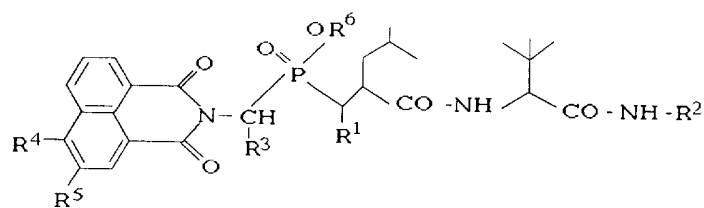
(XIX)



(XX)



(XXI)



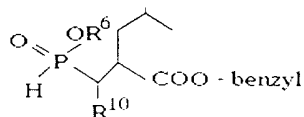
(VII)

Un alt procedeu de preparare a compușilor cu formula generală XXI, în care  $R^3$  reprezintă alchil inferior, substituit cu hidroxi protejat sau cu amino protejat este ilustrat în schema de reacție IV, în care  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  și  $R^{10}$  au semnificațiile de mai

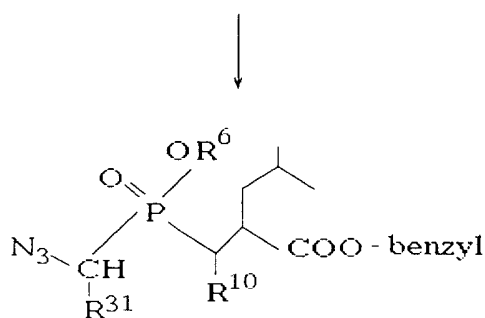
sus și  $R^{31}$  reprezintă alchil inferior substituit cu hidroxi protejat sau cu amino protejat. În care grupa protectoare este una ce nu poate fi îndepărtată hidrogenolitic.

5 Cu privire la schema de reacție IV, un compus cu formula generală XIX este

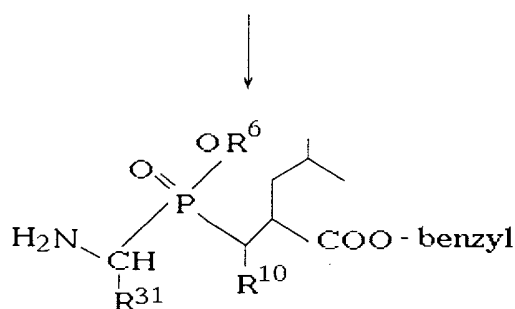
Schema de reacție IV



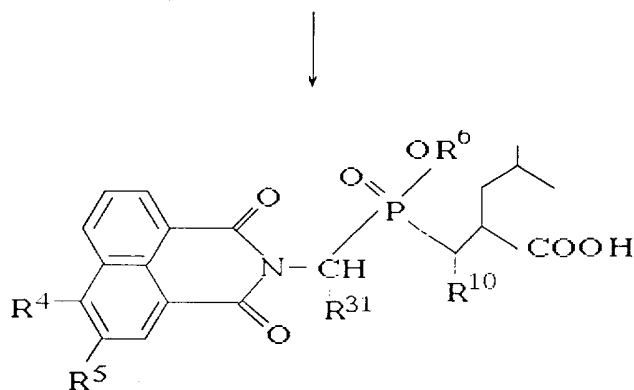
(XIX)



(XXII)



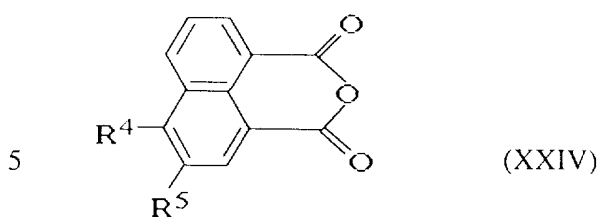
(XXIII)



(XXIa)

transformat într-un compus cu formula generală XXII prin reacție cu o aldehydă cu formula  $R^{31}$ -CHO, în care  $R^{31}$  are semnificația dată mai sus, activând grupa hidroxi din produsul obținut și supunând reacției produsul activat, cu o azidă de metal alcalin. Aceste etape se efectuează în mod cunoscut. De exemplu, reacția compusului cu formula XIX cu aldehyda, se poate efectua într-un solvent organic inert, cum ar fi o hidrocarbură aromatică, de exemplu toluen sau altul asemănător, în prezența unei baze, cum ar fi 1,1,3,3-tetrametilguanidina, în jurul temperaturii camerei. Activarea grupei hidroxi se poate face prin transformarea ei în alcansulfoniloxi, de exemplu metansulfoniloxi, utilizând o halogenură de alcansulfonil, de exemplu clorura de metansulfonil, în prezența unui agent de legare a acidului, de exemplu piridină sau altul asemănător și într-un solvent organic inert, de exemplu o hidrocarbură alifatică halogenată, cum este diclormetanul sau altul asemănător, aproximativ la 0°C până la temperatura camerei. Reacția cu azida de metal alcalin, de preferință azida de sodiu, se face în mod convenabil într-un solvent organic inert, ca dimetilformamida sau altul asemănător și la o temperatură ridicată, de exemplu circa 60...80°C. După aceea, un compus cu formula generală XXII este transformat într-un compus cu formula generală XXIII, în mod în sine cunoscut, de exemplu prin tratarea într-un solvent organic inert, cum este un alcanol, de exemplu metanol sau altul asemănător, cu un alcanditiol, de exemplu 1,3-propanditiol, în prezența unei *tri*(alchil inferior)-amină, de exemplu trietilamina sau ceva asemănător, aproximativ la temperatura camerei.

Un compus cu formula generală XXIII reacționează apoi cu un compus cu formula XXIV:



în care  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile de mai sus, iar produsul de reacție obținut este debenzilat.

10 Reacția unui compus cu formula generală XXIII cu un compus cu formula generală XXIV se poate efectua, în mod cunoscut, de exemplu într-un solvent organic inert, cum a fi o hidrocarbură alifatică halogenată, de exemplu diclormetan sau alta asemănătoare și în prezența unei amine terțiare, cum ar fi N-etilmorfolina sau ceva asemănător, aproximativ la temperatura camerei. Debenzilaria ulterioară se face în mod cunoscut.

15 Dacă se dorește, compușii cu formulele XXI sau XXIa se pot modifica funcțional. De exemplu, un compus cu formula XXI sau XXIa în care  $R^4$  reprezintă benziloxi și  $R^5$  reprezintă hidrogen se poate hidrogena catalitic pentru a da un compus cu formula XXI sau XXIa în care  $R^4$  reprezintă hidroxi și  $R^5$  reprezintă hidrogen și acesta se poate bromura, în mod analog cu procedeul (e) pentru a da un compus cu formula XXI sau XXIa în care  $R^4$  reprezintă hidroxi și  $R^5$  reprezintă brom. În plus, o grupă protectoare prezentă în  $R^{31}$  se poate interschimba în orice fază a procedurii ilustrat în schema de reacție IV.

20 Compușii cu formula generală VIII care se utilizează ca materii prime în procedeul (d) sunt compuși cunoscuți sau analogi cu compuși cunoscuți ce se pot prepara similar cu compușii cunoscuți.

25 Compușii cu formula generală IX care sunt, de asemenea, utilizați ca materii prime în procedeul (d) sunt noi și se pot prepara, de exemplu, prin reacționarea unui compus cu formula generală XVIII de mai sus, cu

o amină cu formula generală V, de mai sus. Această reacție are loc în mod analog cu cea descrisă mai sus, la reacția unei amine cu formula V cu un acid cu formula VI, conform procedurii (c).

Compușii cu formele generale X, XI, XIII, XIV și XIX care sunt utilizați ca materii prime în schemele de reacție de mai sus, sunt compuși cunoscuți sau analogi cu compuși cunoscuți, care se prepară similar cu aceștia, așa cum se descrie în exemplele ce urmează sau analog cu acestea.

Se dau, în continuare, exemple care ilustrează prezenta invenție.

**Exemplul 1.** O soluție de 1,93 g  $N^2$ -[2(R)-[benziloxycarbamoilmetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă în 150 ml etanol se hidrogenează în prezența a 590 mg paladiu 5% pe cărbune, timp de 1,5 h. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare și soluția se evaporă pentru a da 1,52 mg  $N^2$ -[2(R)-[hidroxycarbamoilmetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă ca solid alb; RMN (MeOD): 4,22 (s,1H); 3,0-2,9(m,1H); 2,73 (s,3H); 2,3 (d,d,1H, J=14,8); 2,16 (d,d,1H, J=14,6); 1,62-1,42 (m,2H); 1,24-1,13 (m,1H); 0,99 (s,9H); 0,94 (d,3H); 0,88 (d,3H); MS: 316 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă s-a preparat după cum urmează:

(i) 3,3 g 4-*terț*-butil-2(R)-izobutylsuccinat și 2,1 g (S)-*terț*-butilglicin-metilamidă se dizolvă în 50 ml dimetilformamidă și soluția se răcește la 0°C. Se adaugă 2,66 g hidroxibenzotriazol și 3,25 g N,N'-diclohexilcarbodiimidă. Amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei și se agită peste noapte. Diclohexilureea se îndepărtează prin filtrare și amestecul se evaporă până la un ulei colorat, slab portocaliu, care se dizolvă în dicloretan. Faza organică se spală cu soluție 5% de acid citric, soluție 5% de bicarbonat de sodiu și soluție saturată de clorură de

sodiu și apoi se usucă peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare și se obține o spumă colorată portocaliu. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând 3% metanol/diclorometan pentru eluare duce la obținerea a 4,49 g  $N^2$ -[2(R)-[*terț*-butoxicarbonylmetil][4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă ca spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 6,55-6,48 (m,2H); 4,32 (d,1M, J=10); 2,8 (d,3H, j=5); 2,76-2,65(m,1H); 2,58 (d,d,1H,J=15,10); 2,34 (d,d,1H, J=15,5); 1,6-1,45 (m,2H); 1,43 (s,9H); 1,3-1,27 (m,1H); 1,0 (s,9H); 0,9 (ds,3H,J=5); 0,86 (d,3H,J=5).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

(ii) Se dizolvă  $N^2$ -[2(R)-[*terț*-butoxicarbonylmetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamida în 7 ml acid acetic glacial și se tratează cu 10,5 ml soluție 4M de acid bromhidric în acid acetic glacial. După agitare, la temperatura camerei, timp de 1,5 h, amestecul se evaporă și guma obținută se reevaporă de trei ori din 100 ml toluen de fiecare dată. Reziduu se dizolvă în dietileter și se extrage de două ori cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu. Extractele apoase se acidulează cu acid clorhidric la pH=2 și se extrag de două ori cu diclorometan. Extractele organice combinate se usucă peste sulfat de magneziu anhidru pentru a da 3,26 g spumă brută albă care conține  $N^2$ -[2(R)-[carboximetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă.

(iii) 2,4 g din spuma albă de mai sus se dizolvă în 60 ml diclorometan anhidru și soluția se răcește la 0°C. Se adaugă, succesiv, 0,65 ml piridină și 3,38 g di(1-benzotriazolil)-carbonat. Amestecul se agită la 0°C, timp de o oră și apoi se adaugă 1,18 g 0-benzilhidroxilamină. Soluția se lasă să se încălzească la temperatura camerei și se agită peste noapte. Amestecul se extrage de trei ori cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu, acid clorhidric 2M și soluție saturată de clorură de sodiu. Faza organică se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da o spumă albă. Purifi-

care se face prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând pentru eluare 2% metanol/diclorometan dă 2,26 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[benziloxicarbamoilmetil]-4-metilvaleril] N<sup>1,3</sup>-dimetilvalinamidă ca o spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,3 (s,1H); 7,25 (s,5H); 6,78 (d,1H, J=8); 6,28 (br. s,1H); 4,86 (s,2H); 4,24 (d,1H, J=8); 3,0-2,8(m,1H); 2,76 (d,3H,J=5); 2,42-2,14 (m,2H); 1,56-1,42 (m,2H); 1,27-1,15 (m,1H); 0,99 (s,9H); 0,88 (d,3H, J=6); 0,85 (d,3H, J=6) MS: 406 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 2.** Într-un mod de lucru analog cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, din 300 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-1(S)-(benziloxicarbamoil)-etil-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 1, se obțin 230 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-1(S)-hidroxycarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetilvalinamidă, izomerul 1, ca solid alb murdar și din 300 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-1(S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 2, se obțin 215 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-1(S)-(hidroxycarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 2, ca solid alb murdar.

Datele pentru rezonanța magnetică nucleară și spectrul de masă pentru acești izomeri sunt următoarele: *Izomerul 1:* RMN (CD<sub>3</sub>OD): 4,1 (s,1H); 2,75-2,64 (m,4H); 2,36-2,37 (m,1H); 1,65-1,42 (m,2H); 1,32-1,12(m,4H); 1,02 (s,9H); 0,95 (d,3H, J=5); 0,9 (d,3H, J=5); MS: 330 (M+H)<sup>+</sup>. *Izomerul 2:* RMN (CD<sub>3</sub>OD): 4,27 (s,1H); 2,72-2,62 (m,4H); 2,32-2,2 (m,1H); 1,58-1,45 (m,1H); 1,43-1,28 (m, 1 H); 1,13 - 1,05 (m, 4 H); 1,02(s,9H); 0,89 (d,3H,J=5); 0,83 (d,3H, J=5); MS: 330 (M+H)<sup>+</sup>.

Materiile prime se prepară după cum urmează:

(i) Se adaugă 18,78 g anhidridă trifluormetansulfonică, în picături, la o soluție sub agitare de (S)-lactat de benzil și 3,51 g piridină în 190 ml diclorometan

la 0°C. Amestecul se agită la 0°C încă 2,5 h, apoi se spală cu apă și cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se reduce volumul la 100 ml. Această soluție se adaugă în picături, sub agitare, la o soluție de 9,6 g *di-terț*-butilmalonat și 1,33 g hidrură de sodiu 80% în 110 ml dimetilformamidă la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 72 h. Solventul se îndepărtează prin evapoare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Soluția se spală cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu, apă și soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă dând un ulei. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil 5%/n-hexan pentru eluare duce la obținerea a 9,75 g 1-benzil-3-*terț*-butoxicarbonil-4-*terț*-butil-2(S)-metilsuccinat ca ulei galben; RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7,38-7,34 (m,5H); 5,15 (dd,2H, J=20,15); 3,55 (d,1H, J=15); 3,17-3,07 (m,1H); 1,45 (s,9H); 1,43 (s,9H); 1,23 (d,3H, J=7); MS: 379 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Se adaugă 1,16 g hidrură de sodiu 80% sub agitare la o soluție de 9,72 g 1-benzil-3-*terț*-butoxicarbonil-4-*terț*-butil-2(S)-metilsuccinat în 75 ml dimetilformamidă. După ce a încetat efervescenta, se adaugă 7,09 g iodură de izobutil și soluția se agită la 80°C, timp de 5 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în acetat în etil. Amestecul se spală cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu, apă și soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă la un ulei. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel dă 4,9 g 1-benzil-3-*terț*-butoxicarbonil-4-*terț*-butil-3-izobutil-2(S)-metilsuccinat ca un ulei; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,38-7,30 (m,5H); 5,14 (d,d,2H, J=20,12); 3,16 (q,1H, J=7); 1,92-1,7 (m,3H); 1,45 (s,18H); 1,34 (d,3H, J=7); 0,9 (d,3H,J=6); 0,86 (d,3H,J=6); Ms: 435 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) Se agită 6,67 g 1-benzil-4-*terf*-butil-3-*terf*-butoxicarbonil-3-izobutil-2(S)-metilsuccinat cu 40 ml acid trifluoracetic, timp de 2 h, amestecul se evaporă și reziduul se dizolvă în toluen și se încălzește sub reflux, timp de 3 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare pentru a da 4,2 g 1-benzil-3(RS)-izobutil-2(S)-metilsuccinat ca ulei galben; Rf 0,83.

(iv) În mod analog, ca în exemplul 1 (i)-(ii), din 5,3 g 1-benzil-3-(RS)-izobutil-2(S)-metilsuccinat se obțin 2,4 g N<sup>2</sup>-[2(RS)-[1(S)-benziloxicarbamoil]-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca amestec de distereoizomeri.

Izomerii se separă prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) preparativă, pe o coloană Dynamax 60A, utilizând 10% izopropanol în *n*-hexan ca fază mobilă și un debit de curgere de 15 ml/min. Se obțin 908 mg izomer 1 (timp de retenție 14 min) și 300 mg izomer 2 (timp de retenție 17 min).

Datele de rezonanță magnetică nucleară și spectru de masă ale acestor izomeri sunt următoarele: *Izomerul 1*: RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,63 (br.s,1H); 7,43-7,30 (m,5H); 6,45-6,30 (m,2H); 4,35 (br.s,2H); 4,12 (d,1H,J=8); 2,66 (d,3H, J=5); 2,58-2,48 (m,1H); 2,43-2,30 (m,1H); 1,65-1,48 (m,2H); 1,3-1,2 (m,1H); 1,16 (d, 3H, J=7); 1,02 (s,9H); 0,96-0,88 (m,6H); MS: 420 (M+H)<sup>+</sup>. *Izomerul 2*: RMN (CDCl<sub>3</sub>): 9,43 (s,1H); 7,43-7,32 (m,5H); 6,85 (d,1H, J=9); 6,5 (br.q,1H, J=4); 4,93 (s,2H); 4,3 (d,1H, J=9); 2,74 (d,3H, J=4); 2,72-2,63 (m,1H); 2,43-2,33 (m,1H); 1,57-1,32 (m,2H); 1,18-1,05 (m,4H); 1,01 (s,9H); 0,85 (d,3H, J=7); 0,8 (d,3H,J=7); MS: 420 (M+H)<sup>-</sup>.

**Exemplul 3.** Un amestec de 132 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[[5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și 2 ml diclormetan uscat se agită la

temperatura camerei, peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se evaporă de două ori dintr-un amestec 1:1 de metanol și diclormetan și apoi de două ori din diclormetan. Reziduul solid se triturează în dietileter uscat și se usucă în vid pentru a da 90 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]- (hidroxi) fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid galben; RMN (d<sub>6</sub>DMSO): 8,68 (d,1H, J=8); 8,52 (d,1H, J=8); 8,49 (s,1H); 7,92-7,83 (m,2H); 7,63 (d,1H, J=10); 4,42 (d,2H, J=8); 4,15 (d,1H, J=10); 3,95-3,05 (br); 2,95-2,8 (m,1H); 2,55 (d,3H,J=4); 2,12-1,98 (m,1H); 1,86-1,73 (m,1H); 1,55-1,32 (m,3H); 0,96-0,75 (m,15H); MS: 624, 626.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) 1,37 g acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(ftalimidometil)fosfinil]-metil]-4-metilvaleric în 20 ml diclormetan se răcesc la 0°C. Apoi, se adaugă succesiv 0,29 ml piridină și 1,52 g di(1-benzotriazolil)-carbonat. Amestecul se agită la 0°C, timp de o oră și apoi se adaugă 0,52 g (S)-*terf*-butilglicin-N-metilamidă. Amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei și se agită peste noapte. Soluția se diluează cu diclormetan, se spală de trei ori cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu, o dată cu acid clorhidric 2M și o dată cu soluție saturată de clorură de sodiu și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utiliznd 3% metanol/diclormetan pentru eluare pentru a da 952 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-ftalimidometil] (fosfinil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,94-7,72(m,4H); 6,85-6,55 (m,1H); 6,18-6,0 (m,1H); 4,3-4,05 (m,5H); 2,94-2,76(m,4H); 2,36-2,13(m,1H); 2,05-1,85 (m,2H); 1,7-1,58 (m,1H); 1,56-1,46 (m,1H); 1,45-

-1,26 (m,3H); 1,06-0,85 (m,15H); MS:508 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) O soluție de 820 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-ftalimidometil](fosfinil)]-metil-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și 0,23 ml hidrat de hidrazină în 10 ml etanol se agită la temperatura camerei, peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se evaporă de trei ori din toluen. Reziduul se dizolvă într-un amestec de 10 ml diclormetan și 0,4 ml acid acetic glacial și soluția se agită la temperatura camerei, timp de 2 h. Amestecul se evaporă și reziduul se împarte între dietileter și soluție 5% de acid citric. Faza apoasă se spală cu dietileter, se neutralizează cu soluție concentrată de amoniac și faza apoasă se extrage de două ori cu diclormetan. Extractele organice se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se evaporă și se redizolvă în 10 ml diclormetan. Se adaugă succesiv 0,13 ml N-etilmorfolină și 300 mg anhidridă/4-benziloxi-1,8-naftoică și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 2 zile. Soluția se spală cu acid clorhidric 2M, soluție 5% de bicarbonat de sodiu și soluție saturată de clorură de sodiu și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând 3% metanol/diclormetan pentru eluare și se obțin 433 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid galben; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,68-8,58(m,3H); 7,76-7,7 (m, 1H); 7,56-7,4 (m,4H); 7,16(d,d,1H, J=8,4); 7,08 (d,0,6H,J=10); 6,9 (d,0,4H, J=10); 6,23-5,96 (m,1H); 5,4 (s,2H); 4,78-4,7 (m,1H); 4,56-4,48 (m,1H); 4,34-4,15 (m,3H); 3,08-2,85 (m,1H); 2,8 (d,1H,J=5); 2,72 (d,2H,J=5); 2,45-2,28 (m,1H); 2,2-1,95 (m,1H); 1,8-1,66 (m,2H); 1,63-1,4

(m,2H); 1,34 (q,2H,J=6); 1,0 (s,6H); 0,95 (s,3H); 0,92-0,85 (m,6H); MS:664 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) O soluție de 400 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 40 ml etanol se hidrogenează în prezența a 100 mg paladiu 10%, pe cărbune drept catalizator. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare, filtratul se evaporă și reziduul se evaporă de două ori din toluen pentru a da 334 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid alb; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 11,1 (brs,1H); 8,38-8,32 (m,1H); 4,88-4,73 (m,1H); 4,45-4,26 (m,2H); 4,25-4,13 (m,2H); 3,05-2,9 (m,1H); 2,8-2,75 (m,3H); 2,72-2,52 (m,1H); 2,4-2,08 (m,1H); 1,8-1,4 (m,6H); 1,02-0,88 (m,15H); MS: 574 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) O soluție de 300 mg N<sup>2</sup>[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-valerilmetil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 100 ml diclormetan uscat se răcește la 0°C și i se adaugă o soluție de 83 mg brom în 2 ml diclormetan. După 10 min, soluția se spală de două ori cu soluție 5% de tiosulfat de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid galben; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 10,5-10,2 (br s, 1H); 8,5-8,42 (m,1H); 8,3 (d,1H,J=9); 7,53-7,46 (m,1H); 6,95 (d,0,6H, J=8); 6,68 (d,0,4H,J=8);6,02-5,85 (m,1H); 4,92-4,77 (m,1H); 4,46-4,22 (m,4H); 3,08-2,95 (m,1H); 2,83 (d,3H, J=5); 2,7-2,51 (m,1H); 2,43-2,12 (m,1H); 1,84-1,45 (m, 8H, (6H+H<sub>2</sub>O));1,06-0,92 (m,15H); MS: 651, 653.

**Exemplul 4.** În mod analog cu cel des

cris în primul paragraf din exemplul 3, din 600 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, preparată cum s-a descris în exemplul 3(iii), se obțin 411 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca spumă galbenă; RMN (d<sub>6</sub>DMSO): 11,98 (brs,1H); 8,56 (d,1H, J=8); 8,52 (d,1H, J=8); 8,4 (d,1H, J=8); 7,9 (q,1H, J=5); 7,8 (t,1H, J=6); 7,63 (d,1H,J=10); 7,18 (d,1H, J=8); 4,44 (d,2H,J=9); 4,15 (d,1H,J=10); 4,10-3,1 (brs); 2,95-2,82 (m,1H); 2,56 (d,3H, J=5); 2,12-2,0 (m,1H); 1,85-1,72 (m,1H); 1,55-1,32 (m,3H); 0,86-0,78 (m,15H); MS: 546 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 5.** O soluție de 550 g N<sup>1</sup>-(N-benziloxicarbonil-4-aminobutil)-N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valinamidă în 2 ml acid bromhidric 4M în acid acetic, se agită la temperatura camerei, timp de o oră. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul care este un ulei se evaporă din toluen. Se adaugă metanol și apoi dietileter, precipitatul format se separă prin filtrare, se spală cu dietileter și se usucă în vid pentru a da 462 mg N<sup>1</sup>-(4-amino butil)-N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valinamidă bromhidrat ca solid colorat slab portocaliu; RMN (DMSO d<sub>6</sub>): 8,53 (t,4H, J=7); 8,04 (t,1H,J=5);7,94 (t,2H,J=7); 7,72 (brs,2H); 7,65 (d,1H, J=9); 5,26 (brs); 4,48 (d,2H,J=9); 4,15 (d,1H,J=9); 3,15-2,72 (m,5H); 2,16-2,0 (m,1H); 1,9-1,75 (m,1H); 1,58-1,35 (m,7H); 0,92-0,78 (m,15H); MS:586 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum

urmează:

(i) O soluție de 5 g N-(*terf*-butoxicarbonil)-*terf*-butilglicină și 1,75 ml piridină în 100 ml diclormetan uscat se răcește la 0°C și i se adaugă o soluție de 5,42 g N<sup>1</sup>-benziloxicarbonil-1,4-diaminobutan și 1,75 ml piridină în 10 ml diclormetan și amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se spală de două ori cu soluție 5% de bicarbonat de sodiu, o dată cu acid clorhidric 2M și o dată cu apă și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare pentru a da 8,4 g N<sup>1</sup>-(4-benziloxicarbonilamino)-butil[-N<sup>2</sup>-(*terf*-butoxicarbonil)-3-metilvalinamidă] ca o spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (s,5H); 6,38 (br.s,1H); 5,4-5,08 (m,4H); 3,97-3,83 (m,1H); 3,30-3,1 (m,4H); 1,5 (br.s,4H); 1,42 (s,9H); 0,96 (s,9H); MS: 436 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) O soluție de 1,6 g N<sup>1</sup>-[4-(benziloxicarbonilaminobutil)[-N<sup>2</sup>-(*terf*-butoxicarbonil)-3-metilvalinamidă] în 50 ml acid clorhidric 4M/ acetat de etil se agită la temperatura camerei, timp de 2 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare pentru a da 1,42 g spumă albă care reacționează apoi cu 1,58 g acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric în mod analog cu cel descris în exemplul 3(i) pentru a da 1,54 g N<sup>1</sup>-(N-benziloxicarbonil-4-aminobutil)-N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valinamidă ca spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,64 (d,2H, J=6); 8,27-8,22 (m,2H); 7,82-7,74 (m,2H); 7,38-7,27 (m,5H); 6,77 (d, 0,3H, J=9); 6,84 (d,0,66H, J=9); 6,25(br.s,0,33H); 6,07 (br.s,0,66H); 5,13-4,95 (m,3H); 4,78-4,67 (m,1H); 4,55-4,43 (m,1H); 4,3-4,06 (m,3H); 3,29-3,07 (m,4H); 3,05-2,8 (m,1H); 2,43-2,26 (m,1H); 2,17-1,94 (m,1H); 1,78-1,62 (m,3H); 1,6-1,25 (m,8H); 1,0-0,83 (m,15H); MS: 749 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 6.** O soluție de 300 mg N<sup>1</sup>-(4-nitroguanidinobutil)-N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valinamidă în 20 ml acid acetic 80% se hidrogenează în prezența a 30 mg paladiu 10% pe cărbune drept catalizator. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare, filtratul se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în 5 ml diclorometan și 5 ml acid trifluoracetic și soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se evaporă de două ori din 2 ml metanol și 3 ml diclorometan și de două ori din 2 ml diclorometan. Solidul rezidual se triturează cu dietileter, se separă prin filtrare și se usucă în vid, pentru a da 180 mg N<sup>1</sup>-(4-guanidinobutil)-N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valinamidă ca sare trifluoracetat; RMN (DMSO d<sub>6</sub>): 8,53 (t,4H,J=8); 8,03 (t,1H, J=7); 7,92 (t,2H,J=8); 7,75 (br.s,1H); 7,1 (br.s,3H); 4,42 (d,2H,J=10); 4,07 (d,1H,J=7); 3,14-2,72 (m,5H); 2,12-1,98 (m,1H); 1,85-1,72 (m,1H); 1,6-1,25 (m,8H); 0,95-0,7 (m,15H); MS: 629 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 1 g N<sup>1</sup>-(N-benziloxicarbonil-4-aminobutil)-metil-valinamidă în 10 ml etanol se hidrogenează, timp de o oră, în prezența a 100 mg paladiu 5% pe cărbune. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare, se adaugă 342 mg 3,5-dimetil-N-nitro-1H-pirazol-1-carboxi-imidamidă la filtrat și amestecul se încălzește la reflux, timp de 12 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în diclorometan. Soluția se spală cu acid clorhidric 2M și soluție 5% de bicarbonat de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a

da o spumă albă. Aceasta se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând 5% metanol/diclorometan pentru eluare pentru a da 538 mg N<sup>2</sup>-(*terț*-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[4-(nitroguanidino)-butil]-3-metil-valinamidă ca apumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (br.s,1H); 7,68 (br.s,2H); 6,66 (br.s,1H); 5,26 (br.s,1H); 3,95 (br.s,1H); 3,55-3,2 (m,4H); 1,66-1,54 (m,4H); 1,43 (m,9H); 1,0 (s,9H); MS: 389 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) 500 mg N<sup>2</sup>-(*terț*-butoxicarbonil)-N<sup>1</sup>-[4-(nitroguanidino)-butil]-3-metilvalinamidă reacționează cu 554 mg acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-metil]-4-metilvaleric în mod analog cu cel descris în exemplul 3(i) pentru a da 322 mg N<sup>1</sup>-(4-nitroguanidinobutil)-N<sup>2</sup>-[2-(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valinamidă ca spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,62 (d,2H,J=7); 8,32-8,25 (m,2H); 7,83-7,75 (m,2H); 7,55 (br,1H); 7,15-6,88 (m,2H); 4,84-4,72 (m,1H); 4,52-4,4 (m,1H); 4,3-4,15 (m,3H); 3,48 (q,2H,J=7); 3,3-2,8 (m,3H); 2,5-2,22 (m,2H); 1,6-1,18 (m,14H); 1,02-0,8(m,15H); MS: 702 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 7.** O soluție de 500 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)(etoxi)-[5-*terț*-butoxicarbonilamino-1-(RS)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-pentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 1 ml acid acetic glacial și 4 ml acid bromhidric 45% în acid acetic glacial se agită la temperatura camerei, timp de 4 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se evaporă de două ori din toluen pentru a da o pulbere galben pal ca amestec de diastereoizomeri. Diastereoizomerii se separă prin HPLC preparativă cu fază inversă, pe o coloană Sphensorb S&, utilizând 50% metanol/formiat de amoniu 0,05M cu un debit de curgere de 8 ml/min ca fază mobilă pentru a da:

(i) 78 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[5-amino-1(R

sau S)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-pentil](hidroxi)fosfinil]-metil]-4-metilvalerili-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 1; timpul de retenție 22 min; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,56 (d,1H,J=6); 8,50 (d,1H,J=6); 8,32 (t,2H,J=7); 7,81(t,1H,J=7); 7,73 (t,1H,J=7); 5,36-5,25 (m,1H); 4,16 (s,1H); 3,02-2,82 (m,3H); 2,7 (s,3H); 2,48-2,33 (m,1H); 2,2-1,98 (m,3H); 1,78-1,64 (m,3H); 1,60-1,35 (m,4H); 0,97 (s,9H); 0,9 (d,3H,J=6); 0,85 (d,3H,J=6); MS: 601 (M+H)<sup>+</sup>;

(ii) 70 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[5-amino-1(R sau S)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-pentil](hidroxi)fosfinil]-metil]-4-metil-valeril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 2: timp de retenție 34 min; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,58 (d,2H,J=7); 8,36-8,29 (m,2H); 7,85-7,75 (m,2H); 5,4-5,26 (m,1H); 4,18 (s,1H); 2,96-2,84 (m,3H); 2,68 (s,3H); 2,47-2,32 (m,2H); 2,19-2,04 (m,1H); 1,92-1,65 (m,4H); 1,63-1,37 (m,4H); 1,01 (s,9H); 0,87 (t,6H, J=6); MS: 601 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 11,7 g 2(R sau S)-[(etoxifosfinil)-metil]-4-metilvalerat de benzil și 13,0 g 5-ftalimidopentan-1-ol în 100 ml toluen se tratează cu 4,7 ml 1,1,3,3-tetrametilguanidină și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 12 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil/*n*-hexan (2:1) pentru eluare pentru a da 8,8 g spumă albă. Această spumă se dizolvă în 150 ml etanol, se adaugă 2,36 ml hidrat de hidrazină și amestecul se agită la temperatura camerei, peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în diclormetan. Se adaugă 5 ml acid acetic glacial și amestecul se agită la temperatura camerei o oră. Amestecul este apoi filtrat, evaporat la sec și reziduul este

împărțit între dietileter și acid clorhidric 2M. Faza apoasă se alcalinizează cu soluție concentrată de amoniac și se extrage de trei ori cu diclormetan. Extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se evaporă și se redizolvă în 100 ml dioxan și 100 ml apă. Se adaugă 2,49 g bicarbonat de sodiu și apoi 3,87 g dicarbonat de *di-terț*-butil și amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se împarte între apă și acetat de etil. Faza organică se spală cu soluție 5% de acid citric, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se evaporă și se redizolvă în 100 ml diclormetan anhidru. Soluția se răcește la 0°C și se tratează cu 10,93 ml piridină și apoi, în picături, cu 1,58 ml clorură de metansulfonil. Amestecul obținut se agită la 0°C, timp de 2 h și apoi la temperatura camerei peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil/*n*-hexan (3:1) pentru eluare pentru a da 5,5 g 2-(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[(RS)-metansulfoniloxi-5-(*terț*-butilcarbonilamino)-pentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil ca o spumă albă.

Esterul benzilic de mai sus se dizolvă în 100 ml dimetilformamidă și se adaugă 1,21 g azidă de sodiu soluției. Amestecul se încălzește la 70°C, timp de 48 h, solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în 50 ml diclormetan. Stratul organic se spală cu 50 ml soluție de bicarbonat de sodiu și 50 ml soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da un ulei galben. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând acetat de etil/*n*-hexan (3:1) pentru eluare se obțin 3,65 g 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[1-(RS)-azido-5-*terț*-butoxicarbonilaminopentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil ca spumă alb murdar; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,37 (s,5H); 5,2-5,1 (m,3H); 4,56

(brs. 1H); 4,17-4,03 (m,2,5H); 3,43-3,33 (m,0,5H); 3,25-3,05 (m,2H); 3,02-2,87 (m,1H); 2,39-2,15 (m,1H); 1,98-1,75 (m, 2H); 1,7-1,23 (m,20H); 0,92 (d,3H,J=6); 0,87 (d,3H,J=6); MS: 539 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Se adaugă 2,04 ml 1,3-propandiol, în picături, la o soluție sub agitare de 3,65 g 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[1-(RS)-azido-5-*terț*-butoxicarbonilaminopentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil și 2,83 ml trietilamină în 80 ml metanol. Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând 4% metanol/diclorometan pentru eluare pentru a da 3,25 g 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[1-(RS)-amino-5-*terț*-butoxicarbonilaminopentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil ca o spumă alb murdar; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (s,5H); 5,2-5,08 (m,2H); 4,6 (brs,1H); 4,2-3,98 (m, 2H); 3,17-3,08 (m, 2H); 3,0-2,76 (m, 2H); 2,4-2,13 (m, 1H); 2,0-1,25 (m,25 H); 0,98-0,86 (m,6H); MS:513 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) O soluție de 3,25 g 2-(R sau S)-[(RS)-(etoxi)[1-(RS)-amino-5-*terț*-butoxicarbonilaminopentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil și 1,52 g anhidridă 1,8-naftoică în 50 ml dimetilformamidă se tratează cu 0,96 ml 1,1,3,3-tetrametilguanidină. Amestecul se încălzește la 50°C, timp de 48 h, solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în diclorometan. Soluția se spală cu acid clorhidric 2M, soluție 5% de bicarbonat de sodiu și soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da o gumă galbenă. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând 2% metanol/diclorometan pentru eluare produce 1,78 g 2-(R sau S)-[[[(etoxi)-[5-*terț*-butoxicarbonilamino-1-(RS)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-pentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de

benzil ca spumă galbenă.

Esterul benzilic de mai sus se dizolvă în 20 ml izopropanol și soluția se hidrogenează în prezența a 300 mg paladiu 10% pe cărbune. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare, filtratul se evaporă și reziduul se dizolvă în diclorometan uscat și se răcește la 0°C. Soluția se tratează cu 0,2 ml piridină și apoi cu 1,09 g *di*-(1-benzotriazolil)-carbonat. Amestecul se agită la 0°C, timp de o oră și după aceea i se adaugă o soluție de 0,4 g N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 1 ml diclorometan. Amestecul se agită la 0°C, timp de 2 h și apoi la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se diluează cu diclorometan, se spală de trei ori cu soluție de 5% bicarbonat de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da o spumă galbenă. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând 3% metanol/diclorometan pentru eluare produce 1,12 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-(etoxi)[5-*terț*-butoxicarbonilamino-1-(RS)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-pentil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca o spumă galben pal; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,66-8,46 (m, 2H); 8,3-8,22 (m, 2H); 7,83-7,72 (m, 2H); 7,12-6,73 (m, 1H); 6,28-6,17 (m,1H); 5,68-5,4 (m, 1H); 4,6-4,48 (m, 1H); 4,3-4,06 (m, 3H); 3,1-2,96 (m, 2H); 2,93 - 2,73 (m, 4H); 2,6-2,04 (m, 3H); 1,78-1,3 (m, 18H); 1,28-0,82 (m, 15H); MS: 729 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 8.** În mod analog cu cel descris în exemplul 3 paragraful întâi, din 120 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[1(RS)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-2-hidroxietyl]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 105 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[1(RS)-(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-2-hidroxietyl]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca amestec 2:1 al diastereoizomerilor sub formă de spumă albă; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,78-8,56 (m, 2H); 8,43-8,35 (m, 2H); 7,90-7,8 (m, 2H); 5,93-

5.8 (m, H); 5,72-5,6 (m, 0.5H); 5,15-5,06 (m, 1H); 4,32-4,13 (m, 2H); 3,13-2,9 (m, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,64-1,95 (m, 3H); 1,72-1,37 (m, 3H); 1,05-0,84 (s, 15H); MS: 558(M-H).

Materia primă se prepară după cum urmează:

În mod analog cu cel descris în exemplul 7 (i)-(iii), din 1-difenil-(*terț*-butilsililoxi)-etan-1-al se obține N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[1(RS)-(2,3-dihidro-1-benz[d,e]izochinolin-2-il)-2-hidroxietyl]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,66-8,58 (m, 2H); 8,3-8,23 (m, 2H); 7,83-7,75 (m, 2H); 6,99-6,8 (m, 1H); 6,11-5,9 (m, 1H); 5,8-5,57 (m, 1H); 4,58-4,55 (m, 1H); 4,32-4,05 (m, 4H); 3,52 (br.s, 0,5H); 3,16 (br.s, 0,5H); 2,96-2,72 (m, 4H); 2,7-2,3 (m, 2H); 2,25-1,92 (m, 1H); 1,55-1,23 (m, 5H); 1,05-0,82 (m, 15H); MS: 588 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 9.** Lucrând, așa cum s-a descris în exemplul 7, în primul paragraf, din 250 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[3-*terț*-butoxicarbonilamino-1(RS)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-propil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 205 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[3-amino-1(RS)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-propil]-hidroxi]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca amestec 1:1 de diastereoizomeri sub formă de spumă albă; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,55 (t, 2H, J=7); 8,34 (d, 2H, J=7); 7,82-7,74 (m, 2H); 5,42-5,26 (m, 1H); 4,34 (d, 1H, J=5); 3,02-2,85 (m, 3H); 2,63-2,44 (m, 5H); 2,42-2,14 (m, 2H); 2,01-1,98 (m, 1H); 1,65-1,3 (m, 3H); 0,95-0,76 (m, 15H); MS: 573 (M+H)<sup>+</sup>.

Lucrând în același fel, cum s-a descris în exemplul 7(i)-(iii), din 3 (*terț*-butoxicarbonolamino)-propan-1-al se obține N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)[3-*terț*-butoxicarbonilamino-1(RS)-(2,3-dihidro-1,3-

dioxo-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-propil]-fosfinil]-metil]-4-metil-valeril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca un amestec 1:1 de diastereomeri sub formă de spumă albă; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,63-8,56 (m, 2H); 8,3-8,22 (m, 2H); 7,85-7,74 (m, 2H); 7,07 (d, 0,5H, J=9); 6,92 (d, 0,5H, J=9); 6,71 (bs.q.o.o, 5H, J=4); 6,17 (br.q.o, 5H, J=4); 5,57-5,4 (m, 1H); 5,2 (br.t, 1H, J=5); 4,3-4,07 (m, 3H); 3,49 (br.s, 1H); 3,02-2,46 (m, 5H); 2,4-2,22 (m, 1H); 2,18-2,06 (m, 1H); 1,89-1,56 (m, 4H); 1,46-1,32 (m, 12H); 1,06-0,86 (m, 15H); MS: 701 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 10.** Un amestec de 0,276 g acid [2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-4-metiovaleric și 0,144 g L-2-(*terț*-butil)glicinmetilamidă în 25 ml toluen, se încălzește sub reflux (temperatura băii 140°C) într-o atmosferă de azot, timp de 7 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în 15 ml diclorometan care conține 0,3 g acid trifluoracetic și se reevaporă. După alte două evaporări din 10 ml etanol, reziduul se dizolvă în 4 ml etanol și produsul se precipită, prin adăugarea treptată a 10 ml apă. Se obțin 0,26 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinolin-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metil-valeril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; MS: 679 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Un amestec de 19,8 g acid hipofosfor cristalin și 36 g ortoformiat de trimetil se agită la temperatura camerei sub atmosferă de azot, timp de 1,5 h. Se adaugă 27,6 g acetamidometilenmalonat de dietil la soluție și amestecul se răcește la 0°C. După aceea, se adaugă o soluție de 11,5 g 1,1,1,3-tetrametilguanidină în 20 ml diclorometan, în timp ce se menține temperatura la 0...10°C. După terminarea adăugării, amestecul se agită la temperatura camerei,

timp de 3 h, apoi se diluează cu diclorometan și se toarnă peste un amestec de 250 ml acid clorhidric 2M și gheață. Faza organică se separă și în faza apoasă se extrage de trei ori cu diclorometan. Soluțiile organice se combină și se evaporă pentru a da 40 g ulei galben pal care se dizolvă într-un amestec de 70 ml diclorometan și 60 ml acid trifluoroacetic. Soluția se lasă să stea la temperatura camerei, timp de 24 h, apoi se evaporă. Se adaugă toluen la reziduu și soluția obținută se evaporă. Reziduuul se dizolvă în eter și se lasă să cristalizeze timp de 24 h. Solidul se separă prin filtrare și se usucă în vid dând 29,34 g 2-[(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-malonat de dietil, sub formă de solid alb, cu punct de topire 113...114°C.

(ii) Se dizolvă 12,0 g 2[(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-malonat de dietil în 100 ml dimetilsulfoxid uscat și soluția se răcește la 10°C, în timp ce se agită sub atmosferă de azot. Se adugă 3,2 g de hidrură de sodiu 60 % în ulei mineral și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 2 h, apoi se adaugă 8 g iodură de izobutil. Amestecul se agită la temperatura camerei, în întuneric, timp de 20 h și i se adaugă 20 ml acid acetic glacial. Volatilele se îndepărtează prin evaporare în vid înaintat și reziduuul semisolid obținut se dizolvă în 100 ml apă, care conțin 15 ml acid hipofosforos 50%. Soluția se extrage de 8 ori cu acetat de etil și extractele combinate se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă. Reziduuul se dizolvă în diclorometan și soluția se spală în trepte cu apă și soluție saturată de clorură de sodiu. Soluția de diclorometan se usucă pe sulfat de sodiu și se evaporă, iar reziduuul se cristalizează din dietileter /*n*-hexan pentru a da 6,28 g 2-[(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil sub formă de solid alb; MS: 352 (M+H)<sup>+</sup>.

Spălările combinate cu apă și cu clo-

ură de sodiu, din paragraful de mai sus, se extrag cu diclorometan. pentru a da, după evaporarea solventului și cristalizarea reziduului din dietileter/*n*-hexan, încă 1,68 g produs.

(iii) Se adaugă 1,5 g S-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamină și 0,2 g apă, la o suspensie, sub agitare, de 3,51 g 2-[(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil în 50 ml dietileter. Amestecul se agită și se lasă să cristalizeze timp de 4 h. Solidul alb se colectează și se recrystalizează din 50 ml acetat de etil, conținând 0,2 g apă. Se obțin 1,7 g 2-[(R)-(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil ca sare cu 1(S)-feniletilamină, sub formă de cristale albe, cu punct de topire 108...110°C;  $[\alpha]_{589}^{20} = 13,3^\circ$  (c=0,5% în metanol).

O suspensie de 15 g din sarea de mai sus în 150 ml acetat de etil se agită cu 200 ml soluție apoasă 4% de carbonat acid de sodiu, până când tot solidul s-a dizolvat. Faza apoasă se separă și faza în acetat de etil se extrage de două ori cu soluție apoasă 4% de carbonat acid de sodiu. Extractele apoase combinate se acidulează cu acid clorhidric concentrat până la un pH sub 1 și se extrag de 8 ori cu diclorometan. Extractele combinate se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se evaporă pentru a da o gumă incoloră care se cristalizează din dietileter/*n*-hexan. După 2 h, solidul se colectează și se usucă pentru a da 10,1 g 2-[(R)-(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil sub formă de cristale albe, cu punct de topire 105...106°C;  $[\alpha]_{589}^{20} = -8,1^\circ$  (c=0,5% în metanol).

(iv) Un amestec de 0,58 g N-brommetil-1,8-naftalimidă și 0,7 g 2-[(R)-(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil în 20 ml cloroform uscat se tratează cu 10 ml 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazină și 10 ml *bis* (trimetilsilil)acetamidă. Amestecul se agită la 50°C, timp de 20 h, sub atmosferă de azot, se răcește și se toarnă

într-un amestec de acid clorhidric 2M și gheață. După agitare, faza în cloroform se separă și faza apoasă se extrage de două ori cu cloroform. Extractele se combină, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă pentru a da un reziduu care se purifică prin cromatografie pe silica-gel, utilizând diclormetan/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare. După cristalizarea produsului din acetat de etil se obțin 0,64 g 2-[(R)-(acetamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-2-izobutilmalonat de dietil în formă de pulbere alb murdar, cu punct de topire 202...203°C.

(v) Se dizolvă 2,8 g 2-[(R)-(acetamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-izobutilmalonat de dietil în 25 ml dimetilsulfoxid, conținând 0,09 g apă și 0,88 g clorură de litiu. Amestecul se încălzește la 180°C, sub agitare, în atmosferă de azot timp de 3,5 h. După răcire, amestecul se toarnă în 150 ml acid clorhidric 2M și se extrage de patru ori cu diclormetan. Extractele combinate se spală de două ori cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă pentru a da o spumă de culoare portocalie care se cromatografiază pe silicagel, utilizând diclormetan/metanol/acid acetic/apă (120:15:3:2) pentru eluare. Se obțin 2,03 g 2(R sau S)-[(R)-(acetamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de etil care se dizolvă într-un amestec de 27 ml acid acetic, 24,5 ml acid clorhidric concentrat și 19 ml apă. Soluția se încălzește sub reflux, timp de 8 h, se răcește și se evaporă. Reziduuul este evaporat de câteva ori în prezența metanolului 10% în toluen și reziduuul obținut se triturează cu acetonitril. Se obțin 1,6 g acid 2(R sau S)-[(R)-(amino)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric care se suspendă într-un amestec de

120 ml apă și 20 ml tetrahidrofuran. Se adaugă 3,4 g carbonat de potasiu și 2,34 ml clorformiat de benzil și amestecul se agită la temperatura camerei sub atmosferă de azot, timp de 20 h. Se adaugă 100 ml metanol 10% în diclormetan și pH-ul stratului apos se modifică la mai puțin de 1 prin adăugarea de acid clorhidric concentrat. Faza organică se separă și faza apoasă se extrage de trei ori cu diclormetan.

Soluțiile organice combinate se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă pentru a da un reziduu cafeniu, care se cristalizează din acetat de etil/dietil-eter. Se obțin 1,2 g de acid 2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric sub formă de solid alb murdar; MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 11.** O suspensie de 0,6 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benzil-oxiformamido)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvalericil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și 0,2 g paladiu 10% pe cărbune în 150 ml metanol se agită, sub atmosferă de hidrogen, timp de 20 h. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare și filtratul se evaporă pentru a da o spumă albă care se triturează cu dietileter, se filtrează și se spală cu *n*-hexan. După uscare în vid, se obțin 0,47 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(amino)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvalericil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de pulbere albă; MS: 545 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 12.** Se dizolvă 95 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(amino)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvalericil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 2 ml piridină uscată și se adaugă 100 mg anhidridă acetică. Soluția se agită la temperatura camerei, timp de 3 h, sub atmosferă de azot și după aceea este turnată într-un amestec sub agitare de acid

clorhidric 50% și dietileter. Precipitatul obținut se separă prin filtrare și se usucă în vid pentru a da 95 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(acetamido)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de pulbere albă; MS: 587 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 13.** Un amestec de 0,568 g acid 2-(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil-4-metilvaleric și 0,29 g L-2-(*tert*-butil)-glicin-metilamidă în 45 ml toluen și 10 ml 3-metil-3-pentanol se încălzește sub reflux (temperatura băii 140°C), sub atmosferă de azot, timp de 21 h. Solvenții se îndepărtează prin evaporare, reziduul se dizolvă în metanol și soluția se filtrează. Filtratul se concentrează până la 5 ml și i se adaugă în picături 10 ml acid clorhidric 5M, sub agitare. După 30 min, precipitatul solid se colectează prin filtrare, se spală cu apă, dietileter și *n*-hexan și se usucă în vid la 60°C. Se obțin 0,506 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benzilcarboniloxiamino)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub forma unui solid galben; spectrul de masă MS: 695 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În mod analog cu cel descris în exemplul 10(iv), din 1,76 g 2-[(R)-(acetamido)-(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil și 2,0 g 4-benziloxi-N-brommetil-1,8-naftalimidă se obțin 1,51 g 2-[(R)-(acetamido)-[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-2-izobutilmalonat de dietil sub formă de solid galben; MS: 667 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Un amestec de 5,29 g 2-[(R)-(acetamido)-[(6-benziloxi)-2,3-dihidro-1,3-

dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-2-izobutilmalonat de dietil și 1,0 g paladiu 10% pe cărbune în 100 ml etanol, se agită energic, în atmosferă de hidrogen, până când încetează preluarea de hidrogen. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare și filtratul se evaporă pentru a da 4,48 g 2-[(R)-(acetamido)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutilmalonat de dietil sub formă de spumă galbenă; MS: 577 (M+H)<sup>+</sup>.

În mod analog cu cel descris în exemplul 10(v), dar utilizând 1-metil-2-pirolidinonă în loc de dimetilsulfoxid ca solvent în prima fază, din 7,89 g 2-[(R)-(acetamido)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-2-izobutilmalonat de dietil se obțin 2,8 g acid 2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric sub formă de solid galben; MS: 569 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 14.** Un amestec de 0,284 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-(hidroxifosfinil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și 0,48 g 4-benziloxi-N-brommetil-1,8-naftilamidă în 16 ml cloroform uscat se încălzește la 60°C, timp de 0,5 h, sub agitare, în atmosferă de argon. Se adaugă 0,7 ml *bis* (trimetilsilil)-acetamidă și încălzirea se continuă încă 4,9 h. Soluția se răcește și se toarnă în 50 ml acid clorhidric diluat. Amestecul se extrage de trei ori cu diclormetan și extracțele combinate se evaporă pentru a da un reziduu care se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând diclormetan/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare. Se obțin 0,4 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-benziloxi)-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-(R)-(benziloxiformamido)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub forma

unei pulberi galbene; MS: 785 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Se suspendă 7,02 g 2-[(R)-(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2-izobutilmalonat de dietil în 20 ml apă și se adaugă 1,76 g hidroxid de litiu monohidrat. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 3 zile și după aceea se acidulează prin adăugarea a 6 ml acid clorhidric concentrat. Soluția este apoi saturată cu clorură de sodiu și se extrage de 10 ori cu diclorometan. Extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 6,0 g 2-[(R)-(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2(RS)-izobutilmalonat acid de etil sub forma unei spume albe ca amestec 3:1 de diastereoizomeri; MS: 324 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Un amestec de 13,47 g 2-[(R)-(acetamido)(hidroxifosfinil)-metil]-2(RS)-izobutilmalonat de monoetil și 8,42 g trietilamină în 420 ml toluen uscat se încălzește sub reflux, timp de 2 h. După răcire, solventul se îndepărtează prin evaporare și solventul se dizolvă într-un amestec de 96 ml apă și 144 ml acid clorhidric concentrat și soluția se încălzește sub reflux, timp de 4 h, în atmosferă de azot. Soluția se evaporă la sec și acidul 2-[(R)-(amino)(hidroxifosfinil)-metil]-4-metilvaleric obținut se dizolvă în 225 ml soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și 45 ml tetrahidrofuran. Se adaugă 30 g carbonat acid de sodiu solid și 45 ml cloroforiat de benzil și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 48 h, în atmosferă de azot. Soluția se extrage de două ori cu dietileter și soluția apoasă se acidulează prin adăugarea cu grijă de acid clorhidric și apoi extragerea de cinci ori cu diclorometan, conținând 10% metanol. Extractele se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă pentru a da o gumă incoloră care se cristalizează din acetat de etil. Se obțin

7,0 g acid 2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)(hidroxifosfinil)-metil]-4-metilvaleric ca diastereoizomer singur sub formă de solid alb; MS: 344 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Încă 0,52 g din diastereoizomerul de mai sus se obțin din lichidul mumă de la cristalizarea de mai sus prin cristalizări fracționate din acetat de etil.

10 Un amestec de 1,37 g acid 2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)(hidroxifosfinil)-metil]-4-metilvaleric, 0,67 g L-2-(*terț*-butil)-glicin-N-metilamidă și 0,24 g N-etilmorfolină în 40 ml toluen uscat se încălzește la reflux (temperatura băii 140°C) sub azot, timp de 12 h. Soluția se răcește și solventul se îndepărtează prin evaporare. Reziduul se dizolvă în 30 ml acetat de etil și soluția se scutură cu 30 ml acid clorhidric 50%. Stratul apos se separă și se extrage de opt ori cu diclorometan. Soluțiile organice se combină și se evaporă și reziduul se triturează cu 25 ml acetat de etil fierbinte. După răcire, materialul insolubil se separă prin filtrare și se usucă în vid. Se obțin, 1,74 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)(hidroxifosfinil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; MS: 493 (M+Na)<sup>+</sup>.

20 **Exemplul 15.** Lucrând în modul descris în exemplul 11, din 0,5 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benzilcarboniloxiamino)-[2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, obținută

25 așa cum s-a descris în primul paragraf din exemplul 13, se obțin 0,29 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(amino)-(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă; MS: 561 (M+H)<sup>+</sup>.

40 **Exemplul 16.** În mod analog cu cel descris în primul paragraf din exemplul 11, din 0,28 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-benziloxi)-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-(R)-(benziloxiformamido)-metil]-4-metilvaleril]-

N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, așa cum s-a descris în exemplul 14, se obțin 0,19 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[R)-(amino)-(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de pulbere galbenă; MS: 561 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 17.** Se dizolvă 0,45 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[R)-(amino)-(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 10 ml acid acetic glacial și i se adaugă în picături, timp de 10 min, 7,6 ml soluție de brom, preparată prin dizolvarea a 2 g brom în 100 ml diclormetan. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 4 h și solventul se îndepărtează prin evaporare. Reziduul se dizolvă în metanol și se evaporă. Acest procedeu se repetă de două ori și reziduul solid este apoi triturat cu acetat de etil, filtrat și uscat în vid. Se obțin 595 mg N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[R)-(6-amino)(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metil-valeril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă bromhidrat sub formă de pulbere galbenă; MS: 639/641 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 18.** Se suspendă 0,062 g acid 3-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoic (diastereoizomerul 1) într-un amestec de 2 ml diclormetan și 4 ml toluen. Se adaugă 0,5 ml clorură de oxalil și o picătură de dimetilformamidă și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 5 h. Solvenții se îndepărtează prin evaporare și reziduul se dizolvă în diclormetan uscat. Se adaugă o soluție de 0,1 g N-etilmorfolină și 0,04 g L-2-(*tert*-butil)-glicin-metilamină în 1 ml diclormetan și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de o oră. Amestecul este apoi turnat în 10 ml

acid clorhidric 1M, scuturat și faza în diclormetan se separă. Faza apoasă se extrage de două ori cu diclormetan și soluțiile în diclormetan combinate se evaporă. Se obțin 0,058 g amestec 1:1 de diastereoizomeri 1A și 1B de N<sup>2</sup>-[3(RS)-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimido-octanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă albă; MS: 745 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 2,95 ml tetraclorură de titan în 8 ml tetraclorură de carbon se adaugă în picături, în timp ce se agită și sub atmosferă de azot în 50 ml tetrahidrofuran uscat la 0°C. Suspensia galbenă obținută se tratează cu o soluție de 2,45 g 6-ftalimidohexan-1-al și 3,55 g malonat de dibenzil în 40 ml tetrahidrofuran și amestecul se agită la 0°C, timp de 2 h. Se adaugă, în picături, o soluție de 4,5 g piridină uscată în 12 ml tetrahidrofuran uscat pentru a da o suspensie roșu sângerieu. Amestecul se lasă să ajungă la temperatura camerei și se agită, timp de 18 h, menținând atmosfera de azot. Se adaugă 200 ml acid sulfuric 2M și amestecul se extrage de patru ori cu diclormetan. Extractele combinate se spală cu soluție de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel utilizând acetat de etil/*n*-hexan (1:2) pentru eluare pentru a da 3,6 g 2-(6-ftalimidohexiliden)-malonat de dibenzil ca ulei incolor.

(ii) Se adaugă 3,6 g 2-(6-ftalimidohexiliden)-malonat de dibenzil la o soluție de 0,88 g acid hipofosforos cristalin, în 10 ml diclormetan uscat, soluția se răcește la 0°C și apoi i se adaugă 2,8 g trietilamină și 2,8 g clorură de trimetilsilil. După agitare, la temperatura camerei, timp de 3 h, amestecul se toarnă în 60 ml acid clorhidric 1M și soluția obținută se extrage de patru ori

cu diclormetan. Extractele combinate se usucă și se evaporă pentru a da 3,9 g gumă incoloră, ce conține 2-[1(RS)-(hidroxifosfinil)-6-ftalimidohexil]-malonatul de dibenzil brut care se dizolvă în 40 ml dimetilsulfoxid uscat și reacționează cu iodură de izobutil, în mod analog cu cel descris în exemplul 10 (ii). După purificarea produsului brut, prin cromatografie pe silicagel, utilizând diclormetan/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare se obțin 2,0 g 2-[1(RS)-(hidroxifosfinil)-6-ftalimidohexil]-2-izobutil-malonat de dibenzil ca gumă incoloră.

(iii) 5,85 g 2-[1(RS)-(hidroxifosfinil)-6-ftalimidohexil]-2-izobutilmalonat de dibenzil și 2,7 g N-brommetil-1,8-naftalimidă reacționează între ele, la fel cum s-a descris în exemplul 11(iv), pentru a da 3,74 g 2-[1(RS)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-6-ftalimidohexil]-2-izobutilmalonat de dibenzil sub formă de spumă alb murdar; MS: 843 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) Se dizolvă 1,0 g 2-[1(RS)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-6-ftalimidohexil]-2-izobutilmalonat de dibenzil în 40 ml cloroform anhidru și se adaugă 4 ml bromură de trimetilsilil. Amestecul se încălzește la 60°C, timp de 1,5 h, sub atmosferă de azot, se răcește și se toarnă în 50 ml apă; amestecul se scutură și stratul de cloroform se separă. Stratul apos se extrage de două ori cu diclormetan și fazele organice combinate se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare.

După cristalizarea produsului din acetat de etil se obțin 0,57 g de diastereoizomer singur 2-[1(RS)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-6-ftalimidohexil]-2-izobutilmalonat acid de benzil sub formă de

cristale alb murdar; MS: 753 (M+H)<sup>+</sup>.

(v) Se suspendă 0,2 g 2-[1(RS)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-naftilmidohehexil]-2-izobutilmalonat acid de benzil în 2 ml cloroform uscat și se adaugă 3 ml bromură de trimetilsilil. Amestecul este apoi tratat cu 2 picături de apă și 2 picături de acid bromhidric 48% în acid acetic. Soluția se lasă la temperatura camerei, timp de 3 zile și apoi este turnată în 50 ml apă. Produsul se extrage de trei ori cu diclormetan și extractele combinate se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se dizolvă într-un amestec de 16 ml xilen și 4 ml *n*-hexan conținând 4 picături de apă și apoi este încălzit la 145°C, timp de 4 h. Solvenții se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare. După cristalizarea din acetat de etil se obțin 0,09 g acid 3-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoic (96% diastereoizomerul 1) sub formă de pulbere albă; MS:641 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Exemplul 19.** În mod analog cu cel descris în primul paragraf din exemplul 18, din 0,15 g acid 3-[(2,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoic (diastereoizomerul 2) și 0,12 g L-2-(*terț*-butil)-glicinmetilamidă se obțin 0,197 g amestec 1.1 de diastereoizomeri 2A și 2B de N<sup>2</sup>-[3(RS)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă galben pal; MS: 745 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Se suspendă 0,5 g 2-[1(RS)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-6-ftalimi-

do-hexil]-2-izobutilmalonat acid de benzil, preparat așa cum s-a descris în exemplul 18 (iv), într-un amestec de 40 ml xilen, 10 ml dioxan și 0,25 ml apă și suspensia se încălzește la 145°C, timp de 4,5 h, sub atmosferă de azot. Solvenții se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare. După cristalizare din acetat de etil se obțin 0,44 g diastereoizomer singur de 3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoat de benzil, sub forma unui solid alb murdar, cu punct de topire 144...145°C.

(ii) Se suspendă 0,3 g 3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoat de benzil într-un amestec de 100 ml metanol și 20 ml diclormetan, conținând 0,1 g paladiu 10% pe cărbune. Amestecul se scutură în atmosferă de hidrogen, timp de 20 h. Catalizatorul se separă prin filtrare și filtratul se evaporă. Guma reziduală cristalizează din acetat de etil pentru a da 0,2 g acid 3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoic (95% diastereoizomerul 2) sub forma unui solid alb; MS: 641 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 20.** Un amestec de 0,1 g diastereoizomer 1 și 0,1 g diastereoizomer 2 de acid 3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-7-ftalimidoheptanoic și 0,049 g L-2-(*terț*-butil)-glicinmetilamidă în 10 ml xilen se încălzește la 140°C, timp de 2 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare. Se obțin 0,216 g amestec de diastereoizomeri 1A, 1B, 2A și 2B de

N<sup>2</sup>-[3(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-7-ftalimidoheptanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă galben pal.

Lucrând în mod analog cu cele descrise în paragraful anterior, din 0,278 g diastereoizomer 2 de acid 3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-7-ftalimidoheptanoic și 0,068 g L-2-(*terț*-butil)-glicinmetilamidă se obțin 0,242 g amestec de diastereoizomeri 2A și 2B de N<sup>2</sup>-[3(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-7-ftalimidoheptanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă galbenă.

Materiile prime se prepară după cum urmează:

În mod analog cu cel descris în exemplul 18 (i)-(v), din malonat de dibenzil și 5-ftalimidopentanal se obțin diastereoizomerii 1 și 2 ai acidului 3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-7-ftalimidoheptanoic sub formă de solide albe.

**Exemplul 21.** Se dizolvă 0,17 g amestec 1:1 de diastereoizomeri 2A și 2B de N<sup>2</sup>-[3(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, preparat așa cum este descris în exemplul 19, primul paragraf, în 2 ml etanol conținând 0,08 g hidrat de hidrazină.

Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 24 h și apoi se filtrează. Filtratul se evaporă și spuma rezultată se împarte între apă distilată și acetat de etil. Faza apoasă se spală repetat cu 15 ml acetat de etil, de fiecare și apoi se evaporă pentru a da 0,12 g amestec de diastereoizomeri 2A și 2B de N<sup>2</sup>-[8-amino-3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutiloctanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă galbenă; MS: 615 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 22.** În aceleași condiții ca în exemplul 21, din 0,245 g amestec 1: 1 diastereoizomeri 1A și 1B de N<sup>2</sup>-[3(RS)-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-8-ftalimidooctanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,18 g amestec 1A și 1B de N<sup>2</sup>-[8-amino-3-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-2-izobutil-octanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă galbenă; MS: 615 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 23.** În mod analog cu exemplul 10 primul paragraf, din 0,414 g acid 2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric, preparat așa cum s-a descris în exemplul 10(i)-(v) și 0,552 g L-s-(*terț*-butil)-glicin- $\alpha$ (S)-metilbenzilamidă se obțin 0,484 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>- $\alpha$ (S)-metilbenzil)-L-valinamidă sub forma unui solid alb murdar; MS: 769 (M+H)<sup>+</sup>.

L-2-(*terț*-butil)-glicin- $\alpha$ (S)-metilbenzilamida, utilizată ca materie primă, se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 1,76 g N-benziloxicarbonil-L-2-(*terț*-butil)-glicină în 30 ml diclormetan uscat se răcește la -5°C și i se adaugă 2,8 g *di*-(1-benzotriazolil)-carbonat și 0,54 ml piridină. Amestecul se agită la -5°C, timp de 2,5 h și apoi se adaugă 1,6 g (S)- $\alpha$ -metilbenzilamină în picături, în timp ce temperatura se menține de la -5°C până la °C. După agitare, la temperatura camerei peste noapte, soluția se spală de două ori cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu, de două ori cu acid clorhidric 1M și, în final, cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu. După îndepărtarea solventului prin evaporare, solidul rezultat se triturează

ză cu *n*-hexan pentru a da 2,05 g N<sup>2</sup>-(benziloxicarbonil)-3-metil-N<sup>1</sup>- $\alpha$ (S)-metilbenzil)-L-valinamidă sub forma unui solid alb, cu punct de topire 137...139°C.

5 (ii) Se tratează 0,5 g N<sup>2</sup>-(benziloxicarbonil)-3-metil-N<sup>1</sup>- $\alpha$ (S)-metilbenzil)-L-valinamidă, în condițiile din exemplul 11, pentru a da 0,31 g L-2-(*terț*-butil)-glicin- $\alpha$ (S)-metilbenzilamină sub forma unei gume incolore.

10 **Exemplul 24.** În aceleași condiții ca în exemplul 23, din 0,1 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(benziloxiformamido)-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>- $\alpha$ (S)-metilbenzil)-L-valinamidă se obțin 0,045 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(amino)-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>- $\alpha$ (S)-metilbenzil)-L-valinamidă bromhidrat, sub forma unui solid alb murdar; MS: 635 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Exemplul 25.** În aceleași condiții cu cele descrise în exemplul 18, primul paragraf, din 0,6 g diastereoizomer 2 al acidului racemic 2-[1-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-etil-4-metilvaleric și 0,45 g L-2-(*terț*-butil)-glicin-metilamidă se obțin 0,9 g amestec brut de diastereoizomeri 2(i) și 2(ii) de N<sup>2</sup>-[2-[1-[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil](hidroxi)-fosfinil]-etil]4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub forma unei spume alb murdar.

35 Amestecul de diastereoizomeri se cromatografiază pe silicagel utilizând clorform/metanol/acid acetic/apă (120:15:3:2) pentru eluare. Primul produs eluat sunt 0,12 g izomer 2(i), sub formă de spumă alb murdar; MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

40 Materia primă se prepară după cum urmează:

45 (i) În aceleași condiții ca în exemplul 18(ii)-(iii), din etiliden malonat de dietil și acid hipofosforos cristalin se obține 2-

[1(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-etil]-izobutilmalonat de dietil sub forma unui solid alb, cu punct de topire 172...174°C.

(ii) Se dizolvă 1 g 2-[1(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-etil]-izobutilmalonat de dietil într-un amestec de 5 ml acid sulfuric concentrat, 5 ml apă și 10 ml acid acetic și soluția se încălzește la 110°C, timp de 20 h. După răcire, soluția se extrage de cinci ori cu metanol 10% în diclorometan. Extractele combinate se spală cu soluție saturată de clorură de sodiu și se evaporă. Reziduul se triturează cu 20 ml acetat de etil și solidul se separă prin filtrare. Se obțin 0,54 g amestec de diastereoizomeri 1 și 2 de acid 2-[1-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-etil]-4-metilvaleric sub formă de solid alb. Acest amestec se separă prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (120:15:3:2) pentru eluare. Se obțin 75 mg diastereoizomer 1 de acid racemic 2-[1-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-etil]-4-metilvaleric sub formă de solid alb, cu punct de topire 192...194°C și 225 mg diastereoizomer 2 de acid racemic 2-[1-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-etil]-4-metilvaleric sub formă de solid alb, cu punct de topire 202...204°C.

**Exemplul 26.** Se adaugă 0,13 g amestec de patru diastereoizomeri ai N<sup>2</sup>-[7-acetoxi-3(RS)-[[[(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-(RS)-izobutilheptanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă la 20 ml metanol, conținând 0,06 g hidrură de sodiu 60% în ulei mineral. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 2,5 h și metanolul este îndepărtat apoi prin evaporare. Reziduul se dizolvă în 30 ml diclorometan și

soluția se spală de două ori cu acid clorhidric 1M și de două ori cu soluția saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se triturează cu dietileter și solidul se separă prin filtrare pentru a da 0,071 g solid alb murdar, care se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (120:15:3:2) pentru eluare. Se obțin 0,026 g amestec de patru diastereoizomeri ai N<sup>2</sup>-3(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-7-hidroxi-2(RS)-izobutilheptanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidei sub formă de solid alb; MS: 602 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 27.** În aceleași condiții ca în exemplul 10, primul paragraf, din 0,283 g amestec de doi diastereoizomeri ai acidului 7-acetoxi-3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutilheptanoic și 0,16 g L-2-(*tert*-butil)-glicinmetilamidă se obțin, după purificare prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (240:24:3:2) pentru eluare 0,133 g amestec de patru diastereoizomeri ai N<sup>2</sup>-[7-acetoxi-3(RS)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2(RS)-izobutilheptanoil]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb murdar; MS: 644 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 18 (i)-(iii), din 5-benzoiloxi-pentanol și malonat de dibenzil se obține 2-[5-benziloxi-1-[[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-pentil]-2-izobutilmalonatul de *di*-benzil, sub formă de gumă; MS: 790 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 25(ii), din 0,625 g 2-5-benziloxi-1-[[[2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-pentil]-2-izobutilmalonat de dibenzil se obțin 0,33 g amestec 1:1 de diastereoizomeri ai acidului 7-

acetoxi-3-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-2-izobutilheptanoic sub formă de gumă; MS: 540 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Exemplul 28.** O soluție de 0,3 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă într-un amestec de 10 ml acid trifluoracetic și 10 ml diclorometan se agită, la temperatura camerei, peste noapte. Solvenții se îndepărtează prin evaporare și reziduul se triturează cu un amestec de izopropanol și dietileter. Solidul obținut se separă prin filtrare și se usucă pentru a da 0,195 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; MS: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Un amestec de 0,3 g 2(R sau S)-[(etoxifosfinil)-metil]-4-metilvalerat de benzil și 0,13 g diizopropiletilamină în 10 ml diclorometan se răcește într-o baie de gheață, în timp ce se agită sub atmosferă de azot. Se adaugă 2 ml 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan și 1 ml *bis*(trimetilsilil)-acetamidă, apoi 0,3 g N-brommetil-1,8-naftalimidă. Baia de răcire se îndepărtează și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 18 h, se spală cu acid sulfuric 10% și soluție de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 0,6 g gumă galbenă, care se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil/*n*-hexan (3:1) pentru eluare. Se obțin 0,15 g 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil sub formă de solid alb; MS: 522 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Se suspendă 1 g de 2(R sau S)-

[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvalerat de benzil într-un amestec de 10 ml metanol și 10 ml etanol, conținând 60 mg paladiu 10% pe cărbune. Amestecul se agită energic în atmosferă de hidrogen, timp de 24 h, solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se triturează cu dietileter. Solidul se separă prin filtrare și se usucă pentru a da 0,61 g acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric, sub formă de solid alb; MS: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) Se suspendă 0,43 g acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric în 10 ml diclorometan, conținând 0,095 g piridină. Amestecul se răcește la 0°C și se adaugă 0,48 g *di*-(1-benzotriazolil)-carbonat. După agitare, la 0°C, timp de 1,75 h se adaugă o soluție de 0,15 g L-2-(*tert*-butil)-glicină în 10 ml diclorometan. Amestecul se lasă să ajungă la temperatura camerei și se agită încă 24 h. Soluția se spală cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu și acid clorhidric 1M și apoi se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând o soluție de 3% metanol în diclorometan pentru eluare. Se obțin 0,319 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de spumă albă; MS: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 29.** În aceleași condiții ca în exemplul 28, din 0,436 g acid 6-[[[N-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminohexanoic se obțin 0,42 g acid 6-[[[N-[2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminohexanoic sub formă de solid

alb; MS:630 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 9,04 g *N-terț*-butoxi-carbonil-L-2-(*terț*-butil)-glicină în 200 ml diclorometan se răcește la 0°C și i se adaugă 4,52 g *N*-hidroxisuccinimidă. După agitare, timp de 10 min, se adaugă 8,07 g dicitlohexilcarbodiimidă și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 20 h. Solidul se separă prin filtrare, filtratul se evaporă și reziduul se dizolvă în 110 ml dimetilformamidă. Soluția se adaugă în picături, sub agitare, la o soluție răcită cu gheață de 5,14 g acid 6-aminocaproic și 4,52 g tetrametilguanidină într-un amestec de 42 ml dimetilformamidă și 17 ml apă. Amestecul obținut se lasă să ajungă la temperatura camerei și se agită încă 20 h. Solvenții se îndepărtează prin evaporare și reziduul se împarte între acid clorhidric 10% și acetat de etil. Faza apoasă se extrage de trei ori cu acetat de etil și soluțiile organice combinate se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da acidul 6-[[N<sup>2</sup>-(*terț*-butiloxicarbonil)-3-metil-L-valil]-amino]-hexanoic sub forma unui solid alb.

(ii) Se dizolvă 2,58 g din acidul de mai sus în 25 ml tetrahidrofuran anhidru conținând 0,57 g alcool benzilic. Se adaugă 1,08 g dicitlohexilcarbodiimidă și 0,64 g *N,N*-dimetilaminopiridină și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 20 h. Amestecul se filtrează și filtratul se evaporă. Reziduul se dizolvă în 100 ml acetat de etil și soluția se spală cu acid clorhidric 10%, soluție saturată de clorură de sodiu, soluție saturată de carbonat acid de sodiu și soluție de clorură de sodiu. După uscare pe sulfat de magneziu anhidru, soluția se evaporă pentru a da un ulei incolor care se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil/*n*-hexan 2:3 pentru eluare. Se obțin 1,73g 6-[[N<sup>2</sup>-(*terț*-butiloxicar-

bonil)-3-metil-L-valil]-amino]-hexanoat de benzil, sub formă de gumă incoloră.

(iii) Se adaugă 10 ml dioxan saturat cu acid clorhidric la o soluție de 1,05 g 6-[[N<sup>2</sup>-(*terț*-butiloxicarbonil)-3-metil[-L-valil]-amino]-hexanoat de benzil în 5 ml diclorometan. Soluția se agită, timp de 20 min și apoi se evaporă. Reziduul se dizolvă în 25 ml acid clorhidric 1M și soluția se spală cu dietileter. Faza apoasă este apoi tratată cu carbonat acid de sodiu solid până la saturare și se extrage de trei ori cu diclorometan. Extractele combinate se evaporă pentru a da 0,565 g ulei care se adaugă la un amestec de 0,729 g acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric (preparat ca în exemplul 28 (ii), 0,134 g piridină și 0,716 g *di*-(1-benzotriazolil)-carbonat care fusese anterior agitat la 0°C, timp de o oră. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 24 h, se diluează cu diclorometan și se spală cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu, acid clorhidric 1M și soluție saturată de carbonat acid de sodiu. Faza în diclorometan se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da un reziduu care se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil pentru eluare. Se obțin 0,65 g 6-[[N-[2-(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]hexanoat de benzil, care se dizolvă în 50 ml etanol, conținând 0,1 g paladiu pe cărbune. După agitare energetică în atmosferă de hidrogen, timp de 7 h, catalizatorul se separă prin filtrare și filtratul se evaporă pentru a da 0,436 g acid 6-[[N-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]hexanoic sub forma unei spume incolore; MS: 658 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 30.** În aceleași condiții ca în exemplul 28, din 0,25 g N-[2(R sau S)-

[[*(RS)*-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N-(5-morfolinopentil)-L-valinamidă clorhidrat se obțin 0,21 g N-[2(R sau S)-[[*(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)*(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N-(5-morfolinopentil)-L-valinamidă clorhidrat, sub formă de solid incolor; MS: 671 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 5,81 acid 6-[[N<sup>2</sup>-(*terț*-butiloxycarbonil)-3-metil-L-valil]-amino]-hexanoic în tetrahidrofuran uscat se răcește la -30°C și se tratează cu 2,15 g N-etilmorfolină și apoi, în picături, cu o soluție de 2,54 g cloroforminat de izobutil, în 5 ml tetrahidrofuran. Soluția se agită la -25°C, timp de 0,25 h și apoi i se adaugă 2,12 ml soluție apoasă 33% de hidroxid de amoniu. Amestecul se agită, timp de 3 h și apoi se evaporă. Produsul se extrage cu diclormetan și extractul se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 5,44 6-[[N<sup>2</sup>-(*terț*-butiloxycarbonil)-3-metil-L-valil]-amino]-hexanamidă sub formă de gumă. Această gumă se dizolvă într-un amestec de acetonitril și apă, soluția se agită și i se adaugă 10,25 g *bis*(trifluoracetil)-iodbenzen. Amestecul se agită la întuneric, timp de 20 h și apoi se toarnă în acid clorhidric 5%. Soluția se spală de două ori cu dietileter care se reextrage cu acid clorhidric 5%. Frațiile acide combinate se tratează cu 14,18 g carbonat acid de sodiu solid, i se adaugă 2,96 g cloroforminat de benzil și amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 4 h. Soluția se extrage de trei ori cu diclormetan și extractele se spală cu 50 ml acid clorhidric 1M și apă. După uscare pe sulfat de magneziu anhidru, solventul se îndepărtează și se obțin 6,07 g N<sup>2</sup>-(*terț*-butoxicarbonil)-3-metil-N<sup>1</sup>-[(5-benziloxiformamido)-pentil]-L-valina-

midă, sub forma unei gume.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 29 (iii), din 3,06 g N<sup>2</sup>-(*terț*-butoxicarbonil)-3-metil-N<sup>1</sup>-[(5-benziloxiformamido)-pentil]-L-valinamidă și 2,198 g acid 2(R sau S)-[[*(RS)*-(etoxi)-[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric (preparat, așa cum s-a descris în exemplul 28 (ii)), se obțin 1,68 g N-[2(R sau S)-[[*(RS)*-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N-[(5-benziloxiformamido)-pentil]-L-valinamidă sub formă de spumă incoloră.

(iii) Se dizolvă 0,254 g din spuma de mai sus în 20 ml etanol conținând 0,35 g acid clorhidric 10% și 0,05 g paladiu 10% pe cărbune. Amestecul se scutură în atmosferă de hidrogen, timp de 6 h, catalizatorul se separă prin filtrare și filtratul se evaporă pentru a da N-[2(R sau S)-[[*(RS)*-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N-(5-aminopentil)-L-valinamidă. Aceasta se dizolvă într-un amestec de 2 ml diclormetan și 1,05 g *bis*-(2-iodetil)-eter și se adaugă 0,247 g diizopropiletilamină. Soluția se agită la întuneric, timp de 3 zile, și apoi se toarnă în acid clorhidric 5%. Soluția apoasă se spală cu dietileter și apoi se neutralizează prin adăugare de carbonat acid de sodiu solid. Se adaugă clorură de sodiu până când soluția se saturează și amestecul se extrage de trei ori cu diclormetan. Extractele se evaporă pentru a da o gumă care se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând metanol 6% în diclormetan pentru eluare. După adăugarea a câtorva picături de acid clorhidric 2M și evaporarea solventului, se obțin 0,131 g N-[2(R sau S)-[[*(RS)*-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N-(5-morfolinopentil)-L-valinamidă clorhidrat, sub formă de spumă galben pal; MS: 699 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 31.** În același condiții ca în exemplul 28, primul paragraf, din 0,317 g clorhidrat de 5-[[N-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-pentilamină se obțin 0,298 g clorhidrat de 5-[[N-[2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-pentilamină sub forma unui solid alb; MS: 611 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 32.** În aceleași condiții ca în exemplul 28, primul paragraf, din 0,5 g [[N-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminometil]-fosfonat de dietil se obțin 0,318 g [[N-[2(R sau S)-[[[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminometil]-fosfonat de dietil sub forma unui solid alb, care se topește la peste 120°C (cu descompunere); MS: 666 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 28(i)-(ii), din clorhidrat de (aminometil)-fosfonat de dietil și N-benziloxicarbonil-L-2-(*terț*-butil)-glicină se obține [N-(3-metil-L-valil)-aminometil]-fosfonatul de dietil sub forma unei gume.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 29(iii), din 1,1 g [N-(3-metil-L-valil)-aminometil]-fosfonat de dietil și 1,5 g acid 2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric se obțin 1,6 g [[N-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminometil]-fosfonat de dietil, sub forma unui solid alb; MS: 694 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 33.** Se dizolvă 0,5 g [[N-[2(R sau S)-[[[(RS)-(etoxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminometil]-fosfonat de dietil se dizolvă în 15 ml soluție 45% de acid bromhidric în acid acetic. După 3 h amestecul se evaporă și reziduul se reevaporă de patru ori din toluen. Reziduul obținut se triturează cu dietileter și solidul se separă prin filtrare pentru a da acidul [[N-[2(R sau S)-[[[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-aminometil]-fosfonic sub forma unui solid alb care se topește la peste 150°C (descompunere); MS: 610 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 34.** În aceleași condiții ca în exemplul 10, primul paragraf, din 0,51 g acid 2(R sau S)-[(R)-[[[(6-benziloxi-1,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric și 0,32 g 3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin, după adăugarea de acid clorhidric, 0,416 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-fosfinil]-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă, sub formă de solid galben; MS: 898 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 23(i)-(ii), din N-benziloxicarbonil-L-2-(*terț*-butil)-glicină și 4-(3-aminopropil)-morfolină se obține 3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamida.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 14, din 4-benziloxi-N-brommetil-1,8-naftalimidă și acid 2(R sau S)-[(R)-[(benziloxiformamido)-(hidrocifosfinil)-metil]-4-metilvaleric (preparat ca în exemplul 14 (ii), se obține acidul 2(R sau S)-[(R)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izo-

chinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-(benziloxiformamido)-metil]-4-metilvaleric, sub formă de solid galben; MS: 659 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 35.** În aceleași condiții ca în exemplul 11, din 0,75 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-(benziloxiformamido)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin 0,596 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(R)-(amino)-[[[(2,3-dihidro-1,3-dioxo-6-hidroxi-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1,3</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă, sub formă de solid galben; MS: 674 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 36.** În aceleași condiții ca în exemplul 10, primul paragraf, din 0,349 g acid 2(R sau S)-[[[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric și 0,18 g 3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin, după adăugarea de acid clorhidric, 0,532 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-morfolinopropil)-L-valinamidă sub formă de solid galben; MS: 737 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 37.** În aceleași condiții ca în exemplul 10, primul paragraf, din 0,051 g acid 2(R sau S)-[[[(6-benziloxi)-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric și 0,055 mg (2 echivalenți) 3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin, după adăugarea de acid clorhidric, 0,081 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă, sub formă de solid galben pal; MS:

749 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 38.** O suspensie de 0,354 g acid 2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril și 0,217 g 3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă într-un amestec de 25 ml toluen, 5 ml 3-metil-3-pentanol și 0,32 ml N-etilmorfolină se încălzește sub reflux, timp de 24 h. Soluția se răcește, solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (60:18:2:3) pentru eluare. Se obțin, după adăugarea de acid clorhidric, 0,301 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă, sub formă de solid galben; MS: 659 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 39.** În aceleași condiții ca în exemplul 11, din 0,775 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin 0,6 g clorhidrat de N<sup>2</sup>-2(R sau S)-[[[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă sub formă de solid galben; MS: 659 (M<sub>H</sub>)<sup>+</sup>.

**Exemplul 40.** În aceleași condiții ca în exemplul 38, din 0,59 g acid 2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleric și 0,38 g acid 4-[(3-metil-L-valil)-amino]-butiric se obțin 0,775 g acid 4-[[N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butiric, sub formă de solid galben pal; MS: 708 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 41.** În aceleași condiții ca în

exemplul 38, din 0,51 g acid 2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-metil]-4-metilvaleric și 0,38 g [4-[(3-metil-L-valil)-amino]-propil]-carbamat de benzil se obțin 0,616 g [4-[[N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-propil]-carbamat de benzil, sub formă de solid galben pal; MS: 813 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 42.** În aceleași condiții ca în exemplul 11, din 0,8 g acid 4-[[N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-benziloxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butiric se obțin 0,57 g acid 4-[[N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(6-hidroxi-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butiric sub formă de solid galben; MS: 618 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 43.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,223 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[(benziloxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin 0,12 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[(hidroxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)]-L-valinamidă ca solid alb; RMN (MeOD): 4,20 (s, 1H); 3,70 (t, 4H, J=5,5); 3,23 (t, 2H, J=7,5); 2,95 (m, 1H); 2,54 (br.s, 4H); 2,45 (t, 2H, J=9); 2,33 (dd, 2H, J=14,9); 2,18 (dd, 2H, J=14,7); 1,80-1,66 (m, 2H); 1,63-1,42 (m, 2H); 1,25-1,13 (m, 1H); 0,99 (s, 9H); 0,92 (d, 3H, J=6); 0,87 (d, 3H, J=6); MS: 429 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 1 (i)-(ii), din 1,109 g 2(R)-izobutilsuccinat de *terț*-butil și 1,264 g 3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă se obțin 1,128 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[(benziloxicarbamoil)-

metil]-4-metilvaleril]-3-metil-N<sup>1</sup>-(3-morfolinopropil)-L-valinamidă, sub formă de spumă albă; MS: 519 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 44.** Se dizolvă 6,3 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[(carboxi)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 1, preparat așa cum s-a descris în exemplul 45 (i)-(iv) și 4,5 g *o*-(*terț*-butildimetilsilil)-hidroxilamină în 70 ml dimetilformamidă uscată și soluția se răcește la 0°C, în timp ce se agită sub atmosferă de azot. Se adaugă 3,75 g hidroxilbenzotriazol, 3,00 ml N-metilmorfolină și 4,13 g clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă și amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei și se agită peste noapte. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se tratează cu 200 ml soluție apoasă 5% de carbonat acid de sodiu. Produsul se extrage de trei ori cu acetat de etil și extractele combinate se spală cu soluție apoasă 5% de carbonat acid de sodiu, soluția apoasă 5% de acid citric și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. După uscare pe sulfat de magneziu anhidru, solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se triturează cu un amestec de acetat de etil și dietileter. Solidul se separă prin filtrare și se usucă pentru a da 4,6 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de pulbere albă; RMN (Me OD): 8,14 (d, schimb, 1H, J=9); 7,95 (m, schimb, 1H); 7,18 (m, 2H); 7,09 (m, 3H); 4,20 (d, 1H, J=9); 2,67 (d, 3H, J=5); 2,64 (m, 1H); 2,58-2,47 (m, 2H); 2,21-2,13 (m, 1H); 1,65-1,45 (m, 4H); 1,41-1,28 (m, 2H); 1,08-1,00 (m, 1H); 0,94 (s, 9H); 0,85 (d, 3H, J=6); 0,80 (d, 3H, J=6); MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 45.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,18 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-fenilbutil]-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,115 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-

4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Se adaugă 0.048 g hidrură de sodiu 60% la o soluție, sub agitare, din 1,45 g 1-terț-butil-4-metil-1,12(R)-pentancarboxilat de 1,2-dibenzil în 10 ml dimetilformamidă, sub atmosferă de azot. Amestecul se agită timp de 0.75 h, la 0°C și încă 2,5 h, la temperatura camerei. Amestecul este răcit din nou, la temperatura de 0°C și apoi se adaugă 0.236 g bromură de cinamil. După ce amestecul se lasă să revină, încet, la temperatura camerei, soluția se agită la temperatura camerei, timp de două zile. Amestecul se toarnă în soluție apoasă 5% de acid citric și produsul se extrage de 4 ori cu dietileter. Extractele eterice combinate se spală cu apă și soluție de clorură de sodiu și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând hexan/eter (9:1) pentru eluare. Se obțin 0,542 g 4-metil-1-(3-fenilprop-2-en-1-il)-1,12 (R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, sub formă de ulei incolor; MS: 571 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Se dizolvă 2,5 g 4-metil-1-(3-fenilprop-2-en-1-il)-1,12(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil în 100 ml metanol, conținând 0.55 g paladiu 10% pe cărbune. Amestecul se agită, energic, în atmosferă de hidrogen, până când încețază preluarea de hidrogen. Catalizatorul se separă prin filtrare și solventul se îndepărtează prin evaporare, pentru a da 1,94 g 1-(3-fenilprop-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1-terț-butil-4-metil, sub forma unei gume incolor. Aceasta se dizolvă în 120 ml toluen, conținând 0,6 g N-metilmorfolină. Amestecul se încălzește sub reflux 5,5 h, se răcește, soluția se spală de două ori cu soluție acid citric

și o dată cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând hexan/dietileter (10:1) pentru eluare. După ce se eluează inițial 0,524 g din anhidrida corespunzătoare diacidului inițial, se obțin 0,74 g 3-[(R sau S)-(3-fenilprop-1-il)]-succinat de 4-terț-butil-2(R)-izobutil, izomerul 1, sub forma unei gume incolor și 0,126 g amestec de izomeri 1 și 2 ca o gumă.

(iii) În aceleași condiții ca în exemplul 1(i), din 0,741 g 3-[(R sau S)-(3-fenilprop-1-il)]-succinat de 4-terț-butil-2(R)-izobutil, izomerul 1 și 0,32 g (S)-terț-butilglicinmetilamină se obțin 0,93 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-terț-butoxicarbonil]-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă incoloră.

(iv) Se dizolvă 0,93 g N<sup>2</sup>-2-(R)-[1(R sau S)-(terț-butoxicarbonil)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă într-un amestec de 28 ml diclormetan și 4 ml acid trifluoracetic și soluția se agită la temperatura camerei, timp de 6 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se reevaporă cu un amestec de metanol și acetat de etil. După o altă evaporare din acetat de etil, reziduul se triturează cu dietileter pentru a da N<sup>2</sup>-[2(R)-1(R sau S)-(carboxi)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, izomerul 1, sub forma unui solid alb; MS: 419 (M+H)<sup>+</sup>.

(v) În aceleași condiții ca în exemplul 1(iii), din 0,228 g N<sup>2</sup>-[2(R)-1(R sau S)-(carboxi)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și 0,077 g o-benzilhidroxilamină se obțin 0,192 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de spumă albă; MS: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 46.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0.135g N<sup>2</sup>-[2(R)-[(R sau S)-(benzil)-(benziloxycarba-

moil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,097 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benzil)-(hidroxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,28-7,07 (m,5H); 4,34 (s,1H); 2,89-2,63 (m,3H); 2,72 (s,3H); 1,62-1,48 (m,1H); 1,47-1,34 (m,1H); 1,18-1,07 (m,1H); 1,04 (s,9H); 0,91 (d,3H,J=6); 0,84 (d,3H,J=6); MS: 405 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i-v), din 2,0 g 4-metil-1.1.2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil și 0,53 ml bromură de benzil se obțin 0,77 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benzil)-(benziloxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 496 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 47.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,135 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-(metoxicarbonil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,10 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-4-(metoxicarbonil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,25 (s,1H); 3,62 (s,3H); 2,74-2,62 (m,4H); 2,28 (t,2H, J=7); 2,21-2,11 (m,1H); 1,70-1,29 (m,6H); 1,12-1,04 (m,1H); 1,02 (s,9H); 0,89 (d,3H,J=6); 0,83 (d,3H,J=6); MS: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(v), din 1,82 g 4-metil 1.1.2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil și 0,8 g 4-bromocrotonat de metil se obțin 0,37 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-(metoxicarbonil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; MS: 506 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 48.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,135 g

N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,07 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,88-7,75 (m, 4H); 4,33 (s, 1H); 4,08 (dd, 1H, J=14,10); 3,57 (dd, 1H, J=14,4); 2,93-2,75 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 1,66-1,55 (m, 1H); 1,52-1,37 (m, 1H); 1,18-1,09 (m, 1H); 1,08 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6); MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(iv), din 1,82 g 4-metil-1.1.2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil și 0,96 g N-brommetilftalamidă se obțin 0,73 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 1 (iii), din 0,17 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și 0,061 g O-benzilhidroxilamină se obțin 0,161 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 565 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 49.** În aceleași condiții ca în exemplul 44, din 6,44 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 4,74 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb.

**Exemplul 50.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,115 g amestec de izomeri de N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(benziloxicarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,06 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(hidroxicarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 358 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum

urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(v), din 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și bromură de alil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(benziloxicarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca amestec de izomeri.

**Exemplul 51.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,198 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(2,6-dimetilfenil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,139 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(2,6-dimetilfenil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 6,92 (s, 3H); 4,32 (s, 1H); 3,11 (dd, 1H, J=14,12); 2,92-2,82 (m, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,64 (dd, 1H, J=14,3); 2,52-2,43 (m, 1H); 2,27 (s, 6H); 1,61-1,50 (m, 1H); 1,48-1,33 (m, 1H); 1,17-1,08 (m, 1H); 1,07 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, J=6); 0,83 (d, 3H, J=6); MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(v), din 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și 2,6-dimetilbenzil bromură se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(2,6-dimetilfenil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid alb; MS: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 52.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,18 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(4-etilfenil)-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,132 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(4-etilfenil)-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,19-6,96 (m, 4 H); 4,33 (s, 1H); 2,84-2,70 (m, 5H); 2,65-2,52 (m, 3H); 2,44-2,35 (m, 1H); 1,58-1,50 (m, 1H); 1,46-1,35 (m, 1H); 1,18-(t, 3H, J=7);

1,17-1,05 (m, 1H); 1,04 (s, 9H); 0,90 (d, 3H, J=6); 0,84 (d, 3H, J=6); MS: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(v), din 4-metil-1,1,2-(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și bromură de 4-etilbenzil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-[(4-etilfenil)-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 524 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 53.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,1 g N<sup>2</sup>-[2-(R)-1(R sau S)-benziloxicarbamoil]-3-metilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,057 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-3-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,35 (s, 1H); 4,70 (s, 3H); 4,68-4,57 (m, 1H); 2,31-2,19 (m, 1H); 1,75-1,29 (m, 4H); 1,14-0,95 (m, 11H); 0,91-0,78 (m, 12H); MS: 372 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(v), din 4-metil-1,2 (R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și bromură de metalil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-3-metil-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 54.** În aceleași condiții ca în exemplul 44, primul paragraf, din 0,127 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-2-(1-naftil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,033 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(1-naftil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,99 (m, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,71 (d, 1H, J=7); 7,52-7,23 (m, 4H); 4,46 (s, 1H); 3,16 (t, 1H, J=12); 3,00-2,88 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,75-2,62 (m, 2H); 1,62-1,38 (m, 2H);

1,21-1,10 (m, 1H); 1,08 (s, 9H); 0,95 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3M, J=6); MS: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(iv), din 4-metil-1,1,2-(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și 1-(brommetil)-naftalină se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-1(R sau S)-(carboxi)-2-(1-naftil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 55.** Lucrând asemănător cu modul descris în exemplul 45 (i)-(v), din 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și 2-(brommetil)-naftalină și utilizând în partea (v) 0-(*terț*-butildifenilsilil)-hidroxilamină, se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[(R sau S)-(terț-butildifenilsilil)oxycarbamoil]-2-(2-naftil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid alb; MS: 694 (M+H)<sup>+</sup>.

Se dizolvă 0,102 g N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-(terț-butildifenilsilil)oxycarbamoil]-2-(2-naftil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 3 ml tetrahidrofuran uscat și se adaugă 0,15 ml fluorură de tetrabutilamoniu 1M în tetrahidrofuran. După agitare, la temperatura camerei, timp de o oră, amestecul se toarnă în acid clorhidric 1M și produsul se extrage de câteva ori cu acetat de etil. Extractele se combină și se spală cu acid clorhidric 1M și soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare pe sulfat de magneziu anhidru, solvenul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se triturează cu dietil-eter. Se obțin 0,049 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(2-naftil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,76 (m, 3H); 7,57 (s, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,26 (dd, 1H, J=7,2); 4,39 (s, 1H); 3,01 (t, 1H, J=12); 2,92-2,79 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,61-2,49 (m, 1H); 1,65-1,52 (m, 1H); 1,50-1,37 (m, 1H); 1,19-1,09 (m,

1H); 1,07 (s, 9H); 0,92 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6); MS: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 56.** Lucrând asemănător cu modul descris în exemplul 44, primul paragraf, din 0,127 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)2,3-dihidro)-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,055 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,99 (d, 2H, J=7,5); 8,28 (d, 2H, J=7,5); 7,75 (t, 2H, J=7,5); 4,72 (dd, 1H, J=14,10); 4,42 (s, 1H); 4,02 (dd, 1H, J=14,4); 3,03-2,93 (m, 1H); 2,90-2,80 (m, 1H); 2,74 (s, 3H); 1,70-1,57 (m, 1H); 1,53-1,38 (m, 1H); 1,23-1,14 (m, 1H); 1,10 (s, 9H); 0,94 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6); MS: 525 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i)-(iv), din 4-metil-1,1,2(R)-(carboxi)-(2,3-dipentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil și N-(brommetil)-naftalimidă se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-(2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 570 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 57.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,15 g N<sup>2</sup>[2(R)-[2-benzamido-1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,112 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-benzamido-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,77 (m, 2H); 7,56-7,40 (m, 3H); 4,28 (s, 1H); 3,60-3,46 (m, 2H); 2,86-2,76 (m, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,70-2,58 (m, 1H); 1,66-1,55 (m, 1H); 1,50-1,36 (m, 1H); 1,20-1,08 (m, 1H); 1,04 (s, 9H); 0,92 (d, 3H, J=6,5); 0,85 (J=6,5); MS: 449 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 0,226 g  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă în 5 ml metanol se tratează cu 8 ml soluție 0,33 M de hidrat de hidrazină în metanol. Amestecul se agită la temperatura camerei, peste noapte și solventul se îndepărtează prin evaporare. Reziduul se agită cu 4 ml cloroform/metanol/acid acetic/apă (120:15:3:2) și solidele nedizolvate se separă prin filtrare. Filtrul se purifică prin cromatografie pe silicagel, utilizând cloroform/metanol/acid acetic/apă (120:15:3:2) pentru eluare. Frațiile care conțin produsul se evaporă și se reevaporă de câteva ori în prezență de toluen, pentru a îndepărta apa și acidul acetic. Se obțin 0,203 g  $N^2$ -[2(R)-[2-amino-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,50-7,33 (m, 5H); 4,93 (m, 2H); 4,23 (s, 1H); 3,03 (dd, 1H, J=14,9); 2,83-2,70 (m, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,44-2,32 (m, 1H); 1,58-1,47 (m, 1H); 1,45-1,29 (m, 1H); 1,10-1,02 (m, 1H); 0,99 (s, 9H); 0,88 (d, 3H, J=7); 0,84 (d, 3H, J=6).

(ii) Se dizolvă 0,2 g  $N^2$ -[2(R)-[2-amino-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă în 5 ml dimetilformamidă uscată, conținând 0,05 g N-metilmorfolină. Soluția se răcește la 0°C și se adaugă 0,077 g clorură de benzoil. După agitare, la temperatura camerei, timp de 20 h, amestecul se toarnă în soluție apoasă 5% de carbonat acid de sodiu și produsul se extrage cu acetat de etil. Extractul se spală cu soluție apoasă de acid citric 5% și cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil pentru eluare. Se obțin 0,145 g  $N^2$ -[2(R)-[2-benzamido-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilva-

leril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,80 (m, 2H); 7,59-7,42 (m, 3H); 7,33-7,19 (m, 5H); 4,86 (d, 1H, J=12); 4,70 (d, 1H, J=12); 4,28 (s, 1H); 3,61-3,46 (m, 2H); 2,88-2,77 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 2,65-2,55 (m, 1H); 1,60-1,48 (m, 1H); 1,46-1,31 (m, 1H); 1,11-0,96 (m, 10H); 0,10 (d, 3H, J=6); 0,83 (d, 3H, J=6);

**Exemplul 58.** În aceleași condiții ca în exemplul 57 (i), după tratarea produsului cu acid clorhidric, pentru a se forma clorhidratul, din 0,1 g  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă se obțin 0,08 g  $N^2$ -[2(R)-[2-amino-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă clorhidrat sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,24 (s, 1H); 3,23 (dd, 1H, J=12,5, 10); 2,92 (dd, 1H, J=12,5, 3); 2,84-2,76 (m, 1H); 2,69 (s, 3H); 2,61-2,53 (m, 1H); 1,66-1,55 (m, 1H); 1,20-1,12 (m, 1H); 1,01 (s, 9H); 0,89 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6); MS: 345 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 59.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,105 g  $N^2$ -[2(R)-[2-acetamido-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă se obțin 0,08 g  $N^2$ -[2(R)-[2-acetamido-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,2}$ -dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,16 (s, 1H); 3,29 (dd, 1H, J=14,3 5); 3,14 (dd, 1H, J=14,9); 2,66-2,57 (m, 4H); 2,42-2,33 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,51-1,43 (m, 1H); 1,36-1,25 (m, 1H); 1,04-0,95 (m, 1H); 0,93 (s, 9H); 0,80 (d, 3H, J=6); MS: 387 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 57 (ii), din  $N^2$ -[2(R)-[2-amino-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă și anhidridă acetică se obține  $N^2$ -[2(R)-[2-acetamido-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-

metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 477 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 60.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,18 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(morfolino)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,11 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(morfolino)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,23 (s, 1H); 3,60 (m, 4H); 2,74 (t, 1H, J=12); 2,68 (s, 3H); 2,63 (dt, 1H, J=10,4); 2,53-2,43 (m, 3H); 2,27-2,20 (m, 2H); 2,14 (dd, 1H, J=14, 3,5); 1,55-1,45 (m, 1H); 1,42-1,30 (m, 1H); 1,14-1,05 (m, 1H); 1,01 (s, 9H); 0,86 (d, 3H, J=6); 0,82 (d, 3H, J=6); MS: 415 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

Un amestec de 0,27 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-amino-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, 0,25 g N,N-diizopropiletilamină și 0,5 ml *bis*-(2-iodetil)-eter în 4 ml dimetilformamidă se lasă să stea la temperatura camerei, timp de 3 zile la întuneric. Amestecul se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil. Extractul în acetat de etil se spală succesiv cu apă, soluție apoasă de tiosulfat de sodiu, apă și soluție saturată de clorură de sodiu. Soluția se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. După triturare cu dietileter se obțin 0,18 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(morfolino)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; MS: 505 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 61.** Se adaugă 0,04 g hidroxid de litium la o soluție de 0,141 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidooetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă într-un amestec de 4 ml metanol și 8 ml apă. După 15 min, amestecul se toarnă în acid clorhidric 1M

și soluția se extrage repetat cu acetat de etil, conținând metanol 15%. Extractele combinate se spală cu apă și apoi se evaporă. După triturare cu dietileter, se obțin 0,121 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-carboxibenzamido-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,98 (dd, 1H, J=7,5, 2); 7,59 (dt, 1H, J=7,5, 2); 7,52 (dt, 1H, J=7,5, 2); 7,44 (dd, 1H, J=7,5, 2); 4,28 (s, 1H); 3,55 (dd, 1H, J=14, 6,5); 3,45 (dd, 1H, J=14, 4); 2,95-2,87 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 2,70-2,62 (m, 1H); 1,63-1,54 (m, 1H); 1,44-1,34 (m, 1H); 1,15-1,06 (m, 1H); 1,03 (s, 9H); 0,88 (dd, 1H, J=6); 0,84 (dd, 1H, J=6); MS: 493 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 62.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,11 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3-carboxipropionamido)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,075 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(3-carboxipropionamido)-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,23 (s, 1H); 3,39-3,21 (m, 2H); 2,77-2,69 (m, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J=7); 2,49-2,37 (m, 3H); 1,58-1,49 (m, 1H); 1,42-1,32 (m, 1H); 1,12-1,03 (m, 1H); 0,99 (s, 9H); 0,86 (d, 3H, J=6); 0,81 (d, 3H, J=6); MS: 445 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 57 (ii), din N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-amino-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă și anhidridă succinică se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3-carboxipropionamido)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 535 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 63.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,15 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-

succinimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,11 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxycarbamoil)-2-succinimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 3,88 (dd, 1H, J=14, 10); 3,37 (dd, 1H, J=14, 4); 2,80 (dt, 1H, J=14, 3,5); 2,72 (s, 3H); 2,65 (m, 5H); 1,60-1,51 (m, 1H); 1,46-1,35 (m, 1H); 1,14-1,05 (m, 1H); 1,03 (s, 9H); 0,88 (d, 3H, J=6); 0,82 (d, 3H, J=6); MS: 427 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

O soluție de 0,318 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-2-(3-carboxipropionamido)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă în 6 ml dimetilformamidă uscată, se tratează, succesiv, cu 0,09 g hidroxibenzotriazol, 0,09 g N-metilmorfolină și 0,144 g 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 20 h, apoi se toarnă în soluție apoasă 5% de carbonat acid de sodiu. Produsul se extrage cu acetat de etil și extractul se spală cu soluție 5% de acid citric și cu soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare pe sulfat de magneziu anhidru, solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând metanol 5% în diclormetan pentru eluare. Se obțin 0,16 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-2-succinimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă sub formă de solid alb; MS: 517 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 64.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,12 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-4-(carboxi)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,088 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-carboxi-1(R sau S)-(hidroxycarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub forma unui solid alb; RMN(MeOD): 4,14 (s, 1H); 2,63-2,54 (m,

4H); 2,12 (t, 2H, J=7); 2,10-2,02 (m, 1H); 1,58-1,22 (m, 6H); 1,02-0,93 (m, 1H); 0,91 (s, 9H); 0,78 (d, 3H, J=6); 0,73 (d, 3H, J=6); MS: 402 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Materia primă se prepară după cum urmează:

Un amestec de 0,09 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-4-(metoxycarbonil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, 0,012 g hidroxid de litiu monohidrat, 0,55 ml tetrahidrofuran și 0,36 ml apă se agită la temperatura camerei, timp de 3 zile. Tetrahidrofuranul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se diluează cu acetat de etil și se spală cu două porții de acid clorhidric 0,5 M și apoi cu soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare pe sulfat de magneziu anhidru, solventul se îndepărtează prin evaporare și se obțin 0,078 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-4-(carboxi)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 492 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Exemplul 65.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,094 g amestec de izomeri ai N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(benziloxycarbamoil)-4-(1-pirolidinil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,066 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(hidroxycarbamoil)-4-(1-pirolidinil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid alb murdar, un amestec de diastereoizomeri; MS: 441 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i), din 5,0 g 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil și 3,3 g bromură de propargil se obțin 5,58 g 4-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil sub forma unui ulei incolor; MS: 493 (M+H)<sup>+</sup>.

40 (ii) Un amestec de 0,501 g 4-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, 0,17 ml pirolidină, 0,083 g paraformaldehidă, 0,39 ml

acid acetic glacial și 0,004 g clorură cuproasă în 7 ml dioxan se agită la temperatura camerei, sub atmosferă de azot, timp de 15 min și apoi se încălzește la reflux, timp de 2 h. După aceea amestecul este agitat la temperatura camerei alte 2 h, și se evaporă, iar reziduul se împarte între apă și diclormetan. Se modifică pH-ul fazei apoase la 10 părți de hidroxid de amoniu și stratul de diclormetan se separă. Faza apoasă se extrage cu trei porții de diclormetan și extractele combinate se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da un ulei cafeniu, care se purifică prin cromatografie rapidă pe silica-gel, utilizând acetat de etil/hexan (4:1) pentru eluare. Se obțin 0,489 g 4-metil-1-(4-pirolidinilbut-2-in-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil sub formă de ulei incolor; MS: 576 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (ii)-(v), din 4-metil-1-(4-pirolidinilbut-2-in-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(benziloxicarbamoil)-4-(1-pirolidinil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb, ca un amestec de diastereoizomeri; MS: 531 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 66.** În aceleași condiții ca în exemplul 44, primul paragraf, din 0,14 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-6-fenilhexil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,046 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxycarbamoil)-6-fenilhexil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub forma unui solid alb; RMN (MeOD): 7,24 (m, 2H); 7,13 (m, 3H); 4,25 (s, 1H); 2,69 (s, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,55 (t, 2H, J=7); 2,17-2,09 (m, 1H); 1,64-1,45 (m, 4H); 1,42-1,13 (m, 6H); 1,10-1,02 (m, 1H); 0,98 (d, 9H); 0,88 (d, 3H, J=6); 0,83 (d, J=6); MS: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum

urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i), din 7,28 g 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil și 3,88 g bromură de alil se obțin 7,234 g 4-metil-1-(prop-2-en-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, sub formă de ulei incolor; MS: 495 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) Un amestec de 1,23 g 4-metil-1-(prop-2-en-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, 3 ml soluție apoasă 1% de tetraoxid de osmiu, 2,44 g periodat de sodiu, 15 ml dietileter și 15 ml apă, se agită la temperatura camerei, timp de o oră. După ce se adaugă 3,25 periodat de sodiu din nou, amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 24 h. Stratul eteric se separă și stratul apos se extrage cu dietileter. Straturile eterice combinate se spală repetat cu soluție apoasă 5% de acid ascorbic și soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare pe sulfat de magneziu, soluția se evaporă și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silica-gel, utilizând hexan/dietileter (8:1) pentru eluare. Se obțin 0,955 g 1-(formilmetil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, sub formă de ulei incolor; MS: 497 (M+H)<sup>+</sup>.

(iii) Un amestec de 0,496 g 1-(formilmetil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-terț-butil, 0,176 g carbonat de potasiu și 0,576 g bromură de 3-fenilpropil-trifenilfosfoniu în 8 ml tetrahidrofuran uscat se încălzește la reflux, sub atmosferă de azot, timp de 3 zile. Solventul se îndepărtează prin evaporare și se agită cu dietileter. Solidele care se separă se îndepărtează prin filtrare și filtratul se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica-gel, utilizând hexan/acetat de etil (6:1) pentru eluare. Se obțin 0,397 g 4-metil-1-(5-fenilpent-2-en-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil sub formă de ulei incolor.

(iv) În aceleași condiții ca în exemplul

45 (ii)-(iv), din 4-metil-1-(5-fenilpent-2-en-1-il)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-benzil-1-*terț*-butil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-6-fenilhexil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 447 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 67.** În aceleași condiții ca în exemplul 44, primul paragraf, din 0,15 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-acetoxi-1]R sau S)-(carboxi)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,043 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-acetoxi-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,22 (s, 1H); 4,02-3,68 (m, 2H); 2,68-2,60 (m, 4H); 2,2 (dt, 1H, J=11, 3,5); 1,93 (s, 3H); 1,65-1,37 (m, 5H); 1,36-1,26 (m, 1H); 1,06-0,98 (m, 1H); 0,96 (s, 9H); 0,84 (d, 3H, J=7); 0,77 (d, 3H, J=7); MS: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) O soluție de 2,47 g 4-metil-1-[prop-2-en-1-il]-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil în 5 ml dietileter uscat se răcește, la 0°C și i se adaugă 0,325 ml complex monoclorboran-sulfură de metil. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 2 h, apoi se răcește la 0°C și se adaugă 0,5 ml apă, 2,3 ml soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1,5 M și 2,3 ml peroxid de hidrogen apos 30%. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 3 h și se acidulează cu soluție apoasă 5% de acid citric. Produsul se extrage cu dietileter și extractul se spală cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând hexan/acetat de etil (5:1) pentru eluare. Se obțin 1,098 g 1-(3-hidroxi-propil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil, sub formă de ulei incolor; MS: 513 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) O soluție de 1,069 g 1-(3-hidroxi-

propil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil în 10 ml piridină la 0°C se tratează cu 0,643 g anhidridă acetică. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 20 h și se evaporă. Reziduul se dizolvă în acetat de etil și soluția se spală cu acid clorhidric 1M și cu soluție apoasă saturată de hidroxid de sodiu și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare și se obțin 1,155 g 1-(3-acetoxi-propil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil, sub forma unui ulei.

(iii) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (ii)-(iv), din 1-(acetoxipropil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-*terț*-butil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-acetoxi-1(R sau S)-(carboxi)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 68.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,058 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-hidroxi-butyl]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,027 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-hidroxi-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-butyl]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,25 (s, 1H); 3,46 (t, 2H, J=6); 2,70 (s, 3H); 2,67 (dt, 1H, J=11, 4); 2,16 (dt, 1H, J=11, 3,5); 1,67-1,31 (m, 6H); 1,12-1,04 (m, 1H); 1,01 (s, 9H); 0,88 (d, 3H, J=6); 0,83 (d, 3H, J=6); MS: 374 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 1 (iii), din N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-acetoxi-1(R sau S)-(carboxi)-butyl]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-acetoxi-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-butyl]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 64, ultimul paragraf, din 0,1 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[4-

acetoxi-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, se obțin 0,058 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-hidroxi-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,46 (m, 2H); 7,37 (m, 3H); 4,88 (m, 2H); 4,23 (s, 1H); 3,44 (t, 2H, J=7); 2,74-2,65 (m, 4H); 2,14-2,06 (m, 1H); 1,63-1,55 (m, 1H); 1,50-1,29 (m, 6H); 1,04-0,95 (m, 10H); 0,87 (d, 3H, J=7); 0,82 (d, 3H, J=7);

**Exemplul 69.** În aceleași condiții ca în exemplul 44, primul paragraf, din 0,1 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-3-ftalimidopropil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,060 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-3-ftalimidopropil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,87-7,76 (m, 4H); 4,20 (s, 1H); 3,68-3,51 (m, 2H); 2,74-2,65 (m, 4H); 2,22 (dt, 1H, J=10, 3,5); 2,05-1,93 (m, 1H); 1,85-1,75 (m, 1H); 1,54-1,45 (m, 1H); 1,41-1,29 (m, 1H); 1,13-1,04 (m, 1H); 1,06 (s, 9H); 0,86 (d, 3H, J=6); 0,81 (d, 3H, J=6); MS: 489 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Se adaugă 8,2 ml soluție 1M de boran în tetrahidrofuran la o soluție de 4,055 g 1-(formilmetil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil în 40 ml tetrahidrofuran uscat. După agitare, timp de 5 min, amestecul se acidulează cu soluție 5% de acid citric apoasă și se extrage de două ori cu acetat de etil. Extractele combinate se spală de două ori cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând hexan/acetat de etil pentru eluare. Se obțin 2,518 g 1-(hidroximetil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, sub formă de ulei

incolor.

(ii) Un amestec de 2,911 g 1-(hidroximetil)-4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil-1-terț-butil, 3,04 g trifenilfosfină și 1,755 g ftalimidă în 50 ml tetrahidrofuran uscat se răcește la 0°C și i se adaugă 2,047 g azodicarboxilat de dietil. Amestecul se agită la temperatura camerei, sub atmosferă de azot, timp de 20 h. Solventul se îndepărtează prin evaporare și reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând hexan/acetat de etil (5 : 1) pentru eluare. Se obțin 3,001 g 4-metil-1-(2-ftalimidoetil)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil 1-terț-butil sub formă de gumă incoloră.

(iii) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (ii)-(iv), din 4-metil-1-(2-ftalimidoetil)-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil 1-terț-butil se obțin N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(carboxi)-3-(ftalimidopropil)-4-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 474 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 70.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,075 g amestec 1 : 1 de izomeri ai N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(benziloxicarbamoil)-2-metilpropil]-3-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,041 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(hidroxicarbamoil)-2-metilpropil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 358 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) În aceleași condiții ca în exemplul 45 (i), din 3-terț-butoxicarbonil-2(R)-izobutilsuccinat de 1-benzil 4-terț-butil și iodură de izopropil se obține 3-terț-butoxicarbonil-2(R)-izobutil-3-izopropilsuccinat de 1-benzil-4-terț-butil, sub formă de ulei; MS: 463 (M+H)<sup>+</sup>.

(ii) În aceleași condiții ca în exemplul 2 (iii), din 3-terț-butoxicarbonil-2(R)-izobutilsuccinat de 1-benzil 4-terț-butil se obține 3(RS)-izopropilsuccinat de 1-benzil-2(R)-izobutil, sub formă de ulei incolor; MS:

306 (M)<sup>+</sup>.

(iii) Se dizolvă 0,19 g 3(RS)-izopropil-succinat de 1-benzil (R)-izobutil în 5 ml diclorometan și soluția se răcește la -70°C. Se adaugă 5 ml izobutenă, urmată de 2 picături de acid sulfuric concentrat. Balonul se închide etanș și amestecul se agită, timp de 3 zile, la temperatura camerei. Amestecul se toarnă în soluție apoasă 5% de carbonat acid de sodiu și produsul se extrage de patru ori cu dietileter. Extractele combinate se spală cu soluție apoasă 5% de carbonat acid de sodiu și apoi cu soluție saturată apoasă de sodiu. Soluția se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă, iar reziduul se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând hexan/dietileter (8:1) pentru eluare. Se obțin 0,134 g 2(R)-izobutil-3(RS)-izopropilsuccinat de 1-benzil 4-*terț*-butil sub formă de ulei incolor; MS: 363 (M+H)<sup>+</sup>.

(iv) Se dizolvă 0,134 g 2(R)-izobutil-3(RS)-izopropilsuccinat de 1-benzil 4-*terț*-butil în 10 ml metanol, conținând 0,08 g paladiu 10% pe cărbune. După agitare energetică, în atmosferă de hidrogen, timp de 8 h, catalizatorul se scoate prin filtrare și solventul se îndepărtează prin evaporare pentru a da 3(RS)-izopropilsuccinatul de 4-*terț*-butil 2(R)-izobutil sub formă de gumă incoloră; MS: 273 (M+H)<sup>+</sup>.

(v) În aceleași condiții ca în exemplul 1 (i)-(iii), din 3(RS)-izopropilsuccinat de 4-*terț*-butil 2(R)-izobutil se obține un amestec de 1:1 izomeri ai N<sup>2</sup>-[2(R)-[1-(benziloxicarbamoil)-2-metilpropil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 399 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 71.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,115 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(4-bifenilil)-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,065 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(4-bifenilil)-1(R sau S)-(hi-

droxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,60-7,17 (m, 9H); 4,36 (s, 3H); 2,94-2,68 (m, 6H); 2,53-2,42 (m, 1H); 1,63-1,52 (m, 1H); 1,50-1,33 (m, 1H); 1,19-1,08 (m, 1H); 1,07 (s, 9H); 0,94 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6); MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45(i)-(v), din 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil 1-*terț*-butil și bromură de 4-fenilbenzil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(4-bifenilil)-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 572 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 72.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,155 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(3-bifenilil)-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,105 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(3-bifenilil)-1(R sau S)-(hidroxycarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 7,58 (m, 2H); 7,46-7,28 (m, 6H); 7,05 (m, 1H); 4,34 (s, 1H); 2,98-2,68 (m, 6H); 2,54-2,43 (m, 1H); 1,62-1,51 (m, 1H); 1,49-1,37 (m, 1H); 1,23-1,10 (m, 1H); 1,07 (s, 9H); 0,93 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6); MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

În aceleași condiții ca în exemplul 45(i)-(v), din 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil 1-*terț*-butil și bromură de 3-fenilbenzil se obține N<sup>2</sup>-[2(R)-[2-(3-bifenilil)-1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; MS: 572 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 73.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 5,52 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(S)-(benziloxicarbamoil)-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 3,92 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(S)-(hidroxycarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinami-

dă, ca solid alb murdar; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 4,27 (s, 1H); 2,72-2,62 (m, 4H); 2,32-2,2 (m, 1H); 1,58-1,45 (m, 1H); 1,43-1,28 (m, 1H); 1,13-1,05 (m, 4H); 1,02 (s, 9H); 0,89 (d, 3H, J=5); 0,83 (d, 3H, J=5); MS: 330 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

(i) Se dizolvă 400 g D-leucină în 5 l apă, conținând 296 ml acid sulfuric concentrat și se răcește la -2°C. Se adaugă, încet, în timp ce se menține temperatura la -2°C, o soluție de 421 g azotit de sodiu în 1,25 l apă. Amestecul se agită la 0°C, timp de 1,5 h și apoi se lasă să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se extrage de trei ori cu acetat de etil. Extractele organice combinate se spală cu soluție de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 168 g acid D-leucic ca ulei galben pal.

Faza apoasă obținută mai sus, se răcește la -2°C și se tratează cu azotit de sodiu, la fel cum s-a descris mai sus, pentru a da încă 222 g acid D-leucic ca ulei galben (randament total 390 g).

(ii) Se adaugă 278 g bromură de benzil la o soluție agitată de 215 g acid D-leucic și 246 g trietilamină în 2,5 l acetat de etil. Amestecul este apoi încălzit sub reflux, timp de 5 h, răcit și filtrat pentru a îndepărta bromhidratul de trietilamină. Filtratul se spală de două ori cu acid clorhidric 2M, apă, soluție saturată de bicarbonat de sodiu și apoi soluție saturată de clorură de sodiu. Extractul organic se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă pentru a da 225 g ester benzilic al acidului D-leucic ca lichid galben.

(iii) O soluție de 177 g ester benzilic al acidului D-leucic și 69,5 g piridină în 500 ml diclormetan se adaugă la o soluție, sub agitare, de 248 g anhidridă trifluorometansulfonică în 1 l diclormetan, pe o perioadă de 1,5 h, la 0°C. Amestecul se

agită la 0°C, peste noapte și apoi se spală cu apă de două ori, cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și cu saramură saturată. Extractul organic se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 258 g ulei cafeniu. Prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând acetat de etil 2% în hexan pentru eluare, se obțin 223 g 2(R)-trifluorometansulfonil-4-metilvalerat de benzil ca ulei galben, R<sub>f</sub>=0,52 (acetat de etil 10% în hexan).

(iv) O soluție de 147 g *t*-butilmalonat de benzil în 150 ml N,N-dimetilformamidă uscată se adaugă, în picături, la o suspensie sub agitare, de 14,9 g hidrură de sodiu în 800 ml N,N-dimetilformamidă, pe o perioadă de 30 min. Soluția se agită la temperatura camerei, timp de o oră, până când încetează efervescența. Soluția se răcește la 0°C și se tratează cu o soluție de 2(R)-trifluorometansulfonil-4-metilvalerat de benzil în 750 ml diclormetan uscat. Soluția se agită, la 0°C, timp de o oră și apoi la temperatura camerei peste noapte. Solventul se îndepărează prin evaporare și reziduul se dizolvă în 2 l diclormetan. Soluția se spală cu apă, soluție saturată de bicarbonat de sodiu și soluție de clorură de sodiu. Extractul organic se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 276 g ulei galben. Prin cromatografie rapidă de silicagel, utilizând acetat de etil 5% în hexan pentru eluare, se obțin 230,5 g 4-metil-1,1,2(R)-pentantricarboxilat de 1,2-dibenzil 1-*terț*-butil ca ulei incolor.

(v) O soluție de 17,05 g 4-metil-1,1,2(R)-tricarboxilat de 1,2-dibenzil 1-*terț*-butil în 212 ml izopropanol se hidrogenează, în prezența a 5,2 g paladiu 10% pe cărbune. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare și filtratul se tratează cu 10,36 ml piperidină și 43,7 ml formaldehidă apoasă 40%. Amestecul se agită la temperatura camerei, timp de 4 zile, se evaporă la sec și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Soluția se spală cu soluție 5% de acid

citric și cu soluție saturată de clorură de sodiu și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul se îndepărtează prin evaporare și uleiul obținut se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând metanol 1,5% în diclormetan pentru eluare pentru a da 7,98 g 2(R)-izobutil-3-metilensuccinat de 4-*terf*-butil ca ulei; MS: 243 (M+H)<sup>+</sup>.

(vi) O soluție de 7,92 g 2(R)-izobutil-3-metilensuccinat de 4-*terf*-butil în 400 ml acetat de etil se hidrogenează în prezența a 790 mg paladiu 10% pe cărbune. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare și volumul de filtrat se reduce la 70 ml. Soluția se încălzește la 70°C și apoi se tratează cu 6 ml dicitlohexilamină. Solidul se dizolvă în 150 ml acetat de etil și soluția se lasă să se răcească peste noapte. Solidul se separă prin filtrare, se spală cu o mică cantitate de dietileter uscat și se recristalizează o dată din acetat de etil. Soluția se spală de două ori cu acid sulfuric 0,5 M, apă și soluție saturată de clorură de sodiu. Stratul organic se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se evaporă pentru a da 3,32 g 2(R)-izobutil-3-(S)-metilsuccinat de 4-*terf*-butil; MS: 245 (M+H)<sup>+</sup>.

(vii) În aceleași condiții ca în exemplul 1(i)-(iii), din 3,32 g 2(R)-izobutil-3(S)-metilsuccinat de 4-*terf*-butil se obțin 5,52 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(S)-(benziloxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid alb; MS: 420 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplul 74.** În aceleași condiții ca în exemplul 44, primul paragraf, din 1,34 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(RS)-(carboxi)-5-ftalimidopentil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, preparată analog cu exemplul 45 (i)-(iv), se obțin 0,42 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-5-ftalimidopentil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă ca solid alb; MS: 517 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 8,07 (d, 1H, J=10); 7,95 (m, 1H); 7,84-7,75 (m, 1H); 4,24 (m, 1H);

3,59 (t, 2H, J=7); 2,7-2,63 (m, 4H); 2,13 (m, 1H); 1,68-1,54 (m, 3H); 1,52-1,46 (m, 1H); 1,4-1,28 (m, 3H); 1,24-1,13 (m, 1H); 1,09-1,02 (m, 1H); 1,00 (s, 9H); 0,85 (d, 3H, J=6); 0,80 (d, 3H, J=6).

**Exemplul 75.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 125 mg N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-amino-(benziloxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă clorhidrat, preparat ca în exemplul 45 (i)-(v) se obțin 62 mg N<sup>2</sup>-[2(R)-[(R sau S)-(amino)(hidroxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă clorhidrat, ca un solid galben închis; MS: 331, 2345.

**Exemplul 76.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 60 mg N<sup>2</sup>-[2(R)-[(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-(2-fenacetilamido)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, preparată ca în exemplul 45 (i)-(v), se obțin 46 mg N<sup>2</sup>-[2(R)-[(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-(2-fenacetilamido)-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, ca solid de culoare galben închis; MS: 449 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,32-7,20 (m, 5H); 4,45 (m, 1H, J=8); 4,23 (s, 1H); 3,58-3,46 (m, 2H); 3,07-2,90 (m, 1H); 2,72 (s, 3H); 1,52-1,26 (m, 3H); 1,21-1,02 (m, 1H); 0,98 (s, 9H); 0,86-0,78 (m, 6H).

**Exemplul 77.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 200 mg acid 4-[[N-2(R)-(benziloxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butiric, preparat ca în exemplul 1 (i)-(iii), se obțin 162 mg acid 4-[[N-2(R)-(hidroxicarbamoilmetil)]4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butiric, ca pulbere albă; MS: 388 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 7,83 (d, 1H, J=9); 4,22 (m, 1H); 3,26-3,15 (m, 2H); 2,98-2,90 (m, 1H); 2,35-2,26 (m, 3H); 2,20-2,13 (m, 1H); 1,83-1,74 (m, 2H); 1,62-1,42 (m, 2H); 1,24-1,14 (m, 1H), 1,0 (s, 9H); 0,92 (d, 3H, J=7); 0,86 (d, 3H, J=7).

**Exemplul 78.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 200 mg

4-[[N-2(R)-(benziloxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butirat de metil, preparat ca în exemplul 1 (i)-(iii), se obțin 156 mg 4-[[N-2(R)-[(hidroxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-butirat de metil, ca pulbere alb murdar; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 4,22 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,26-3,13 (m, 2H); 2,98-2,89 (m, 1H); 2,38-2,26 (m, 3H); 2,20-2,13 (m, 1H); 1,85-1,71 (m, 2H); 1,62-1,42 (m, 2H); 1,22-1,13 (m, 1H); 1,0 (s, 9H); 0,91 (d, 3H, J=8); 0,86 (d, 3H, J=8).

**Exemplul 79.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 200 mg 4-[[N-2(R)-[(benziloxicarbamoil)-metil]-4-metilvaleril]-3-metil-L-valil]-amino]-N-metilbutiramidă, preparată ca în exemplul 1, (i)-(iii), se obțin 139 mg 4-[[N-2(R)-[hidroxicarbamoil)-metil]-4-metil-valeril]-3-metil-L-valil]-amino]-M-metilbutiramidă, ca solid alb murdar; RMN (CD<sub>3</sub>OD): 4,19 (s, 1H); 3,25-3,10 (m 2H); 3,02-2,89 (m, 1H); 2,62 (s, 3H); 2,35-2,27 (m, 1H); 2,22-2,15 (m, 2H); 1,82-1,72 (m, 2H); 1,62-1,41 (m, 2H); 1,23-1,14 (s, 9H); 0,91 (d, 3H, J=8); 0,86 (d, 3H, J=8).

**Exemplul 80.** În aceleași condiții ca în exemplul 1, primul paragraf, din 0,165 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-(carbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă se obțin 0,11 g N<sup>2</sup>-[2(R)-4-carbamoil-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de solid alb; RMN (MeOD): 4,15 (s, 1H); 2,61 (s, 3H); 2,58 (dt, 1H, J=11, 3); 2,12-2,02 (m, 3H); 1,58-1,45 (m, 4H); 1,33-1,18 (m, 2H); 1,02-0,93 (m, 1H); 0,92 (s, 9H); 0,78 (d, 3H, J=6); 0,73 (d, 3H, J=6); MS: 401 (M+H)<sup>+</sup>.

Materia primă se prepară după cum urmează:

Un amestec de 0,177 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-(carboxi)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-vali-

namidă, 0,062 g sare de amoniu a 1-hidroxibenzotriazolului, 0,05 ml N-metilmorfolină și 0,078 g clorhidrat de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimidă în 5 ml dimetilformamidă uscată, se agită, timp de o oră, la 0°C și apoi încă 2 zile la temperatura camerei. Soluția se toarnă în soluție apoasă de bicarbonat de sodiu și produsul se extrage cu patru porții de acetat de etil. Extractele combinate de acetat de etil se spală, succesiv, cu soluție apoasă de carbonat acid de sodiu, acid clorhidric 1M, soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se evaporă pentru a da 0,166 g N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-4-(carboxi)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă, sub formă de gumă incoloră; MS: 491 (M+H)<sup>+</sup>.

Așa cum s-a arătat mai sus, compușii cu formula generală I și sărurile lor, acceptabile farmaceutic, sunt inhibitori de colagenază.

Activitatea de inhibare a colagenazei *in vitro* a acestor compuși și sărurilor lor poate fi demonstrată folosind colagenaza de la o cultură de fibroplaste sinoviale umane, conform cu metoda lui J.M. Dayer și alții, *Proc. Natl. Acad. Sci. SUA* (1976), 73, pag. 945, urmată de activarea pro-colagenazei în mediul condiționat, prin tratare cu tripsină.

Activitatea colagenazei s-a măsurat folosind colagen acetilat C14 tip I din tendoanele cozii de șobolan și întrebuițând metoda de încercare cu placa cu microtitru a lui Johnson-Wint, B., *Anal. Biochem.* (1980), 104, pag. 175. IC<sub>50</sub> este acea concentrație a compusului sau a sării conform invenției, în digestia enzimei care reduce desprinderea și solubilizarea substratului la 50% față de cea realizată de enzima singură.

Rezultatele obținute în testul de mai sus cu compușii reprezentativi și sărurile din prezenta invenție sunt date în tabelul ce urmează:

Compusul cu formula	IC <sub>50</sub> (nM)
A	4
B	4
C	9
D	2
E	0,5
F	0,9
G	1,9
H	0,5

*Compusul A:* N<sup>2</sup>-[(R)-[hidroxicarbamoi]metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă.

*Compusul B:* N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[[[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi)-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă.

*Compusul C:* N<sup>2</sup>-[(R sau S)-[(R)-(amino)[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-valinamidă bromhidrat.

*Compusul D:* N<sup>2</sup>-[2(R sau S)-[1(S)-(hidroxicarbamoi]-etil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetilvalinamidă.

*Compusul E:* N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoi]-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă.

*Compusul F:* N<sup>2</sup>-[(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoi]-4-(metoxicarbonil)-butil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă.

*Compusul G:* N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoi]-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă.

*Compusul H:* N<sup>2</sup>-[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoi]-2-succinimidoetil]-4-metilvaleril]-N<sup>1,3</sup>-dimetil-L-valinamidă.

Compușii cu formula generală I și sărurile lor acceptabile farmaceutic se pot utiliza ca medicamente, de exemplu sub formă de preparare farmaceutice. Preparatele farmaceutice se pot administra oral, de exemplu sub formă de tablete, tablete

glazurate, drajeuri, capsule de gelatină, tari și moi, soluții, emulsii sau suspensii. Însă, ele se pot, de asemenea, administra rectal, de exemplu sub formă de supozitoare, sau parenteral, de exemplu sub formă de soluții injectabile.

Pentru fabricarea preparatelor farmaceutice, compușii cu formula generală I și sărurile lor acceptabile farmaceutic se pot combina cu suporturi anorganice sau organice, inerte terapeutic. Lactoza, amidonul de porumb sau derivatele sale, tacul, acidul stearic sau sărurile sale se pot utiliza, de exemplu ca suporturi pentru tablete, tablete glazurate, drajeuri și capsule de gelatină tari. Suporturile corespunzătoare pentru capsulele de gelatină moi sunt, de exemplu, uleiuri vegetale, cerurile, grăsimile, polioli semisolizi sau lichizi și altele asemănătoare. În funcție de natura ingredientului activ, în general nu este nevoie de un suport în cazul capsulelor de gelatină moi. Suporturile corespunzătoare pentru fabricarea soluțiilor și a siropurilor sunt, de exemplu apa, polioli, zaharoza, zahărul invertit, glucoza și altele. Suporturile corespunzătoare pentru fabricarea soluțiilor injectabile sunt, de exemplu, apa, alcoolii, polioli, glicerina, uleiurile vegetale și altele. Uleiurile naturale și solidificate, cerurile, grăsimile, polioli semisolizi și altele sunt suporturi corespunzătoare pentru fabricarea supozitoarelor.

Preparatele farmaceutice mai pot conține agenți de păstrare, stabilizatori, agenți de

umectare, emulgatori, îndulcitori, coloranți, agenți de miros, săruri pentru ajustarea presiunii osmotice, agenți tampon, agenți de acoperire sau antioxidanți.

Medicamentele conțin un compus cu formula generală I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un suport acceptabil farmaceutic. Procedul de fabricare a acestor medicamente constă în aducerea unui compus cu formula generală I sau a unei sări acceptabile farmaceutic a sa într-o formă de administrare galenică, împreună cu un material suport inert terapeutic și, dacă se dorește, cu una sau mai multe substanțe active, terapeutice, diferite.

Așa cum s-a menționat mai sus, compuşii cu formula generală I și sărurile lor acceptabile farmaceutic se pot utiliza în combaterea sau prevenirea îmbolnăvirilor, în special în combaterea sau prevenirea bolilor degenerative de articulații sau în tratamentul tumorilor degenerative, aterosclerozei sau a sclerozei multiple. Doza poate să varieze în limite largi și poate, desigur, să se modifice în funcție de cerințele individuale în fiecare caz particular. În general, în cazul administrării la adulți, o doză zilnică de la aproximativ 5 mg la aproximativ 30 mg, de preferință de la aproximativ 10 mg la aproximativ 15 mg trebuie să fie corespunzătoare, deși limita superioară poate fi depășită când se consideră necesar. Doza zilnică poate fi administrată dintr-o

dată sau în doze divizate.

Se dau, în continuare, exemple care ilustrează preparatele farmaceutice care conțin derivații de aminoacizi, conform invenției.

*Exemplul A.* Se pot produce tablete care conțin ingredientele ce urmează, în mod cunoscut:

<u>Ingredient</u>	<u>per tabletă</u>
- derivat de aminoacid . . . . .	10,0 mg;
- lactoză . . . . .	125,0 mg;
- amidon de porumb . . . . .	75,0 mg;
- talc . . . . .	4,0 mg;
- stearat de magneziu . . . . .	1,0 mg;
greutate total . . . . .	215,0 mg.

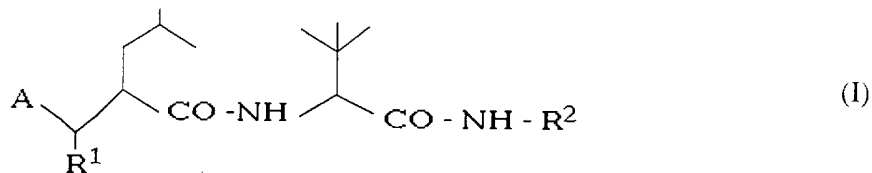
*Exemplul B.* Capsule care conțin următoarele ingrediente se pot produce în mod cunoscut:

<u>Ingredient</u>	<u>per capsulă</u>
- derivat de aminoacid . . . . .	10,0 mg;
- lactoză . . . . .	165,0 mg;
- amidon de porumb . . . . .	20,0 mg;
- talc . . . . .	5,0 mg;
greutatea capsulei . . . . .	200,0 mg.

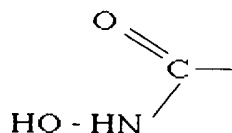
Astfel de preparate farmaceutice se utilizează în combaterea sau prevenirea bolilor degenerative de articulații, așa cum s-a arătat mai sus.

### Revendicări

1. Derivați de aminoacizi, **caracterizați prin aceea că prezintă structura corespunzătoare formulei generale I:**



în care A reprezintă grupa:

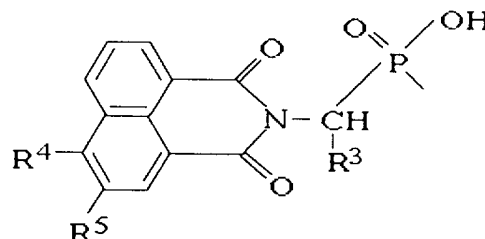


(a)

în care R<sup>1</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare amino, amino protejat, acilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu hidroxil, aril, hidroxil protejat, amino, amino protejat, acilamino, maleinimido, naftilimido, 2,3-dihidro-1H-benz-[d,e]izochinol-2-il, carboxil, carboxil protejat, carbamoil, mono(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)carbamoil, *di*(alchil inferior)amino, carboxil-alcanoil-amino inferior, pirilidino sau morfolino, R<sup>2</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil inferior, eventual substituit cu aril, amino, amino protejat, *di*(alchil inferior)amino, guanidino, carboxil, carboxil protejat, carbamoil, *mono*(alchil inferior)carbamoil, *di*(alchil inferior)carbamoil, *di*(alcoxi inferior)fosfinil, dihidroxifosfinil, pirolidino, piperidino, sau morfolino, R<sup>3</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu hidroxil, hidroxil protejat, amino sau amino protejat, R<sup>4</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare hidroxil, alcoxi inferior sau benziloxil și R<sup>5</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau de halogen și sărurile lor acceptabile farmaceutic.

2. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** R<sup>1</sup> reprezintă un atom de hidrogen, o grupare amino, acetilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu hidroxil, hidroxil protejat, amino sau amino protejat și R<sup>2</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare alchil

sau



(b)

inferior, eventual substituit cu aril, amino protejat, acetilamino, *di*(alchil inferior)amino, guanidino, carboxil, carboxil protejat, *di*(alcoxi inferior)fosfinil, dihidroxifosfinil, pirolidino, piperidino sau morfolino.

3. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizați prin aceea că** R<sup>1</sup> reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare amino, acetilamino, benziloxycarbonilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu amino, fenil, ftalimido, succinimido, carboxil, alcoxycarbonil, morfolino, hidroxil sau acetoxil.

4. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicării 3, **caracterizați prin aceea că** R<sup>1</sup> reprezintă hidrogen, amino, acetilamino, benziloxycarbonilamino, metil, 5-hidroxipentil, 5-aminopentil, 4-ftalimidobutil, 5-ftalimidopentil, 5-acetoxipentil, aminometil, benzil, 3-fenilpropil, 3-carboxipropil, 3-metoxycarbonilpropil, ftalimidometil, succinimidometil, benzoilaminometil, morfolinometil, acetilaminometil, 2-ftalimidoetil, 3-hidroxipropil sau 3-acetoxipropil.

5. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicării 1 ... 4, **caracterizați prin aceea că** R<sup>2</sup> reprezintă alchil inferior, eventual substituit cu amino, aril, guanidino, carboxil, *di*(alchil inferior)fosfinil, dihidroxifosfinil sau morfolino.

6. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicării 5, **caracterizați prin aceea că**, R<sup>2</sup> reprezintă

metil, 4-aminobutil, 1-fenilet, 5-carboxipentil, dietoxifosfinilmetil, dihidroxifosfinilmetil sau 5-morfolinopentil.

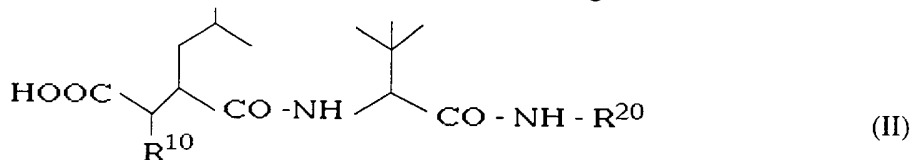
7. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform cu revendicările 1 ... 6, **caracterizați prin aceea că**  $R^3$  reprezintă hidrogen, hidroximetil, 2-aminoetil sau 4-aminobutil.

8. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicării 7, **caracterizați prin aceea că**  $R^3$  reprezintă hidrogen,  $R^4$  reprezintă hidrogen, hidroxi sau benziloxi, de preferință hidrogen sau hidroxi,  $R^5$  reprezintă hidrogen sau brom.

9. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicărilor 1 ... 10, **caracterizați prin aceea că** sunt:  $N^2$ -[2(R)-(hidroxicarbamoil[-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R sau S)-[1(S)-(hidroxicarbamoil)-etil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă (izomerul 2);  $N^2$ -[2(R sau S)-[[[(5-brom-2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]

izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R sau S)-[[[(R)-(amino)-[(5-brom)-2(3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R sau S)-[[[(R)-(amino)-[(2,3-dihidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il)-metil]-(hidroxi)-fosfinil]-metil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-4-(metoxicarbonil)-butil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-4-fenilbutil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă;  $N^2$ -[2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-succinimidoetil]-4-metilvaleril]- $N^{1,3}$ -dimetil-L-valinamidă.

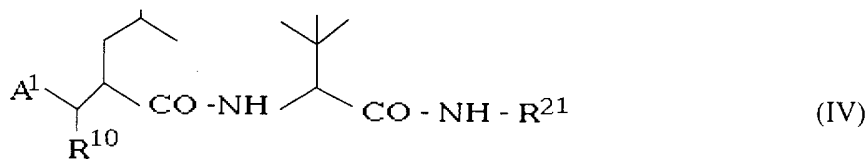
10. Compuși intermediari, **caracterizați prin aceea că** prezintă structura corespunzătoare formulei generale II:



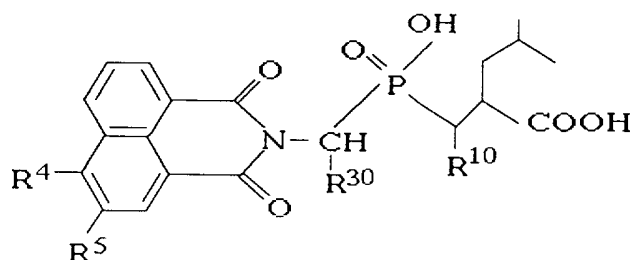
în care  $R^{10}$  reprezintă hidrogen, amino protejat, acilamino sau alchil inferior, eventual substituit cu aril, hidroxi protejat, amino protejat, acilamino, maleinimido, succinimido, naftalimido, 2,3-dihidro-1,3-di-oxo-1H-benz[d,e]izochinol-2-il, carboxi protejat, carbamoil, *mono*(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)amino, carboxi-alacanoilamino inferior, pirolidino sau morfolino și  $R^{20}$

reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substituit cu aril, amino protejat, *di*(alchil inferior)amino, carboxil protejat, carbamoil, *mono*(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)-carbamoil, *di*(alchil inferior)-fosfinil, pirolidino, piperidino sau morfolino.

11. Compuși intermediari, **caracterizați prin aceea că** prezintă structura corespunzătoare formulei generale IV:



în care  $A^1$  reprezintă benziloxiformamido,  $R^{10}$  are semnificațiile date în revendicarea 10 sau reprezintă nitroguanidino.



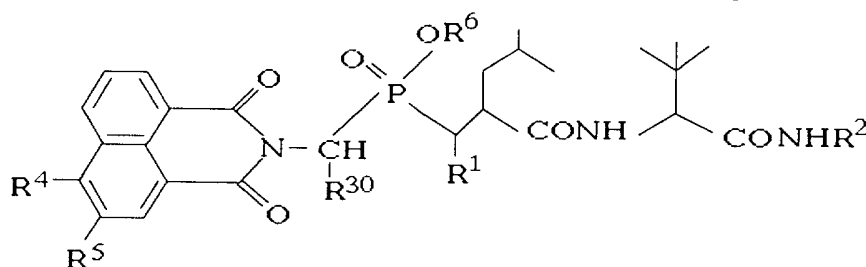
(VI)

în care  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile date în revendicarea 1,  $R^{10}$  are semnificațiile date în revendicarea 10 și  $R^{30}$  reprezintă hidrogen sau alchil inferior, eventual substi-

5

tuit cu hidroxi protejat sau amino protejat.

13. Compuși intermediari, **caracterizați prin aceea că prezintă structura corespunzătoare formulei generale VII:**

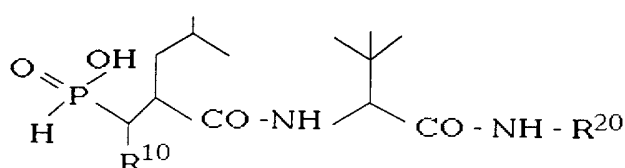


(VII)

în care  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile din revendicarea 1 și  $R^6$  reprezintă alchil inferior.

10

14. Compuși intermediari, **caracterizați prin aceea că prezintă structura corespunzătoare formulei generale IX:**



(IX)

în care  $R^{10}$  și  $R^{20}$  au semnificațiile din revendicarea 10.

15. Procedeu pentru prepararea derivaților de aminoacizi, cu formula generală I, din revendicarea 1, în care A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  și  $R^5$  au semnificațiile din revendicarea 1 și a sărurilor acceptabile farmaceutic, **caracterizat prin aceea că:**

(a) un acid cu formula generală II, indicată în revendicarea 10, în care  $R^{10}$  și  $R^{20}$  au semnificațiile din revendicarea 10,

15

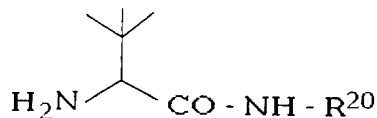
reacționează cu un compus cu formula generală III:



în care Z reprezintă hidrogen, *tri*(alchil inferior)silil sau difenil(alchil inferior)silil, într-un solvent organic inert, utilizând hidroxibenzotriazol, în prezența unui agent de condensare, la o temperatură sub  $0^\circ C$ , și, dacă este necesar, îndepărtarea oricărei grupe difenil(alchil inferior)silil prezente în produsul de reacție;

20

(b) un compus cu formula generală IV, conform revendicării 11, se hidrogenează catalitic, într-un solvent alcanolic inert, în



(V)

în care  $\text{R}^{20}$  are semnificația dată în revendicarea 10, reacționează cu un acid cu formula generală VI, indicată împreună cu semnificațiile simbolurilor în revendicarea 12, într-un solvent de hidrocarbură aromatică inertă, la o temperatură până la  $150^\circ\text{C}$  sau întâi prin reacția acidului cu

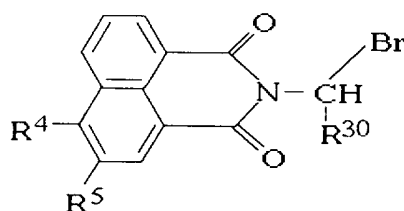
5

alifatică halogenată inertă și/sau într-o hidrocarbură aromatică, la o temperatură între  $-25^\circ\text{C}$  și temperatura camerei;

10

(d) un compus cu formula generală VII, conform revendicării 13, se tratează cu un acid halogen-alcanoic inferior sau cu acid trifluoroacetic sau cu halotri(alchil inferior)silan, într-o hidrocarbură halogenată inertă ca solvent, la temperatura camerei;

(e) un compus cu formula generală VIII:



(VIII)

în care  $\text{R}^4$  și  $\text{R}^5$  au semnificațiile din revendicarea 1 și  $\text{R}^{30}$  are semnificațiile din revendicarea 12, reacționează cu un compus cu formula generală IX, conform revendicării 14, într-o hidrocarbură alifatică halogenată inertă, în prezența unui agent de sililare, la o temperatură ridicată;

15

alchil inferior substituit cu amino protejat sau carboxi protejat și/sau  $\text{R}^3$  reprezintă alchil inferior substituit cu hidroxi protejat sau amino protejat prin acidoliză, utilizând un acid mineral sau prin hidrogenoliză catalitică sau hidrazinoliză, scindarea unui grup hidroxi protejat fiind realizată prin acidoliză, prin hidrogenoliză catalitică sau prin bazificare, scindarea unui grup de carboxi protejat fiind realizată prin bazificare cu un hidroxid de metal alcalin;

20

25

(f) un compus cu formula generală I, în care A reprezintă o grupă cu formula (b), unde  $\text{R}^4$  reprezintă hidroxi și  $\text{R}^5$  reprezintă hidrogen se bromurează cu brom, într-un solvent de acid alcanoic inert, la temperatura camerei;

(g) se scindează grupa(ele) protectoare dintr-un compus cu formula generală I, în care  $\text{R}^1$  reprezintă amino protejat sau alchil inferior substituit cu hidroxi protejat sau amino protejat și/sau  $\text{R}^2$  reprezintă

30

(i) un compus cu formula generală I, în care  $\text{R}^1$  reprezintă amino sau aminoalchil

inferior se acilează, utilizând un acid halogenat sau o anhidridă, într-un solvent organic inert, în prezența unei baze, la temperatura camerei;

(j) se deschide ciclul unui compus cu formula generală I, în care R<sup>1</sup> reprezintă ftalimido-(alchil inferior) sau succinimido-(alchil inferior) prin tratament cu LiOH, într-un alcanol inferior, la temperatura camerei;

(k) dacă se dorește se transformă un

compus cu formula generală I obținut, într-o sare acceptabilă farmaceutic.

16. Derivați de aminoacizi, cu formula generală I, conform revendicărilor 1 ... 9, **caracterizați prin aceea că împreună** cu adjuvanți cunoscuți și specifici se utilizează în medicamente pentru combaterea sau prevenirea bolilor degenerative de articulații sau pentru tratamentul tumorilor invazive, aterosclerozei sau a sclerozei multiple.

Președintele comisiei de invenții: ing. Orășeanu Cornelia  
Examinator: ing. Marin Elena

Grupa 12

Preț lei 3/950