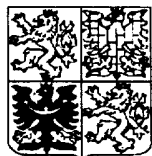


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1081-93**

(22) Přihlášeno: **04. 06. 93**

(30) Právo přednosti:

11. 06. 92 GB 92/9212421

19. 03. 93 GB 93/9305720

(40) Zveřejněno: **16. 02. 94**

(Věstník č. 2/94)

(47) Uděleno: **06. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**

(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 209/48

C 07 D 401/06

C 07 D 491/10

C 07 D 249/12

C 07 D 211/88

C 07 D 233/72

C 07 D 207/40

C 07 D 207/26

C 07 D 417/06

C 07 D 403/12

A 61 K 31/395

(73) Majitel patentu:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce vynálezu:

Broadhurst Michael John, Royston, GB;

Brown Paul Anthony, Hitchin, GB;

Johnson William Henry, Hitchin, GB;

Lawton Geoffrey, Hitchin, GB;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan JUDr. ing. advokát, Národní

32, Praha 1, 11000;

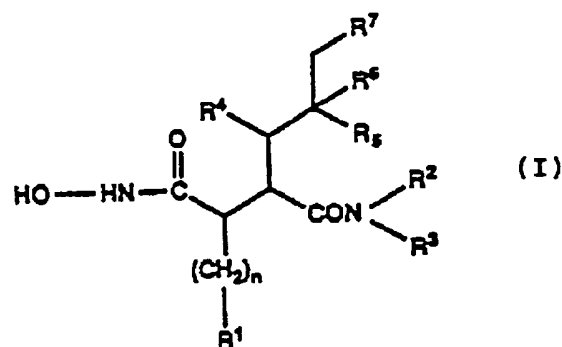
(54) Název vynálezu:

**Deriváty hydroxamové kyseliny, způsob
a meziprodukty pro jejich výrobu
a farmaceutické prostředky na jejich bázi**

(57) Anotace:

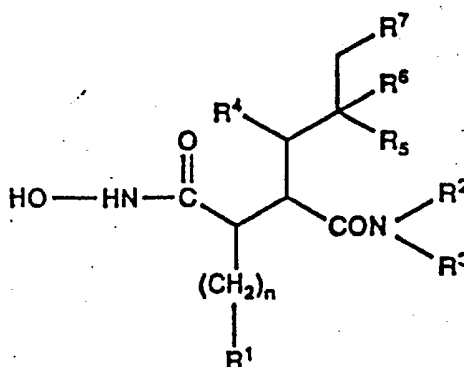
Hydroxamové kyseliny I, kde R^1 je 5- nebo 6-členný N-heterocyklus, který je a) připojen atomem N, b) popřípadě obsahuje v jiné poloze nebo polohách, než je poloha přílehlající k vazebnému atomu N, přídavný atom nebo atomy N, O, a/nebo S, c) je substituován oxo na jednom nebo obou atomech C, které přílehlají k vazebnému atomu N, a d) je popřípadě kondenzován s benzenovým jádrem nebo popřípadě substituován na jednom nebo více atomech C nižším alkylem nebo oxo a/nebo na jakémkoliv přídavném atomu nebo atomech N- nižším alkylem nebo fenylem; R^2 je nižší alkyl a R^3 je nižší alkyl nebo fenyl, nebo NR^2R^3 je nasycený 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklus, který popřípadě obsahuje jako kruhový člen skupinu vzorce $-NR^a-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ nebo $-SO_2-$ a/nebo je popřípadě substituován; R^a je atom H, alkyl, alkanoyl, arylalkanoyl, alkoxykarbonyl, arylalkoxykarbonyl nebo alkylkarbamoyl; každý ze symbolů R^4 , R^5 , R^6 a R^7 je atom H nebo methyl, přičemž alespoň dva z nich představují atomy H a n je číslo 1 až 4; a jejich soli jsou inhibitory kolagenázy, užitečné při léčbě a prevenci degenerativních chorob kloubů, invazivních nádorů, atherosclerosis nebo

sclerosis multiplex. Vyrábějí se hydroxyamidací příslušné nové karboxylové kyseliny nebo deprotekcí odpovídající nové benzyloxykarbamoylsloženiny.



Vynález se týká derivátů hydroxamové kyseliny, způsobu a meziproduktů pro jejich výrobu a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

Předmětem vynálezu jsou deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I

 $(I)_*$

20 R¹ představuje pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující dusík, který je a)
připojen prostřednictvím atomu dusíku, b) popřípadě obsahuje v jiné poloze nebo v jiných
polohách, než je poloha, přiléhající k vazebnému atomu dusíku, přídavný dusíkový,
kyslíkový a/nebo sírový heteroatom nebo heteroatomy, c) je substituován oxoskupinou na
jednom nebo obou atomech uhlíku, které přiléhají k vazebnému atomu dusíku, a d) je
25 popřípadě kondenzován s benzenovým jádrem, nebo popřípadě substituován na jednom
nebo více atomech uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou, a/nebo na
jakémkoliv přídavném atomu nebo atomech dusíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku
nebo fenylyskupinou, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem;

R² představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

35 R³ predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, nebo

NR²R³ představuje nasycený pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jako kruhový člen skupinu vzorce –NR^a–, –O–, –S–, –SO– nebo –SO₂–, a/nebo je popřípadě substituován hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, oxoskupinou, acetalizovanou oxoskupinou, aminoskupinou, monoalkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé

5 z alkylových částí, karboxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxymethylskupinou, alkoxyethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinou, monoalkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, nebo hydroxyiminoskupinou;

10 R^a představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové části, jejíž fenylová část je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy- skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylalkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, jejíž fenylová část je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy- skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, nebo monoalkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

15 každý ze symbolů

20 R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ představuje atom vodíku nebo methylskupinu, přičemž alespoň dva z nich představují atomy vodíku, a

n představuje číslo s hodnotou 1 až 4;

25 a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují cenné farmakologické vlastnosti. Jsou především inhibitory kolagenázy a může se jich používat při léčbě a prevenci degenerativních chorob kloubů, jako je revmatoidní arthritida a osteoarthritis, nebo při léčbě invazivních nádorů, atherosclerosis nebo sclerosis multiplex.

30 Kromě sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí jako takových jsou předmětem vynálezu také tyto sloučeniny pro použití jako terapeuticky účinné látky, zejména pro potlačování nebo prevenci degenerativních chorob kloubů nebo léčbu invazivních nádorů, atherosclerosis nebo sclerosis multiplex, způsob výroby těchto sloučenin a solí; meziproducty užitečné při tomto způsobu, a farmaceutické prostředky, obsahující tyto sloučeniny nebo jejich soli.

40 Pod označením "alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku", ať již se tohoto termínu používá samotného nebo v kombinaci, se rozumí alkylskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující nejvýše 6, přednostně pak 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, isobutyl, terc.butyl, n-pentyl, n-hexyl apod. Pod označením "alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku", ať již se tohoto termínu používá samotného nebo v kombinaci, se rozumí alkoxy skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující nejvýše 6, přednostně pak 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, terc.butoxy apod.

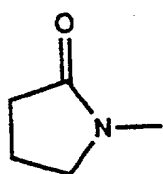
45 Pod označením "alkanoylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku", ať již se tohoto termínu používá samotného nebo v kombinaci, se rozumí acylskupina, odvozená od alkanové kyseliny, obsahující až do 6 atomů uhlíku, například acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl apod. Acetalizovanou oxoskupinou může být například ethylendioxy skupina.

50 Sloučeniny obecného vzorce I vytvářejí farmaceuticky vhodné soli s bázemi, jako s hydroxidy alkalických kovů (například hydroxidem sodným a hydroxidem draselným), hydroxidy kovů alkalických zemin (například hydroxidem vápenatým a hydroxidem hořečnatým), hydroxidem amonným apod. Ty sloučeniny obecného vzorce I, které jsou báze, vytvářejí farmaceuticky vhodné soli s kyselinami. Jako tyto soli přicházejí v úvahu nejen soli s anorganickými

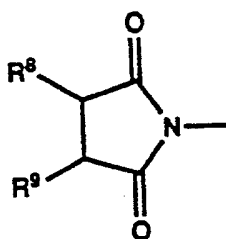
kyselinami, jako jsou halogenovodíkové kyseliny (například kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková), kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná atd., nýbrž i soli s organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina salicylová, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová atd.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují přinejmenším dva asymetrické atomy uhlíku a v důsledku toho mohou existovat ve formě opticky aktivních enantiomerů, diastereoisomerů nebo racematů. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny tyto formy.

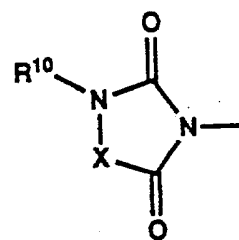
Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, v nichž heterocyklický kruh, obsahující dusík (R^1), popřípadě obsahuje jako přídatný heteroatom nebo přídatné heteroatomy jeden nebo dva atomy dusíku, jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku, nebo jeden atom kyslíku. Symbol R^1 přednostně představuje kruhy následujících vzorců a, b, c, d, e, a f.



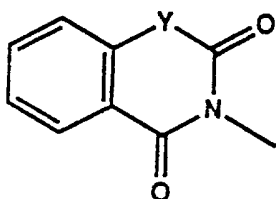
(a)



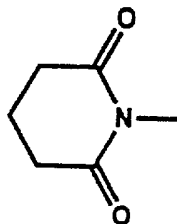
(b)



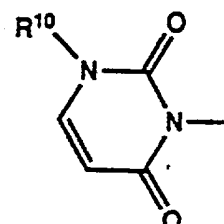
(c)



(d)



(e)



(f)

kde

R^8 a R^9 jednotlivě představují atomy vodíku nebo dohromady představují přídatnou vazbu nebo zbytek přikondenzovaného benzenového kruhu;

R^{10} představuje atom vodíku, nižší alkylskupinu nebo arylskupinu;

X představuje skupinu vzorce $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$, $-\text{C}(\text{nižší alkyl})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{nižší alkyl})$ nebo $-\text{O}-$; a

Y představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ nebo $-\text{N}(\text{nižší alkyl})-$.

Jako příklady takových kruhů je možno uvést 2-oxo-1-pyrrolidino, ftalimido, 1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl, 3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl, 3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl, 2-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazol-4-yl, 3-methyl-2,4,5-trioxo-1-imidazolidinyl, 2,5-dioxo-3-fenyl-1-imidazolidinyl a 2,6-dioxopiperidino. Obzvláštní přednost

se dává kruhům vzorce (b) a (c), zejména skupinám ftalimido, 1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl, 3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl nebo 3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl.

- 5 Sloučeninám obecného vzorce I, kde NR^2R^3 představuje pěti-, šesti- nebo sedmičlenný nasycený heterocyklický kruh ve smyslu výše uvedené definice, se dává přednost. Tyto kruhy zahrnují 1-pyrrolidinyl, piperidino, 1-piperazinyl, 4-methyl-1-piperazinyl, hexahydro-1-pyridazinyl, morfolino, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1-oxid, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1,1-dioxid a oktahydro-1-azocinyl. Mohou být výše uvedeným
10 způsobem substituované a pak se například jedná o 2-(methylkarbamoyl)-1-pyrrolidinyl, 2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl, 4-hydroxypiperidino, 2-(methylkarbamoyl)piperidino, 4-hydroxyiminopiperidino, 4-methoxypiperidino, 1,4-dioxa-8-azaspiro-[4,5]dekan-8-yl, hexahydro-3-(methylkarbamoyl)-2-pyridazinyl a hexahydro-1-(benzyloxykarbonyl)-2-pyridazinyl. Obzvláštní přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, v nichž NR^2R^3 představuje
15 šestičlenný nasycený heterocyklický kruh, jako je například morfolino, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl, 4-hydroxypiperidino nebo hexahydro-3-(methylkarbamoyl)-2-pyridazinyl.

Také se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde každý ze symbolů R^4 , R^5 a R^7 představuje atom vodíku a R^6 představuje methylskupinu.

20

Dále se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, v nichž n představuje číslo 1 nebo 2.

Největší přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, které jsou uvedeny v následujícím přehledu:

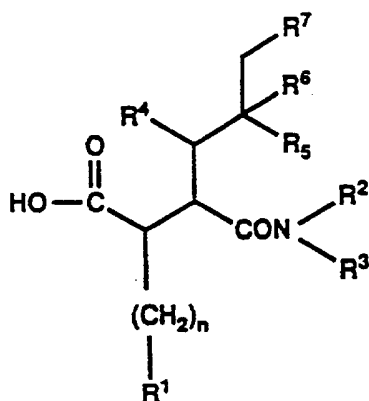
25

- 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]morfolin,
4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin,
1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinol,
30 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidin,
4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin,
hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N-methyl-3(S)-pyridazinkarboxamid, a
35 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinol.

40

Jak již bylo uvedeno výše, je předmětem vynálezu také způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí. Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



(II),

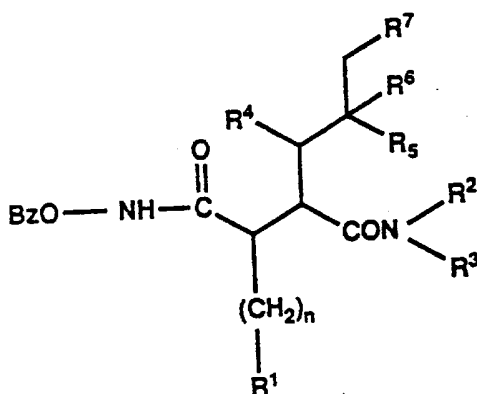
5 kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

10 kde Z představuje atom vodíku, tri(nižší alkyl)silylskupinu nebo difenyl(nižší alkyl)silylskupinu, načež se popřípadě odštěpí všechny difenyl(nižší alkyl)silylskupiny, které jsou přítomny v reakčním produktu, nebo se

b) katalyticky hydrogenuje sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

20 kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají výše uvedený význam a Bz představuje benzylskupinu, a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svou farmaceuticky vhodnou sůl.

25 Reakce kyseliny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III podle provedení a) způsobu podle vynálezu se může provádět o sobě známým způsobem, například v inertním organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid apod., za použití hydroxybenzotriazolu a za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu, při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Přednostními sloučeninami obecného vzorce III jsou sloučeniny, v nichž Z představuje atom vodíku, terc.butyldimethylsilylskupinu nebo terc.butyldifenylsilylskupinu. Pokud se používá sloučeniny obecného vzorce III, kde Z představuje tri(nižší alkyl)silylskupinu, tato skupina se odštěpí

v průběhu reakce a zpracování reakční směsi a sloučenina obecného vzorce I se získá přímo. Na druhé straně, pokud se používá sloučeniny obecného vzorce III, kde Z představuje diaryl(nižší alkyl)silylskupinu, tato skupina zůstane v reakčním produktu a musí se následně odštěpit o sobě známým způsobem, například pomocí fluoridových iontů.

5

Katalytická hydrogenace sloučeniny obecného vzorce IV, která je předmětem provedení b) způsobu podle vynálezu, se může provádět o sobě známým způsobem, například v inertním organickém rozpouštědle, působením vodíku za přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu. Jako vhodné inertní organické rozpouštědlo je například možno uvést nižší alkanol, jako je methanol, ethanol atd. Pokud se týče katalyzátoru, může se například použít katalyzátoru na bázi platiny, palladia nebo rhodia, který může být nanesen na vhodném nosiči. Přednostním katalyzátorem je palladium na aktivním uhlí. Teplota a tlak nejsou kritické, přestože, z hlediska účelnosti, se katalytická hydrogenace přednostně provádí při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku.

15

Sloučeniny obecného vzorce I je možno převádět na farmaceuticky vhodné soli reakcí s bázemi a báze sloučeniny obecného vzorce I je možno převádět na farmaceuticky vhodné soli reakcí s kyselinami. Tyto reakce se mohou provádět konvenčními způsoby.

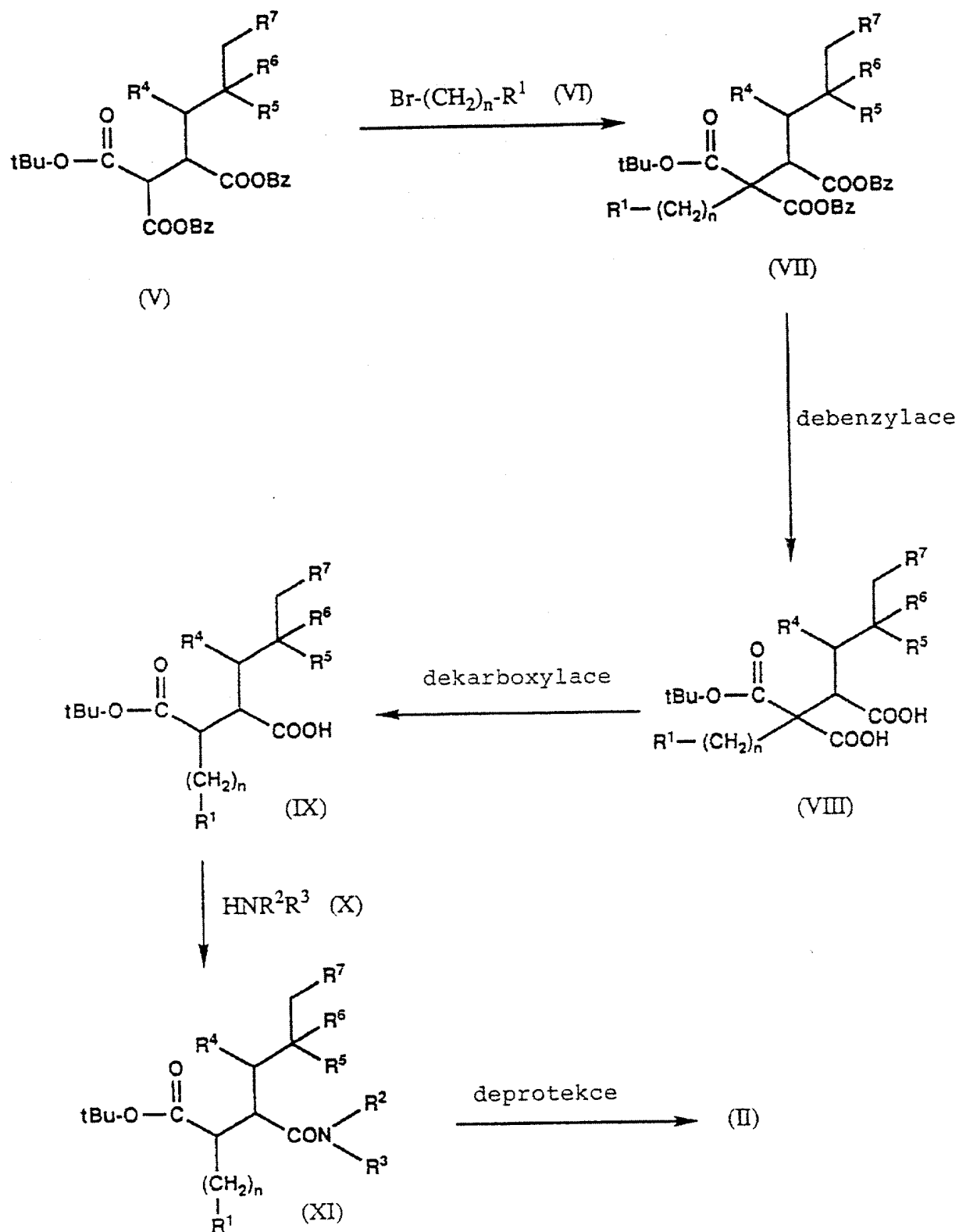
20

Kyseliny obecného vzorce II, kterých se používá jako výchozích látek při provedení a) způsobu podle tohoto vynálezu, jsou nové sloučeniny, které rovněž tvoří předmět tohoto vynálezu.

25

Kyseliny obecného vzorce II je například možno připravovat způsoby, ilustrovanými v následujícím reakčním schématu, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Bz a n mají význam uvedený výše a tBu představuje terc.butylskupinu.

Reakční schéma



Následuje popis výše uvedeného reakčního schématu:

- 5 V prvním stupni se alkantrikarboxylát obecného vzorce V nechá reagovat s bromalkylsubstituovanou heterocyklickou sloučeninou, obsahující dusík, obecného vzorce VI, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII. Tato reakce se může provádět obecně známým způsobem, například tak, že se na tento alkantrikarboxylát působí v inertním organickém rozpouštědle, jako je dimethyformamid, silnou bází, například hydridem alkalického kovu, jako je natriumhydrid, načež se přidá bromalkylsubstituovaná heterocyklická sloučenina, obsahující dusík, a reakce se nechá pokračovat, přednostně při teplotě místnosti.
- 10 Získaná sloučenina obecného vzorce VII se potom debenzyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII. Tato reakce se provádí o sobě známým způsobem, například hydrogenací v inertním organickém rozpouštědle, například nižším alkanolu, jako je methanol nebo ethanol, za přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium na aktivním uhlí.
- 15 Následující dekarboxylace sloučeniny obecného vzorce VIII na sloučeninu obecného vzorce IX se také provádí známým způsobem, například zahříváním v aromatickém rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen, za přítomnosti báze, jako je N-methylmorfolin.
- 20 V následujícím stupni se sloučenina obecného vzorce IX nechá reagovat s aminem obecného vzorce X na sloučeninu obecného vzorce XI. Tato reakce se může provádět o sobě známým způsobem. Tak například se tato reakce účelně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid apod., za použití hydroxybenzotriazolu a za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu, nebo tak, že se
- 25 sloučenina obecného vzorce IX převede působením oxalylchloridu na odpovídající chlorid a tento chlorid se podrobí reakci s aminem, účelně za přítomnosti báze, jako je triethylamin, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 25 °C.
- 30 V posledním stupni se sloučenina obecného vzorce XI zbaví chránicích skupin a tak se získá požadovaná kyselina, tedy výchozí látka obecného vzorce II. Tento deprotekční stupeň se může provádět o sobě známým způsobem, například působením trifluoroctové kyseliny.
- 35 Pokud je to žádoucí, může se před provedením deprotekčního stupně sloučenina obecného vzorce XI funkčně modifikovat. Tak například se sloučenina obecného vzorce XI, v níž NR^2R^3 představuje nasycený pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh, obsahující skupinu $-S-$ jako kruhový člen, může oxidovat o sobě známým způsobem, například za použití peroxokyseliny, jako m-chlorperoxobenzoové kyseliny, na odpovídající sloučeninu, obsahující jako kruhový člen skupinu vzorce $-SO-$ nebo $-SO_2-$.
- 40 Sloučeniny obecného vzorce IV, kterých se používá jako výchozích látek při provedení b) způsobu podle tohoto vynálezu, jsou nové sloučeniny, které tvoří další předmět tohoto vynálezu.
- 45 Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravovat například reakcí kyseliny obecného vzorce II s O-benzylhydroxylaminem. Tato reakce se může provádět známým způsobem, například v inertním organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, za použití hydroxybenzotriazolu a za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu.
- 50 Zbývající sloučeniny, kterých se používá jako meziproduktů nebo reakčních činidel při výrobě sloučenin obecného vzorce I, jsou známé sloučeniny nebo analogy známých sloučenin, které lze připravovat podobnými způsoby, jako známé sloučeniny.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli inhibitory kolagenázy. Inhibiční účinnost sloučenin podle vynálezu a jejich solí vůči kolagenáze

- in vitro je možno demonstrovat za použití kolagenázy, získané z kultury humánních synoviálních fibroblastů způsobem, popsáným v Dayer J-M a další, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1976), 73, 945, po aktivaci prokolagenázy v kondicionovaném médiu působením trypsinu. Aktivita kolagenázy se měří za použití ^{14}C -acetylovaného kolagenu typu 1 ze šlach krysího ocasu., jako substrátu, a pracuje se zkušební metodou s mikrotitrovou plotnou, popsanou v Johnson-Wint, B, Anal. Biochem. (1980), 104, 175. Symbolem IC_{50} se označuje koncentrace sloučeniny nebo soli podle tohoto vynálezu ve štěpícím enzymu, která má za následek snížení rozštěpení a solubilizace substrátu na 50 % ve srovnání s použitím samotného enzymu.
- Výsledky, které byly získány při výše uvedené zkoušce za použití reprezentativních sloučenin a solí podle tohoto vynálezu, jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

sloučenina obecného vzorce I	IC_{50} (nM)
A	10
B	6
C	5
D	15
E	7
F	1,2
G	6,9

- Sloučenina A: 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]morfolin,
- Sloučenina B: 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin,
- Sloučenina C: 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinol,
- Sloučenina D: 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidin,
- Sloučenina E: 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin,
- Sloučenina F: hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N-methyl-3(S)-pyridazinkarboxamid, a
- Sloučenina G: 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinol.
- Sloučenina obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí se může používat jako léčiv, například ve formě farmaceutických přípravků. Tyto farmaceutické přípravky se mohou podávat orálně, například ve formě tablet, potažených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Mohou se však také podávat rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Při výrobě farmaceutických přípravků se mohou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné soli zpracovávat s terapeuticky inertními anorganickými nebo organickými nosiči. Pro tablety, potažené tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle se jako těchto nosičů může například používat laktózy, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, kyseliny stearové nebo jejích solí. Vhodnými nosiči pro měkké želatinové kapsle jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly apod. V závislosti na povaze účinné přísady se však v případě měkkých želatinových kapslí obvykle nemusí používat žádných nosičů. Jako vhodné nosiče pro výrobu roztoků a sirupů je například možno uvést vodu, polyoly, sacharózu, invertní cukr, glukózu apod. Jako vhodné nosiče pro výrobu injekčních roztoků přicházejí v úvahu například voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje apod. Jako vhodné nosiče pro výrobu čípků je možno uvést přírodní a ztužené oleje, vosky, tuky, polokapalné polyoly apod.

Farmaceutické přípravky mohou také obsahovat konzervační látky, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barvicí činidla, příchutě, soli pro způsobení osmotického tlaku, tlumiče pH, povlakotvorná činidla nebo antioxidanty.

Předmětem tohoto vynálezu jsou, jak již bylo uvedeno výše, také léčiva, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl a terapeuticky vhodný nosič. Dále je předmětem vynálezu také způsob výroby těchto léčiv, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodná sůl smíchá s terapeuticky inertním nosičem a vzniklá směs se převede na galenickou aplikační formu.

Jak již bylo uvedeno výše, sloučenina obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí se může používat při léčbě a prevenci chorob, zejména při léčbě a prevenci degenerativních onemocnění kloubů nebo při léčbě invazivních nádorů, atherosclerosis a sclerosis multiplex. Dávkování může kolísat v širokém rozmezí a vždy je třeba je samozřejmě přizpůsobit individuálním požadavkům každého jednotlivého případu. V případě podávání dospělým by měla být obvykle vhodná denní dávka v rozmezí od asi 5 do asi 30 mg, přednostně od asi 10 do asi 15 mg. Horní hranici tohoto rozmezí lze však překročit, pokud by se to mělo ukázat jako vhodné. Denní dávku je možno podávat najednou nebo ve formě několika dílčích dávek.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

40 Příklad 1

Roztok 0,15 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]pyrrolidinu (diastereoisomer 1) ve 3 ml suchého dimethylformamidu se ochladí na 0 °C za míchání pod atmosférou dusíku a potom se k němu postupně přidá 0,075 g 1-hydroxybenzotriazolu, 0,12 g O-(terc.butyl(dimethylsilyl)hydroxylaminu, 0,075 ml N-methylmorpholinu a 0,094 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá 5 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje třemi dávkami ethylacetátu a spojené extrakty se promyjí 1,0M kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozetře se směsí etheru a hexanu. Pevná látka se odfiltruje a vysuší. Získá se 0,09 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]pyrrolidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílého prášku.

NMR (MeOD): 7,84-7,71 (m, 4H); 3,78-3,70 (m, 3H); 3,54-3,43 (m, 1H); 3,23-3,15 (m, 1H); 3,05-2,90 (m, 3H); 2,06-1,86 (m, 2H); 1,83-1,71 (m, 2H); 1,58-1,49 (m, 1H); 1,43-1,32 (m, 1H); 1,23-1,14 (m, 1H); 0,87 (d, 3H, J=6); 0,81 (d, 3H, J=6); MS 402 (M+H)⁺.

5

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

i) Roztok 0,41 g přibližně 6:1 směsi diastereoisomeru 1 a diastereoisomeru 2 2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvalerové kyseliny v 5 ml suchého dimethylformamidu se ochladí na 0 °C a za míchání se k němu pod dusíkem postupně přidá 0,16 g 1-hydroxybenzotriazolu, 0,1 g pyrrolidinu, 0,13 ml N-methylmorpholinu a 0,23 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá 20 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje třemi dávkami ethylacetátu a spojené extrakty se promyjí 5% kyselinou citronovou a vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří. Získá se 0,5 g bezbarvé pryskyřice, která se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan/ethylacetát (5:4), jako elučního činidla. Po eluci rychleji se pohybujícího produktu (diastereoisomer 2) se získá 0,365 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]pyrrolidinu (diastereoisomer 1) ve formě bezbarvé pryskyřice.

20

NMR (MeOD): 7,88-7,79 (m, 4H); 3,99-3,93 (m, 1H); 3,78-3,66 (m, 2H); 3,60-3,53 (m, 1H); 3,39-3,30 (m, 1H); 3,27-3,21 (m, 1H); 3,19-3,13 (m, 1H); 3,06-2,99 (m, 1H); 2,10-1,96 (m, 2H); 1,92-1,83 (m, 2H); 1,76-1,68 (m, 1H); 1,53-1,42 (m, 1H); 1,33 (s, 9H); 1,30-1,20 (m, 1H); 0,95 (d, 3H, J=6); 0,88 (d, 3H, J=6).

25

ii) Na roztok 0,35 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]pyrrolidinu (diastereoisomer 1) v 10 ml dichlormethanu se působí 3 ml trifluor-octové kyseliny. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a potom se k ní přidá 10 ml toluenu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se ještě třikrát odpaří vždy s 20 ml dávkou toluenu. Zbytek se nechá vykristalizovat z etheru a tak se získá 0,161 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]pyrrolidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

30

NMR (MeOD): 7,86-7,75 (m, 4H); 3,92 (dd, 1H, J=11,6); 3,80 (dd, 1H, J=11,6); 3,74-3,67 (m, 1H); 3,55-3,46 (m, 1H); 3,32-3,18 (m, 2H); 3,13-2,99 (m, 2H); 2,06-1,90 (m, 2H); 1,87-1,77 (m, 2H); 1,71-1,62 (m, 1H); 1,52-1,40 (m, 1H); 1,33-1,25 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, J=6); 0,86 (d, 3H, J=6); MS: 387 (M+H)⁺.

35

40

Příklad 2

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,155 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), získá 0,1 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílého prášku.

45

NMR (MeOD): 7,88-7,76 (m, 4H); 3,89 (dd, 1H, J=11,6); 3,86-3,77 (m, 1H); 3,70-3,58 (m, 3H); 3,37-3,24 (m, 2H); 2,99-2,93 (m, 1H); 1,78-1,53 (m, 6H); 1,52-1,36 (m, 2H); 1,23-1,14 (m, 1H); 0,93-0,85 (m, 6H); MS: 416 (M+H)⁺.

50

Příklad 3

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,283 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), získá 0,12 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) ve formě bílého prášku.

NMR (MeOD): 7,87-7,76 (m, 4H); 3,87 (dd, 1H, J = 11,6); 3,83-3,70 (m, 3H); 3,68-3,60 (m, 3H); 3,59-3,51 (m, 2H); 3,47-3,39 (m, 1H); 3,32-3,23 (m, 1H); 2,99-2,92 (m, 1H); 1,66-1,58 (m, 1H); 1,47-1,36 (m, 1H); 1,24-1,14 (m, 1H); 0,91-0,84 (m, 6H);
MS: 418 (M+H)⁺

Příklad 4

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,16 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]hexahydroazepinu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), získá 0,13 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]hexahydroazepinu (diastereoisomer 1) ve formě bílého prášku.

NMR (MeOD): 7,88-7,76 (m, 4H); 3,95 (dd, 1H, J = 11,6); 3,84-3,76 (m, 1H); 3,70-3,54 (m, 3H); 3,37-3,25 (m, 2H); 2,97-2,89 (m, 1H); 1,94-1,77 (m, 2H); 1,75-1,53 (m, 7H); 1,51-1,40 (m, 1H); 1,27-1,19 (m, 1H); 0,92 (d, 3H, J=6); 0,88(d, 3H, J=6);
MS: 430 (M+H)⁺.

Příklad 5

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,28 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazinu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), získá 0,14 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-tetrahydro-1,4-thiazinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,84-7,73 (m, 4H); 4,09-4,01 (m, 1H); 3,93-3,81 (m, 3H); 3,63-3,53 (m, 2H); 3,29-3,21 (m, 1H); 2,95-2,87 (m, 1H); 2,76-2,69 (m, 1H); 2,67-2,59 (m, 1H); 2,57-2,46 (m, 2H); 1,63-1,55 (m, 1H); 1,43-1,32 (m, 1H); 1,20-1,12 (m, 1H); 0,86 (d, 3H, J=6); 0,83 (d, 3H, J=6);
MS: 434 (M+H)⁺.

Příklad 6

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,36 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), po přečištění surového produktu flash chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu/methanu (16:1) jako elučního činidla, získá 0,053 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílého prášku.

NMR (MeOD): 7,88-7,76 (m, 4H); 4,15-3,79 (m, 4H); 3,67-2,84 (m, 5H); 2,06-1,73 (m, 2H); 1,70-1,14 (m, 5H); 0,95-0,84 (m, 6H);

MS: 434 (M+H)⁺.

Příklad 7

5

Podobným způsobem jako podle příkladu 1 se z 0,557 g 2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-N,N,4-trimethylvaleramidu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), po přečištění produktu flash chromatografií za použití 2 % methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla, získá 0,053 g 2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-N,N-trimethylvaleramidu ve formě bílé pevné látky.

10

NMR (MeOD): 7,85-7,75 (m, 4H); 3,84 (dd, J=14,7, 1H); 3,68 (dd, J=14,10, 1H); 3,18 (s, 3H); 2,98-2,93 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 1,6-1,53 (m, 1H); 1,4-1,3 (m, 1H); 1,23-1,14 (m, 1H); 0,88 (d, J=8, 3H); 0,84 (d, J=8, 3H).

15

MS: 376 (M+H)⁺.

Příklad 8

20

Podobným způsobem jako podle příkladu 1 se z 0,59 g směsi diastereoisomeru 1 a diastereoisomeru 2 přibližně v poměru 6:1 N²-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N¹-methyl-L-prolinamidu, připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii), po vykrystalování produktu ze směsi dichlormethanu a etheru, získá 0,12 g diastereoisomeru 1 N²-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N¹-methyl-L-prolinamidu, ve formě bílé pevné látky.

25

NMR (MeOD): 7,86-7,75 (m, 4H); 4,12-4,07 (m, 1H); 3,92-3,83 (m, 2H); 3,74-3,64 (m, 2H); 3,13-3,04 (m, 1H); 2,93-2,86 (m, 1H); 2,67 (s, 3H); 2,19-1,96 (m, 3H); 1,91-1,82 (m, 1H); 1,75-1,65 (m, 1H); 1,64-1,55 (m, 1H); 1,23-1,14 (m, 1H); 0,93 (d, 3H, J=6); 0,86 (d, 3H, J=6);

30

MS: 458 (M+H)⁺.

Příklad 9

35

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1, pouze s tím rozdílem, že se reakce nechá probíhat jen 3 hodiny, se z 0,31 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(S)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1), získá, po přečištění produktu flash chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (12:1), jako elučního činidla a krystalizací ze směsi ethylacetátu a etheru, 0,06 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(S)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

40

NMR (MeOD): 7,88-7,77 (m, 4H); 3,86-3,73 (m, 4H); 3,63-3,50 (m, 2H); 3,98-3,27 (m, 1H); 3,10-2,92 (m, 2H); 2,07-1,83 (m, 4H); 1,62-1,43 (m, 2H); 1,28-1,17 (m, 1H); 0,97-0,83 (m, 6H);

45

MS: 432 (M+H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

50

i) Na roztok 0,355 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(S)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i), v 7 ml toluenu se působí 0,07 g 3-methyl-3-pentenolu a 0,7 ml trimethylsilylbromidu. Směs se pod dusíkovou atmosférou míchá po dobu 1,5 hodiny a potom se rozpouštědlo odpaří. Po třech dalších odpařovacích cyklech, vždy za použití 10 ml

toluenu, se získá 0,31 g světle hnědé pěny, obsahující 1-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylvaleryl]-2(S)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1), kterého se použije bez dalšího čištění.

5

Příklad 10

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,568 g směsi diastereo-
isomeru 1 a diastereoisomeru 2 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylvale-
ryl]-4-methylpiperazin-hydrobromidu, přibližně v poměru 6:1, připravené podobným způsobem
jako podle příkladu 9(i), získá, po přečištění produktu flash chromatografií na silikagelu za
použití směsi dichlormethan/methanol (12:1), jako elučního činidla a po vysrážení produktu
přidavkem chlorovodíku v ethylacetátu, 0,105 g 1-[2(R)-1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-
ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-methylpiperazinhydrochloridu (diastereoisomer 1) ve formě
bílé pevné látky.

15

NMR (MeOD): 7,89-7,79 (m, 4H); 4,18-3,80 (m, 4H); 3,74 (dd, 1H, J=11,5); 3,48-3,18 (br,
m, 6H); 2,93-2,84 (m, 4H); 1,76-1,67 (m, 1H); 1,52-1,42 (m, 1H); 1,35-1,27 (m, 1H); 0,93 (d,
3H, J=6); 0,89 (d, 3H, J=5,5);

20

MS: 431 (M+H)⁺.

Příklad 11

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,29 g směsi 4-[2(R)-[1(R
nebo S)karboxy-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin-1,1-dioxidu (diaste-
reoisomer 1) získá 0,13 g 4-[2(R)1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-*ftalimidoethyl*]-4-
methylvaleryl]tetrahyhydro-1,4-thiazin-1,1-dioxidu(diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné
látky.

30

NMR(MeOD): 7,88-7,75 (m, 4H); 4,33-4,23 (m, 1H); 4,20-4,04 (m, 2H); 3,93 (dd, 1H, J=11,6);
3,87-3,78 (m, 1H); 3,73 (dd, 1H, J=11,5); 3,44-3,28 (m, 3H); 3,22-3,03 (m, 3H); 2,97-2,90 (m,
1H); 1,67-1,57 (m, 1H); 1,51-1,38 (m, 1H); 1,34-1,25 (m, 1H); 0,93-0,84 (m, 6H);

MS: 466 (M+H)⁺.

35

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

i) Roztok 0,3 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylva-
leryl]tetrahydro-1,4-thiazinu (diastereoisomer 1) ve 20 ml dichlormethanu se ochladí na 0 °C
a přidá se k němu 0,3 g 85% m-chlorperoxobenzoové kyseliny. Směs se míchá přes noc při
teplotě okolí a potom se roztok dvakrát promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu
sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří na bílou pěnu. Po přečištění flash
chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu (2:3) jako elučního činidla se
získá 0,33 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylvaleryl]-
tetrahydro-1,4-thiazin-1,1-dioxidu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pěny, která ztuhne na
bílou pevnou látku.

45

NMR (MeOD): 7,89-7,78 (m, 4H); 4,36-4,23 (m, 2H); 4,11 (dd, 1H, J=11,7); 4,07-3,98
(m, 1H); 3,85-3,73 (m, 2H); 3,44-3,18 (m, 2H); 3,21-3,05 (m, 4H); 1,73-1,64 (m, 1H);
1,61-1,59 (m, 1H); 1,40-1,32(m, 1H); 1,28 (s, 9H); 0,95-0,88 (m, 4H).

50

Podobným způsobem, jako podle příkladu 1(ii), se z 0,33 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxy-
karbonyl)-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin-1,1-dioxidu (diastereoiso-
mer 1) získá 0,29 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-*ftalimidoethyl*]-4-methylvaleryl]tetra-

hydro-1,4-thiazin-1,1-dioxidu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pěny, které se použije bez dalšího čištění.

5 Příklad 12

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,3 g směsi 8-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekanu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 1(i)-1(ii), získá po přečištění
10 produktu flash chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu (200:5), jako elučního činidla, 0,105 g 8-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimido-ethyl]-4-methylvaleryl]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekanu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

15 NMR (MeOD): 7,87-7,75 (m, 4H); 3,97 (m, 4H); 3,91-3,81 (m, 2H); 3,79-3,60 (m, 3H); 3,45-3,26 (m, 2H); 3,00-2,91 (m, 1H); 1,89-1,80 (m, 1H); 1,74-1,51 (m, 4H); 1,45-1,31 (m, 1H); 1,23-1,13 (m, 1H); 0,88 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=5,5);
MS: 474 (M+H)⁺

20

Příklad 13

Roztok 0,13 g 1-[2-(R)-[(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) v 7,0 ml methanolu se
25 hydrogenuje za přítomnosti 40 mg 10% palladia na aktivním uhlí po dobu 30 minut. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se odpaří. Získá se 0,076 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

30 NMR (MeOD): 3,81-3,72 (m, 2H); 3,67 (dd, 1H, J=11,7); 3,64-3,55 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H, J=11,5); 3,39-3,23 (m, 2H); 3,11 (s, 6H); 2,96-2,88 (m, 1H); 1,77-1,33 (m, 8H); 1,19-1,11 (m, 1H); 0,87 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6);
MS: 398 (M+H)⁺.

35 Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

(i) 0,284 g 60% natriumhydridu se přidá k míchanému ledově chladnému roztoku 3,01 g 1,2-benzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentatrikarboxylátu v 50 ml suchého dimethylformamidu pod atmosférou dusíku. Směs se míchá 30 minut při 0 °C a potom dalších 1,5 hodiny při
40 teplotě okolí a znovu se ochladí na 0 °C, načež se přidá 1,6 g 4-brommethyl-1,2-dimethylurazolu. Teplota směsi se nechá znovu vyrovnat na teplotu okolí a směs se 3 hodiny míchá. Těkavé látky se odpaří za vysokého vakua a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje 5% vodným roztokem kyseliny citronové, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří a zbytek se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití nejprve směsi hexanu a etheru v poměru 1:1 a potom etheru jako elučního činidla. Získá se 2,464 g 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1-[(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)methyl]-1,1,2(R)-pentatrikarboxylátu ve formě bezbarvého oleje.

50 (ii) 2,464 g 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1-[(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)methyl]-1,1,2(R)-pentatrikarboxylátu se rozpustí ve 40 ml methanolu, obsahujícího 0,25 g 10% palladia na aktivním uhlí, jako katalyzátoru. Směs se hydrogenuje 2 hodiny, katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 1-(terc.butoxykarbonyl)-4-methyl-1-[(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)methyl]-1,2(R)-pentandikarboxylová kyselina

lina ve formě bezbarvé pryskyřice. Tato pryskyřice se rozpustí v 60 ml toluenu, obsahujícího 0,43 ml N-methylmorpholinu, a směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Roztok se promyje 5% vodným roztokem kyseliny citronové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 1,422 g 2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvalerové kyseliny ve formě voskovité pevné látky, která je tvořena směsí diastereoisomeru 1 a diastereoisomeru 2, přibližně v poměru 6:1.

(iii) Podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu (i) se z 0,831 g směsi diastereoisomeru 1 a diastereoisomeru 2 2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvalerové kyseliny přibližně v poměru 6:1 získá 0,462 g 1-[2(R) [1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bezbarvého oleje.

(iv) Na roztok 0,462 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) v 7 ml dichlormethanu se působí 0,85 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, potom se přidá toluen a rozpouštědla se odpaří. Zbytek se ještě třikrát odpaří vždy s novým přídavkem toluenu a potom rozpustí v 11 ml suchého dimethylformamidu. Vzniklý roztok se ochladí na 0 °C a za míchání pod atmosférou dusíku se k němu postupně přidá 0,13 g O-benzylhydroxylaminu, 0,152 g 1-hydroxybenzotriazolu, 0,25 ml N-methylmorpholinu a 0,208 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá 5% vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Produkt se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátový extrakt se promyje 5% roztokem kyseliny citronové a vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří a zbytek se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Kromě 0,14 g výchozí látky se získá 0,142 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (CDCl₃): 9,77 (s, 1H); 7,44-7,29 (m, 5H); 4,90 (q, 2H, J=8); 3,78 (dd, 1H, J=11,5); 3,70-3,63 (m, 2H); 3,62-3,53 (m, 1H); 3,49-3,42 (m, 1H); 3,41-3,33 (m, 1H); 3,28-3,22 (m, 1H); 3,10 (s, 6H); 3,00-2,93 (m, 1H); 1,81-1,38 (m, 8H); 1,29-1,23 (m, 1H); 0,88 (d, 3H, J=6); 0,85 (d, 3H, J=6);

Příklad 14

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,182 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2,6-dioxopiperidin)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereo-isomer 1) získá 0,066 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(2,6-dioxopiperidino)-ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 4,06 (dd, 1H, J=11, 6,5); 3,80-3,57 (m, 4H); 3,53-3,46 (m, 1H); 3,34-3,24 (m, 1H); 2,68-2,54 (m, 5H); 1,92-1,82 (m, 2H); 1,76-1,45 (m, 7H); 1,44-1,32 (m, 1H); 1,14-1,06 (m, 1H); 0,87 (d, 3 H, J=6); 0,83 (d, 3 H, J=6);
MS: 382 (M=H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

(i) Podobným způsobem jako v příkladu 13 (i) - (iii) se z 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a N-brommethylglutarimidu získá 1-[2(R)-[R nebo S)-(terc.bu-

toxykarbonyl)-2-(2,6-dioxopiperidin)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidin (diastereoisomer 1) ve formě bezbarvé pryskyřice.

- (ii) Na roztok 0,324 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(2,6-dioxopiperidino)ethyl]4-methylvaleryl]piperidinu (diastereomer 1) v 6,5 ml toluenu se působí 0,065 g 3-methyl-3-pentanolu a 0,65 ml trimethylsilylbromidu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti pod atmosférou suchého dusíku a potom se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se ještě třikrát odpaří vždy s novým přídatkem toluenu a potom rozpustí v 10 ml suchého dimethylformamidu. Vzniklý roztok se ochladí na 0 °C a za míchání pod atmosférou dusíku se k němu postupně přidá 0,095 g O-benzylhydroxylaminu, 0,111 g 1-hydroxybenzotriazolu, 0,18 ml N-methylmorfolinu a 0,152 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá 5% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátový extrakt se promyje 5% roztokem kyseliny citronové a vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří a zbytek se přečistí flash chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7:2, jako elučního činidla. Získá se 0,182 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2,6-dioxopiperidino)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereomer 1) ve formě bílé pevné látky:
- NMR (CDCl₃): 9,23 (s, 1H); 7,46-7,31 (m, 5H); 4,96-4,88 (m, 2H); 3,98 (dd, 1H, J=11,5); 3,89-3,76 (m, 2H); 3,74-3,64 (m, 1H); 3,52-3,42 (m, 1H); 3,33-3,21 (m, 2H); 2,76-2,67 (m, 1H); 2,63-2,52 (m, 4H); 1,94-1,37 (m, 10H); 1,24-1,14 (m, 1H); 0,88 (d, 3 H, J=6); 0,84 (d, 3 H, J=6).

Příklad 15

- Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,39 g 1-[2(R)-[(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) získá 0,255 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

- NMR (MeOD): 3,84-3,63 (m, 4H); 3,49-3,41 (m, 1H); 3,38-3,25 (m, 2H); 2,90-2,83 (m, 4H); 1,80-1,28 (m, 14H); 1,9-1,11 (m, 1H); 0,89 (d, 3 H, J=5,5); 0,86 (d, 3 H, J = 5,5); MS: 411 (M+H)⁺.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

- Podobným způsobem, jako podle příkladu 14(i)-(ii), se z 12-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a 3-brommethyl-1,5,5-trimethylhydantoinu získá 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidin (diastereoisomer 1) ve formě bílé pěny.
- MR (CDCl₃): 9,50 (brs, 1H); 7,45-7,39 (m, 5H); 3,79-3,56 (m, 4H); 3,52-3,42 (m, 1H); 3,33-3,23 (m, 2H); 2,94-2,80 (m, 4H); 1,93-1,29 (m, 14H); 1,26-1,16 (m, 1H); 0,87 (d, 3H, J=6); 0,84 (d, 3 H, J=6).

Příklad 16

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,335 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-morfolinu (diastereoisomer 1) získá 0,198 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-

(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

5 NMR (MeOD): 3,78 (s, 2H); 3,73–3,45 (m, 9H); 3,36 (dd, 1H, J=11,5); 3,18–3,10 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,82–2,75 (m, 1H); 1,57–1,47 (m, 1H); 1,38–1,26 (m, 1H); 1,14–1,05 (m, 1H); 0,82–0,75 (m, 6H);
MS: 385 (M+H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

10

Podobným způsobem jako v příkladu 15(i) - (ii) se z 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a 3-brommethyl-1-methyl-dantoinu získá 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolin (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

15

MS: 475 (M+H)⁺.

Příklad 17

20

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,273 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) získá 0,023 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

25

NMR (MeOD): 3,78 (s, 2H); 3,74–3,64 (m, 2H); 3,63–3,48 (m, 2H); 3,35–3,26 (m, 2H); 3,25–3,15 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,82–2,73 (m, 1H); 1,68–1,25 (m, 1H); 1,10–1,03 (m, 1H); 0,82 (d, 3 H, J=6); 0,75 (d, 3 H, J=6);
MS: 383 (M+H)⁺.

30

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

Podobným způsobem, jako v příkladu 1 (ii), se z 0,325 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1), který se připraví podobným způsobem jako podle příkladu 13(i) až 13(iii) z 1,2-dibenzyl-1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a 3-brommethyl-1-methylhydantoinu, získá 0,273 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bezbarvé pryskyřice, které se použije bez dalšího čištění.

40

Příklad 18

45

Podobným způsobem jako v prvním odstavci příkladu 1 se z 0,45 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-4-thiazinu (diastereoisomer 1) získá 0,155 mg 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

50

NMR (MeOD): 4,09–3,88 (m, 3H); 3,86 (s, 2H); 3,78–3,70 (m, 1H); 3,66 (dd, 1H, J=11,7); 3,42 (dd, 1H, J=11,5); 3,29–3,21 (m, 1H); 2,92 (s, 3H); 2,88–2,82 (m, 1H); 2,78–2,71 (m, 1H); 2,68–2,54 (m, 3H); 1,65–1,57 (m, 1H); 1,46–1,34 (m, 1H); 1,22–1,15 (m, 1H); 0,90–0,84 (m, 6H)
MS: 401 (M+H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

- (i) Podobným způsobem jako podle příkladu 13(i) až 13 (iii) se z 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a 3-brommethyl-1-methylhydantoinu získá 4-[2(R)-[1-(R) nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 3,98-3,84 (m, 6H); 3,77 (dd, 1H, J=11,7); 3,47 (dd, 1H, J= 22,5); 3,22-3,14 (m, 1H); 3,09-3,03 (m, 1H); 2,95 (s, 3H); 2,81-2,73 (m, 1H); 2,69-2,55 (m, 3H); 1,77-1,68 (m, 1H); 1,53-1,39 (m, 10H); 1,26-1,18 (m, 1H); 0,94-0,86 (m, 6H).

- (ii) K roztoku 0,52 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazinu (diastereoisomer 1) v 15 ml dichlormethanu se přidá 1,05 ml 4M chlorovodíku v dioxanu. Roztok se míchá 3,25 hodiny při teplotě místnosti, potom se k němu přidá 25 ml toluenu a rozpouštědla se odpaří. Zbytek se ještě třikrát znovu odpaří s přidavkem 25 ml toluenu. Získá se 0,45 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazinu (diastereoisomer 1) ve formě bezbarvé pryskyřice, které se přímo použije bez dalšího čištění.

20

Příklad 19

- Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,278 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) získá 0,151 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 3,73-3,49 (m, 9H); 3,34 (dd, 1H, J=11,5); 3,19-3,11 (m, 1H); 2,74-2,66 (m, 1H); 2,55 (s, 4H); 1,57-1,49 (m, 1H); 1,38-1,26 (m, 1H); 1,12-1,03 (m, 1H); 0,82-0,75 (m, 6H);
MS: 370 (M+H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

- Podobným způsobem jako v příkladu 14(i) až 14(ii) se z 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a N-brommethylsukcinimidu získá 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolin (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.
MS: 460 (M+H)⁺.

40

Příklad 20

- Podobným způsobem jako v prvním odstavci příkladu 13 se z 0,19 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl)-2(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) získá 0,104 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)hydroxykarbamoyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 3,70-3,39 (m, BH); 3,36-3,17 (m, 4H); 3,14-3,05 (m, 1H); 2,57-2,48 (m, 1H); 2,28-2,17 (m, 2H); 1,96-1,84 (m, 2H); 1,62-1,52 (m, 1H); 1,58-1,24 (m, 1H); 1,13-1,03 (m, 1H); 0,83-0,75 (m 6H);
MS: 356 (M+H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

Podobným způsobem jako podle příkladu 14(i) až 14(iii) se z 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl, 1,2(R)-pentantrikarboxylátu a N-brommethylpyrrolidinu získá 4[2(R)-[1(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolin (diastereoiso-

5 MS: 446 (M+H)⁺.

Příklad 21

10 Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,335 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoiso-

15 NMR (MeOD): 3,78-3,58 (m, 3H); 3,53-3,33 (m, 4H); 3,27-3,17 (m, 2H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,34-2,26 (m, 2H); 2,03-1,93 (m, 2H); 1,77-1,45 (m, 7H); 1,43-1,30 (m, 1H); 1,20-1,08 (m, 1H); 0,93-0,83 (m, 6H);
MS: 354 (M+H)⁺.

20 Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

Podobným způsobem jako podle příkladu 14(i) až 14(ii) se z 1,2-benzyl 1-terc.butyl 4-methyl, 1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a N-brommethylpyrrolidinu získá 1[2(R)-[1(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidinu (diastereoiso-

25 ve formě bílé pevné látky.
MS:444 (M+H)⁺.

Příklad 22

30 Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,226 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-3-ftalimidopropyl]-4-methylvaleryl]morfolinu získá 0,065 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-hydroxykarbamoyl]-3-ftalimidopropyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoiso-

35 NMR (MeOD): 7,88-7,76 (m, 4H); 3,86-3,50 (m, 4H); 3,24-3,15 (m, 1H); 2,32-2,23 (m, 1H); 1,99-1,89 (m, 1H); 1,83-1,73 (m, 1H); 1,66-1,57 (m, 1H); 1,43-1,29 (m, 1H); 1,17-1,09 (m, 1H); 0,89-0,83 (m, 6H);
MS: 432 (M+H)⁺.

40 Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

Podobným způsobem jako podle příkladu 1(i) až 1(ii) se z 0,65 g směsi diastereoisomerů 2(R)-[1(R nebo S)(terc.butoxykarbonyl)-3-ftalimidopropyl]-4-methylvalerové kyseliny a 0,17 ml morfolinu získá 0,462 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-3-ftalimidopropyl]-4-methylvaleryl]-

45 morfolinu ve formě bezbarvé pryskyřice, která se použije bez dalšího čištění.

Příklad 23

50 Podobným způsobem jako podle příkladu 13 se z 0,2 g N,N-diethyl-2(R)-[(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl]-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleramidu (diastereoiso-

podobně jako v příkladu 13(iii)-(iv), získá po přečištění produktu flash chromatografií za použití 3% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla, 0,085 g N,N-diethyl-2(R)-[1(R nebo

S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleramidu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,85-7,75 (m, 4H); 3,97 (dd, J=14,10, 1H); 3,68-3,6 (m, 1H); 3,57-3,48 (m, 2H); 3,38 (q, J=7,2H); 3,2 (dt, J=12,4, 1H); 2,84 (dt, J=14,5, 1H); 1,67-1,59 (m, 1H); 1,47-1,36 (m, 1H); 1,26 (t, J=8,3H); 1,25-1,16 (m, 1H); 1,13 (t, J=8,3H); 0,9 (d, J=6,3H); 0,85 (d, J=6,3H).
MS: 404 (M+H)⁺

Příklad 24

Podobným způsobem jako podle příkladu 1 se z 0,16 g 3-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvalerylthiazolidinu (diastereoisomer 1), připraveného podobně jako v příkladu 1(i)-(ii), získá po přečištění produktu flash chromatografií za použití 5% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla, 0,039 g 3-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]thiazolidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,86-7,75 (m, 4H); 4,8 (d, J=10, 0,5H); 4,63 (d, J=10, 0,5H); 4,36 (d, J=10, 0,5H); 4,13-4,07 (m, 0,5H); 4,03 (d, J=10,0, 5H); 3,87-3,72 (m, 2H); 3,63-3,55 (m, 0,5H); 3,45-3,36 (m, 0,5H); 3,24-2,95 (m, 2,5H); 1,62-1,54 (m, 1H); 1,46-1,37 (m, 1H); 1,29-1,2 (m, 1H); 0,9 (d, J=6,3H); 0,85 (d, 6,3H).
MS: 420 (M+H)⁺.

Příklad 25

Podobným způsobem jako podle příkladu 13 se z 0,25 g N-ethyl-2(R)-[1(R,S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu (směs diastereoisomerů v poměru 8:1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 13(iii)-(iv), získá 0,083 g N-ethyl-2(R)-[1(RS)(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu (směs diastereoisomerů, 8:1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,85-7,75 (m, 4H); 3,95-3,83 (m, 1H); 3,75-3,62 (m, 1H); 3,4-3,08 (m, 10H); 2,95-2,87 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 1,65-1,55 (m, 1H); 1,43-1,33 (m, 1H); 1,28-1,13 (m, 2H); 1,03 (t, J=6,2H); 0,89 (d, J=6,3H); 0,85 (d, J=6,3H);
MS: 390 (M+H)⁺

Příklad 26

Podobným způsobem jako podle příkladu 13 se z 0,1 g 4-[2(R)-[1(RS)-(benzyloxykarbamoyl)-5-ftalimidopentyl]-4methylvaleryl]morfolinu (směs diastereoisomerů, v poměru 5:1), připraveného podobným způsobem jako v příkladu (i)-(ii), získá 0,045 g 4-[2(R)-[1(RS)-hydroxykarbamoyl]-5-ftalimidopentyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (směs diastereoisomerů v poměru 3:1) ve formě smetanově zbarvené pevné látky.

NMR (MeOD): 7,85-7,75 (m, 4H); 3,8-3,49 (m, 12H); 3,15 (dt, 1H, J=14,3); 2,18 (dt, 1H, J=12,3); 1,68-1,5 (m, 4H); 1,38-1,05 (m, 5H); 0,86-0,82 (m, 6H);
MS: 460 (M+H)⁺.

Příklad 27

Podobným způsobem jako podle příkladu 13 se z 1,06 g N-fenyl-2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu získá po přečištění flash chromatografií za použití 2% methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla, 0,65 g N-fenyl-2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu ve formě bílé pěny.

NMR (MeOD): 7,75-7,68 (m, 4H); 7,28-7,17 (m, 4H); 7,08-7,04 (m, 1H); 3,77 (dd, 1H, J=14,8); 3,69 (dd, 1H, J=14,7); 3,14 (s, 3H); 2,78-2,65 (m, 2H); 1,62-1,55 (m, 1H); 1,42-1,32 (m, 1H); 1,25-1,18 (m, 1H); 0,7 (d, 3 H, J=7); 0,54 (d, 3 H, J=7); MS: 438 (M+H)⁺.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

(i) Roztok 1,49 g 2-(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvalerové kyseliny (směs diastereoisomeru 1 a diastereoisomeru 2 v poměru 6:1) ve 20 ml toluenu se ochladí na -10 °C. Přidá se několik kapek N,N-dimethylformamidu a potom 0,34 ml oxalylchloridu. Směs se 1 hodinu míchá při -10 °C a potom se rozpouštědlo odpaří za vysokého vakua při 10 °C. Zbytek se znovu rozpustí v 10 ml dichlormethanu a ochladí na 0 °C. Přidá se 0,5 ml triethylaminu a potom 0,4 ml N-methylanilinu. Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a potom se přes noc nechá ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se znovu rozpustí v 50 ml ethylacetátu. Roztok se postupně promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 2 N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří na oranžový olej. Přečištěním flash chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 jako elučního činidla se získá 1,23 g N-fenyl-2(R)-[1(R nebo S)-terc.butoxykarbonyl]-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu (diastereoisomer 1) ve formě světle žlutého oleje.

NMR (CDCl₃): 7,83-7,78 (m, 2H); 7,73-7,68 (m, 2H); 7,32-7,05 (m, 5H); 4,0 (dd, 1H, J=13,9); 3,74 (dd, 1H, J=14,6); 3,26 (s, 3H); 3,03-2,96 (m, 1H); 2,83-2,76 (m, 1H); 1,78-1,68 (m, 1H); 1,57-1,46 (m, 1H); 1,1 (s, 9H); 0,87 (d, 3 H, J=7); 0,65 (d, 3 H, J=7); MS: 479 (M+H)⁺.

Podobným způsobem jako v příkladu 13 (iv) se z 2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu získá po flash chromatografii za použití 2 % methanolu v dichlormethanu jako elučního činidla 1,06 g N-fenyl-2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-N,4-dimethylvaleramidu ve formě bílé pěny.

NMR (CDCl₃): 7,8-7,74 (m, 4H); 7,45-7,28 (m, 6H); 7,04-6,85 (m, 4H); 4,96 (d, 1H, J=10); 4,89 (d, 1H, J=11); 3,95 (dd, 1H, J=14,6); 3,72 (dd, 1H, J=14,9); 3,17 (s, 3H); 3,05-2,98 (m, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 1,68-1,6 (m, 1H); 1,49-1,32 (m, 2H); 0,79 (d, 3 H, J=6); 0,66 (d, 3H, J=6); MS: 528 (M+H)⁺.

Příklad 28

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,31 g 1-[2(R)-[(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(R)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1) získá, po flash chromatografii na silikagelu za použití směsi dichlormethan/methanol (15:1), jako elučního činidla a krystalizací z ethylacetátu, 0,07 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-

(hydroxy-karbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(R)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

5 NMR (MeOD): 7,86-7,74 (m, 4H); 4,20-4,10 (m, 1H); 4,05-3,97 (m, 1H); 3,81-3,57 (m, 5H); 3,10-3,02 (m, 1H); 2,84-2,76 (m, 1H); 2,14-1,87 (m, 4H); 1,73-1,63 (m, 1H); 1,50-1,35 (m, 1H); 1,24-1,14 (m, 1H); 0,94-0,84 (m, 6H);
MS: 432 (M+H)⁺.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

10

Podobným způsobem jako podle druhého odstavce příkladu 9 se z 0,41 g 1-[2(R)-[(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(R)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako v příkladu 1(i), získá 0,31 g 1-[2(R)-[R nebo S)-karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-2(R)-pyrrolidinmethanolu (diastereoisomer 1), ve formě světle hnědé pěny, která se použije bez dalšího čištění.

15

Příklad 29

20

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,2 g benzyl hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3(S)-(methylkarbamoyl)-1-pyridazinkarboxylátu (diastereoisomer 1) získá po flash chromatografii na silikagelu za použití směsi dichlormethan/methanol (20:1) pro eluci, 0,044 g hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N-methyl-3(S)-pyridazinkarboxamidu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

25

NMR (MeOD): 7,83-7,69 (m, 4H); 5,06 (m, 1H); 3,99 (dd, 1H, J=14,9); 3,57 (dd, 1H, J=14,5); 3,04-2,95 (m, 1H); 2,86-2,74 (m, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,07-1,86 (m, 2H); 1,68-1,35 (m, 5H); 1,18-1,10 (m, 1H); 0,88 (d, 3 H, J=5,5); 0,80 (d, 3 H, J=6,0);
30 MS: 474 (M+H)⁺.

30

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

35

(i) Podobným způsobem jako podle příkladu 27(i) se z 1,02 g 2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvalerové kyseliny (směs diastereoisomeru 1 a diastereoisomeru 2 v poměru 6:1) a 0,7 g hexahydro-1-(benzyloxy karbonyl)-(3S)-pyridazinkarboxylové kyseliny získá po chromatografii na silikagelu za použití směsi etheru a hexanu (1:4) a potom ethylacetátu, jako elučního činidla, 0,6 g hexahydro-1-(benzyloxykarbonyl)-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)-pyridazinkarboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pryskyřice.

40

(ii) Roztok 0,6 g hexahydro-1-(benzyloxykarbonyl)-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)-pyridazinkarboxylové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se ochladí na 0 °C a přidá se k němu 0,27 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,36 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidhydrochloridu. Po 40 minutách se přidá 0,4 ml 40% vodného roztoku methylaminu a směs se 2,5 hodiny míchá. Rozpouštědlo se odpaří a ke zbytku se přidá 20 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Produkt se extrahuje ethylacetátem a extrakt se promyje 5% kyselinou citronovou a vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří a tak se získá 0,638 g bezbarvé pryskyřice, která se přečistí flash chromatografií za použití směsi etheru a hexanu (3:1), jako elučního činidla. Získá se 0,467 g benzyl hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)-(methylkarbamoyl)-1-pyridazinkarboxylátu ve formě bezbarvé pryskyřice.

50

- (iii) Podobným způsobem jako v příkladu 13 (iv) se z 0,23 g benzyl hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(terc.butoxykarbonyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)(methylkarbamoyl)-1-pyridazinkarboxylátu získá 0,2 g benzyl hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)-(methylkarbamoyl)-1-pyridazinkarboxylátu ve formě bílé pevné látky.

Příklad 30

- Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 a části (ii) příkladu 1 se z 0,273 g benzylhexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)-(methylkarbamoyl)-1-pyridazinkarboxylátu získá 0,12 g benzyl hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-3-(S)-(methylkarbamoyl)-1-pyridazin karboxylátu ve formě bílé pevné látky.
- MS: 608 (M+H)⁺.

Příklad 31

- Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,185 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyl-oxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N-methyl-2(S)-piperidinkarboxamidu získá po přečištění flash chromatografií na silikagelu, za použití směsi dichlormethan/methanol (16:1) pro eluci, 0,06 mg 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N-methyl-2(S)-piperidinkarboxamidu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.
- MS: 473 (M+H)⁺.

Příklad 32

- Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,22 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-methoxypiperidinu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako v příkladu 1(i) až (ii) získá 0,108 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-methoxypiperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,86-7,74 (m, 4H); 4,05-3,83 (m, 2,5H); 3,70-3,44 (m, 3,5H); 3,41-3,27 (m, 4,5H); 3,10-3,01 (m, 0,5H); 2,97-2,90 (m, 1H); 2,10-2,00 (m, 0,5H); 1,94-1,84 (m, 1H); 1,80-1,68 (m, 1H); 1,66-1,31 (m 3,5H); 1,21-1,13 (m, 1H); 0,92-0,82 (m, 6H);

MS:446 (M+H)⁺.

Příklad 33

- Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 0,44 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-karboxy-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinonu, připraveného podobným způsobem jako v příkladu 1(ii)-(iii), získá 0,157 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinonoximu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,86-7,75 (m, 4H); 3,92-3,76 (m, 3H); 3,72-3,58 (m, 2H); 3,38-2,82 (m, 3H); 2,71-2,25 (m, 4H); 1,66-1,57 (m, 1H); 1,48-1,34 (m, 1H); 1,26-1,17 (m, 1H); 0,92-0,82 (m, 6H);

MS:445 (M+H)⁺.

Příklad 34

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,32 g methylesteru N-[2(R)-[1(R nebo S)-benzyloxykarbamoyl]-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-L-prolinu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 13(iii)-(iv), získá 0,13 g methylesteru N-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-L-prolinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,86-7,77 (m, 4H); 3,95-3,84 (m, 2H); 3,78 (d, 2 H, J=8); 3,69-3,61 (m 1H); 3,60 (s, 3H); 3,11-3,04 (m, 1H); 3,00-2,92 (m, 1H); 2,21-2,12 (m, 1H); 2,10-1,95 (m, 2H); 1,90-1,82 (m 1H); 1,74-1,63 (m, 1H); 1,60-1,52 (m, 1H); 1,22-1,14 (m, 1H); 0,94 (d, 3 H, J=6); 0,86 (d, 3 H, J=6);
MS: 460 (M+H)⁺.

Příklad 35

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 1,116 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), připraveného podobným způsobem jako podle příkladu 14(i)-(ii), získá 0,785 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 4,24-4,01 (m, 2H); 3,93-3,81 (m, 1H); 3,78-3,64 (m, 1H); 3,52-3,22 (m, 4H); 3,10-2,81 (m, 4H); 2,02-1,77 (m, 2H); 1,67-1,26 (m, 10H); 1,19-1,09 (m, 1H); 0,93-0,82 (m, 6H);
MS: 427 (M+H)⁺.

Příklad 36

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 1 se z 1,55 g 1-[2(R)-1(R nebo S)-karboxy-2-(tetrahydro-2-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazol-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinu (diastereoisomer 1) získá 0,572 g 1-[2(R)-1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(tetrahydro-2-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazol-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 3,70-3,46 (m, 4H); 3,42-3,29 (m, 2H); 3,25-3,15 (m, 4H); 2,89-2,76 (m, 1H); 1,68-1,27 (m, 6H); 1,27-1,04 (m, 1H); 0,83-0,76 (m, 6H);
MS: 385 (M+H)⁺.

Výchozí látka se vyrobí následujícím způsobem:

(i) Podobným způsobem jako v příkladu 18(i)-(ii) se z 4,76 g 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a 2,05 g 4-brommethyl-2-tetrahydro-2-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolu získá 1,55 g 1-[2(R)-1(R nebo S)-karboxy-2-(tetrahydro-2-methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazol-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinu (diastereoisomer 1) ve formě pryskyřice, která se použije bez dalšího čištění.

Příklad 37

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,184 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,4,5-trioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), připraveného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii) z 1,2-dibenzyl 1-terc.butyl 4-methyl-1,1,2(R)-pentantrikarboxylátu a 1-brommethyl-3-methyl-2,4,5-trioxo-1-imidazolu, získá 0,08 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,4,5-trioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MEOD): 4,20-3,95 (m, 2H); 3,93-3,75 (m, 2H); 3,57-2,97 (m, 7H); 2,90-2,81 (m, 1H); 2,02-1,76 (m, 2H); 1,66-1,29 (m, 4H); 1,20-1,12 (m, 1H); 0,91-0,82 (m, 6H); MS: 413 (M+H)⁺.

Příklad 38

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,261 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-3-fenyl-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), vyrobeného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii), získá 0,169 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-3-fenyl-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 7,60-7,55 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 2H); 7,12-7,05 (m, 1H); 4,37-4,24 (m, 2H); 4,19-3,92 (m, 2H); 3,89-3,66 (m, 2H); 3,54-2,84 (m, 5H); 1,99-1,71 (m, 2H); 1,64-1,23 (m, 4H); 1,17-1,08 (m, 1H); 0,88-0,78 (m, 6H); MS: 461 (M+H)⁺.

Příklad 39

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,146 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,4,5-trioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-morfolinu (diastereoisomer 1), připraveného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii), získá 0,085 g 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,4,5-trioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]morfolinu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 3,86-3,54 (m, 10H); 3,28-3,20 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,91-2,82 (m, 1H); 1,66-1,57 (m, 1H); 1,48-1,36 (m, 1H); 1,23-1,15 (m, 1H); 0,89-0,84 (m, 6H); MS: 399 (M+H)⁺.

Příklad 40

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,363 g N²-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-N¹-methyl-L-prolinamidu (diastereoisomer 1), připraveného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii), získá 0,234 g N²-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-N¹-methyl-L-prolinamidu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

NMR (MeOD): 4,35-4,29 (m, 1H); 3,92-3,83 (m, 1H); 3,74-3,58 (m, 2H); 3,47-3,41 (m, 1H); 3,10-3,01 (m, 1H); 2,88-2,75 (m, 4H); 2,59 (s, 3H); 2,26-1,84 (m, 4H); 1,74-1,55 (m, 2H); 1,34 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,18-1,11 (m, 1H); 0,92 (d, 3 H, J=5,5); 0,86 (d, 3 H, J=6);

MS: 454 (M+H)⁺.

Příklad 41

5

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,3 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), připraveného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii), získá 0,116 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

10

NMR (MeOD): 4,16-3,91 (m, 2H); 3,84-3,73 (m, 1H); 3,43-2,97 (m, 7H); 2,56-2,45 (m, 1H); 2,27-2,18 (m, 2H); 1,96-1,70 (m, 4H); 1,61-1,19 (m, 4H); 1,11-1,01 (m, 1H); 0,84-0,72 (m, 6H);

15

MS: 370 (M+H)⁺.

Příklad 42

20

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,16 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), připraveného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii), získá 0,048 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

25

NMR (MeOD): 4,25-4,01 (m, 2H); 3,94-3,80 (m, 1H); 3,78-3,63 (m, 1H); 3,52-3,02 (m, 4H); 2,82-2,73 (m, 1H); 2,63 (d, 4 H, J=6); 2,04-1,76 (m, 2H); 1,64-1,27 (m, 4H); 1,18-1,09 (m, 1H); 0,92-0,80 (m, 6H);

MS: 384 (M+H)⁺.

30

Příklad 43

35

Podobným způsobem jako podle prvního odstavce příkladu 13 se z 0,43 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(benzyloxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1), připraveného způsobem popsaným v příkladu 14(i)-(ii), získá 0,158 g 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinolu (diastereoisomer 1) ve formě bílé pevné látky.

40

NMR (MeOD): 4,25-3,97 (m, 2H); 3,93-3,79 (m, 2H); 3,74-3,61 (m, 1H); 3,52-2,97 (m, 4H); 2,93-2,80 (m, 4H); 2,02-1,76 (m, 2H); 1,67-1,27 (m, 4H); 1,19-1,10 (m, 1H); 0,91-0,80 (m, 6H);

MS: 399 (M+H)⁺.

45

Následující příklady ilustrují farmaceutické

přípravky, obsahující deriváty hydroxamové kyseliny podle vynálezu.

Příklad A

Konvečním způsobem je možno vyrobit tablety, obsahující následující přísady:

5	přísada	pro tabletu
	derivát hydroxamové kyseliny	10,0 mg
	laktóza	125,0 mg
	kukuřičný škrob	75,0 mg
	mastek	4,0 mg
10	stearan hořečnatý	1,0 mg
	hmotnost celkem	215,0 mg

Příklad B

Konvečním způsobem je možno vyrobit kapsle, obsahující následující přísady:

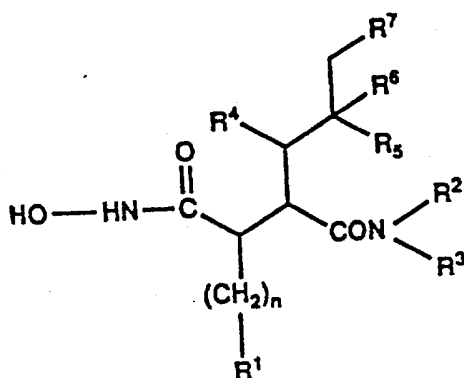
15	přísada	pro tabletu
	derivát hydroxamové kyseliny	10,0 mg
20	laktóza	165,0 mg
	kukuřičný škrob	20,0 mg
	mastek	5,0 mg
	hmotnost celkem	200,0 mg

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I



35

(I),

kde

40

R^1 představuje pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující dusík, který je a) připojen prostřednictvím atomu dusíku, b) popřípadě obsahuje v jiné poloze nebo v jiných

polohách, než je poloha přiléhající k vazebnému atomu dusíku, přídavný dusíkový, kyslíkový a/nebo sírový heteroatom nebo heteroatomy, c) je substituován oxoskupinou na jednom nebo obou atomech uhlíku, které přiléhají k vazebnému atomu dusíku, a d) je popřípadě kondenzován s benzenovým jádrem nebo popřípadě substituován na jednom nebo více atomech uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou a/nebo na jakémkoliv přídavném atomu nebo atomech dusíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylyskupinou, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem;

10 R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^3 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylyskupinu, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, nebo

15 NR^2R^3 představuje nasycený pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jako kruhový člen skupinu vzorce $-NR^a$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ nebo $-SO_2-$ a/nebo je popřípadě substituován hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, oxoskupinou, acetalizovanou oxoskupinou, aminoskupinou, monoalkylamino-
20 skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxymethylskupinou, alkoxyethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinou, monoalkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé
25 z alkylových částí, nebo hydroxyiminoskupinou;

R^a představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové části, jejíž fenylová část je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy-
30 skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylalkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, jejíž fenylová část je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, nebo monoalkylkarbamoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části;

35 každý ze symbolů

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 představuje atom vodíku nebo methylskupinu, přičemž alespoň dva z nich představují atomy vodíku,
a

40 n představuje číslo s hodnotou 1 až 4;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

45 2. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 představuje pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující dusík, který je a) připojen prostřednictvím atomu dusíku, b) popřípadě obsahuje v jiné poloze nebo v jiných polohách, než je poloha přiléhající k vazebnému atomu dusíku, přídavný dusíkový, kyslíkový a/nebo sírový heteroatom nebo heteroatomy, c) je substituován oxoskupinou na jednom nebo obou atomech uhlíku, které přiléhají k vazebnému atomu dusíku, a d) je popřípadě kondenzován s benzenovým
50 jádrem nebo popřípadě substituován na jednom nebo více atomech uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou a/nebo na jakémkoliv přídavném atomu nebo atomech dusíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^3

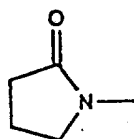
představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, nebo NR^2R^3 představuje nasycený pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jako kruhový člen skupinu vzorce $-\text{NR}^a-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ nebo $-\text{SO}_2-$ a/nebo je popřípadě substituován hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, oxoskupinou, acetalizovanou oxoskupinou, aminoskupinou, monoalkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxymethylskupinou, alkoxymethylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinou, monoalkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo dialkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, R^a představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; a R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají význam, uvedený v nároku 1.

15

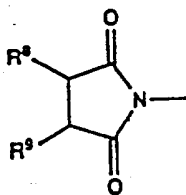
3. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde heterocyklický kruh, obsahující dusík, R^1 popřípadě obsahuje jako přídavný heteroatom nebo heteroatomy jeden nebo dva atomy dusíku, jeden atom dusíku a jeden atom kyslíku, nebo jeden atom kyslíku.

20

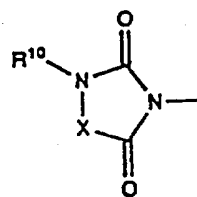
4. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 3, kde R^1 představuje cyklický zbytek vzorce a, b, c, d, e nebo f



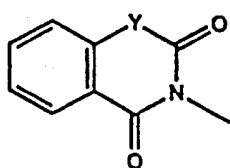
(a)



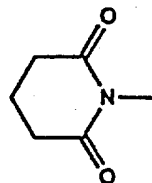
(b)



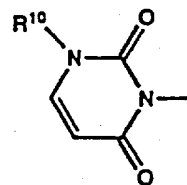
(c)



(d)



(e)



(f)

25

kde

R^8 a R^9 jednotlivě představují atomy vodíku nebo dohromady představují přídavnou vazbu nebo zbytek přikondenzovaného benzenového kruhu;

30

R^{10} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem;

35

- X představuje skupinu vzorce $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alkyl})-$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, $-\text{C}(\text{alkyl})_2-$ s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylů, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alkyl})-$ s 1 až 6 atomy uhlíku nebo $-\text{O}-$; a
- 5 Y představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ nebo $-\text{N}(\text{alkyl})-$ s 1 až 6 atomy uhlíku.
5. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 4, kde R^{10} představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
- 10 6. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 4 nebo 5, kde R^1 představuje cyklický zbytek vzorce b nebo c.
- 15 7. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 6, kde R^1 představuje ftalimidoskupinu, 1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-ylskupinu, 3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinylskupinu nebo 3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinylskupinu.
- 20 8. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, kde NR^2R^3 představuje pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný nasycený heterocyklický zbytek.
- 25 9. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 8, kde NR^2R^3 představuje šestičlenný nasycený heterocyklický zbytek.
- 30 10. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle nároku 9, kde NR^2R^3 představuje morfolinoskupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylskupinu nebo 4-hydroxypiperidinoskupinu.
- 35 11. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10, kde každý ze symbolů R^4 , R^5 a R^7 představuje atom vodíku a R^6 představuje methylskupinu.
- 40 12. Deriváty hydroxamové kyseliny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 11, kde n představuje číslo 1 nebo 2.
- 45 13. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]morfolin.
14. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin.
- 50 15. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je 1-[2(R)-[(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinol.

16. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(1,2-dimethyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-yl)ethyl]-4-methylvaleryl]piperidin.

5

17. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je 4-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]tetrahydro-1,4-thiazin.

10

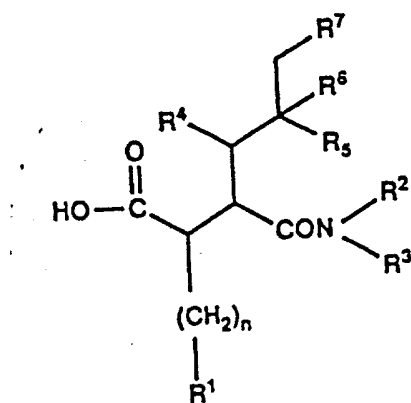
18. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je hexahydro-2-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-ftalimidoethyl]-4-methylvaleryl]-N-methyl-3(S)-pyridazinkarboxamid.

15

19. Derivát hydroxamové kyseliny podle nároku 1, kterým je 1-[2(R)-[1(R nebo S)-(hydroxykarbamoyl)-2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-4-methylvaleryl]-4-piperidinol.

20

20. Sloučeniny obecného vzorce II

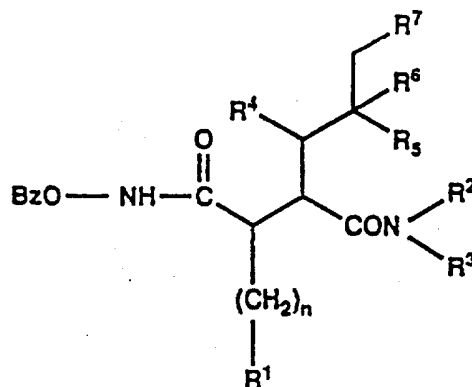


(II),

25

kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a n mají význam uvedený v nároku 1, jako meziproducty pro výrobu derivátů hydroxamových kyselin podle nároku 1.

21. Sloučeniny obecného vzorce IV



5

(IV),

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají význam uvedený v nároku 1 a Bz představuje benzylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu derivátů hydroxamových kyselin podle nároku 1.

10

22. Deriváty hydroxamové kyseliny podle některého z nároků 1 až 19 pro použití jako terapeuticky účinné látky.

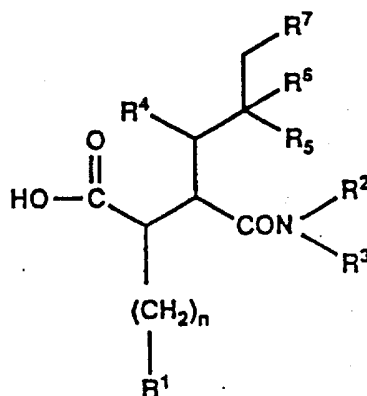
15

23. Deriváty hydroxamové kyseliny podle některého z nároků 1 až 19 pro použití při potlačování nebo prevenci degenerativních chorob kloubů nebo při léčbě invazivních nádorů, atherosclerosis nebo sclerosis multiplex.

20

24. Způsob výroby derivátů hydroxamové kyseliny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných solí podle kteréhokoliv z nároků 1 až 19, vyznačující se tím, že se

a) sloučenina obecného vzorce II

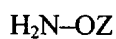


25

(II),

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

30

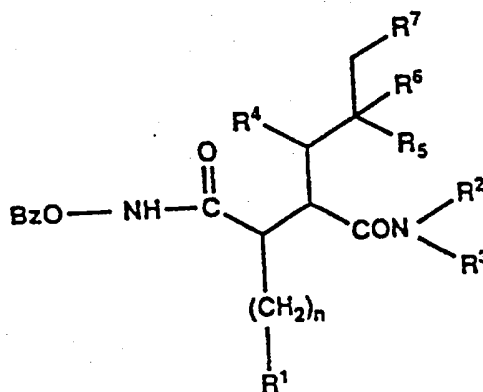


(III),

kde Z představuje atom vodíku, trialkylsilylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí nebo difenylalkylsilylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

načež se popřípadě odštěpí všechny difenylalkylsilylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, které jsou přítomny v reakčním produktu, nebo se

b) katalyticky hydrogenuje sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

10

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají výše uvedený význam a Bz představuje benzylskupinu, a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svou farmaceuticky vhodnou sůl.

15

25. Farmaceutický prostředek pro potlačování nebo prevenci degenerativních chorob kloubů nebo pro léčbu invazivních nádorů, atherosclerosis nebo sclerosis multiplex, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát hydroxamové kyseliny podle některého z nároků 1 až 19 a terapeuticky inertní nosič.

20

26. Deriváty hydroxamové kyseliny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

25 R^1 představuje pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, obsahující dusík, který je a) připojen prostřednictvím atomu dusíku, b) popřípadě obsahuje v jiné poloze nebo v jiných polohách, než je poloha přiléhající k vazebnému atomu dusíku, přídatný dusíkový, kyslíkový a/nebo sírový heteroatom nebo heteroatomy, c) je substituován oxoskupinou na jednom nebo obou atomech uhlíku, které přiléhají k vazebnému atomu dusíku, a d) je popřípadě kondenzován s benzenovým jádrem nebo popřípadě substituován na jednom nebo 30 více atomech uhlíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo oxoskupinou a/nebo na jakémkoliv přídatném atomu nebo atomech dusíku alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

35 R^3 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu, která je popřípadě substituována alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo halogenem, nebo

40 NR^2R^3 představuje nasycený pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje jako kruhový člen skupinu vzorce $-NH-$, $-N-(alkyl)-$ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ nebo $-SO_2-$ a/nebo je popřípadě substituován

hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, oxoskupinou, acetalizovanou oxoskupinou, aminoskupinou, monoalkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxymethylskupinou, alkoxy-methylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinou, monoalkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo dialkylkarbamoylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí;

každý ze symbolů

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 představuje atom vodíku nebo methylskupinu, přičemž alespoň dva z nich představují atomy vodíku,

a

n představuje číslo s hodnotou 1 až 4;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

27. Sloučeniny podle nároku 20 obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají význam uvedený v nároku 26, jako meziprodukty pro výrobu derivátů hydroxamových kyselin podle nároku 26.

28. Sloučeniny podle nároku 21 obecného vzorce IV, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a n mají význam uvedený v nároku 26 a Bz představuje benzylskupinu, jako meziprodukty pro výrobu derivátů hydroxamových kyselin podle nároku 26.

29. Deriváty hydroxamové kyseliny podle některého z nároků 26 a 13 až 17 pro použití jako terapeuticky účinné látky.

30. Deriváty hydroxamové kyseliny podle některého z nároků 26 a 13 až 17 pro použití při potlačování nebo prevenci degenerativních chorob kloubů nebo při léčbě invazivních nádorů, atherosclerosis nebo sclerosis multiplex.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje derivát hydroxamové kyseliny podle některého z nároků 26 a 13 až 17 a terapeuticky inertní nosič.

Konec dokumentu
