(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20020558A A2

HR P20020558A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: C 07 D 487/04
A 61 K 31/551
C 07 K 5/02

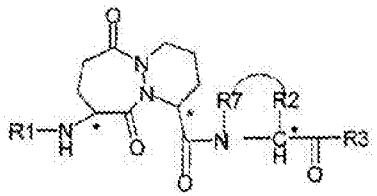
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 27.06.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 29.02.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR00/03622
Datum podnošenja međunarodne prijave 21.12.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/47930
Datum međunarodne objave 05.07.2001.

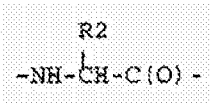
(31) Broj prve prijave: 99/16567 (32) Datum podnošenja prve prijave: 28.12.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(71) Podnositelj prijave: **Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR**
(72) Izumitelji: **Neerja Bhatnagar, 2, rue de la Remise des Gatines, 91600 Savigny Sur Orge, FR**
Jacques Mauger, 6, rue Roubo, 75011 Paris, FR
(74) Punomoćnik: Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI DIAZEPIN KARBOKSAMIDA, NJIHOVI POSTUPCI PRIPRAVE, NJIHOVA MEDICINSKA UPORABA, FARMACEUTSKI PRIPRAVCI I NJIHOVA UPORABA**

(57) Sažetak:



(I) 

Izum se odnosi na produkte formule (I) gdje: R_1 predstavlja posebice -C(O)-R5, -SO2-R5 ili -C(O)-NR6R5, R2 i R7 su takvi da ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 je takav da skupina (a) predstavlja radikal prirodne ili nestandardne aminokiseline, odnosno R2 i R7 zajedno tvore cikličku strukturu s atomom dušika i ugljika na koje su vezani, R3 predstavlja posebice radikal -CH=N2 ili -CH-L-R4, R4 predstavlja posebice ravni ili razgranati alkilni radikal, te se odnosi na aditivne soli navedenih produkata formule (I) s mineralnim ili organskim kiselinama, odnosno mineralnim ili organskim bazama. Izum se također odnosi na postupak priprave spomenutih produkata, te na njihovu medicinsku primjenu.

HR P20020558A A2

OPIS IZUMA

Predmet izuma su stoga novi derivati 9(S)-amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a]diazepin 1(S)-karboksamida, postupci njihove priprave, njihova uporaba kao lijekova, farmaceutski pripravci koji ih sadržavaju, te nova uporaba takvih derivata.

Poseban predmet ovog izuma je priprava biblioteke inhibitora enzima uporabom 9(S)-amino-6,10-diokso -1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a]diazepin 1(S)-karboksamida. Metabolički enzimi, kao što su proteaza ili kinaza, enzimi su koji su široko rasprostranjeni u životinjskom carstvu. Kao necjeloviti primjeri, u obliku bibliografskih referenci, može se za proteazu navesti - dokument: "XLII (1975)" te "Journal of Medicinal Chemistry" vol. 43 br. 3 ("D. Leung, G. Abbenante te D. P: Farlie"), a za kinazu - dokument: "Methods in Enzymology", vol. 80 (1981)(Academic Press Inc.)".

Među proteazama koje mogu selektivno katalizirati hidrolizu polipeptidne veze, mogu se navesti četiri glavna razreda: asparagin, serin, cistein proteaza, te metalo-proteaza.

Kao primjeri asparaginskih proteaza mogu se posebice navesti HIV-1 proteaza, renin, plazmepsini, te katepsin D.

Kao primjeri serin proteaza mogu se posebice navesti trombin, faktor Xa, elastaza, triptaza, "komplementi konvertaze", te hepatitis C proteaza NS3.

Među cistein-proteazama postoje tri različite skupine, papainska skupina, te katepsini, ICE skupina (kaspaze) i pikorna -virusna skupina (slična serin-proteazama kod kojih je serin zamijenjen cisteinom).

Ovdje se posebice mogu navesti katepsin K, katepsin B, katepsin L, katepsin S, kaspaze, rinovirus 3C proteaza, te kalpaini.

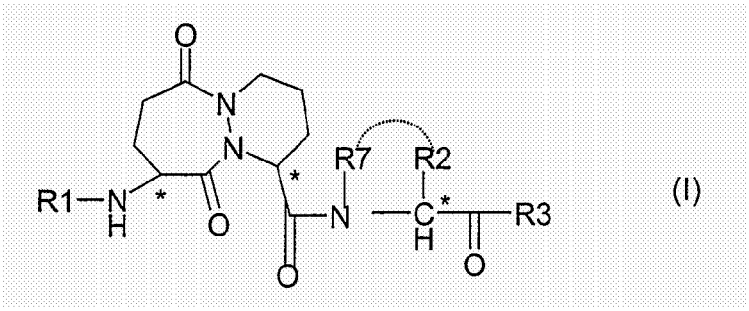
Kao primjeri metaloproteaza mogu se posebice navesti angiotenzin konvertirajući enzim, neutralna endopeptidaza, te smjesa dva matriksa metaloproteaza, kao i tumor-nekroza faktor-α-konvertirajući enzim.

Posebice se mogu navesti katepsin K, katepsin B, katepsin S, katepsin L i papain, te još preciznije katepsin K, katepsin B i papain.

Ovi kinaza ili proteaza enzimi involvirani su u kataboličke procese, te u procese među- i unutarstanične komunikacije: oni imaju važnu ulogu kod velikog broja bolesti u različitim domenama, kao što je posebice kardiovaskularna domena, onkologija, središnji živčani sustav, upala, osteoporoza, kao i infektivne, parazitske, gljivične ili virusne bolesti. To je razlog zbog čega su ti proteini izrazito interesantni ciljni spojevi za farmaceutsko ispitivanje. Unutar područja ovog izuma, počevši od peptidomimetskog intermedijara, osmišljena je napravljena kemijska biblioteka usmjerena protiv potencijalnih inhibitora ovih enzima: peptidomimetski intermedijar ovdje odgovara formuli produkta (II), kao što će biti definirano u nastavku. Produkt ovog izuma, kao što je definirano u gornjem dijelu te u nastavku, posjeduje inhibitorna svojstva metaboličkih enzima poput onih koji su definirani u gornjem dijelu, posebice kinaze ili proteaze, kao što su posebice cistein proteaze ili serin proteaze.

Stoga se produkti ovog izuma mogu posebice rabiti u prevenciji ili liječenju bolesti kod kojih su uključeni takvi metabolički enzimi, kao što su određene kardiovaskularne bolesti, bolesti središnjeg živčanog sustava, upalne bolesti, bolesti kostiju kao što su na primjer osteoporoza, infektivne bolesti koje u svojoj terapiji posebice zahtijevaju anti-infektivne agense ili određeni karcinomi.

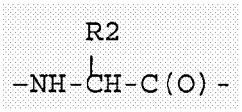
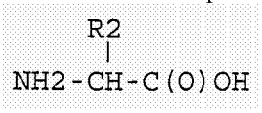
Stoga je predmet ovog izuma produkt formule (I):

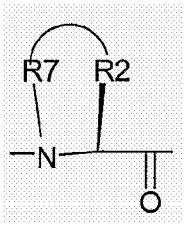


gdje:

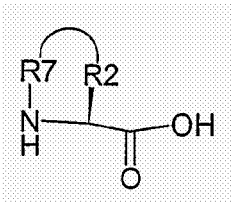
R_1 predstavlja -C(O)-R5, -SO2-R5 ili -C(O)-NR6R5 radikal, gdje R6 predstavlja atom vodika odnosno ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, a R5 predstavlja ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, cikloalkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, fenil, naftil, ili monociklički heterociklički zasićeni ili nezasićeni radikal s 5 ili 6 članova koji sadržava jedan ili više istovrsnih ili različitih heteroatoma odabranih iz skupine koju čine O, N ili S,
alkil, fenil i heterocikličke radikale, kao što je definirano gore za R1, koji su po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala koji su odabrani iz skupine koju čine halogeni atomi, te ravni odnosno razgranati alkilni ili alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, hidroksil, acilni radikali koji sadržavaju najviše 7 atoma ugljika, trifluorometil, cijano, tienil, fenil fenoksi te izoksazoilni radikali;

R2 i R7 su takvi da

ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 je takav da  skupina u produktu formule (I) predstavlja takozvani prirodni ili nestandardni aminokiselinski ostatak  strukture s izuzetkom asparaginske kiseline,
ili R2 i R7 tvore prsten skupa s atomima dušika i kisika na koje su vezani na takav način da tako skupina nastala u produktima formule (I):



predstavlja takozvani prirodni ili nestandardni aminokiselinski ostatak:



strukture;
R3 predstavlja -CH=N2 radikal ili -CH2-L-R4 radikal, gdje L predstavlja jednostruku vezu ili dvovalentni radikal odabran iz skupine koju čine -O-, -O-C(O)-, -NH-, te -S-(CH2)n-, pri čemu n predstavlja cijeli broj od 0 do 6,
a R4 predstavlja ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, monociklički ili biciklički karbociklički ili heterociklički radikal koji sadržava od 5 do 10 članova, zasićeni ili nezasićeni, koji sadržava jedan ili više istovrsnih ili različitih heteroatoma odabranih iz skupine koju čine O, N, NH ili S, pri čemu može sadržavati -C(O) član,
karbocikličke i heterocikličke alkilne radikale, kao što je definirano u gornjem dijelu za R4, koji su po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi; hidroksilne radikale, slobodne karboksilne radikale u obliku soli ili estera; -C(O)-NH2, -C(O)-NH(alkil), -C(O)-N(alkil)(alkil), -NH-C(O)-(alkil), -N(alkil)-C(O)-(alkil); tienil; fenil; alkilfenil; alkilne i alkoksilne radikale koji su po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine acilni radikali koji sadržavaju 7 atoma ugljika, cijano, -NH2, -NH(alkil), -N(alkil)(alkil) i fenilni radikali, pri čemu se podrazumijeva da su gore navedeni radikali, ravni ili razgranate alkilni i alkoksilni radikali, te da sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,
oznaka* ukazuje na atom ugljika koji može biti u S ili R konfiguraciji,
a spomenuti produkti formule (I) mogu biti u svim mogućim racemičkim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u dodatnim oblicima soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama

Kod produkata formule (I) te u slijedećim situacijama:

- pojam ravni ili razgranati alkilni radikal označava radikale metil, etil, propil, izopropil, heksil, izoheksil, kao i heptil, oktil, nonil i decil, kao i njihove ravne i razgranate položajne izomere: među tim alkilnim radikalima za odabir su najpogodniji oni radikali koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika odnosno oni koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika;
- pojam ravni ili razgranati alkoksilni radikal označava metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi ravne, sekundarne ili tercijarne butoksi radikale, pentoksi ili heksoksi radikale, kao i njihove ravne i razgranate položajne izomere: među tim alkoksi radikalima, za odabir su najpogodniji oni radikali koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika odnosno oni koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika;
- pojam halogeni atom označava atome klora, broma, joda ili fluora, te pogodnije atom klora, broma ili joda;
- pojam cikloalkilni radikal označava radikale ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil i cikloheksil, te posebno ciklopentil i cikloheksil radikale;
- pojam monociklički heterociklički radikal označava zasićeni ili nezasićeni radikal kojeg tvori 5 ili 6 članova tako da jedan ili više članova predstavljaju atom kisika, sumpora ili dušika: stoga takvi monociklički heterociklički radikal označava karbociklički radikal u kojeg je ugrađen jedan ili više heteroatoma odabranih iz skupine koju čine atomi kisika, dušika ili sumpor, a podrazumijeva se da heterociklički radikali mogu sadržavati jedan ili više atom iz skupine koju čine atomi kisika, dušika ili sumpora, te ako ti heterociklički radikali sadržavaju više od jednog heteroatoma, heteroatomi tih heterocikličkih radikala mogu biti istovrsni ili različiti. Slijedeći radikali mogu se posebno spomenuti: dioksolan, dioksan, ditiolan, tiooksolan, tiooksan, morfolinil, piperazinil, piperazinil supstituiran ravnim ili razgranatim alkilnim radikalom koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, piperidil, tienil kao što su 2-tienil i 3-tienil, furil kao što je 2-furil, pirimidinil, piridil kao što je 2-piridil, 3-piridil te 4-piridil, pirimidil, pirolil, tiazolil, izotiozolil, diazolil, tiadiazolil, triazolil, tertrazolil u obliku baze ili soli, tiadiazolil, tiatriazolil, oksazolil, oksadiazolil, 3- ili 4-izoksazolil. Mogu se istaknuti i radikali morfolinil, tienil kao što su 2-tienil i 3-tienil, furil kao što je 2-furil, tetrahidrofuril, tienil, tetrahidrotienil, pirolil, pirolinil, piridil te pirolidinil.
- pojam biciklički heterociklički radikali označava zasićene ili nezasićene radikale koji je sastavljen od 8 do 12 članova na takav način da jedan ili više članova predstavljaju atom kisika, sumpora ili dušika, a posebice označava kondenzirane heterocikličke skupine koje sadržavaju barem jedan heteroatom odabran iz skupine koju čine sumpor, dušik i kisik, na primjer benzotienil, kao što je 3-benzotienil, benzotiazolil, kinolil, tetralon, benzofuril, benzopirolil, benzimidazolil, benzoksazolil, tionaftil, indolil ili purinil.
- pojam karbociklički ili heterociklički monociklički ili biciklički radikal koji ima 5 do 10 članova, zasićen je ili nezasićen, koji sadržava jedan ili više istovrsnih ili različitih heteroatoma odabranih iz skupine koju čine O, N, NH ili S, te koji može sadržavati -C(O) član, spaja definicije naznačene u gornjem dijelu s jedne strane za pojam - monociklički heterociklički radikal te s jedne strane za pojam - biciklički heterociklički radikal, pri čemu su svi ti radikali po mogućnosti supstituirani. Treba primijetiti da karbociklički radikal, kao što je gore definirano, posebice predstavlja fenilni radikal, te da je karbociklički radikal koji sadržava -C(O) član, na primjer tetralon radikal.
- pojam alkilfenil označava fenilni radikal supstituiran jednim ili s više ravnih ili razgranatih alkilnih radikala, kao što je definirano u gornjem dijelu, te je poželjno da sadržava najviše 4 atoma ugljika,
- pojam NH(alk) i N(alk)(alk) označava amino radikal supstituiran s jednim ili dva alkilna radikala, pri čemu je takav alkilni radikal ravan ili razgranat, te je pogodno da sadržava najviše 4 atoma ugljika,
- pojam acilamino označava -C(O)-NH2, -C(O)-NH(alk) te -C(O)-N(alk)(alk) radikale, gdje NH(alk) i N(alk)(alk) radikali imaju gore naznačeno značenje,
- pojam acil označava R-C(O)-radikal gdje R predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine atom vodika, ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika, fenilni radikal ili pirolidinilni radikal: stoga pojam acil označava posebice formilne radikale, te radikale acetil, propionil, butanoil, pentanoil, heksanoil, benzoil i pirolidinilkarbonil,
- pojam alkenil označava ravne ili razgranate radikale koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika: posebno se mogu spomenuti radikali vinil, 1-propenil, alil, butenil, 3-metil-2-butenil,
- pojam alkiltio označava ravne ili razgranate radikale koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika kao što su posebice radikali metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, izobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, izopentiltio, heksiltio ili također izoheksitio, kao i njihovi ravni ili razgranati položajni izomeri: među tim alkiltio radikalima, pogodno je da se među onima koji su spomenuti u gornjem dijelu, izaberu oni koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika.

Takozvane prirodne ili nestandardne aminokiseline poznate su stručnoj osobi i mogu se pronaći u standardnim dokumentima kao što je na primjer "Amino Acids" (1999), 16(3-4), 345-379.

Karboksi radikal(i) produkata formule (I) mogu se prevesti u oblik soli ili estera pomoću različitih skupina poznatih stručnoj osobi, među kojima se mogu spomenuti, na primjer:

- među spojevima koje tvore soli, mineralne baze, kao što su na primjer ekvivalent natrija, kalija, litija, kalcija, magnezija ili amonija, ili organske baze, kao što su na primjer metilamin, propilamin, trimetilamin, dietilamin, trietilamin, N,N-dimetiletanolamin, tris(hidroksimetil)aminometan, etanolamin, piridin, pikolin, dicikloheksilamin, morfolin, benzilamin, prokain, lizin, arginin, histidin, N-metil-glukamin,
- među spojevima koje tvore estere, alkilni radikali koji tvore alkoksi karbonilnu skupinu, kao što su na primjer metoksikarbonil, etoksikarbonil, terc-butoksikarbonil ili benziloksikarbonil, pri čemu ti alkilni radikali mogu biti

supstituirani radikalima koji su odabrani iz skupine koju čine na primjer halogeni atomi, hidroksil, alkoksi, acil, aciloksi, alkiltio, amino ili aril radikali, kao što su na primjer klorometil, hidroksipropil, metoksimetil, propioniloksimetil, metiltiometil, dimetilaminoetil, benzol ili feniletilna skupina.

Adicijske soli produkata formule (I) s mineralnim ili organskim kiselinama mogu biti na primjer soli koje tvore kloridna, bromidna, jodidna, nitratna, sulfatna, fosfatna, propanska, octena, trifluoroctena, mravlja, benzojeva maleinska, fumarna, sukcinska, vinska limunska, oksalna, glioksilna, asparaginska, askorbinska kiselina, alkilsulfonske kiseline, kao što su na primjer metansulfonska kiselina, etansulfonska kiselina, propansulfonka kiselina, alkildisulfonska kiselina, kao što su na primjer metandisulfonska kiselina, alfa, beta-etandisulfonska kiselina, arilmonosulfonske kiseline, kao što je na primjer benzensulfonska kiselina, te arildisulfonske kiseline. Treba se podsjetiti da se stereoizomerija može definirati u svom najširem smislu kao izomerija spojeva koji imaju iste strukturne formule, ali su različite skupine različito raspoređene u prostoru, kao što je posebice kod monosupstituiranih cikloheksana kod kojih supstituend može biti u aksijalnom ili ekvatorijalnom položaju, i kod različitih mogućih rotacijskih konfiguracija derivata etana. Međutim, postoji drukčija vrsta steroizomerije, koja je uzrokovana različitim prostornim razmještajima fiksnih supstituenada, ili na dvostrukim vezama ili na prstenima, koja se često naziva geometrijska izomerija ili cis-trans izomerija. Pojam stereoizomerija rabi se u ovoj patentnoj prijavi u svom najširem smislu te se stoga odnosi na sve spojeve koji su navedeni u gornjem dijelu.

Mora se naglasiti da su pogodniji produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, kod kojih su atomi ugljika označeni sa znakom *, a koji imaju stereokemijsku konfiguraciju S. Potrebno je napomenuti da u produktima formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, treći atom ugljika označen s oznakom * u formuli proizvoda formule (I), očito nema nikakvu posebnu R ili S stereokemiju ako R2 predstavlja atom vodika.

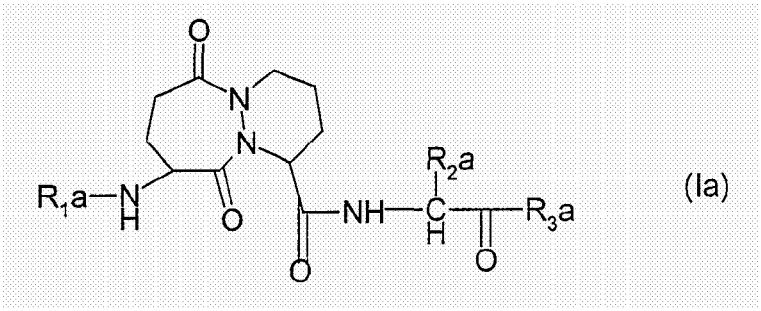
Stoga su specifičniji predmeti izuma produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, kod kojih R1 i R3 imaju značenje kao što je naznačeno u gornjem dijelu, a R2 predstavlja takozvani prirodni aminokiselinski ostatak s izuzetkom asparaginske kiseline,
spomenuti produkti formule (I) nalaze se u svim mogućim racemičnim, enatiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i adicijske soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama odnosno mineralnim i organskim bazama.

Stoga su također specifični predmeti ovog izuma produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, kod kojih R1 i R3 imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, a R2 i R7 su takvi da:
ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, po mogućnosti supstituiran s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine amino; acilamino; NH=C(NH2)-NH-; merkapto; ravni ili razgranati alkiltio radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika; ravni ili razgranati hidroksil; alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika; imidazolil, indolilni radikali; fenilni radikal koji je sam supstituiran jednim ili s više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi, hidroksilni radikal, ravni ili razgranati alkoksi radikal koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, te fenoksi radikal koji je sam po mogućnosti supstituiran jednim ili s više radikala odabranih iz skupine koju čine atomi joda i hidroksilni radikal; te -C(O)-O-R8 radikal kod kojeg R8 predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni ili alkenilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika,
ili R2 i R7 tvore prsten zajedno s atomima dušika i ugljika na koje su vezani, a prsten uključuje od 5 do 7 članova, te je po mogućnosti supstituiran jednim ili s više hidroksilnih ili ravnih ili razgranatih alkoksilnih radikala koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, pri čemu se spomenuti produkti formule (I) nalaze u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

Specifični predmeti ovog izuma su proizvodi formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, kod kojih R1 i R3 imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, a R2 i R7 su takvi da:
ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 ima značenje kao što je navedeno u gornjem dijelu
ili R2 i R7 tvore zajedno s atomima dušika i ugljika pirolidinilni prsten po mogućnosti supstituiran jednim ili s više hidroksilnih ili ravnih ili razgranatih alkoksilnih radikala koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, pri čemu se spomenuti produkti formule (I) nalaze u svim mogućim racemičnim, enatiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

Posebno se mogu spomenuti produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, kod kojih R2 i R7 tvore pirolidinilni prsten zajedno s atomima dušika i ugljika na koje su povezani, pri čemu je tada aminokiselinski ostatak prolin, ili tvore pirolidinski prsten supstituiran po mogućnosti zaštitnim hidroksilnim radikalom, pri čemu je tada aminokiselinski ostatak hidroksiprolin.

Specifični predmeti ovog izuma su produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, koji odgovaraju formuli (Ia):



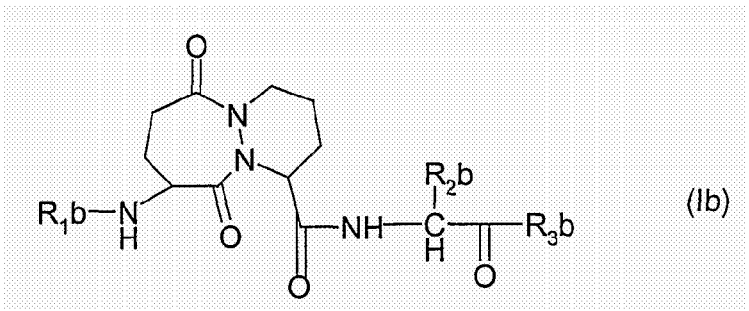
(Ia)

gdje:

R_{1a} predstavlja -C(O)-R5a, -SO2-R5a ili -C(O)-NR6aR5a radikal

gdje R6a predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, a R5a predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika; cikloalkil koji sadržava najviše 6 atoma ugljika; fenil, naftil, furil, morfolinil, tienil, piridil,
pri čemu su radikali alkil, fenil, tienil i piridil po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi te ravni ili razgranati alkilni ili alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, hidroksil, acil koji sadržava najviše 7 atoma ugljika, te radikali fenoksi, trifluorometil, cijano, tienil, fenil i izoksazolil;
R2a ima značenje kao što je naznačeno u gornjem dijelu kada R7 predstavlja atom vodika,
R3a predstavlja -CH=N2 radikal ili -CH2-La-R4a radikal, gdje La predstavlja jednostruku vezu ili dvovalentni radikal odabran iz skupine koju čine -O-, -O-C(O)- i -S-(CH2)na, gdje na predstavlja cijeli broj od 0 do 3,
a R4a predstavlja radikal izabran iz skupine koju čine ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika; te radikali fenil; tetrazolil; piperazinil; piperidil; piridil; benzotiazolil; kinolil; tiadiazolil; pirimidinil; tertralon; radikali alkil, fenil, tetrazolil, piperazinil i piperidil su takvi kao što je definirano gore za R4a, a po mogućnosti su supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi; te hidroksil i karboksi radikali u obliku soli ili estera;
-C(O)-NHH2; -C(O)-NH(alkil); -C(O)-N(alkil)(alkil); -NH-C(O)-(alkil); -N(alkil)-C(O)-(alkil); tienil; fenil; alkilfenil; pri čemu su alkilni i alkoksilni radikali sami supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine acilni radikali koji sadržavaju najviše 7 atoma ugljika, cijano, -NH2, -NH(alkil), -N(alkil)(alkil) te fenilni radikali,
pri čemu se podrazumijeva da su kod gore navedenih radikala, alkilni i alkoksilni radikali ravni ili razgranati, te da sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,
pri čemu se spomenuti produkti formule (Ia) nalaze u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (Ia) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

Još specifičniji predmeti ovog izuma su produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, koji odgovaraju formuli (Ib):



(Ib)

gdje:

R_{1b} predstavlja -C(O)-R5b, -SO2-R5b ili -C(O)-NR6bR5b radikal
gdje R6b predstavlja atom vodika ili metilni radikal, a R5b predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, te koji su po mogućnosti supstituirani s radikalima tienilom; cikloheksilom; fenilom, koji je po mogućnosti supstituiran ravnim ili razgranatim alkoksilnim radikalom koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, ili radikalima kao što su fenoksi ili trifluorometil; naftil; furil; morfolinil; tienil, po mogućnosti supstituiran radikalom izoksazolila; piridil po mogućnosti supstituiran trifluorometil radikalom,

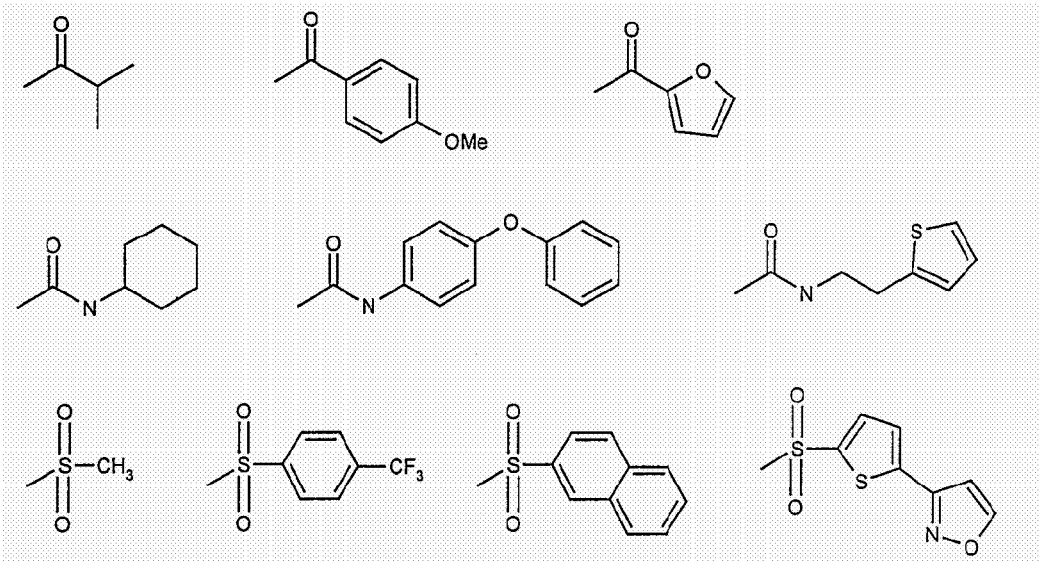
R2b predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, te koji je po mogućnosti supstituiran ili fenilnim radikalom koji je sam supstituiran hidroksilnim ili ravnim ili razgranatim

alkoksilnim radikalima koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, ili pak radikalom -C(O)-O-R8b kod kojeg R8b predstavlja ravni ili razgranati alkilni ili alkenilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika,

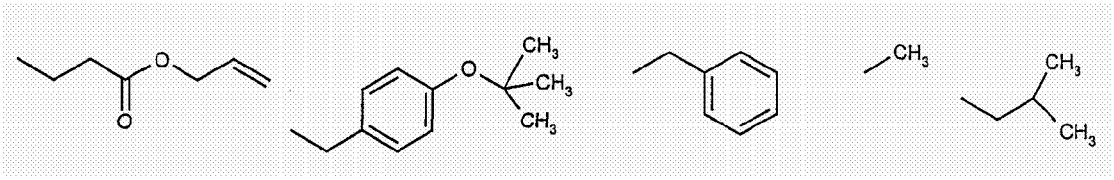
R3b predstavlja -CH=N2 radikal ili -CH2-Lb-R4b radikal u kojem Lb predstavlja jednostruku vezu ili dvovalentni radikal odabran iz skupine koju čine -O-, -O-C(O)-, te -S-(CH2)nb-, pri čemu nb predstavlja cijeli broj od 0 do 1,

te R4b predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine piridil; benzotiazolil; kinolinil; tiadiazolil; pirimidinil; tetralon radikal; ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, po mogućnosti supstituirani karboksi i tienilnim radikalima koji su slobodni ili u obliku soli ili estera; fenil po mogućnosti supstituiran s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi, te karboksi radikal koji je slobodan ili u obliku soli ili estera, ravni ili razgranati alkilni i alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, te radikali cijanoalkil, alkilfenil, -NH-C(O)-CH3, -C(O)-N(alkil)(alkil); tetrazolil po mogućnosti supstituiran fenilnim radikalom; piperazinil po mogućnosti supstituiran na drugom atomu dušika s fenilnim radikalom ili ravnim ili razgranatim alkilom koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, a koji je sam po mogućnosti supstituiran acilnim (pirolidinilkarbonilnim) radikalom, s jednim ili dva fenilna radikala ili s -NH2, -NH(alkil) ili -N(alkil)(alkil); piperidilni radikal po mogućnosti supstituiran benzilom ili -C(O)-N(alkil)(alkil) radikalom, pri čemu se podrazumijeva da su kod gore navedenih radikala, alkilni i alkoksilni radikali ravni ili razgranati, te da sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,
pri čemu se spomenuti produkti formule (Ib) nalaze u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (Ib) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

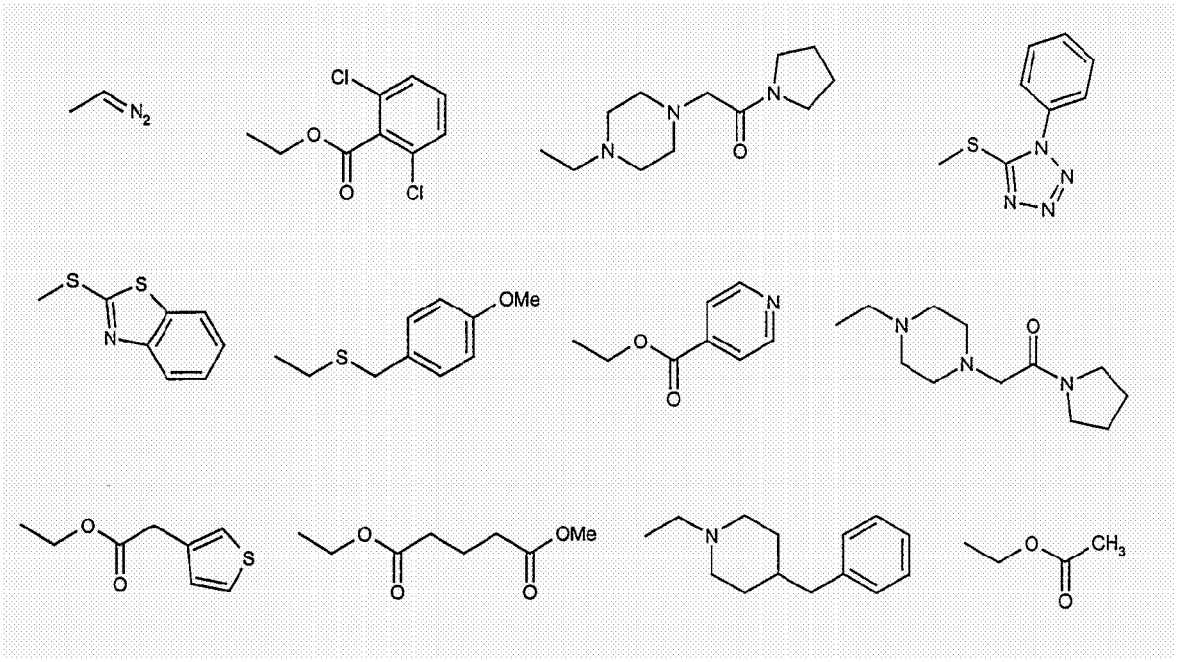
Predmet ovoga izuma posebice su produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, gdje R1 predstavlja radikal odabrane iz skupine koju čine slijedeći radikali:



R2, R3 i R7 imaju gore naznačene vrijednosti, te one kod kojih R7 predstavlja atom vodika, a R2 predstavlja radikal odabrane iz skupine koju čine slijedeći radikali:



R1 i R3 imaju gore naznačene vrijednosti, te one kod kojih R3 predstavlja radikal odabrane iz skupine koju čine slijedeći radikali:



R1, R2 i R7 imaju gore naznačene vrijednosti,
pri čemu se spomenuti produkti formule (Ib) nalaze u svim mogućim racemičnim, enatiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (Ib) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

U produktima formule (I) ovog izuma, R_2 posebice predstavlja aminokiselinski ostatak odabran iz skupine koju čine prirodne aminokiseline: GLU, GLY, ALA, VAL, LEU, PHE, TYR ili TYR(OtBU). TYR(OtBU) predstavlja aminokiselinu TYR kod koje je hidroksilni radikal zaštićen kao terc-butoksi radikal.

Sasvim specifični predmet ovog izuma su produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, a koji odgovaraju slijedećim formulama:

- 3-[9(S)-benzilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid] -5-metil-1-benzolioksi-heksan-2-on
- 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-heksan-2-on
- 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-4-(4-hidroksifenil)-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-butan-2-on

Sasvim specifični predmeti ovog izuma također su produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, a koji odgovaraju slijedećim formulama:

- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(2-metil-1-okso-propil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2 -a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(3-metoksibenzoil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2 -a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-furanil)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2 -a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H -piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H -piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-p-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H -piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(metilsulfonil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2 -a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H -piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat

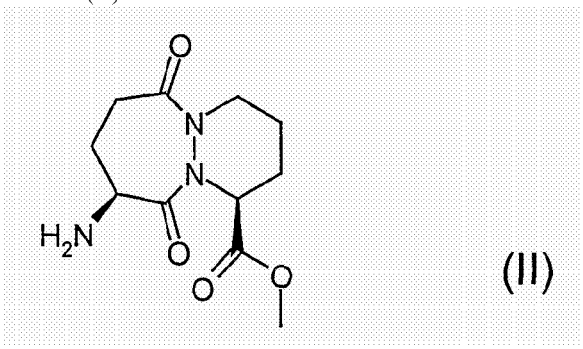
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[5-(izoksazol-3-il)-2-tienil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-[4-(1,1-dimetil)etoksi]fenil]-3-okso-2-butil]-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- (2-propenil)-(4S)-6-[2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-furanil)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[4-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[[2-okso-2-(1-pirolidinil)etil]-piperazin-1-il]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[[2-okso-2-(1-pirolidinil)etil]-piperazin-1-il]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[2-(naftalenil)-etil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(1-fenil-1H-tertrazol-5-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-metoksifenil)-metil]-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-piridinil)-karbonil]-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-acetil-oksi-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[1-okso-2-(tien-3-il)-etoksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[(metilsulfonil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftenil)-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[5-(izoksazol-3-il)-2-tienil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[3-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-okso-2-(3-tienil)-etoksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

- (metil)-[2-okso-4-fenil-3[(3S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-butil]-pentandioat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(4-fenilmetil)-1-piperidinil]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2-benzotiazolil)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[4-[2-(1-pirolidinil)-2-okso-etil]-piperazin-1-il]]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2-benzotiazolil)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(2-metil-1-okso-propil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(benzotiazol-2-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(benzotiazol-2-il)-tio]-1-[(1,1-dimetil)-etoksi]-fenil]-3-okso-2-butil]-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

Produkti formule (I) prema ovom izumu mogu se pripraviti prema općenitom sintetskom dijagramu opisanom na Slici 1 ovog izuma.

Stoga je također predmet ovog izuma postupak priprave produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, za kojeg je karakteristično da spoj formule (II):

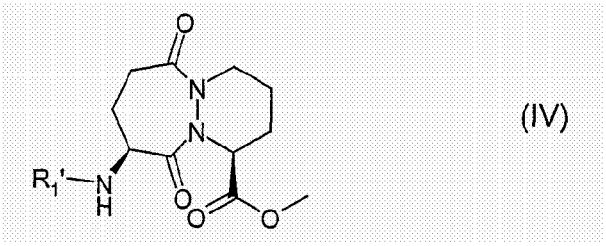


(II)

sudjeluje u reakciji sa spojem formule (III):

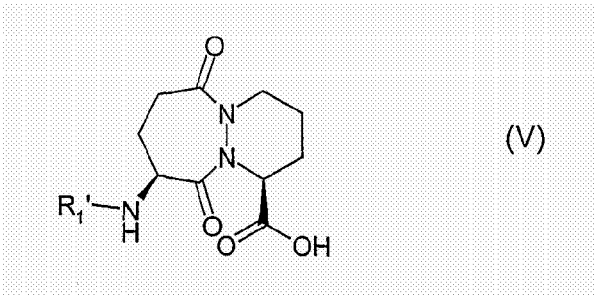
R1'-X **(III)**

gdje X predstavlja halogeni atom, a R1' ima značenje koje je naznačeno u gornjem dijelu za R1, kod kojeg su moguće reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene zaštitnim skupinama, kako bi se dobio produkt formule (IV):



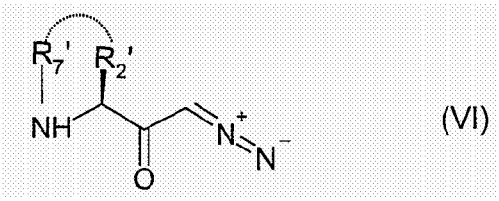
(IV)

gdje R1' ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu je produkt formule (IV) podvrgnut reakciji saponifikacije kako bi se dobio produkt formule (V):

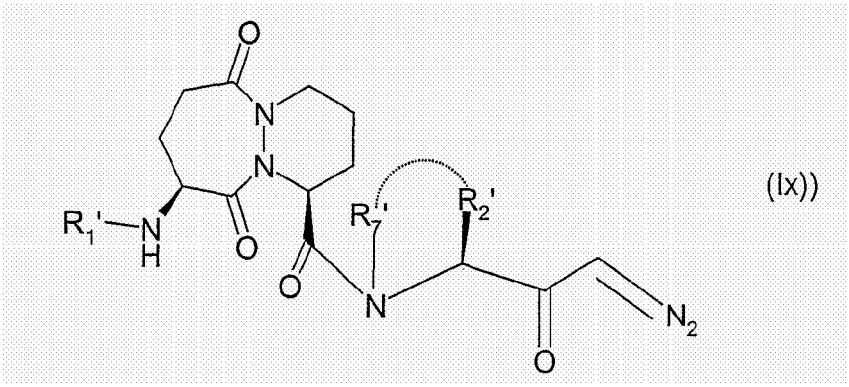


(V)

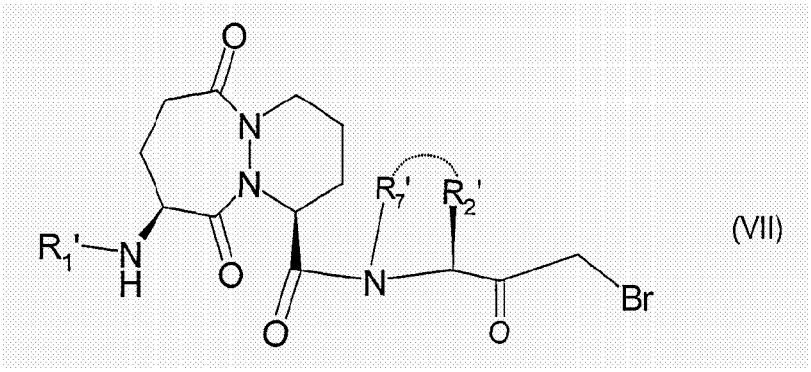
gdje R1' ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu produkt formule (V) reagira s produktom formule (VI):



gdje R2' i R7' imaju značenje kako je redom naznačeno u gornjem dijelu za R2 i R7, gdje su moguće reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene zaštitnim skupinama, kako bi se dobio produkt formule (Ix):



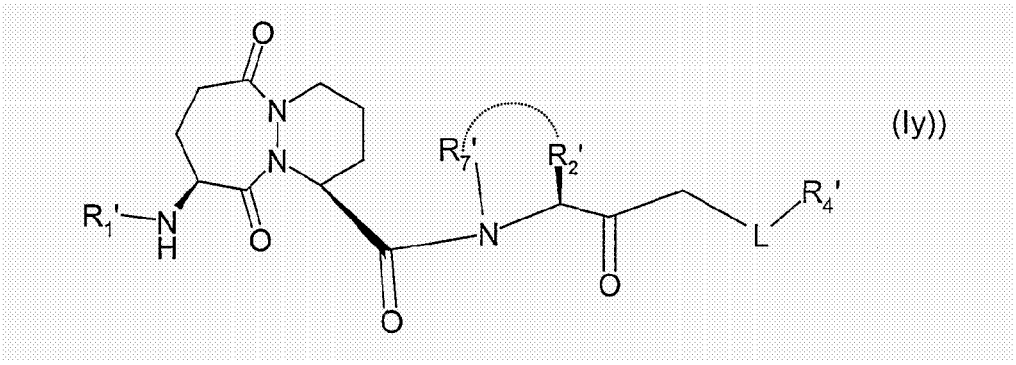
gdje R1', R2' i R7' imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu produkt formule (Ix) može biti podvrgnut reakciji bromiranja kako bi se dobio produkt formule (VII):



gdje R1', R2' i R7' imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu produkt formule (VII) reagira s produktom formule (VIII):

H'-L-R4' (VIII)

gdje L ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, a R4' ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu za R4, kod kojeg su moguće reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene zaštitnim skupinama, kako bi se dobio produkt formule (Iy):



gdje R1', R2', R4' i R7' imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu je produkti formula (Ix) i (Iy) mogu biti produkti formule (I), te koji se, ukoliko je poželjno i potrebno, mogu radi dobivanja drugih produkata formule (I) podvrgnuti jednoj ili više reakcija konverzije prema bilo kojem redoslijedu:

a) reakcija esterifikacije karboksilne skupine,
b) reakcija saponifikacije esterske funkcionalne skupine u karboksilnu skupinu,
c) reakcija oksidacije alkiltio funkcionalne skupine u odgovarajući sulfoksid ili sulfon,
d) reakcija konverzije keto funkcionalne skupine u oksimsku funkcionalnu skupinu,
e) reakcija redukcije slobodne ili esterificirane karboksilne funkcionalne skupine u alkoholnu funkcionalnu skupinu,
f) reakcija konverzije alkoksilne funkcionalne skupine u hidroksilnu funkcionalnu skupinu, ili također hidroksilne funkcionalne skupine u alkoksilnu funkcionalnu skupinu
g) reakcija oksidacije alkoholne funkcionalne skupine u aldehidnu, karboksilnu ili keto funkcionalnu skupinu,
h) reakcija konverzije nitrilnog radikala u tetrazolil,
i) reakcija uklanjanja zaštitne skupine koja se može provoditi zaštićenim reaktivnim funkcionalnim skupinama,
j) reakcija prevođenja u sol mineralne ili organske kiseline ili baze kako bi se dobila odgovarajuća sol,
k) reakcija rezolucije racemičnih oblika do razdvojenih produkata spomenutih produkata formule (I) koji se dobivaju na ovaj način, a nalaze se u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima.

Treba napomenuti da se reakcija konverzije supstituenada u druge supstituende može također provoditi na početnim produktima, kao i na međuproduktima, kao što je definirano u gornjem dijelu, prije nastavka sinteze u skladu s reakcijama navedenim u gore opisanom postupku. Gore opisani postupak, kao što je prikazano na Slici 1, predstavlja postupak koji se rabi za dobivanje svih produkata formule (I) ove patentne prijave, a posebice onih koji su opisani u Primjerima od 1 do 3 u eksperimentalnom dijelu ove patentne prijave, kao i onih prikazanih u tablicama Slike 4 koja je opisana u nastavku.

Takav postupak prikazan na Slici 1 sastoji se od četiri slijedeća stupnja:
Stupanj 1 omogućava dobivanje produkta formule (VI) iz aminokiseline formule (VIa),
Stupanj 2 omogućava dobivanje produkta formule (V) iz početnog produkta formule (II) u reakciji s produktom formule (III), tj. R1-X koji je odabran između vrijednosti naznačenih u Tablici 1 Slike 2,
Stupanj 3 omogućava dobivanje produkta formule (Ix) peptidnim sparivanjem produkta formule (VI) dobivenog u Stupnju 1 s produktom formule (V) dobivenog u Stupnju 2.
Stupanj 4 omogućava dobivanje produkta formule (Iy) iz produkta formule (Ix) dobivenog u Stupnju 3 reakcijom sa spojem formule (VIII), tj. H-L-R4' odabranog posebice od vrijednosti naznačenih u Tablici 2 prikazanoj na Slici 3: taj stupanj 4 može se provesti pomoću dva različita postupka, jedan se zove "KF/DMF" (kalijev fluorid u dimetilformamidu), a drugi se zove "poduprti amin".

Pod pojmom "poduprti amin" podrazumijeva se amin vezan na komercijalno dostupni polistirenski nosač koji je, kao što je na primjer dimetilaminometilpolistirenska smola, dietiaminometil ili drugi komercijalno dostupni tercijarni amini.

Na slijedeći način može se provesti postupak ovog izuma, pod pogodnim uvjetima implementacije izuma, kao što je prikazano u nastavku na Slici 1, te u 4 stupnja kao što je gore definirano.

Stupanj 1: priprava diazo aminokiseline formule (VI):
Taj se stupanj može razdijeliti u 3 stupnja a1), b1) te c1).
a1) dobivanje produkta (VIb) iz aminokiseline (VIa)

Dodavanje fmoc na N-terminalnu amino funkcionalnu skupinu početne aminokiseline: uvjeti za ovu reakciju opisani su posebice u članku koji se odnosi na gore navedeno: "Meuller, A.; Vogt, C.; Sewald, N.; Synthesis (1998), (6), 837-841". Također se, vezano na Fmoc-aminokiseline, može spomenuti dokument: "Methods Enzymol. (1997), 289 (Solid-phase peptid synthesis), 44-67.

Takvi uvjeti reakcije mogu se primijeniti na takozvanu prirodnu i na nestandardnu aminokiselinu.

b1) dobivanje diazo fmoc produkta formule (Vic) počevši od produkta formule (Vib), dobivenog gore pod a), u dvije reakcije bi) i bii) koje su opisane u nastavku:
bi) priprava mješovitog anhidrida
Doda se 1,5 ekvivalent 4-metil morfolina, nakon čega slijedi dokapavanje 1,03 ekvivalenta izobutil kloroformata u suspenziju produkta formule (Vib), dobivenog u Stupnju a) navedenom u gornjem dijelu, u diklormetanu (3 ml/mmol), u atmosferi dušika na -10°C. Reakcija se održava 1 sat na -10°C, nakon čega se smjesa brzo filtrira.

bii) Diazotacija

Filtrat se ohladi na -10°C, te se tada u atmosferi dušika dokapaju 2 ekvivalenta diazometana u otopini diklormetana (0,3 M). Reakcijski se medij progresivno vrati na sobnu temperaturu, nakon čega se miješa tijekom 1 sata. Otopina se izlije u zasićenu otopinu natrijevog dikarbonata (10 ml/mmol). Organska se faza ispere vodom (10 ml/mmol), suši na magnezijevom sulfatu i ukoncentrira uz podtlak. Dobiveni sirovi produkt kromatografira se na stupcu silkiagela pomoću CH_2Cl_2/AcOEt smjese 95/5.

c1) dobivanje diazo aminokiseline formule (VI) skidanjem zaštitne skupine fmoc-amino diazoketona, počevši od produkta formule (Vic), gore dobivenog u b)

Otopina spoja Fmoc-amino diazoketona formule (VIc), dobivenog u Stupnju b2) navedenom u gornjem dijelu, u diklormetanu (3,5 ml/mol) tretira se na 0°C u atmosferi dušika s 2 ekvivalenta diazobiciklo-undekana (DBU) (2,1 ekv.). Reakcija se odvija pola sata, nakon čega se otopina izravno nanosi na stupac silikagela. Amin se brzo eluira otopinom CH_2Cl_2/MeOH 90/10. Dobiveni sirovi amin izravno reagira kako bi došlo do sparivanja peptida, što predstavlja Stupanj 3.

Stupanj 2: priprava bicikličkog okvira formule (V):
Taj se stupanj razdvaja u 2 Stupnja a2) i b2)
a2) Funkcionalizacija amina, tj. dobivanje produkta formule (IV) iz produkta formule (II) u reakciji s produktom formule (III).

Produkt formule (II) je metil ester 9(S)-amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2] diazepin-1(S)-karboksilne kiseline. Kako bi se dobio produkt (IV) iz produkta formule (II), produkt formule (II) reagira s produktom R1-X formule (III), kao što je definirano u gornjem dijelu, odabranom na primjer iz Tablice 1 opisane u Slici 2, a postupak se provodi kako slijedi:

1 ekvivalent kiselinskog klorida, sulfonil klorida, karbamoil klorida ili izocijanata, a zatim 2 ekvivalenta diizopropiletilamina (DIEP) dodaju se redom u otopinu amina formule (II) u diklormetanu (6 ml/mmol) na 0°C u atmosferi dušika. Reakcijski se medij izlije u 1N HCl (3 ml/mmol). Organska se otopina ispere redom zasićenom otopinom NaCl (3 ml/mmol), zatim zasićenom otopinom natrijevog dikarbonata (3 ml/mmol). Nakon sušenja na magnezijevom sulfatu otopina se ukoncentrira uz podtlak. Sirovi se produkt rabi izravno u slijedećem stupnju saponifikacije esterske funkcionalne skupine.

b2) Dobivanje produkta formule (V) iz produkta formule (IV) saponifikacijom esterske funkcionalne skupine
Metilni ester dobiven u gore navedenom Stupnju a) tretira se s 2M litij oksida otopljenog u metanolu (2 ekv.). Nakon što se reakcija provodi preko noći na sobnoj temperaturi, smjesa se pomoću rotavapora ukoncentrira na polovicu svoga volumena, nakon čega se doda jednaki volumen vode. pH otopine podesi se na 1 dodavanjem koncentrirane kiseline. Smjesa se ekstrahira etil acetatom (2×5 ml/mol). Organska se faza ispere zasićenom otopinom natrijevog klorida. Nakon sušenja na magnezijevom sulfatu, otopina se ukoncentrira do suha. Ukoliko je potrebno, dobiveni se produkt pročišćava na stupcu silikagela eluiranjem pomoću smjese CH_2Cl_2/MeOH/AcOH u omjeru 95/5/0,5.

Stupanj 3: Sparivanje peptida
Sparivanje peptida provodi se reakcijom produkta formule (VI), dobivenog u Stupnju 1, te produkta formule (V), dobivenog u Stupnju 2, kako bi se dobio produkt formule (Ix).
1,1 ekvivalent TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-ili)-1,1,3,3,-tetrametiluronij tetrafluoroborata) i 2 ekvivalenta DIEA dodaju se redom u otopinu slobodnog amina i kiseline formule (V) u CH_2Cl_2 (3,5 ml/mmol) u atmosferi dušika na 0°C. Reakcija se ostavlja preko noći na sobnoj temperaturi. Otopina se izlije u zasićenu otopinu $NaHCO_3$ (20 ml/mmol), te se provodi ekstrakcija pomoću etil acetata (2×10 ml/mmol). Spojene organske faze isperu se vodom (20 ml/mmol), te tada zasićenom otopinom $KHSO_3$, suše na $MgSO_4$ i ukoncentriraju uz podtlak.

Stupanj 4: Dobivanje produkta formule (I), tj. (Iy) iz drugog produkta formule (I), tj. produkta formule (Ix), dobivenog gore u Stupnju 3

Ovaj se stupanj razdvaja u dva Stupnja a4) i b4).
a4) bromiranje diazoketona produkta formule (Ix). Otopina diazoketona u CH_2Cl_2 (6 ml/mmol) tretira se otopinom HBr (37%)/octena kiselina u omjeru 30/70 (0,6 ml/mmol) na 0°C u atmosferi dušika. Na kraju reakcije smjesa se izlije u zasićenu otopinu $NaHCO_3$ (50 ml/mmol). Smjesa se ekstrahira etil acetatom (2×30 ml/mmol). Organska se otopina ispere vodom (230 ml/mmol), suši na $MgSO_4$ i ukoncentrira do suha. Ako je potrebno, sirovi se produkt pročišćava na stupcu silikagela eluiranjem pomoću CH_2Cl_2/MeOH u omjeru 95/5.

b4) Supstitucija pomoću dva moguća postupka b4i) i li b4ii)

b4i) Postupak s KF

2 ekvivalenta kalijevog fluorida (KF) dodaju se u otopinu bromoketona u DMF (6 ml/mmol) nakon čega slijedi 1,2 ekvivalent nukleofila formule (VIII), tj. R4'-L-H, koji može biti u obliku kiseline, tiola ili hidroksida, kao što je naznačeno u Tablici 2 Slika 3, što je opisano u nastavku. Reakcija se miješa preko noći, nakon čega se smjesa izlije u zasićenu otopinu $NaHCO_3$ (100 ml/mmol), te ekstrahira etilacetatom (2×50 ml/mmol). Spojeni organske faze isperu se vodom, suše na $MgSO_4$ i ukoncentriraju do suha. Ako je to potrebno, provodi se kromatografija eluiranjem pomoću CH_2Cl_2/MeOH.

b4ii) Postupak u kojem se rabi dimetilaminometilpolistirenska smola.

U otopinu (1 ekvivalent) bromoketona dodaju se 2 ekvivalenta dimetilaminometilpolistirenske smole (Fluka 3-4 mmol bazc/g), te nuklcofil formulc (VIII) (1,1 ekvivalent) u DMF (15 ml/mmol). Rcakcija sc polako mijcša prcko noći. Reakcijska se smjesa filtrira, te nakon toga upari uz podtlak. Ako je potrebno, produkti se pročišćavaju na stupcu silikagela eluiranjem pomoću smjese MeOH/CH_2Cl_2.

Na primjer, priprava produkata iz Primjera 1, 2 i 3 ove patentne prijave opisana je u nastavku eksperimentalnog dijela ove patentne prijave.

Potrebno je uočiti da Stupanj 1, opisan u nastavku za Primjer 1, vrijedi za sve produkte formule (I) ove patentne prijave gdje R2 predstavlja ostatak aminokiseline leucina, te je stoga početna aminokiselina formule (Via) leucin (Leu): isti se postupak može primijeniti u slučaju kada je aminokiselina drukčija, tj. posebice kada početna aminokiselina formule (VIa) predstavlja GLU-aloc, GLY, ALA, VAL, PHE, TYR(tBu). Te su aminokiseline komercijalno dostupne, kao i GLU-aloc spoj.

Također su komercijalno dostupne aminokiseline u obliku spoja fmoc-AA formule (Vib).

Kada je početna aminokiselina formule (VIa) tirozin TYR, postupak uključuje još jedan dodatni stupanj, kao što je navedeno u Primjeru 3 koji slijedi u nastavku.

Reakcija produkta formule (II) s produktom formule (III) kako bi se proizveo produkt formule (IV) može se provesti u prisustvu DIEA, kao i u otapalu kao što je CH_2Cl_2 odnosno također (DMF).
U produktu formule (III), R1' radikal predstavlja vrijednosti naznačene u gornjem dijelu za R1, ukoliko je potrebno u zaštićenom obliku, a X predstavlja halogeni atom kao što su klor ili brom.

Produkt formule (IV) dobiven na taj način podvrgne se reakciji saponifikacije, kako bi se proizveo produkt formule (V), pod uvjetima koji su poznati stručnoj osobi, kao što su posebice prisutnost LiOH u alkoholu poput metanola kao i etanola, u dioksanu ili dimetoksietanu, u prisustvu natrija ili kalija.

Produkt formule (Vib) dobiva se spajanjem fmoc radikala na terminalnu amino funkcionalnu skupinu aminokiseline formule (VIa): takva aminokiselina formule (VIa) može biti bilo koja takozvana prirodna ili nestandardna aminokiselina navedena u gornjem dijelu.

Produkt formule (VIb) podvrgne se reakciji diazotizacije, u dva stupnja kako je navedeno u gornjem dijelu, kako bi se dobio produkt formule (VIc).

Tada se produkt formule (VIc) dobiven na taj način otpušta od fmoc radikala, kako bi se proizveo produkt formule (VI).

Reakcija sparivanja produkta formule (V) s produktom formule (VI) kako bi se proizveo produkt formule (Ix), provodi se na primjer u TBTU/DIEA u otapalu kao što je DMF ili također diklormetan.

Produkti formule (Ix) predstavljaju produkte formule (I), kod kojih su reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene, te kod kojih R3 predstavlja CH=N2 radikal.

Kako bi se dobili produkti formule (I) kod kojih R4 predstavlja radikal -CH2-L-R4, produkti formule (Ix) podvrgavaju se prvo bromiranju pod uvjetima koji su opisani u gornjem dijelu kako bi se proizveli produkti formule (VII). Tada se produkti formule (VII) podvrgnu djelovanju produkata formule (VIII) H-L-R4', radi dobivanja produkata formule (Iy), kao što je definirano u gornjem dijelu: takva se reakcija može provesti pomoću dva reakcijska postupka, kako je definirano u gornjem dijelu.

Prema vrijednostima R'1, R2', R4' i R7', produkti formula (Ix) i (Iy) sačinjavaju ili ne sačinjavaju produkte formule (I), te mogu proizvesti produkte formule (I) ako se podvrgnu jednoj ili više reakcija od a) do k) koje su naznačene u gornjem dijelu.

Stoga se različite reaktivne funkcionalne skupine mogu, ukoliko je potrebno, prevesti u zaštićene oblike pomoću odredenih spojeva, u reakcijama definiranim u gornjem dijelu: to se na primjer odnosi na radikale kao što su hidroksil, acil, slobodna karboksilna skupina ili također amino skupina ili monoaminoalkil, koji mogu biti zaštićeni odgovarajućim zaštitnim skupinama.

Može se navesti slijedeći, neiscrpljujući popis zaštitnih reaktivnih funkcionalnih skupina:

- hidroksilne skupine mogu se zaštititi alkilnim radikalima kao što su terc-butil, trimetilsilil, terc-butildimetilsilil, metoksimetil, tetrahidropiranil, benzol ili acetil,
- amino skupine mogu se zaštititi na primjer radikalima kao što su acetil, tritil, benzol, terc-butoksikarbonil, benziloksikarbonil, ftalimido ili drugi radikali koji su poznati u peptidnoj kemiji,
- acilne skupine kao što je formilna skupina mogu se zaštititi na primjer u obliku cikličkih ili necikličkih ketala ili tioketala kao što su dimetil ili dietilketal ili etilen dioksiketal, ili dietiltioketal ili etilenditioketal,
- kisele funkcionalne skupine gore opisanih produkata mogu se ukoliko je poželjno prevesti u amidni oblik pomoću primarnog ili sekundarnog amina, na primjer metilenklorida, u prisustvu na primjer 1-etil-3-(dimetilamino-propil) karbodiimid hidroklorida na sobnoj temperaturi:
- kiselinske funkcionalne skupine mogu se zaštititi, na primjer, u obliku estera koji se lako uklanjaju poput benzilnih ili tetrabutilnih estera ili estera koji su poznati u peptidnoj kemiji.

Reakcije kojima se mogu podvrgnuti produkti formula (Ix) i (Iy), kao što je definirano u gornjem dijelu, mogu se ako je poželjno ili potrebno provoditi na primjer na način kao što je navedeno u nastavku.

a) Produkti opisani u gornjem dijelu ako je poželjno mogu biti predmet esterifikacijskih reakcija na mogućim karboksilnim funkcionalnim skupinama, koje se mogu provoditi prema uobičajenim postupcima koji su poznati stručnjacima.

b) Moguća konverzija esterske funkcionalne skupine u karboksilnu funkcionalnu skupinu gore opisanih produkata može se provesti, ako je poželjno, prema uobičajenim postupcima koji su poznati stručnjacima, posebice kiselom ili bazičnom hidrolizom, na primjer pomoću natrija ili kalija u alkoholnom mediju kao što je na primjer metanol, ili također pomoću kloridne ili sulfatne kiseline.

c) Moguće alkiltio funkcionalne skupine gore opisanih produkata mogu se ako je poželjno, konvertirati u odgovarajuće sulfoksidne ili sulfonske funkcionalne skupine, pod uobičajenim uvjetima koji su poznati stručnjacima, kao što je na primjer perkiselina poput na primjer peroctene kiseline ili metakloroperbenzojeva kiselina ili također ozona, oksona, natrijeva perjodata u otapalu kao što su na primjer metilen klorid ili dioksan na sobnoj temperaturi.
Dobivanje sulfoksidne funkcionalne skupine može se poduprijeti pomoću ekvimolarne smjese produkta koji sadržava alkiltio skupinu i reagensa kao što je posebice perkiselina.
Dobivanje sulfoksidne funkcionalne skupine može se poduprijeti pomoću ekvimolarne smjese produkta koji sadržava alkiltio skupinu uz suvišak reagensa kao što je posebice perkiselina.

d) Reakcija konverzije keto funkcionalne skupine u oksamin funkcionalnu skupinu može se provesti pod uobičajenim uvjetima koji su poznati stručnim osobama, kao što su posebice reakcija u prisustvu po mogućnosti O-supstituiranog hidroksilamina u alkoholu, kao što je na primjer etanol, na sobnoj temperaturi ili tijekom zagrijavanja.

e) Moguće slobodne ili esterificirane karboksilne funkcionalne skupine gore opisanih produkata mogu se reducirati do alkohola, ako je poželjno, pomoću postupaka koji su poznati stručnjacima: moguća esterificirana karboksilna funkcionalna skupina može se reducirati do alkohola, ukoliko je poželjno, pomoću postupaka koji su poznati stručnjacima, a posebice pomoću litijevog aluminijevog hidrida u otapalu kao što je na primjer tetrahidrofuran, kao i dioksan ili etil eter.

f) Moguće alkoksi funkcionalne skupine gore opisanih produkata kao što je posebice metoksi skupina mogu se konvertirati u hidroksilnu funkcionalnu skupinu, ako je poželjno, pod uobičajenim uvjetima koji su poznati stručnim osobama, pomoću bor tribromida i otapalu kao što je na primjer metilen klorid, pomoću piridin hidrobromida ili hidroklorida, kao i bromidne ili kloridne kiseline u vodi ili trifluoroctenoj kiselini uz povrat.

g) Moguće alkoholne funkcionalne skupine gore opisanih produkata mogu se konvertirati u aldehidnu ili karboksilnu funkcionalnu skupinu, ukoliko je poželjno, pod uobičajenim uvjetima koji su poznati stručnim osobama, kao što su na primjer djelovanje magnezijevog oksida radi dobivanja aldehida, ili uz Jonesov reagens radi dobivanja kiseline.

h) Moguće nitrilne funkcionalne skupine gore opisanih produkata mogu se konvertirati u tetrazolil, ukoliko je poželjno, pod uobičajenim uvjetima koji su poznati stručnim osobama, kao što je na primjer cikloadicija metalnih azida, kao što je na primjer natrijev azid ili trialkiltin azid, na nitrilnu funkcionalnu skupinu, kao što je naznačeno u postupku opisanom u članku sa slijedećom referencom:

J Organometallic Chemistry, 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll. Potrebno je primijetiti da se reakcija konverzije karbamata u ureu, te posebice sulfonilkarbamata u sulfonilureu, može provoditi na primjer uz povrat odgovarajućeg otapala kao što je na primjer toluen u prisustvu odgovarajućeg amina.

Podrazumijeva se da se gore opisane reakcije provode kao što je naznačeno ili također, ako je to odgovarajuće, prema postupcima koji su poznati stručnim osobama.

i) Eliminacija zaštitnih skupina, kao što su na primjer one naznačene u gornjem dijelu, može se provesti pod uobičajenim uvjetima koji su poznati stručnim osobama, posebice pomoću kisele hidrolize koja se provodi pomoću kiselinc poput kloridnc, benzensulfonskc, para-toluensulfonskc, mravljc ili trfluoroctcnc kiselinc ili također pomoću katalitičke hidrogenizacije.

Ftalamido skupina može se eliminirati pomoću hidrazina.

Popis različitih zaštitnih skupina koje se mogu uporabiti može se pronaći na primjer u patentu BF 2 499 995.

j) Produkti koji su opisani u gornjem dijelu mogu se podvrgnuti reakciji prevođenja u oblik soli, ukoliko je poželjno, na primjer pomoću mineralnih ili organskih kiselina, odnosno mineralnih ili organskih baza u skladu s uobičajenim postupcima koji su poznati stručnim osobama. Reakcija prevođenja u oblik soli može se na primjer provoditi u prisustvu kloridne kiseline ili također vinske, limunske ili metansulfonske kiseline, u alkoholu kao što su na primjer metanol ili etanol.

k) Mogući optički aktivni oblici gore opisanih produkata mogu se pripraviti razlučivanjem racemičkih smjesa prema uobičajenim postupcima koji su poznati stručnim osobama.

Ilustracije reakcija koje su definirane u gornjem dijelu prikazane su u dijelu primjera gdje se opisuju priprave, a slijede u nastavku.

Produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, kao i njihove adicijske soli sa kiselinama imaju korisna farmakološka svojstva.

Produkti ovog izuma mogu stoga posjedovati svojstva inhibicije jednog ili više metaboličkih enzima, kao što je definirano u gornjem dijelu, a posebice kinaze ili proteaze. Određeni produkti formule (I) ovog izuma, kao što je definirano u gornjem dijelu, mogu stoga imati svojstva inhibicije određene protein kinaze ili lipaze.

Opisano je nekoliko inhibitora kinaze kao što su butirolakton, flavopiridol i 2-(2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9 -metilpurin koji se zove i olomoucin.

Nekoliko inhibitora kinaze opisani su u "Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43-br. 3 (D. Leung, G. Abbenante i D. P. Fairlie). Prema neiscrpljujućem popisu, kao inhibitori trombina mogu se na primjer spomenuti aragatroban, napsagatran, inogatran, efegatran, CVS-1123, kao i melagatran.

Kao potentni inhibitori faktora Xa, Dx-9065a mogu se također spomenuti YM-60828 i ZK 807191 ili FX 2212.

Kao inhibitori elastaze mogu se spomenuti ICI-200800, MR 889, L-658, 758, MDL 101,146, ZD 8321 ili također različiti heterociklički derivati kao što su penicilini, penemi, β-laktami, izokumarini, benzizotiazoloni i alkilazetidinoni.

Kao inhibitor triptaze može se spomenuti APC-366, a kao inhibitori "komplementne konvertaze" mogu se spomenuti sepimostat mesilat (FUT-187) ili nafamostat mesilat (FUT 175).

Kao potentni inhibitori katepsina K mogu se spomenuti Cbz-Leu-Leu-CHO, 1,3-bis(acilamino)-2-propanon ili derivati 1,5-diacilkarbohidrazida; kao inhibitori kaspaze mogu se spomenuti derivati 5-aminopirimidin-6-ona, fenil ketometil eter ili derivati amino metilen ketona; kao inhibitori kalpaina mogu se spomenuti peptidni aldehidi kao što su Cbz-Val -Phe-CHO i kalpeptin.

Razine, regulacija i aktivnost određenog broja protein kinaza ili proteaza ima ulogu kod nekih patoloških promjena u ljudi. Aktivnost protein kinaze ili proteaze posebice može biti povezana s receptorima koji imaju transmembranske domene ili intracelularne proteine.

Određene kinaze ili proteaze mogu imati ulogu kod početka, razvijanja ili završavanja procesa staničnog ciklusa, te stoga inhibitorne molekule takvih kinaza ili proteaza mogu ograničiti neželjenu staničnu proliferaciju koja se susreće kod karcinoma, psorijaze, rasta gljivica, parazita (životinje, protozoe): takve inhibitorne molekule tih kinaza ili proteaza također su sposobne odigrati ulogu u regulaciji neurodegenerativnih bolesti kao što je Alzheimerova bolest. Određeni produkti formule (I) ovog izuma mogu stoga imati antimitotska svojstva. Određeni produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, mogu kao inhibitori kinaze ili proteaze imati svojstvo inhibiranja koštane resorpcije kojom upravljaju osteoklasti. Oni stoga mogu biti pogodni za terapeutsko ili profilaktičko liječenje bolesti koje su barem djelomično prouzrokovane neželjenim povećanjem koštane resorpcije, kao što je na primjer osteoporoza.

Određeni produkti formule (I) ovog izuma mogu stoga na primjer inhibirati adheziju osteoklasta na površini kosti, a time i resorpciju kosti pomoću osteoklasta.

Bolesti kostiju, čije liječenje ili prevencija zahtijevaju uporabu spojeva formule (I) ili njihovih predlijekova, su posebice osteoporoza, hiperkalcemija, osteopenija, koja je na primjer uzrokovana metastazama na kostima, dentalni poremećaji, na primjer parodontitis, hiperparatiroidizam, periartikularne erozije kod reumatoidnog artritisa, Pagetova bolest, osteopenija prouzrokovana imobilizacijom. Nadalje, spojevi formule (I) mogu se rabiti kako bi se olakšale, prevenirale ili liječile bolesti kostiju koje su uzrokovane liječenjem glukokortikoidima, terapijama povezanim s uzimanjem steroida ili kortikosteroida, odnosno manjkom muških ili ženskih spolnih hormona.

Sve te poremećaje karakterizira gubitak koštane mase, koji je prouzrokovan pogreškom ravnoteže između tvorbe kostiju i uništenja kostiju, te na kojeg se može na pogodan način utjecati inhibiranjem koštane resorpcije putem osteoklasta.

Određeni produkti formule (I) ovog izuma mogu posjedovati, uz njihova specifična svojstva inhibicije kinaze ili proteaze, korisne učinke na stanicu, kao što su antiproliferativna svojstva, te posebice učinke na apoptozu.

Iz radova opisanih u literaturi, kao što je WO 97/20842, poznato je da postoji veza između staničnog ciklusa i apoptoze. Neki od putova koji dovode do apoptoze ovisni su o kinazi ili proteazi.

Produkti ovog izuma posebno su pogodni za tumorsku terapiju.

Stoga predmeti ovog izuma također mogu povećati terapeutske učinke trenutno upotrebljavanih anti-tumorskih agenasa. Stoga produkti formule (I) ovog izuma imaju posebice antimitotska i antineurodegenerativna svojstva.

Određeni produkti ovog izuma mogu biti inhibitori vazokonstriktivnih i hipertenzivnih učinaka, te na taj način prouzrokovati antiishemjski učinak, te također djelovati protiv stimulantivnih učinaka na razini određenih staničnih tipova, posebice stanica glatkih mišića, fibroblasta, neuronskih stanica i koštanih stanica.

Stoga se produkti prema ovom izumu mogu rabiti za liječenje bolesti kao što su proliferativne bolesti, karcinom, povratak stenoze, upala; alergije, kardiovaskularne bolesti ili određene infektivne bolesti.

Produkti ovog izuma mogu se također rabiti za liječenje određenih gastrointestinalnih bolesti, ginekoloških poremećaja, te posebice za učinak relaksacije uterusa.

Produkti formule (I) ove patentne prijave mogu stoga imati pogodna farmakološka svojstva koja opravdavaju njihovu terapeutsku uporabu.

Kao medikamenti su stoga poseban predmet ovog izuma produkti formule (I) koji se nalaze u svim racemičkim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli navedenih produkata formule (I) s farmakološki prihvatljivim mineralnim i organskim kiselinama ili mineralnim i organskim bazama.

Kao medikamenti, stoga su još specifičniji predmet izuma produkti koji su definirani formulom (Ia) ili (Ib), pri čemu se navedeni produkti formula (Ia) ili (Ib) nalaze u svim racemičkim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli navedenih produkata formule (Ia) ili (Ib) s farmakološki prihvatljivim mineralnim i organskim kiselinama ili mineralnim i organskim bazama.

Kao medikamenti su sasvim poseban predmet izuma produkti koji su opisani u nastavku u primjerima, te posebice produkti formule (I), kao što je gore definirano, a koji odgovaraju slijedećim formulama:

- 3-[9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-benzoiloksi-heksan-2-on
- 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-(2,6-diklorobenzoiloksi)-heksan-2-on
- 3(S)-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-4-(4-hidroksifenil)-1-(2,6-diklorobenzoiloksi)-butan-2-on

kao i produkti formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, a koji odgovaraju slijedećim formulama:

- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(2-metil-1-okso-propil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2 -a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(3-metoksibenzoil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2 -a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat

- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-furanoil)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(2-(p-2-il)etil]amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(metilsulfonil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[5-(izoksazol-3-il)-2-tienil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- 9-[9(S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-[4-[(1,1-dimetil)-etoksi]-fenil]-3-okso-2-butil]-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-furanoil)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[[2-okso-2-(1-pirolidinil)etil]-piperazin-1-il]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[[2-okso-2-(1-pirolidinil)etil]-piperazin-1-il]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(1-fenil-1H-tertrazol-5-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(benzotiazol-2-il)-tio]-]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-metoksifenil)-metil]-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-metoksifenil)-metil]-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-piridinil)-karbonil]-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-acetil-oksi-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[1-okso-2-(tien-3-il)-etoksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[(metilsulfonil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftenil)-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

- 9-[(9S)-[[5-(izoksazol-3-il)-2-tienil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[3-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-okso-2-(3-tienil)-etoksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- (metil)-[2-okso-4-fenil-3[(3S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-butil]-pentandioat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(4-fenilmetil)-1-piperidinil]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2-benzotiazolil)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[4-[2-(1-pirolidinil)-2-okso-etil]-piperazin-1-il]]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2-benzotiazolil)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(2-metil-1-okso-propil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

Produkti formule (I) ovog izuma mogu se stoga posebice rabiti u obliku medikamenata koji inhibiraju neželjeni mehanizam koji provocira nastanak patološke promjene pod utjecajem jedne ili više proteaza ili kinaza: stoga se postupak može sastojati od primjene inhibitorne količine takvog medikamenta prema ovom izumu na pacijentu čije liječenje zahtijeva inhibiranje učinka takve proteaze ili kinaze.

Medikamenti koji su predmet izuma mogu se stoga rabiti za liječenje i prevenciju kardiovaskularnih bolesti povezanih s promjenom vazomotorike ili volemije, infarktom miokarda te njegovim posljedicama, srčanom insuficijencijom, renalnom insuficijencijom, anginom pektoris, hiperaldosteronizmom, arterijskom hipertenzijom i njenim posljedicama; za liječenje i prevenciju komplikacija, posebice kardijalne i vaskularne hipertrofije, kao i razvoja fibroze na razini ciljnih organa, za prevenciju i liječenje hipertenzije, metaboličkih, endokrinoloških i neuroloških poremećaja, endotoksičnog šoka, "suparahnoidne" hemoragije, aritmije, astme, akutnog renalnog zatajenja, preeklampsije i dijabetesa.

Medikamenti koji su predmet izuma stoga se rabiti za liječenje vaskularnih spazama, za liječenje posljedica cerebralne hemoragije, za liječenje koronarnih spazama, te perifernih vaskularnih spazama. Ti se medikamenti posebice mogu rabiti za liječenje za liječenje kardijalne insuficijencije, u prevenciji post-angioplastičnog ponavljanja stenoze, u prevenciji kardijalne i vaskularne fibroze, za liječenje ateroskleroze i određenih oblika hipertenzije kao što su pulmonarna hipertenzija, kao i za liječenje astme.

Ovi medikamenti koji su predmet izuma mogu se također rabiti za liječenje glaukoma i različitih vrsta visceralnih spazama, kao i neuronskih zaštitnih tvari ili također u prevenciji post-angioplastičnog ponavljanja stenoze.

medikamenti koji su predmet izuma mogu posebice se rabiti zbog svojih antihipertrofijskih i antifibroznih učinaka na kardijalnoj i vaskularnoj razini. Još specifičnije, oni se mogu rabiti za liječenje i prevenciju kardiovaskularnih poremećaja povezanih s dijabetesom.

Medikamenti koji su predmet izuma mogu se također rabiti za liječenje osteoporoze i kao neuronska zaštita.

Medikamenti koji su predmet izuma mogu se također rabiti za liječenje poremećaja pamćenja i poremećaja kognitivne funkcije, kao i anksioznosti.

Medikamenti koji su predmet izuma mogu se također rabiti kao antimitotici, u kemoterapiji karcinoma, kao i za liječenje psorijaze, parazitoza koje uzrokuju protozoe ili gljivice, te za liječenje Alzheimerove bolesti, ili za liječenje neuronske apoptoze.

Sasvim poseban predmet izuma su farmaceutski pripravci koji kao djelatnu tvar sadržavaju barem jedan medikament koji je definiran u gornjem dijelu.

Sasvim poseban predmet izuma su farmaceutski pripravci koji su definirani u gornjem dijelu, a za koje je karakteristično da se rabe kao medikamenti, kao što je definirano u gornjem dijelu.

Farmaceutski pripravci ovog izuma, kao što je definirano u gornjem dijelu, mogu se primijeniti bukalnim putem, parenteralnim putem, ili lokalno u obliku topijske primjene na koži i mukusnoj membrani, odnosno pomoću injekcije intravenskim ili intramuskularnim putem.

Ti pripravci mogu biti krutine ili tekućine, te mogu prisutni u svim farmaceutskim oblicima koji se uobičajeno rabe u humanoj medicini, kao što su na primjer ravne tablete ili dražeje, pilule, tablete, želatinske kapsule, kapi, granule, injekcijski pripravci, masti, kreme ili gelovi; oni se pripravljaju prema uobičajenim postupcima. Djelatna se tvar može inkorpotirati zajedno s ekscipijensima koji se uobičajeno rabe kod tih farmaceutskih pripravaka, kao što su talk, arapska guma, laktoza, škrob, magnezijev stearat, kakao maslac, vodeni ili nevodeni vehikli, masne supstancije životinjskog ili biljnog podrijetla, derivati parafina, glikoli, različiti ovlaživači, dispergirajuća sredstva, emulgatori, te konzervansi.

Uobičajena doza, koja je varijabilna ovisno o produktu gdje se rabi, o liječenom subjektu, te o bolesti o kojoj je riječ, može biti na primjer od 0,1 do 2 g na dan.

Poseban predmet izuma su farmaceutski pripravci, kao što je definirano u gornjem dijelu, za koje je karakteristično da se rabe kao antimitotici, zatim posebice u kemoterapiji karcinoma, te također za liječenje psorijaze, te parazitoza poput onih koje uzrokuju gljivice ili protozoe, odnosno Alzheimerove bolesti.

Sasvim poseban predmet izuma su i farmaceutski pripravci, kao što je definirano u gornjem dijelu, za koje je karakteristično da se rabe kao antineurodegenerativni medikamenti, posebice kao neuronski antiapoptični medikamenti.

Poseban predmet izuma je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi farmaceutskih pripravaka koji se rabe za liječenje ili prevenciju bolesti koji zahtijevaju inhibiranje jednog ili više metaboličkih enzima, kao što je definirano u gornjem dijelu.

Poseban predmet izuma je stoga uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi farmaceutskih pripravaka koji se rabe za liječenje bolesti koje nastaju zbog anomalija na razini regulacije ili aktivnosti određenog broja metaboličkih enzima. Takve anomalije imaju ulogu kod određenih patoloških promjena na ljudima, a koje predstavljaju poseban interes ovog izuma.

Stoga, ovaj se izum posebice odnosi na uporabu produkata formule (I) ovog izuma koji su inhibitori proteaze ili kinaze. Ovaj se izum stoga odnosi na inhibiranje neke od tih enzima proteaze ili kineze, te zahtijeva uporabu produkata ovog izuma kao inhibitora u slučaju da je indicirana inhibicija takve proteaze ili kinaze.

Sasvim poseban predmet izuma je stoga uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, ili farmaceutski prihvatljivih soli spomenutih produkata formule (I) za pripravu medikamenata koji su namijenjeni za prevenciju ili liječenje bolesti u kojima su uključeni metabolički enzimi kao što su proteaze ili kinaze.

Još specifičniji predmet izuma je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, ili farmaceutski prihvatljivih soli spomenutih produkata formule (I), za koje je karakteristično da sprječavaju ili liječe bolesti odabrane iz slijedeće skupine koju čine: kardiovaskularne bolesti, karcinomi, bolesti središnjeg živčanog sustava, upalne bolesti, infektivne bolesti, kao i bolesti kostiju.

Sasvim specifičan predmet izuma je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, ili farmaceutski prihvatljivih soli spomenutih produkata formule (I), za koje je karakteristično da sprječavaju ili liječe bolesti središnjeg živčanog sustava ili bolesti kostiju kao što je osteoporoza.

Predmet ovog izuma je stoga uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, ili farmaceutski prihvatljivih soli spomenutih produkata formule (I) u pripravi medikamenata koji su posebice namijenjeni za prevenciju i liječenje bolesti metabolizma kostiju.

Sasvim specifičan predmet izuma stoga je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi farmaceutskih mješavina namijenjenih za liječenje arterijske hipertenzije, kardijalne insuficijencije, post-angioplastičnog ponavljanja stenoze, vaskularnih spazama, posljedica cerebralne hemoragije i renalne insuficijencije.

Sasvim specifičan predmet izuma stoga je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi farmaceutskih mješavina namijenjenih za liječenje infarkta miokarda, za prevenciju post-angioplastičnog ponavljanja stenoze i za prevenciju kardijalnih i vaskularnih fibroza.

Sasvim specifičan predmet izuma stoga je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi farmaceutskih mješavina namijenjenih za liječenje renalne insuficijencije.

Sasvim specifičan predmet izuma stoga je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi farmaceutskih mješavina namijenjenih za liječenje i za prevenciju kardiovaskularnih poremećaja povezanih s dijabetesom.

Specifičan predmet izuma stoga je uporaba produkata formule (I), kao što je definirano u gornjem dijelu, u pripravi medikamenata namijenjenih za kemoterapiju karcinoma, za liječenje psorijaze, te parazitoza poput onih uzrokovanih gljivicama ili protozoama, za liječenje Alzheimerove bolesti ili za liječenje neurodegerativnih promjena, a posebice neuronske apoptoze.

Početni produkti formule (VIa), koji predstavljaju prirodne ili nestandardne aminokiseline, komercijalno su dostupni, odnosno mogu se pripraviti prema uobičajenim postupcima koji su poznati stručnim osobama.

Posebice se mogu spomenuti slijedeći produkti formule (Via): Glu, Gly, Ala, Val, Phe ili Tyr, a te aminokiseline mogu po mogućnosti biti zaštićene, na primjer s alloc ili terc-butilnom skupinom.

Produkti formule (Vib) mogu se pripraviti iz takozvanih prirodnih ili nestandardnih aminokiselina formule (Via), kao što je navedeno u gornjem dijelu, spajanjem Fmoc radikala s N-terminalnom amino funkcionalnom skupinom određene aminokiseline: takva reakcija posebice je opisana u članku sa slijedećom referencom: "Mueller, A.; Vogt, C.; Sewald, N; Synthesis (1998), (6), 837-841".

Veliki broj produkata formule (VIa) također su komercijalno dostupni, pri čemu su aminokiseline u svom fmoc zaštićenom obliku, te tako mogu biti sastavni dio početnih produkata za postupak u ovoj patentnoj prijavi, opisan u Slici 1.

Posebice se mogu spomenuti slijedeći produkti formule (VIb): Fmoc-Leu, Fmoc-L-Glu(aloc); Fmoc-Gly; Fmoc-Ala; Fmoc-Val; Fmoc-Phe, kao i Fmoc-Zyr(OtBu).

Produkt formule (II) je metilni ester 9(S)-amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2] diazepin-1(S)-karboksilne kiseline. Takav početni produkt formule (II) može se pripraviti prema uobičajenim postupcima koji su poznati stručnim osobama, kao i na način kako je naznačeno u patentnoj prijavi EP 94095, odnosno u slijedećim publikacijama:

- Attwood M. sa suradnicima, J. Chem. Soc., Perkin trans, 1, (1986), (6), 1011-19;
- Thomas W. sa suradnicima, J. Chem. Soc., Perkin trans, 2, (1986), (5), 747-55;

Početni produkt formule (III), tj. R1X gdje X predstavlja atom vodika, može se posebice odabrati iz Tablice 1, opisane u Slici 2 ovog izuma: u toj tablici, X predstavlja atom klora, no također može predstavljati i atom broma. Takav produkt formule (III) komercijalno je dostupan, odnosno može se pripraviti prema uobičajenim postupcima koji se poznati stručnjacima.

Kao primjer, mogu se spomenuti slijedeći produkti formule (III): benzoil klorid, klorid izopropanske kiseline, cikloheksilizocijanat, metansulfonil klorid, kao i benzensulfonil klorid.

Početni produkt formule (VIII), tj. R4'-L-H u kojem R4' i L imaju gore naznačeno značenje, mogu se posebice odabrati iz Tablice 2 opisane u Slici 3 ovog izuma. Takav produkt formule (VIII) je komercijalno dostupan, odnosno može se pripraviti prema uobičajenim postupcima koji se poznati stručnjacima.

Posebice se mogu spomenuti slijedeći produkt formule (VIII): merkaptobenzimidazol, benzojeva kiselina, 1-fenilpiperazin, 4-fluorofenol, piperidin.

Eksperimentalni dio koji slijedi u nastavku daje primjere takvih početnih produkata.

Konačno, predmet ovog izuma su novi industrijski proizvodi, spojevi formule (VII), kao što je definirano u postupku ovog izuma.

Tablice iz Slike 4 koje su dane nadalje na stranicama 69 do 182, predstavljaju produkte koji se dobivaju prema postupku koji je opisan u gornjem dijelu prema ovom izumu: ti produkti predstavljaju primjere produkata formule (I) ovog izuma, a okarakterizirani su u tablicama koje slijede u nastavku pomoću svojih molekulskih masa prikazanih kao Mm (Mw) u tim tablicama. Takve Mm vrijednosti koje su navedene u tim tablicama određene su kao što slijedi.

Produkti predstavljeni u tablicama Slike 4 pripravljani su i okarakterizirani pomoću vlastitih HPLC-MS spektara, tj. visokotlačnom tekućinskom kromatografijom vezanom na maseni spektrograf: ta kromatografija provedena je na ODS-AQ koloni uz smjesu acetonitril/voda kao eluens u varijabilnim proporcijama koje su funkcija spojeva. Za

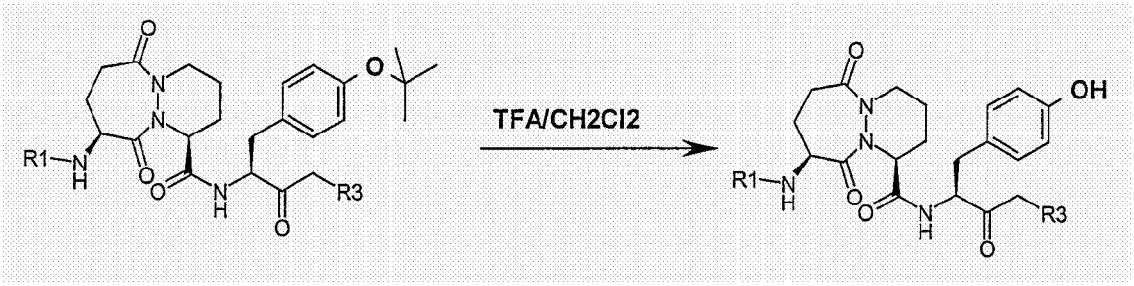
određivanje molekulskih masa rabljen je elektron-sprej u pozitivnom modu. Masa svakog pojedinog produkta određena je pomoću mase H+ molekulskog iona, odnosno u obliku natrijevog ili acetonitrilnog adukta.

Treba primijetiti da je leucin početna aminokiselina za produkte u Primjerima 1 i 2: u stvari odgovarajući produkt formule (Vib), tj. Fmoc-Leu komercijalno je dostupan i predstavlja početnu točku sinteze produkta iz Primjera 1.

Za ostale primjere ove patentne prijave, naznačene u tablicama Slike 4, kod kojih je odgovarajuća aminokiselina Leu, Stupanj 1 sinteze tih produkata provodi se na isti način kao i u Primjeru 1, opisanom u nastavku eksperimentalnog dijela.

Za ostale primjere ove patentne prijave, naznačene u tablicama Slike 4, kod kojih odgovarajuća aminokiselina nije Leu, Stupanj 1 sinteze tih produkata provodi se na isti način kao i u Primjeru 1, opisanom u nastavku eksperimentalnog dijela pri čemu se umjesto Fmoc-Leu rabi spoj formule (Vib) koji odgovara određenoj aminokiselini koja je predmet interesa, tj. slijedećim Fmoc aminokiselinama: Fmoc-L-Glu(Aloc); Fmoc-Gly; Fmoc-Ala; Fmoc-Val; Fmoc-Phe i Fmoc-Tyr(OtBu): na ovaj način dobivaju se konačni produkti kod kojih je aminokiselinski ostatak Glu ili Glu(Aloc), Gly, Ala, Val, Phe ili Tyr(OtBu) ostatak.

Za ostale primjere ove patentne prijave, naznačene u tablicama Slike 4, kod kojih je odgovarajuća aminokiselina tirozin, provodi se priprava iz Primjera 3 koji je naveden u nastavku, pri čemu se rabi produkt formule (VI) Fmoc-Tyr(OtBu), kako bi se dobio odgovarajući konačni produkt formule (I) kod kojeg je hidroksilni radikal preveden u terc-butoksi oblik: hidroksilna funkcionalna skupina tada je slobodna u produktu formule (I) dobivenom na taj način, kako bi se dobio novi produkt formule (I), kod kojeg je tada aminokiselinski ostatak tirozin. Skidanje zaštitne skupine s takvog derivata formule (I) gdje R2 predstavlja (tBuO)PhCH2 može se provoditi na primjer pomoću standardnih postupaka s trifluoroctenom kiselinom u 50/50 smjesi s diklormetanom. Dijagram takve reakcije naznačen je u nastavku.



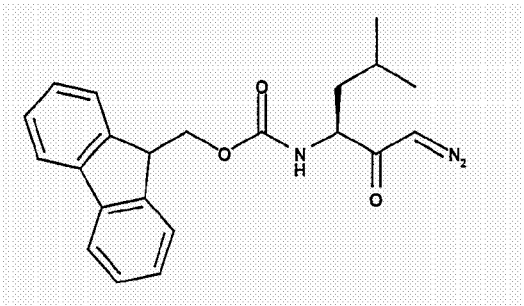
Primjeri navedeni na Slici 4, opisanoj u nastavku, ilustriraju proces koji je opisan u gornjem dijelu, no ni na kakav način ne ograničavaju ovaj izum.

Primjeri opisani u eksperimentalnom dijelu ove patentne prijave, koji su stoga Primjeri 1 do 3 iz tablica Slike 4, prikazuju primjere primjene ovog izuma koji ilustriraju izum, a da ga ni na koji način ne ograničavaju.

EKSPERIMENTALNI DIO

Primjer 1: 3-[9(S)-benzilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid]-5-metil-1-benzolioksi-heksan-2-on

Stupanj 1: N-Fmoc-3-amino-1-diazo-5-metil-heksan-2-on

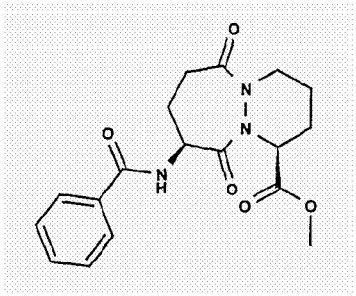


U suspenziju 3,52 g Fmoc-leucina (11,3 mmol) u 35 ml diklormetana dodaju se redom 1,3 ml 4-metil-morfolina (11,9 mmol; 1,05 ekv.) te 1,5 ml izobutil kloroformata (11,6 mmol; 1,03 ekv.) na -10°C u atmosferi dušika. Reakcijska smjesa postaje bistra, nakon čega se pojavljuje talog 4-metil-morfolin hidroklorida. Nakon miješanja tijekom 1 sata-10°C, precipitat se odfiltrira.

Nastala se otopina ohladi na -10°C, te se tada u atmosferi dušika doda 75 ml (19,1 mmol. 2 ekv.) 0,3 M otopine diazometana u CH2Cl2. Temperatura se progresivno povisi do sobne temperature. Nakon reakcije u trajanju od jednog sata na sobnoj temperaturi smjesa se izlije u 100 ml zasićene otopine natrijevog dikarbonata. Organska se faza ispere vodom (100 ml), suši na magnezijevom sulfatu, te zatim ukoncentrira do suha. Sirovi se produkt izravno kromatografira na 500 g silikagela pomoću CH2Cl2/AcOEt u omjeru 95/5. Izolirano je 2,6 g (iskorištenje = 65%) žućkaste krutine.
MS: MH^+378
NMR H^1 (CDCl3) (250 MHz) 0,95 (6H; d; 2CH3), 1,40 do 1,85 (3H; 2m; 1CH i 1CH2) 4,18 (1H, t, CH Fmoc) 4,4 do 4,55 (2H; bd, CH2 Fmoc), 5,12 (1H; bs; C<u>H</u>2N_2), 5,28 (1H, bd, <u>NH</u>CO), 4,42 (2H; bd; CH2 Fmoc), 5,12 (1H; bs; C<u>H</u>2N_2), 6,90 do 7,45 (9H; m; aromatski H-ovi), 7,55 (2H; bt, aromatski H-ovi), 7,77 (2H; bd, aromatski H-ovi).

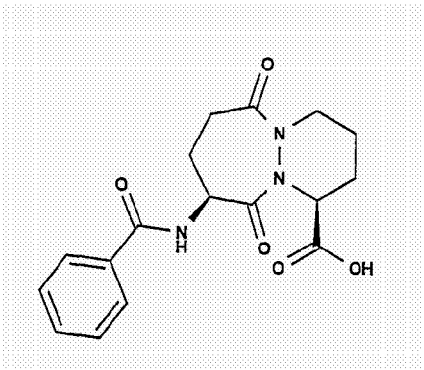
<u>Stupanj 2</u>:

a) metilni ester 9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a]diazepin-1(S)-karboksilne kiseline



U otopinu 500 mg amina (<u>1</u>) (1,96 mmol) u 12 ml CH2Cl2 dodaju se redom 0,68 ml diizopropiletilamina (2 mmol; 2 ekv.) te 0,26 ml benzoil klorida (2,16 mmol; 1,1 ekv.) na 0°C u atmosferi dušika. Temperatura se povisi do sobne temperature. Nakon miješanja tijekom 1 sata doda se 12 ml 1 N HCl. Smjesa se dekantira, a organska otopina ispere zasićenom otopinom NaCl i s 12 ml zasićene otopine natrijevog dikarbonata. Organska se otopina suši na magnezijevom sulfatu, te zatim ukoncentrira do suha. Izolirano je 0,424 g (iskorištenje = 54%) metil benzoilaminopirazepata.
MS: $[MH]^-$ 358; MH^+360; MNa^+ 382

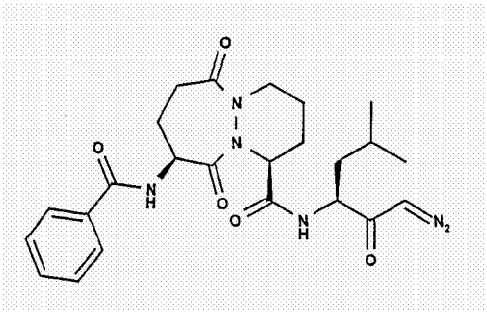
b) 9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a]diazepin-1(S)-karboksilna kiselina



U otopinu 424 mg (1,18 mmol) metilnog ester 9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a]diazepin-1(S)-karboksilne kiseline u 10 ml metanola na 0°C doda se99 mg litijevog hidroksida (2,36 mmol; 2 ekv.). Temperatura se povisi do sobne temperature, te se tada reakcija održava tijekom noći. Otopina se ukoncentrira do 5 ml pomoću rotavapora. Doda se 5 ml vode, a pH otopine podesi se na 1 dodavanjem nekoliko kapi koncentrirane HCl. Smjesa se ekstrahira s 2 × 5 ml etil acetata. Organska se faza ispere s 5 ml zasićene otopine NaCl, suši na magnezijevom sulfatu i ukoncentrira do suha. Dobiveno je 305 mg 9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a]diazepin-1(S)-karboksilne kiseline (iskorištenje = 75%).
MS: $[MH]^-$ 344; MH^+346; MNa^+ 368

NMR-H[1] (CDCl3) (300 MHz): 1,76 (2H; m; CH2), 1,96 i 2,35 (2H; 2m; CH2), 1,97 i 2,84 (2H; 2m; CH2), 2,41 i 3,48 (2H; m; CH2), 4,96 i 4,68 (2H; m i bd; CH2), 5,17 (1H; m; HN), 5,47 (1H, dd. CHCO2H), 7,26 (1H; d; CONH), 7,38 do 7,53 (3H; m; aromatski H-ovi), 7,81 (2H,; bd; aromatski H-ovi).

Stupanj 3: 3-[9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-diazo-heksan-2-on



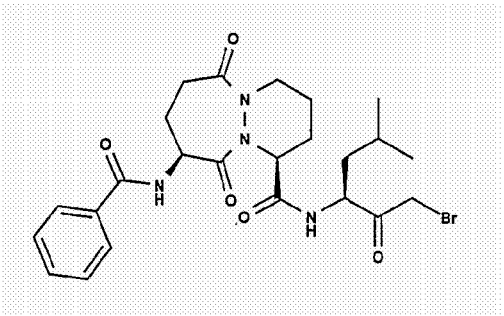
Otopina 378 mg (1 mmol) N-Fmoc-3-amino-1-diazo-5-metil-heksan-2-ona u 3,5 ml CH2Cl2 tretira se s DBU (2,1 mmol; 2,1 ekv.) na 0°C u atmosferi dušika. Nakon jednog sata odvijanja reakcije, otopina se stavlja na stupac silikagela (40 g) i brzo eluira otopinom CH2Cl2/metanol u omjeru 90/10. Dobiveno žuto ulje (198 mg, iskorištenje = 100%) prevodi se u oblik soli u 3,5 ml CH2Cl2, nakon čega se doda 0,35 g (1 mmol) kiseline dobivene u Stupnju 2. Redom se dodaju 625 mg TBTU (1,1 mmol; 1,1 ekv.) te 0,35 ml DIEA (2 mmol; 2 ekv.)u atmosferi dušika na 0°C. Reakcija se održava na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega se reakcijski medij izlije u 20 ml zasićene otopine NaHCO3, te se ekstrahira s 2 × 10 ml etilacetata. Spojene se organske faze isperu vodom (20 ml), a zatim zasićenom otopinom KHSO3. Otopina se suši na MgSO4 i ukoncentrira do suha. Izolirano je 244 mg pjene (iskorištenje = 50%).

MS: $[M+Na]^+$ 505; MH^+ -N2 455; MH^+ 483

NMR-H[1] (CDCl3) (300 MHz): 0,95 (6H; dd; 2CH3), 1,56 (2H m; CH2), 1,69 (1H; m; CH), 4,53 (2H; m; CH2), 6,40 (1H; bd; NH), 1,66 (2H; m; CH2), 1,92 (2H; m; CH2), 1,90 i 2,90 (2H; 2m; CH2), 2,39 i 3,24 (2H; 1dd; i 1 dt; CH2); 3,01 i 4,66 (2H; 1dt; i 1m; CH2), 4,66 (1H; td; CH), 5,17 (1H; m; CH), 7,02 (1H; d; NH), 5,40 (1H; bs; CHN2), 7,46 (2H; dd; aromatski 2H-ovi u meta položaju), 7,51 (1H, m; aromatski H-ovi u para položaju), 7,81 (2H;dd; aromatski H-ovi u orto položaju).

Stupanj 4: 3-[9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-benzoilokso-heksan-2-on

a) 3-[9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-bromo-heksan-2-on

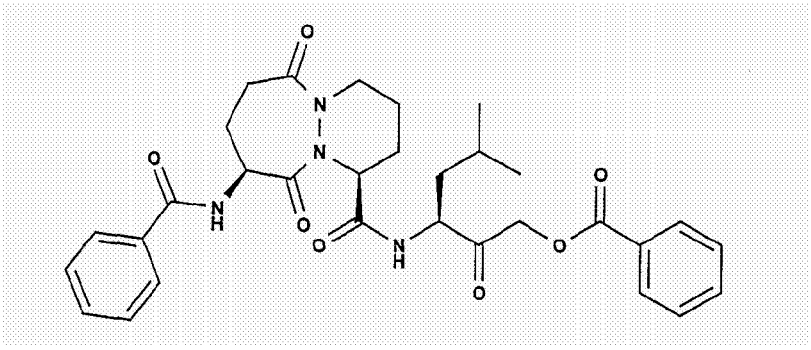


Otopina 219 mg spoja (0,38 mmol) u 2 ml CH2Cl2 tretira se na 0°C s 0,2 ml otopine HBr (37%)/AcOH u omjeru 30/70. Nakon što se reakcija provodi pola sata na 0°C, reakcijska se smjesa izlije u 20 ml zasićene otopine NaHCO3. Smjesa se ekstrahira s 2 × 10 ml AcOEt. Organske se faze isperu vodom (20 ml), suše na MgSO4 i ukoncentriraju uz podtlak. Izolirano je 203 mg (iskorištenje = 94%) bromoketona u obliku žute pjene.

MS: $M+H^+$ 535

NMR H[1] (CDCl3) (300 MHz): 0,97 (6H; d; 2 CH3), 1,67 (1H; m; CH), 1,51-1,69 (2H; 2m; 2H), 1,66 (2H; m; CH2), 1,94 (2H; m; CH2), 1,88 do 1,98 i 2,12 do 2,90 (2H; 2m; CH2), 2,40 i 3,16 do 3,47 (2H; dd i m; CH2), 3,01-4,61 (2H; 2m; CH2)4,57 (1H; t; CH), 5,16 (1H; m; CH); 7,00 (1H; d; NH), 4,05 (2H; AB, CH2), 7,47 (2H, td; aromatski 2H-ovi u meta položaju), 7,53 (1H; m; aromatski 2H-ovi u para položaju), 7,82 (2H; dd; aromatski 2H-ovi u para položaju).

b) 3-[9(S)-benzoilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piradazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-benzoiloksi-heksan-2-on

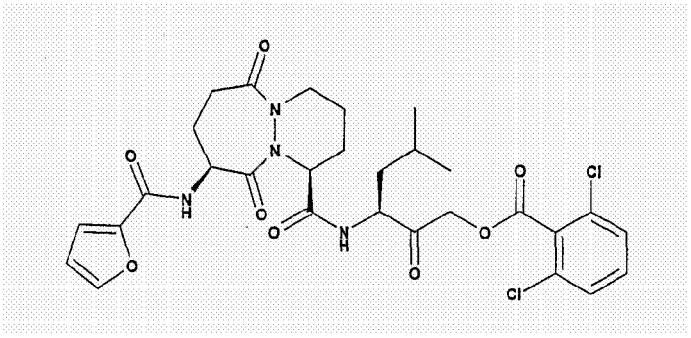


U otopinu 50 mg prethodno dobivenog bromoketona (0,093 mmol) u 0,6 ml DMF dodaju se11 mg KF (0,186 mmol; 2 ekv.) te zatim 13,7 mg benzojeve kiseline. Reakcija se ostavi preko noći uz snažno miješanje na sobnoj temperaturi. Reakcijska se smjesa izlije u 10 ml zasićene otopine NaHCO3, a ekstrakcija se provodi s 2 × 5 ml etilacetata. Spojene organske faze isperu se vodom (10 ml), suše na MgSO4 i ukoncentriraju uz podtlak. Dobiveno je 42 mg svjetložute smole (iskorištenje = 78%).

MS: MH^+577; MNa^+ 599

NMR-H^1: 0,97 (6H; d; 2CH3), 1,71 (1H; m; CH), 1,52-1,75 (2H; 2m; CH2), 4,82 (1H; m; CHNH), 6,27 (1H; d; CHNH), 2,40-3,19 (2H; 2m; CH2), 3,02-4,60 (2H; 2m; CH2), 1,50 do 2,20 (2H; m; CH2), 5,03 (2H; AB J = 17 Hz); COCH2O), 5,17 (2H, m; 2CH), 7,00 (1H; d; CONHCH), 7,40 do 7,65 (6H; m; aromatski 6H-ovi), 7,81 i 8,09 (4H; dd; aromatski 2 × 2H-ovi u orto položaju od CO)

Primjer 2: 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-5-metil-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-heksan-2-on



Postupak se provodi počevši od produkta dobivenog u Stupnju b) Stupnja 3 iz Primjera 1 kako slijedi:

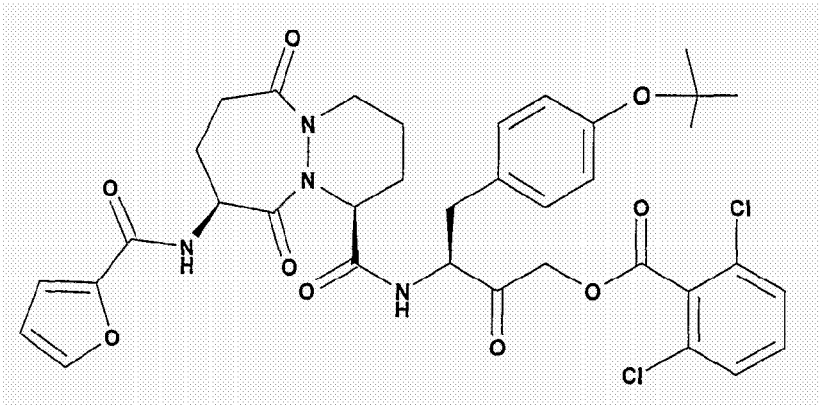
U otopinu 11,6 mg (0,022 mmol) 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino [1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid]-5-metil-1-bromo-heksan-2-ona u 0,35 ml DMF doda se11 mg dimetilaminometilpolistirenske smole (0,044 mmol; 2 ekv.). Reakcija se ostavi preko noći uz miješanje. Smjesa se filtrira preko sinter lijevka, a smola se ispere dva puta s 2 ml CH2Cl2. Nakon intenzivnog uparavanja uz podtlak, izolirano je 9 mg očekivanog produkta (iskorištenje − 82%).

LC-MS (čistoća >80%)

MH^+ 636

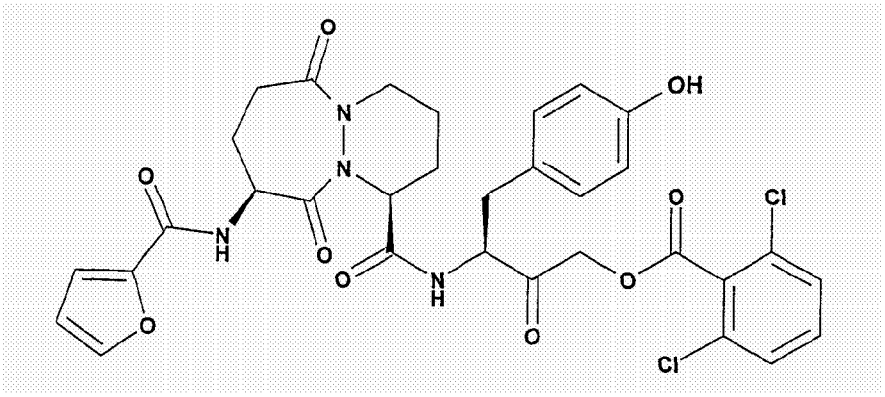
Primjer 3: 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-4-(hidroksifenil)-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-butan-2-on

Stupanj 1: 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S) -karboksamid]-4-(4-terc-butilfenoksi)-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-butan-2-on



Postupak se provodi kao u Stupnju 1 Primjera 1 uz uporabu drugog spoja formule (VI): fmoc-TYR(OtBu) umjesto spoja formule (VI): Leu-fmoc u istoj količini. Nakon toga postupak se provodi pod istim reakcijskim uvjetima kao za Stupnjeve 2 do 4 iz Primjera 1, te se na takav način dobiva očekivani produkt.

Stupanj 2: 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid]-4-(4-hidroksifenil)-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-butan-2-on



Otopina 16 mg (0,22 mmol) produkta dobivenog gore u Stupnju 1 u 0,25 ml CH_2Cl_2 tretira se s 0,25 ml trifluoroctene kiseline. Reakcija se ostavlja uz miješanje tijekom 1 sata na sobnoj temperaturi. Otapalo se upari do suha. Izolirano je 14,4 mg očekivanog produkta (iskorištenje = 95%).
LC-MS (čistoća >80%) MH^+ 686

Produkti iz Primjera 4 do 609 pripravljeni su postupkom kao što je naznačeno u gornjem dijelu, a njihove strukture naznačene su u tablicama Slike 4.

Primjer 610: farmaceutski pripravak
Tablete su pripravljene prema slijedećoj formuli:

Produkt iz Primjera 1.....	0,2 g
Pomoćne tvari za tabletu do ukupne mase.....	1 g

(detaljno navedene pomoćne tvari: laktoza, talk, škrob, magnezijev stearat).

Farmakološko ispitivanje
Ispitivanje inhibicije katepsina K:

Ispitivani produkti (10 mM) razrijede se do 1 MW u DMSO, te rasporede u Nunc polistirenske jažice u količini od 2 µl po jažici. Kolona 12 na ploči rezervirana je za kontrolne primjerke, te se u njih stavlja 1 µl DMSO (bez produkta) po jažici. Ploče se pohranjuju na -80°C, te odmrzavaju na dan izvođenja pokusa.

Produkti se razrijede do 50 µM dodavanjem 38 µl reakcijskog pufera: natrijevog acetata 100 mM, EDTA 5 mM, DTT 1 MW, pH 5,5. Dodavanje, kao i sve ostale operacije pipetiranja izvode se pomoću CybiWell pipete tip 96. Nakon

miješanja otopina, svaki produkt premjesti se u 2 jažice (duplikati) na Grainer black ploči s jažicama u količini od 10 µl po jažici. Stoga se dvije ploče s 96 jažica mogu ispitivati u ploči s 384 jažica.

U reakcijskom puferu pripravi se otopina supstrata od 50 µM, Z-Val-Arg-AMC (Calbiochem). Nakon toga se supstrat raspodijeli u sve jažice na ploči sa 384 jažice (20 µl po jažici).

U reakcijskom puferu pripravi se otopina katepsina K u koncentraciji od 12,5 ng/ml i raspodijeli u sve jažice ploče s 384 jažica (20 µl po jažici), osim u 16 jažica koje služe kao 100% kontrola inhibicije (kolone 23 i 24, redovi I i P) u koje se stavlja 20 µl pufera bez enzima. 100%-tne kontrole inhibicije stave se u kolone 23 i 24, redovi A do H koji ne sadržavaju produkte.

Tada se ploče inkubiraju u trajanju od 2 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se očitavaju na fluoroskan-u (Labsystems): ekscitacija 390 nm; emisija 460 nm.

Konačne koncentracije svakog pojedinačnog reagensa su:
produkti 10 µM; supstrat 20 µM, enzim 5 ng/ml.

% inhibicije za svaki produkt izračuna se tako da se točke kod 0 i 100% inhibicije svake ploče koriste kao reference. Tada se ponovno ispituju produkti koji ispoljavaju signifikantnu inhibiciju u rasponu koncentracija od 50 do 0,5 µM kako bi se odredio IC_{50}.

Ispitivanje inhibicije katepsina B:
Protokol je identičan onome za katepsin K osim za:
- Z-arg-arg-AMC supstrat (Calbiochem), otopina od 50 µM, konačna koncentracija 20 µM
- katepsin B (Calbiochem), otopina od 40 ng/ml, konačna koncentracija 16 ng/ml
- inkubacija u trajanju od 1 sata na sobnoj temperaturi

Ispitivanje inhibicije papaina
Protokol je identičan onome za katepsin K osim za:
- papain (Sigma), otopina od 50 ng/ml, konačna koncentracija 20 ng/ml
- inkubacija u trajanju od 30 minuta na sobnoj temperaturi

Rezultati
Dobiveni IC50 za produkte iz primjera prikazani su u tablici I koja slijedi u nastavku, u mikromolima.

TABLICA I

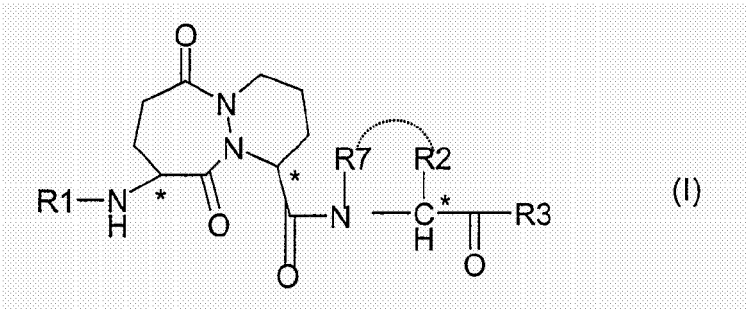
Primjer br.	Katepsin K IC_{50} µm	Katepsin B IC_{50} µm	Papain IC_{50} µm
38	5	20 (30%)	20 (25%)
39	3	20	20 (30%)
40	1,8	20 (40%)	20 (30%)
42	4	20 (38%)	20 (25%)
43	1,5	15	20 (25%)
44	2	20 (40%)	20
45	0,9	20 (35%)	20 (30%)
46	6	20 (30%)	20 (40%)
47	5	20 (40%)	20 (20%)
48	3	7	15
54	0	20 (30%)	0
91	6	<0,2	
101	0	6	20 (20%)
107	20	0	0
117	7	20 (25%)	0
122	18	0,7	20 (45%)
128	20 (30%)	20 (40%)	6
129	0	20 (30%)	4
130	20 (35%)	20 (30%)	6
131	7	0	9

Primjer br.	Katepsin K IC_{50} μm	Katepsin B IC_{50} μm	Papain IC_{50} μm
132	20 (40%)	2	6
133	20 (25%)	0	20
134	20 (25%)	20 (30%)	7
135	20 (35%)	0	18%)
136	20	20 (25%)	20 (20%)
138	29 (20%)	0	8
141	9	0,7	20
150	6	0,6	0
161	0	9	19
162	20 (30%)	20 (20%)	20
165	20 (40%)	20 (30%)	20
166	20 (20%)	20 (20%)	2
171	8	20 (30%)	20 (20%)
172	20	20 (20%)	20 (10%)
185	0	7	0
192	20 (15%)	18	0
206	0	20	20
211	20 (20%)	20 (30%)	6
216	0	20 (40%)	6
217	20 (30%)	0	7
218	20 (25%)	20	20
220	20 (20%)	20 (30%)	6
221	20 (25%)	20 (30%)	7
224	20 (20%)	8	8
229	20 (40%)	18	20 (25%)
234	20 (30%)	18	20 (15%)
240	0	0	20
241	0	20 (20%)	7
304	12	1,5	0
313	0	5	0
322	20 (20%)	6	20 (20%)
339	10	0	0
340	7	20 (0%)	0
341	8	20 (25%)	0
343	14	20 (20%)	0
344	5	0	20 (40%)
345	5	20 (25%)	0
346	6	0	0
347	12	20 (25%)	0
348	10	20 (35%)	20 (20%)
366	0	0	17
374	20 (20%)	0	7
382	20 (20%)	0	9
389	20 (20%)	20 (30%)	6
390	20 (20%)	19	6
397	20 (20%)	0	18
398	0	20 (20%)	9
433	20 (20%)	4	0
443	0	5	0
450	20 (25%)	20 (20%)	18
453	20 (30%)	9	20 (40%)
463	0	1,5	0
473	20 (25%)	1,5	0
481	0	6	0
526	0	0	18
534	20 (20%)	0	7

Primjer br.	Katepsin K IC_{50} µm	Katepsin B IC_{50} µm	Papain IC_{50} µm
462	20 (20%)	20 (20%)	19
563	0	20 (20%)	18

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Produkti formule (I),



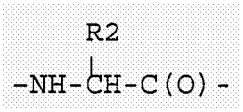
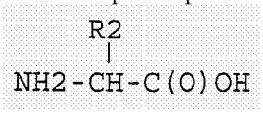
(I)

naznačeni time, da:

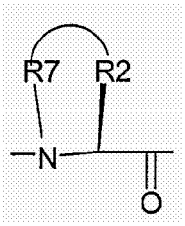
R_1 predstavlja -C(O)-R5, -SO2-R5 ili -C(O)-NR6R5 radikal, gdje R6 predstavlja atom vodika odnosno ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, a R5 predstavlja ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, cikloalkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, fenil, naftil, ili monociklički heterociklički zasićeni ili nezasićeni radikal s 5 ili 6 članova koji sadržava jedan ili više istovrsnih ili različitih heteroatoma odabranih iz skupine koju čine O, N ili S,

alkil, fenil i heterocikličke radikale, kao što je definirano gore za R1, koji su po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala koji su odabrani iz skupine koju čine halogeni atomi, te ravni odnosno razgranati alkilni ili alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, hidroksil, acilni radikali koji sadržavaju najviše 7 atoma ugljika, trifluorometil, cijano, tienil, fenil fenoksi te izoksazoilni radikali;

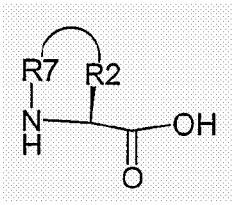
R2 i R7 su takvi da

ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 je takav da  skupina u produktu formule (I) predstavlja takozvani prirodni ili nestandardni aminokiselinski ostatak  strukture s izuzetkom asparaginske kiseline,

ili R2 i R7 tvore prsten skupa s atomima dušika i kisika na koje su vezani na takav način da tako skupina nastala u produktima formule (I):



predstavlja takozvani prirodni ili nestandardni aminokiselinski ostatak:



strukture;

R3 predstavlja -CH=N2 radikal ili -CH2-L-R4 radikal, gdje L predstavlja jednostruku vezu ili dvovalentni radikal odabran iz skupine koju čine -O-, -O-C(O)-, -NH-, te -S-(CH2)n-, pri čemu n predstavlja cijeli broj od 0 do 6,

a R4 predstavlja ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, monociklički ili biciklički karbociklički ili heterociklički radikal koji sadržava od 5 do 10 članova, zasićeni ili nezasićeni, koji sadržava jedan ili više istovrsnih ili različitih heteroatoma odabranih iz skupine koju čine O, N, NH ili S, pri čemu može sadržavati -C(O) član,

karbocikličke i heterocikličke alkilne radikale, kao što je definirano u gornjem dijelu za R4, koji su po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi; hidroksilne radikale, slobodne karboksilne radikale u obliku soli ili estera; -C(O)-NH2, -C(O)-NH(alkil), -C(O)-N(alkil)(alkil), -NH-C(O)-(alkil), -N(alkil)-C(O)-(alkil); tienil; fenil; alkilfenil; alkilne i alkoksilne radikale koji su po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine acilni radikali koji sadržavaju 7 atoma ugljika, cijano, -NH2, -NH(alkil), -N(alkil)(alkil) i fenilni radikali, pri čemu se podrazumijeva da su gore navedeni radikali, ravni ili razgranate alkilni i alkoksilni radikali, te da sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,

oznaka* ukazuje na atom ugljika koji može biti u S ili R konfiguraciji,

a spomenuti produkti formule (I) mogu biti u svim mogućim racemičkim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u dodatnim oblicima soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

2. Produkti formule (I), kao što je definirano u zahtjevu 1, **naznačeni time** da R1 i R3 imaju značenje kao što je naznačeno u gornjem dijelu, a R2 predstavlja takozvani prirodni aminokiselinski ostatak s izuzetkom asparaginske kiseline, spomenuti produkti formule (I) nalaze se u svim mogućim racemičnim, enatiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i adicijske soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama odnosno mineralnim i organskim bazama.
3. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 i 2, **naznačeni time** da R1 i R3 imaju značenje kao što je naznačeno u zahtjevima 1 i 2,

a R2 i R7 su takvi da:

ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, po mogućnosti supstituiran s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine amino; acilamino; NH=C(NH2)-NH-; merkapto; ravni ili razgranati alkiltio radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika; ravni ili razgranati hidroksil; alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika; imidazolil, indolilni radikali; fenilni radikal koji je sam supstituiran jednim ili s više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi, hidroksilni radikal, ravni ili razgranati alkoksi radikal koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, te fenoksi radikal koji je sam po mogućnosti supstituiran jednim ili s više radikala odabranih iz skupine koju čine atomi joda i hidroksilni radikal; te -C(O)-O-R8 radikal kod kojeg R8 predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni ili alkenilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika,

ili R2 i R7 tvore prsten zajedno s atomima dušika i ugljika na koje su vezani, a prsten uključuje od 5 do 7 članova, te je po mogućnosti supstituiran jednim ili s više hidroksilnih ili ravnih ili razgranatih alkoksilnih radikala koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,

pri čemu se spomenuti produkti formule (I) nalaze u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

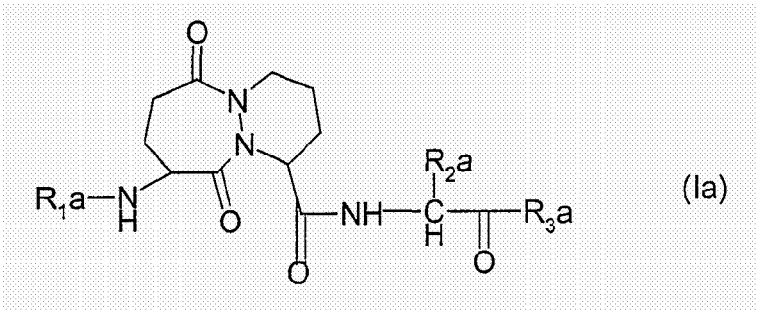
4. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time** da R1 i R3 imaju značenje kao što je naznačeno u zahtjevima 1 i 3,

a R2 i R7 su takvi da:

ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 ima značenje kao što je naznačeno u zahtjevu 3,

ili R2 i R7 tvore zajedno s atomima dušika i ugljika pirolidinilni prsten po mogućnosti supstituiran jednim ili s više hidroksilnih ili ravnih ili razgranatih alkoksilnih radikala koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, pri čemu se spomenuti produkti formule (I) nalaze u svim mogućim racemičnim, enatiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (I) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

5. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, **naznačeni time** da odgovaraju formuli (Ia):



(Ia)

gdje:
R_{1a} predstavlja -C(O)-R5a, -SO2-R5a ili -C(O)-NR6aR5a radikal

gdje R6a predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, a R5a predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika; cikloalkil koji sadržava najviše 6 atoma ugljika; fenil, naftil, furil, morfolinil, tienil, piridil,

pri čemu su radikali alkil, fenil, tienil i piridil po mogućnosti supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi te ravni ili razgranati alkilni ili alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, hidroksil, acil koji sadržava najviše 7 atoma ugljika, te radikali fenoksi, trifluorometil, cijano, tienil, fenil i izoksazolil;

R2a ima značenje kao što je naznačeno u gornjem dijelu kada R7 predstavlja atom vodika,

R3a predstavlja -CH=N2 radikal ili -CH2-La-R4a radikal, gdje La predstavlja jednostruku vezu ili dvovalentni radikal odabran iz skupine koju čine -O-, -O-C(O)- i -S-(CH2)na, gdje na predstavlja cijeli broj od 0 do 3,

a R4a predstavlja radikal izabran iz skupine koju čine ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 6 atoma ugljika; te radikali fenil; tetrazolil; piperazinil; piperidil; piridil; benzotiazolil; kinolil; tiadiazolil; pirimidinil; tertralon;

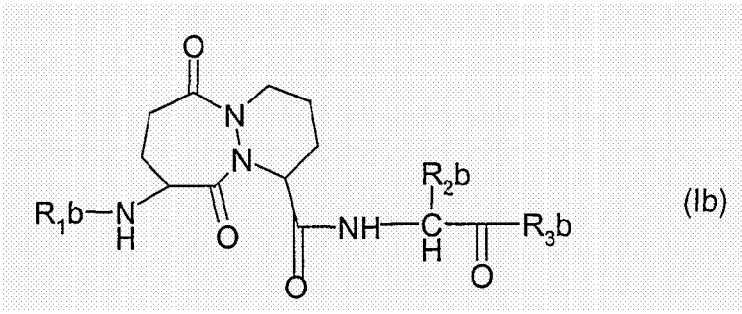
radikali alkil, fenil, tetrazolil, piperazinil i piperidil su takvi kao što je definirano gore za R4a, a po mogućnosti su supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi; te hidroksil i karboksi radikali u obliku soli ili estera;

-C(O)-NHH2; -C(O)-NH(alkil); -C(O)-N(alkil)(alkil); -NH-C(O)-(alkil); -N(alkil)-C(O)-(alkil); tienil; fenil; alkilfenil; pri čemu su alkilni i alkoksilni radikali sami supstituirani s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine acilni radikali koji sadržavaju najviše 7 atoma ugljika, cijano, -NH2, -NH(alkil), -N(alkil)(alkil) te fenilni radikali,

pri čemu se podrazumijeva da su kod gore navedenih radikala, alkilni i alkoksilni radikali ravni ili razgranati, te da sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,

pri čemu se spomenuti produkti formule (Ia) nalaze u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (Ia) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

6. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačeni time da** odgovaraju formuli (Ib):



(Ib)

gdje:
R_{1b} predstavlja -C(O)-R5b, -SO2-R5b ili -C(O)-NR6bR5b radikal

gdje R6b predstavlja atom vodika ili metilni radikal, a R5b predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, te koji su po mogućnosti supstituirani s radikalima tienilom; cikloheksilom; fenilom, koji je po mogućnosti supstituiran ravnim ili razgranatim alkoksilnim radikalom koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, ili radikalima kao što su fenoksi ili trifluorometil; naftil; furil; morfolinil; tienil, po mogućnosti supstituiran radikalom izoksazolila; piridil po mogućnosti supstituiran trifluorometil radikalom,

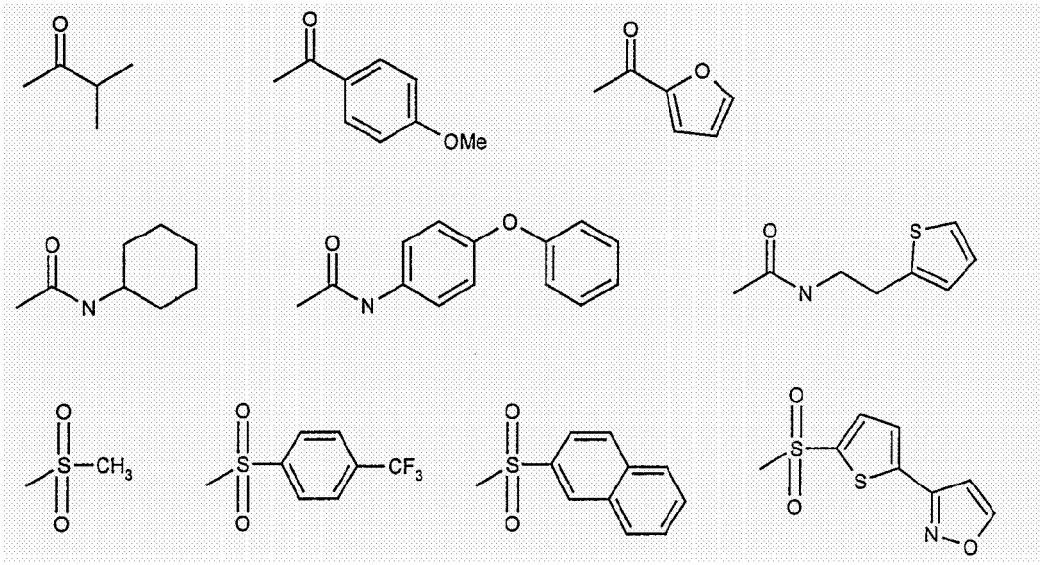
R2b predstavlja atom vodika ili ravni ili razgranati alkilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika, te koji je po mogućnosti supstituiran ili fenilnim radikalom koji je sam supstituiran hidroksilnim ili ravnim ili razgranatim alkoksilnim radikalima koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, ili pak radikalom -C(O)-O-R8b kod kojeg R8b predstavlja ravni ili razgranati alkilni ili alkenilni radikal koji sadržava najviše 6 atoma ugljika,

R3b predstavlja -CH=N2 radikal ili -CH2-Lb-R4b radikal u kojem Lb predstavlja jednostruku vezu ili dvovalentni radikal odabran iz skupine koju čine -O-, -O-C(O)-, te -S-(CH2)nb-, pri čemu nb predstavlja cijeli broj od 0 do 1,

te R4b predstavlja radikal odabran iz skupine koju čine piridil; benzotiazolil; kinolinil, tiadiazolil; pirimidinil; tetralon radikal; ravni ili razgranati alkilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, po mogućnosti supstituirani karboksi i tienilnim radikalima koji su slobodni ili u obliku soli ili estera; fenil po mogućnosti supstituiran s jednim ili više radikala odabranih iz skupine koju čine halogeni atomi, te karboksi radikal koji je slobodan ili u obliku soli ili estera, ravni ili razgranati alkilni i alkoksilni radikali koji sadržavaju najviše 4 atoma ugljika, te radikali cijanoalkil, alkilfenil, -NH-C(O)-CH3, -C(O)-N(alkil)(alkil); tetrazolil po mogućnosti supstituiran fenilnim radikalom; piperazinil po mogućnosti supstituiran na drugom atomu dušika s fenilnim radikalom ili ravnim ili razgranatim alkilom koji sadržava najviše 4 atoma ugljika, a koji je sam po mogućnosti supstituiran acilnim (pirolidinilkarbonilnim) radikalom, s jednim ili dva fenilna radikala ili s -NH2, -NH(alkil) ili -N(alkil)(alkil); piperidilni radikal po mogućnosti supstituiran benzilom ili -C(O)-N(alkil)(alkil) radikalom, pri čemu se podrazumijeva da su kod gore navedenih radikala, alkilni i alkoksilni radikali ravni ili razgranati, te da sadržavaju najviše 4 atoma ugljika,

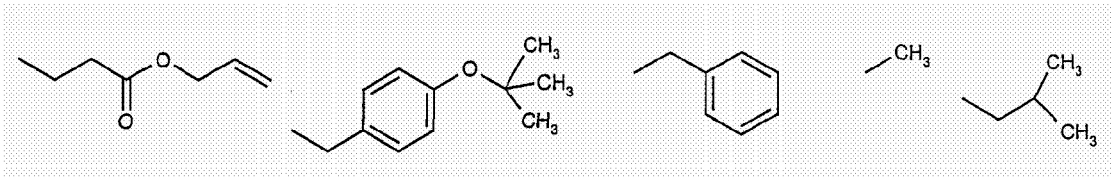
pri čemu se spomenuti produkti formule (Ib) nalaze u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima, kao i u oblicima adicijskih soli spomenutih produkata formule (Ib) s mineralnim i organskim kiselinama, odnosno mineralnim i organskim bazama.

7. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, **naznačeni time** da R1 predstavlja radikal odabrane iz skupine koju čine slijedeći radikali:



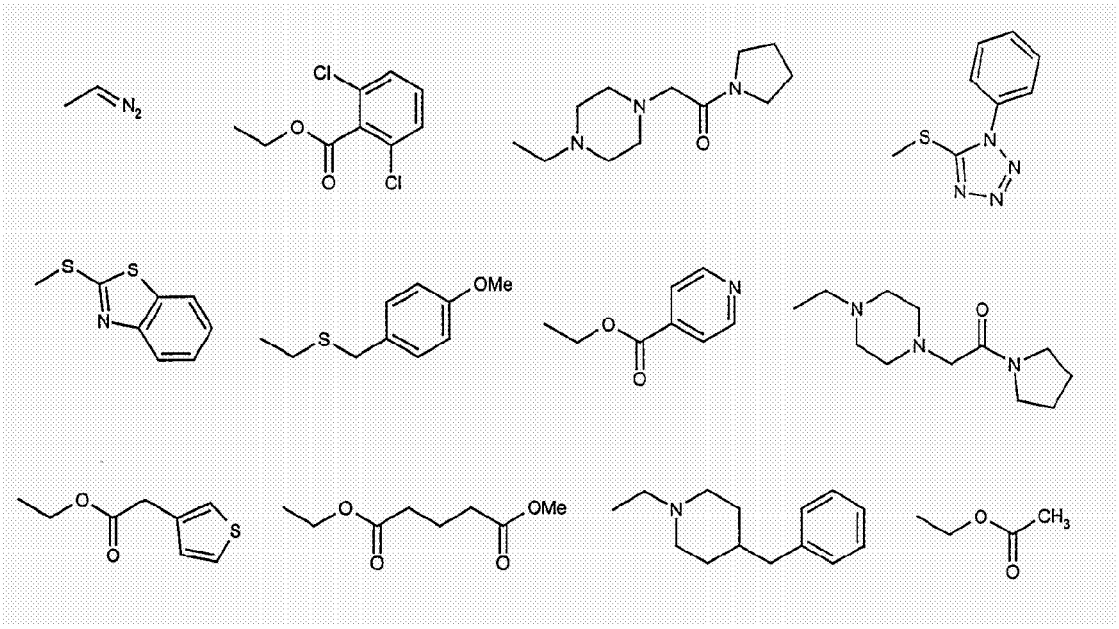
te R2, R3 i R7 imaju vrijednosti naznačene u zahtjevu 1.

8. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, **naznačeni time** da R7 predstavlja atom vodika, a R2 predstavlja radikal odabrane iz skupine koju čine slijedeći radikali:



R1 i R3 imaju vrijednosti naznačene u zahtjevu 1.

9. Produkti formule (I), kao što je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1 do 8, **naznačeni time da** R3 predstavlja radikal odabrane iz skupine koju čine slijedeći radikali:



te R1, R2 i R7 imaju vrijednosti naznačene u zahtjevu 1.

10. Produkti formule (I), **naznačeni time** da su takvi kao što slijedi:
    - 3-[9(S)-benzilamino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid]-5-metil-1-benzolioksi-heksan-2-on

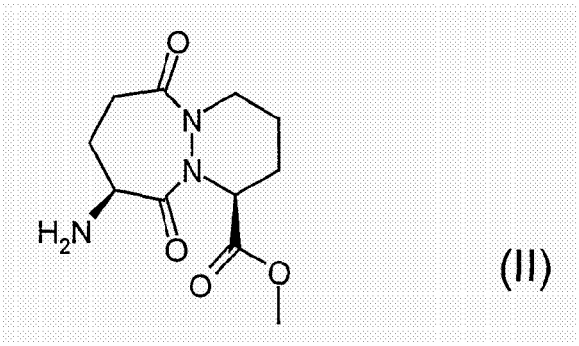
- 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid]-5-metil-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-heksan-2-on
- 3-[9(S)-(2-furanoil)amino-6,10-diokso-1,2,3,4,7,8,9,10-oktahidro-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboksamid]-4-(4-hidroksifenil)-1-(2,6-diklorobenzolioksi)-butan-2-on

11. Produkti formule (I), **naznačeni time** da su takvi kao što slijedi:
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(2-metil-1-okso-propil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(3-metoksibenzoil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-furanil)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-anino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-p-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[(metilsulfonil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-diazo-4-[[[(1S,9S)-9-[[[5-(izoksazol-3-il)-2-tienil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-[4-(1,1-dimetil)etoksi]fenil]-3-okso-2-butil]-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- (2-propenil)-(4S)-6-[2,6-dklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(2-furanilnil)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[2,6-dklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[4-(trifluorometil)fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[[2-okso-2-(1-pirolidinil)etil]-piperazin-1-il]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[[2-okso-2-(1-pirolidinil)etil]-piperazin-1-il]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[2-(naftalenil)-etil]-sulfonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(1-fenil-1H-tertrazol-5-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-metoksifenil)-metil]-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[[(4-piridinil)-karbonil]-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-acetil-oksi-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[1-okso-2-(tien-3-il)-etoksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(1-fenil-1H-tertazol-5-il)-tio]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat

- (2-propenil)-(4S)-6-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-4-[[[(1S,9S)-9-[(metilsulfonil)-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-5-okso-heksanoat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftenil)-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[5-(izoksazol-3-il)-2-tienil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[3-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-diazo-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-okso-2-(3-tienil)-etoksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- (metil)-[2-okso-4-fenil-3[(3S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-il]-karbonil]-amino]-butil]-pentandioat
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(4-fenilmetill)-1-piperidinil]-1-fenil-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2-benzotiazolil)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[2-(tien-2-il)-etil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[4-[2-(1-pirolidinil)-2-okso-etil]-piperazin-1-il]]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-1-fenil-4-[(2-benzotiazolil)-tio]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-N-[(3S)-5-metil-1-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(2-metil-1-okso-propil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil) -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(metilsulfonil)amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S) -piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro -6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-naftalenil)-sulfonil]-amino]-N-((3S)-1-diazo-5-metil-2-okso-3-heksil)-oktahidro-6,10-diokso -6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil]-oktahidro -6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil] -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3-pentil] -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-metil-2 -okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3 -pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-tio]-4-metil-2 -okso-3-pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(3S)-1-[(benzotiazol-2-il)-tio]-4-metil-2-okso-3 -pentil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil] -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(2-furanil)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro -6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(benzotiazol-2-il)-tio]-3-okso-2-butil] -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[(4-fenoksifenil)-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil] -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-(3-metoksibenzoil)amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil]-oktahidro-6,10 -diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[[(2-(tien-2-il)-etil]-amino]-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2 -butil]-oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[[4-(trifluorometil)-fenil]-sulfonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(2,6-diklorobenzoil)-oksi]-3-okso-2-butil] -oktahidro-6,10-diokso-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid
- 9-[(9S)-[(cikloheksilamino)-karbonil]-amino]-N-[(2S)-4-[(benzotiazol-2-il)-tio]-1-[(1,1-dimetil)-etoksi] -fenil]-3-okso-2-butil]-6H-(1S)-piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksamid

12. Postupak priprave produkata formule (I), kao što je definirano u zahtjevu 1, **naznačen time** da je karakteristično da spoj formule (II):

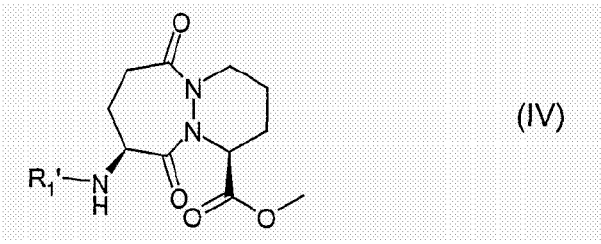


(II)

sudjeluje u reakciji sa spojem formule (III):

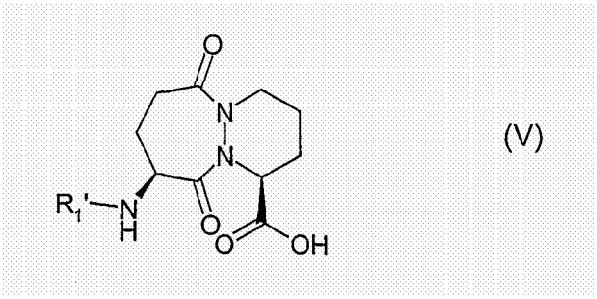
R1'-X **(III)**

gdje X predstavlja halogeni atom, a R1' ima značenje koje je naznačeno u zahtjevu 1 za R1, kod kojeg su moguće reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene zaštitnim skupinama, kako bi se dobio produkt formule (IV):



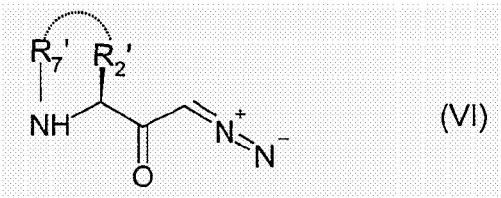
(IV)

gdje R1' ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu je produkt formule (IV) podvrgnut reakciji saponifikacije kako bi se dobio produkt formule (V):



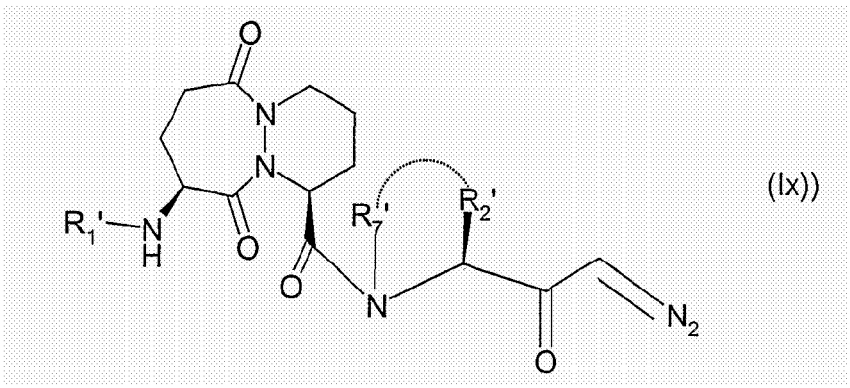
(V)

gdje R1' ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu produkt formule (V) reagira s produktom formule (VI):



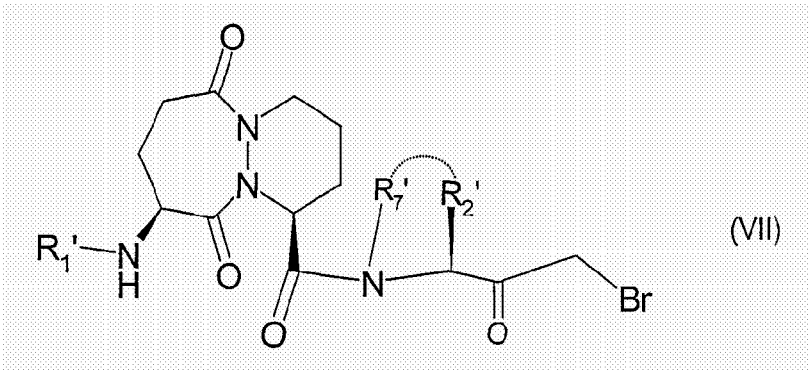
(VI)

gdje R2' i R7' imaju značenje kako je redom naznačeno u zahtjevu 1 za R2 i R7, gdje su moguće reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene zaštitnim skupinama, kako bi se dobio produkt formule (Ix):



(Ix))

gdje R1', R2' i R7' imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu produkt formule (Ix) može biti podvrgnut reakciji bromiranja kako bi se dobio produkt formule (VII):

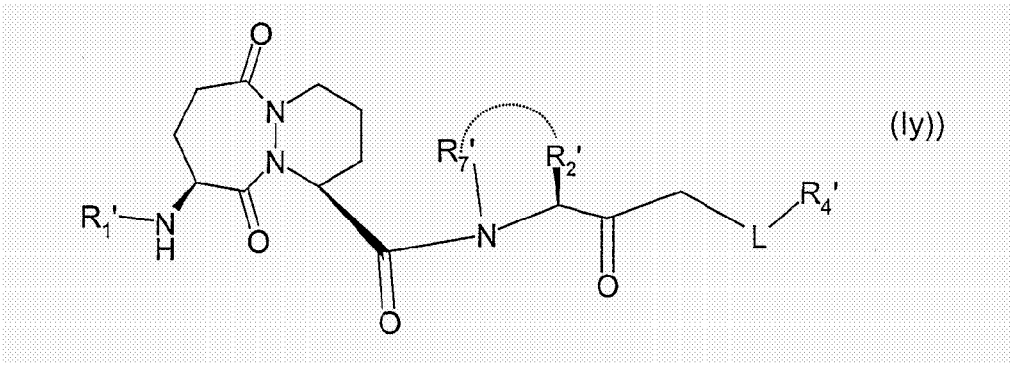


(VII)

gdje R1', R2' i R7' imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu produkt formule (VII) reagira s produktom formule (VIII):

H'-L-R4' **(VIII)**

gdje L ima značenje kako je naznačeno u zahtjevu 1, a R4' ima značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu za R4, kod kojeg su moguće reaktivne funkcionalne skupine po mogućnosti zaštićene zaštitnim skupinama, kako bi se dobio produkt formule (Iy):



(Iy))

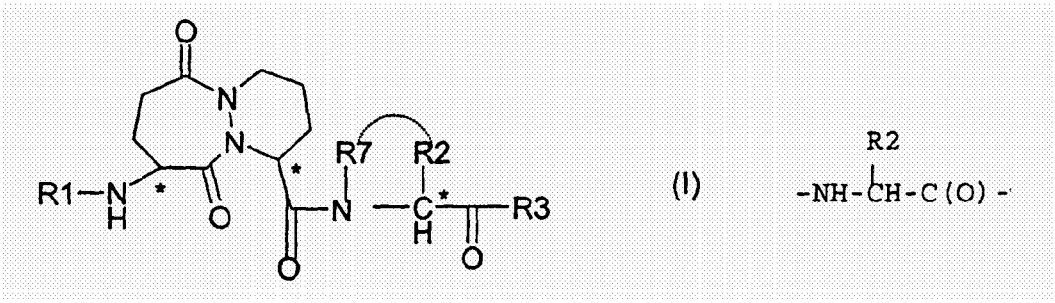
gdje R1', R2', R4' i R7' imaju značenje kako je naznačeno u gornjem dijelu, pri čemu je produkti formula (Ix) i (Iy) mogu biti produkti formule (I), te koji se, ukoliko je poželjno i potrebno, mogu radi dobivanja drugih produkata formule (I) podvrgnuti jednoj ili više reakcija konverzije prema bilo kojem redoslijedu:

a) reakcija esterifikacije karboksilne skupine,
b) reakcija saponifikacije esterske funkcionalne skupine u karboksilnu skupinu,
c) reakcija oksidacije alkiltio funkcionalne skupine u odgovarajući sulfoksid ili sulfon,
d) reakcija konverzije keto funkcionalne skupine u oksimsku funkcionalnu skupinu,
e) reakcija redukcije slobodne ili esterificirane karboksilne funkcionalne skupine u alkoholnu funkcionalnu skupinu,
f) reakcija konverzije alkoksilne funkcionalne skupine u hidroksilnu funkcionalnu skupinu, ili također hidroksilne funkcionalne skupine u alkoksilnu funkcionalnu skupinu
g) reakcija oksidacije alkoholne funkcionalne skupine u aldehidnu, karboksilnu ili keto funkcionalnu skupinu,
h) reakcija konverzije nitrilnog radikala u tetrazolil,
i) reakcija uklanjanja zaštitne skupine koja se može provoditi zaštićenim reaktivnim funkcionalnim skupinama,
j) reakcija prevođenja u sol mineralne ili organske kiseline ili baze kako bi se dobila odgovarajuća sol,
k) reakcija rezolucije racemičnih oblika do razdvojenih produkata spomenutih produkata formule (I) koji se dobivaju na ovaj način, a nalaze se u svim mogućim racemičnim, enantiomernim i diastereomernim izomernim oblicima.

13. Medikamenti, **naznačeni time** da su produkti formule (I), kao što je definirano u zahtjevima 1 do 4, kao i adicijske soli s farmaceutski prihvatljivim mineralnim ili organskim kiselinama odnosno mineralnim ili organskim bazama navedenih produkata formule (I).
14. Medikamenti, **naznačeni time** da su produkti formula (Ia) i (Ib), kao što je definirano u zahtjevima 5 ili 6, kao i adicijske soli s farmaceutski prihvatljivim mineralnim ili organskim kiselinama odnosno mineralnim ili organskim bazama navedenih produkata formule (Ia) i (Ib).
15. Medikamenti, **naznačeni time** da su produkti formule (I), kao što je definirano u zahtjevima 7 do 9, kao i adicijske soli s farmaceutski prihvatljivim mineralnim ili organskim kiselinama odnosno mineralnim ili organskim bazama navedenih produkata formule (I).

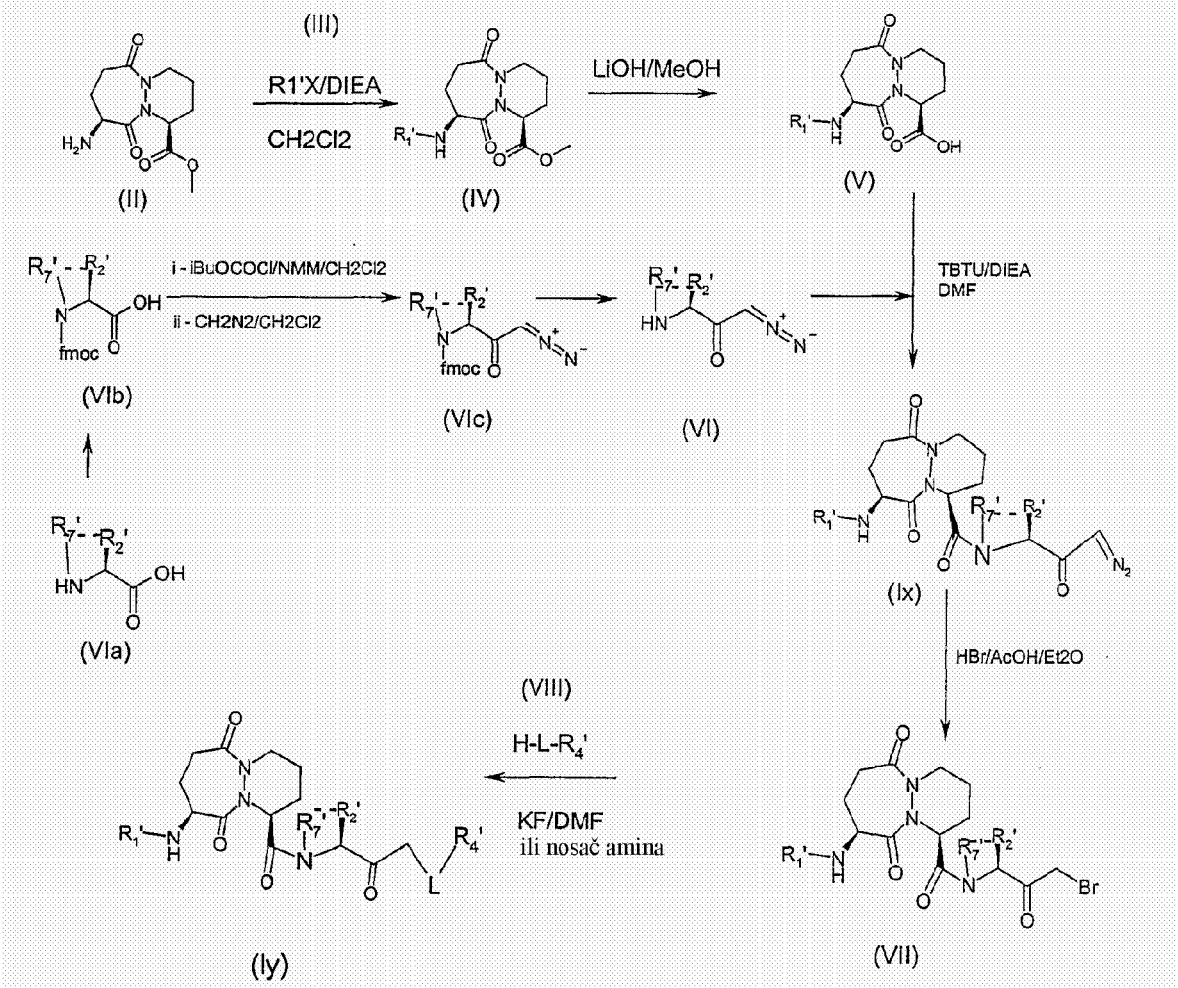
16. Medikamenti, **naznačeni time** da su produkti formule (I), kao što je definirano u zahtjevima 10 ili 11, kao i adicijske soli s farmaceutski prihvatljivim mineralnim ili organskim kiselinama odnosno mineralnim ili organskim bazama navedenih produkata formule (I).
17. Farmaceutski pripravci, **naznačeni time** da kao djelatnu tvar sadržavaju barem jedan od medikamenata kao što je definirano u zahtjevima 13 do 16.
18. Uporaba produkata prema jednom od zahtjeva 1 do 11 ili farmaceutski prihvatljivih soli navedenih produkata, **naznačena time** da je namijenjena za pripravu medikamenata namijenjenih za prevenciju ili liječenje bolesti kod kojih su uključeni katepsin K, katepsin B ili papain.
19. Uporaba prema zahtjevu 18, **naznačena time** da je namijenjena za pripravu medikamenata namijenjenih za prevenciju ili liječenje bolesti kod kojih su uključeni katepsin K, katepsin B ili papain.
20. Uporaba prema zahtjevu 18, **naznačena time** da je namijenjena za sprečavanje ili liječenje bolesti odabrane iz slijedeće skupine koju čine: kardiovaskularne bolesti, karcinomi, bolesti središnjeg živčanog sustava, upalne bolesti, infektivne bolesti, kao i bolesti kostiju.
21. Uporaba prema zahtjevu 18, **naznačena time** da je namijenjena za sprečavanje ili liječenje bolesti središnjeg živčanog sustava ili bolesti kostiju, posebice osteoporoze.
22. Spojevi formule (VII), **naznačeni time da** su industrijski proizvodi.

SAŽETAK



Izum se odnosi na produkte formule (I) gdje: R_1 predstavlja posebice -C(O)-R5, -SO2-R5 ili -C(O)-NR6R5, R2 i R7 su takvi da ili R7 predstavlja atom vodika, a R2 je takav da skupina (a) predstavlja radikal prirodne ili nestandardne aminokiseline, odnosno R2 i R7 zajedno tvore cikličku strukturu s atomom dušika i ugljika na koje su vezani, R3 predstavlja posebice radikal -CH=N2 ili -CH-L-R4, R4 predstavlja posebice ravni ili razgranati alkilni radikal, te se odnosi na aditivne soli navedenih produkata formule (I) s mineralnim ili organskim kiselinama, odnosno mineralnim ili organskim bazama. Izum se također odnosi na postupak priprave spomenutih produkata, te na njihovu medicinsku primjenu.

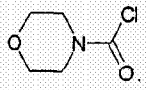
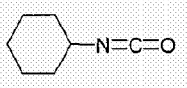
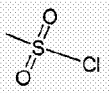
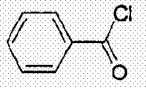
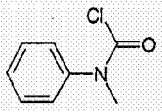
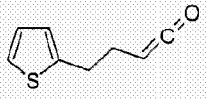
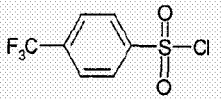
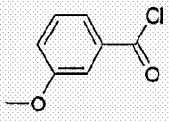
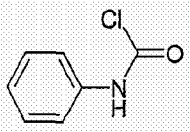
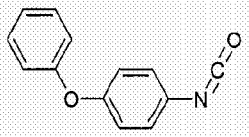
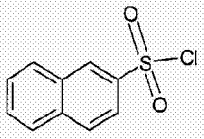
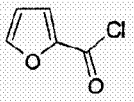
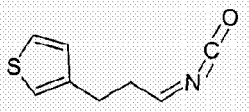
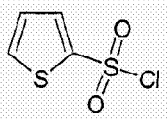
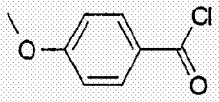
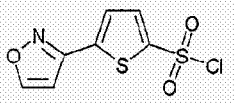
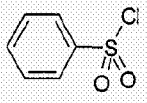
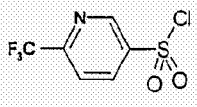
Opća shema sinteze



Slika 1

TABLICA 1

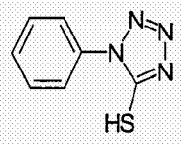
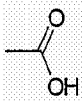
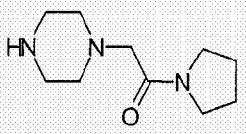
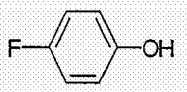
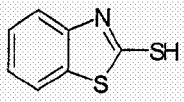
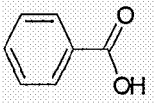
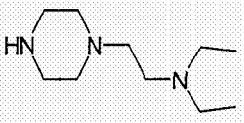
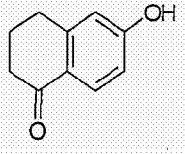
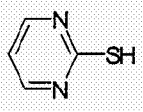
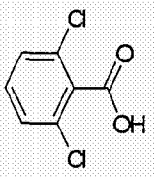
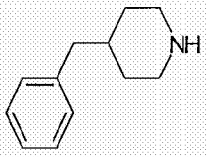
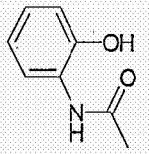
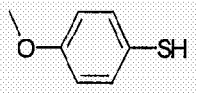
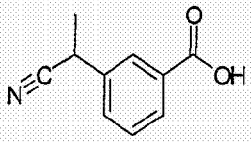
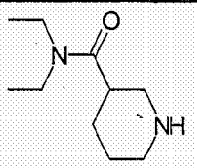
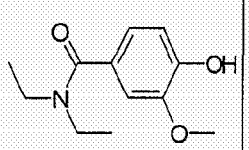
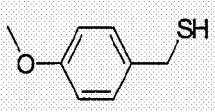
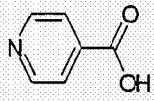
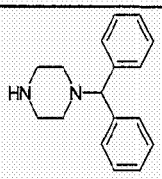
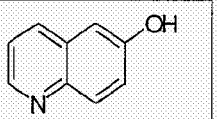
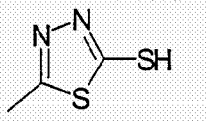
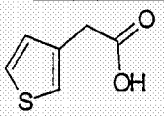
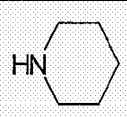
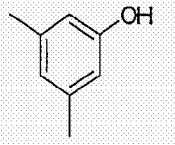
Vrijednosti R1-X produkta formule (III)

Slika 2

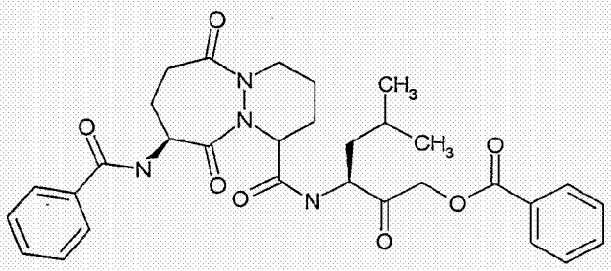
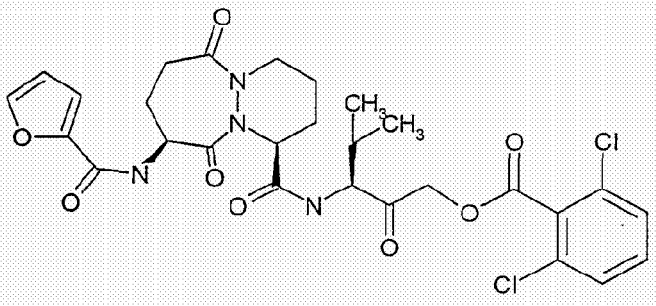
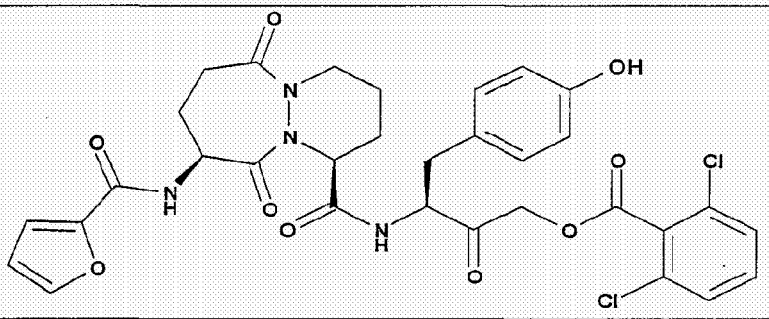
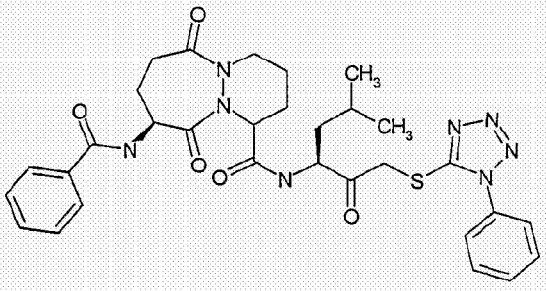
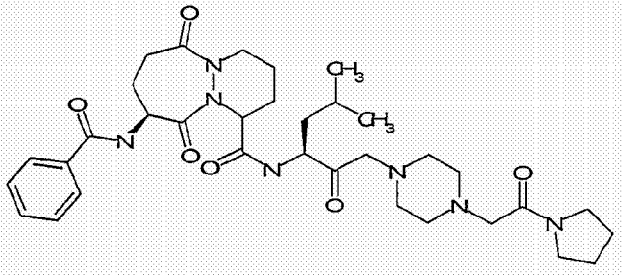
Tablica 2

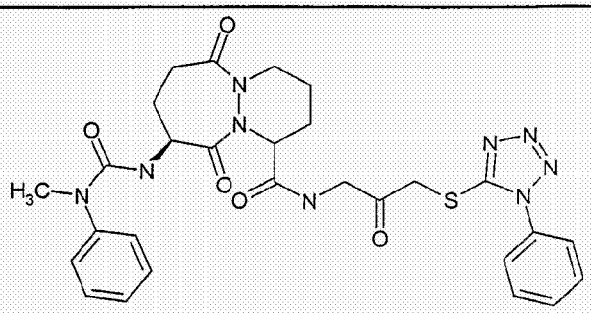
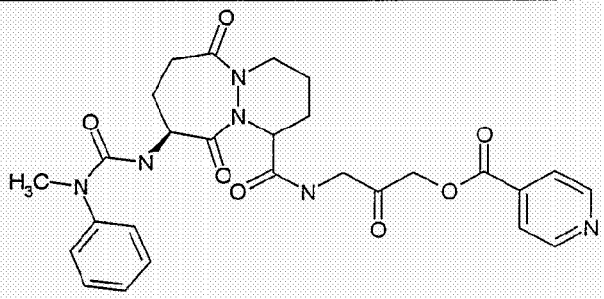
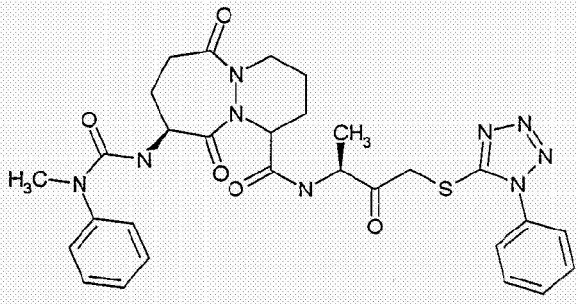
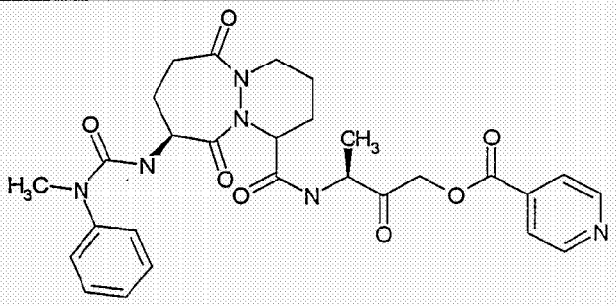
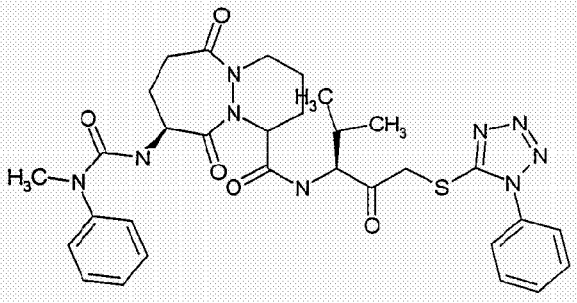
Vrijednosti R4-L-H produkta formule (VIII)

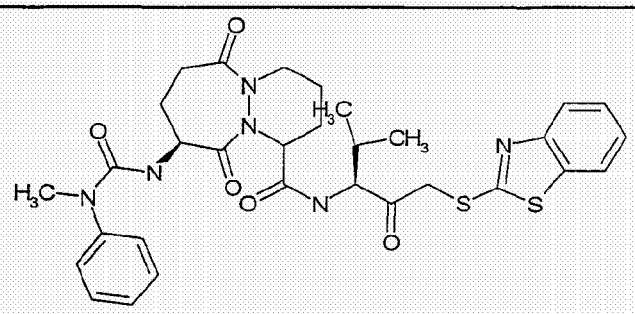
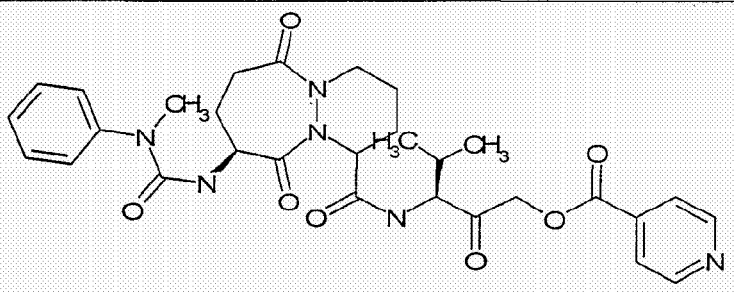
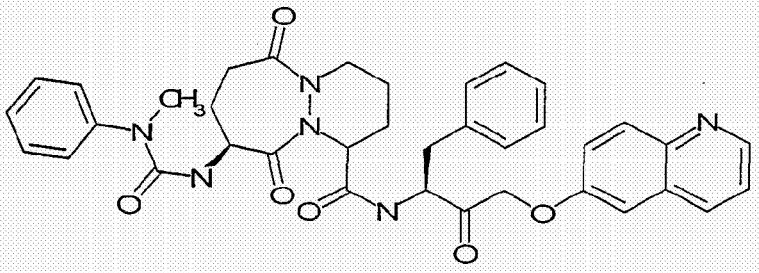
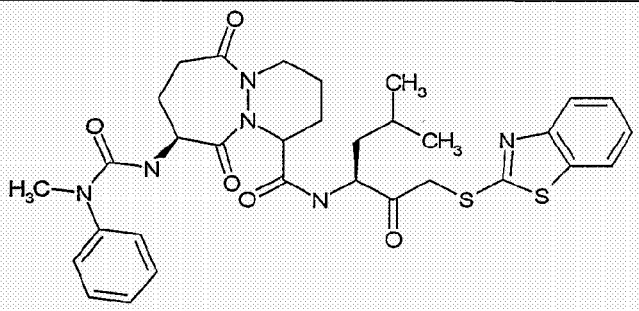
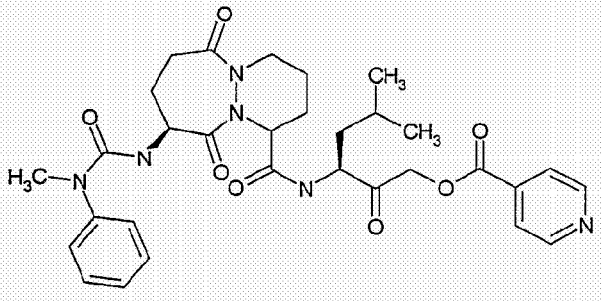
TIOLI	KISELINE	AMINI	FENOLI
			
			
			
			
			
			

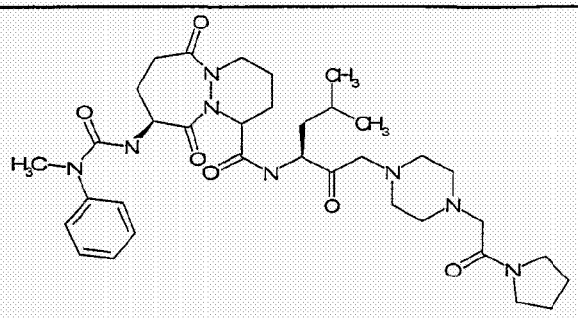
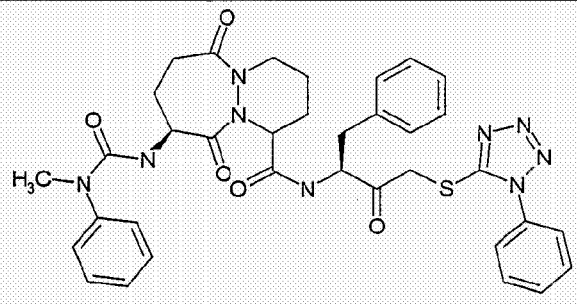
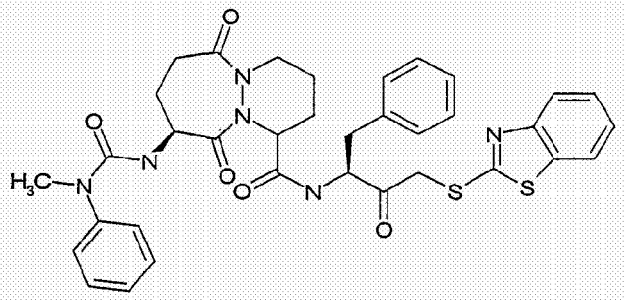
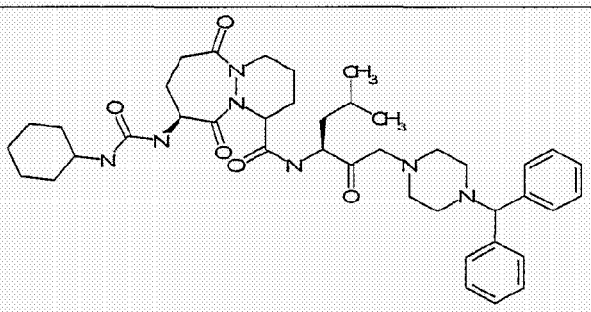
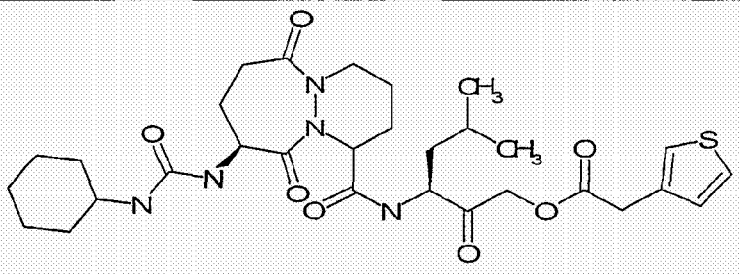
Slika 3

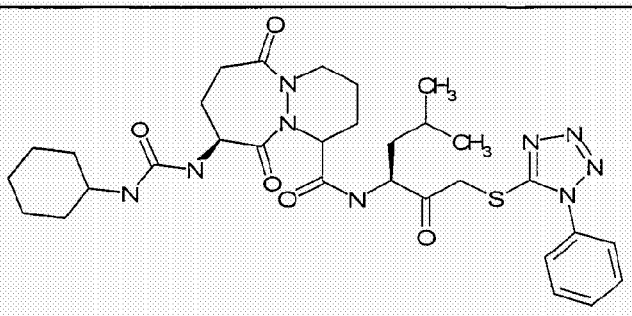
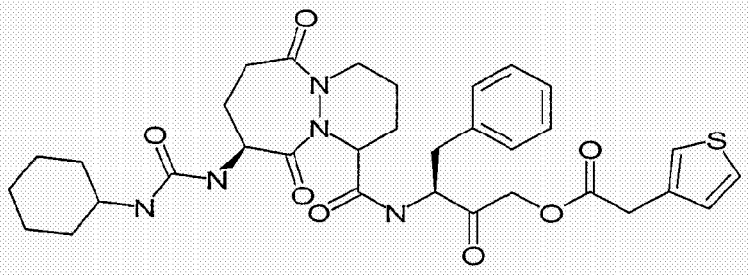
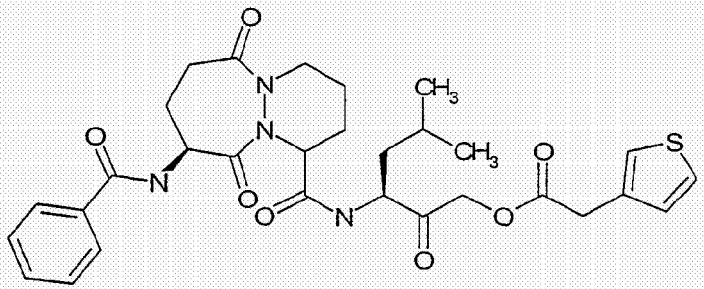
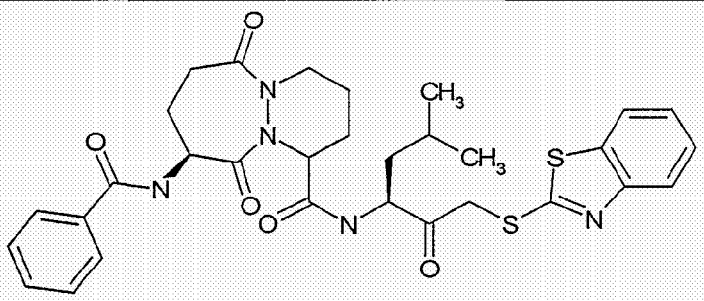
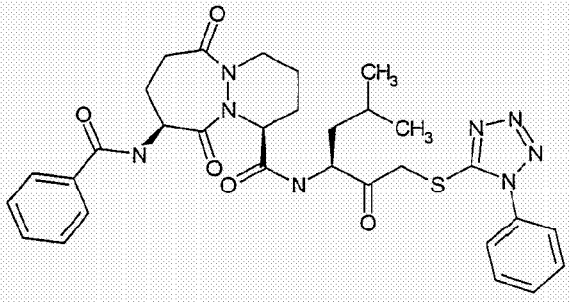
Slika 4

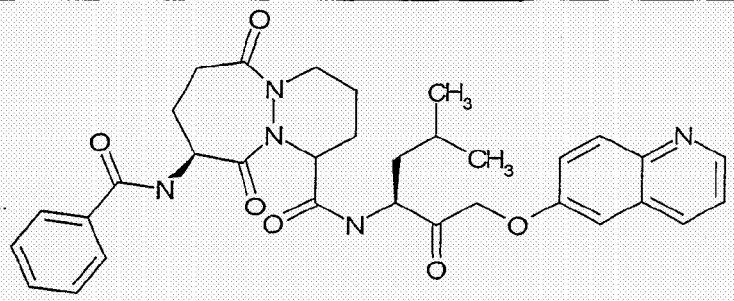
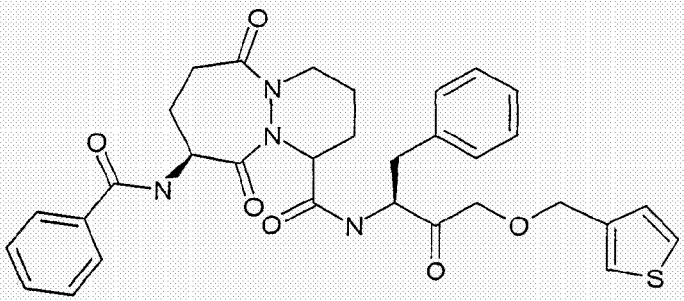
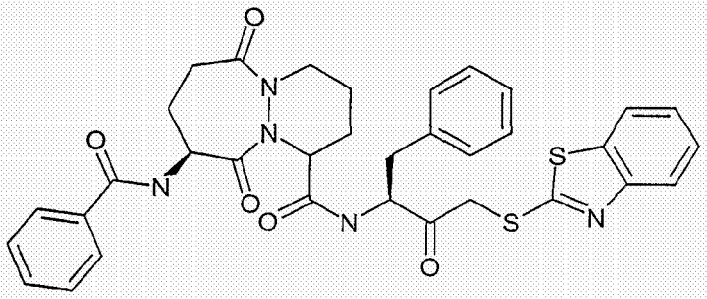
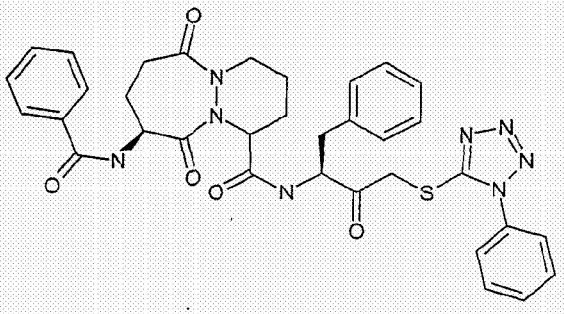
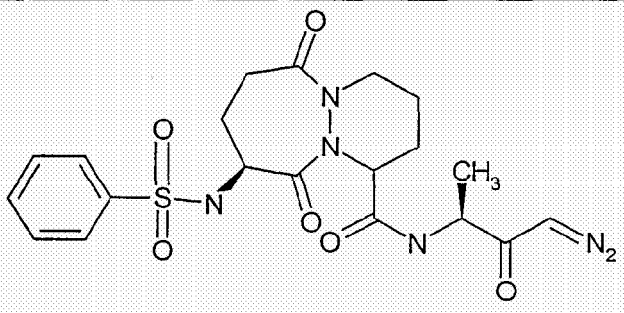
Primjer 1		576,66
Primjer 2		621,48
Primjer 3		685,52
Primjer 4		632,75
Primjer 5		651,81

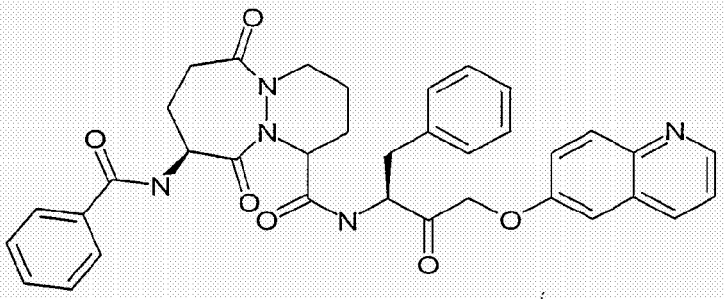
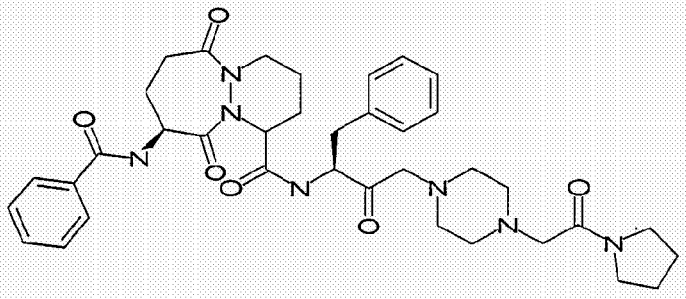
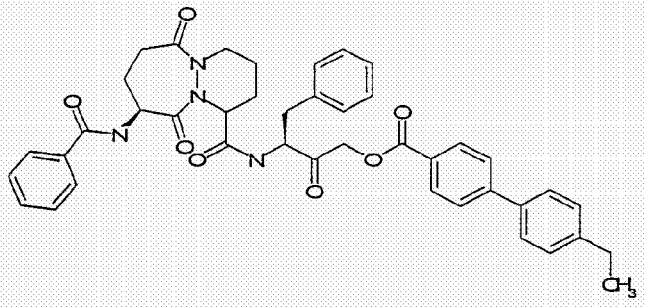
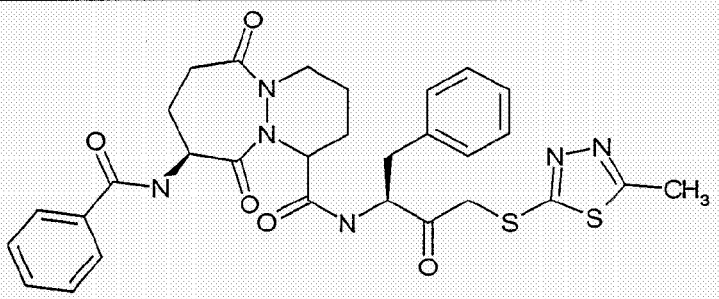
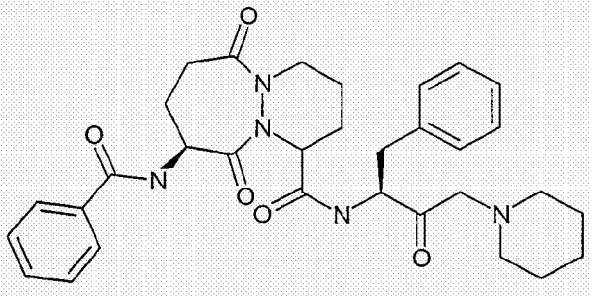
Primjer 6		605,68
Primjer 7		550,58
Primjer 8		619,71
Primjer 9		564,60
Primjer 10		647,76

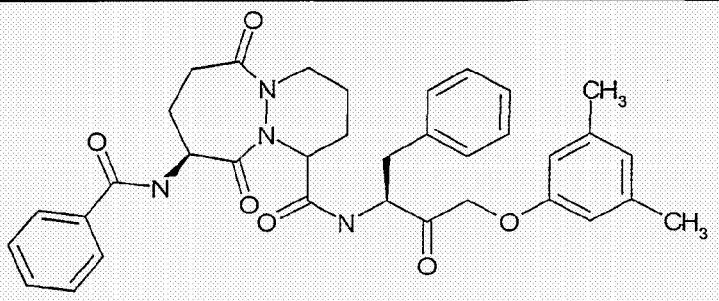
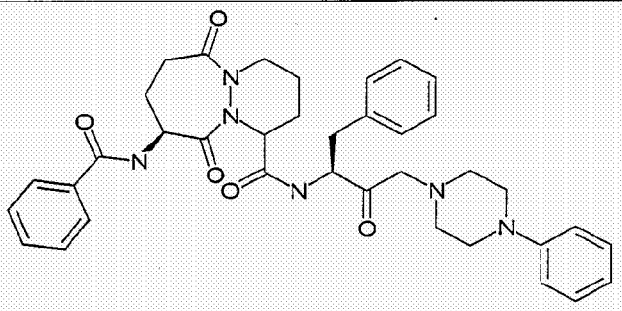
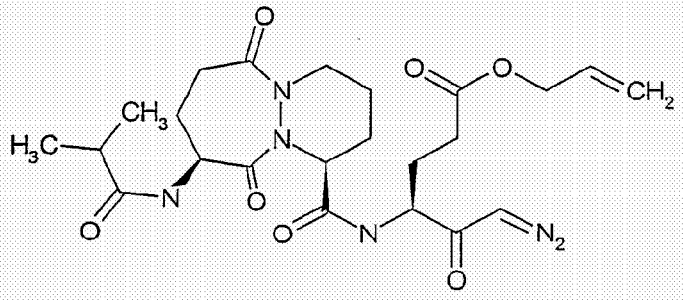
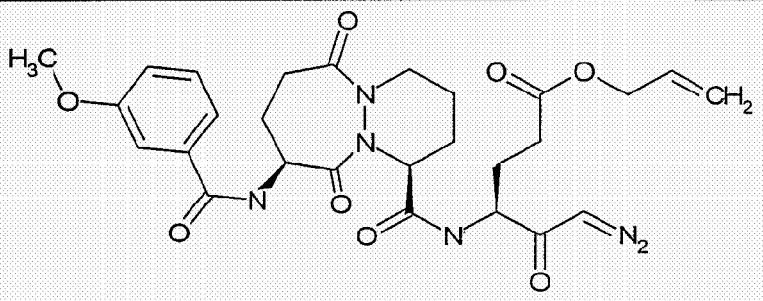
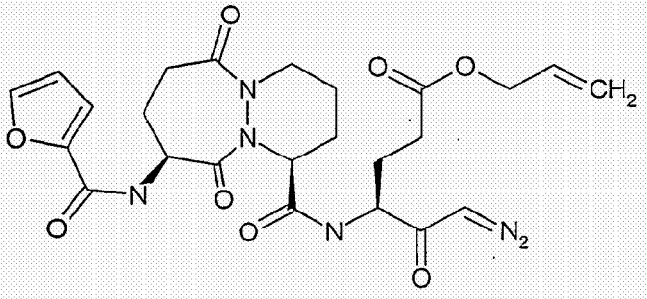
Exemple 11		636,80
Exemple 12		592,66
Exemple 13		662,75
Exemple 14		650,82
Exemple 15		606,68

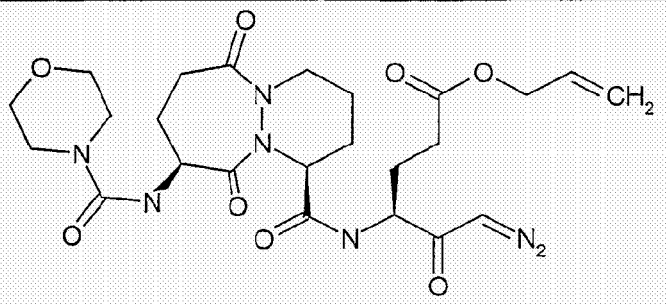
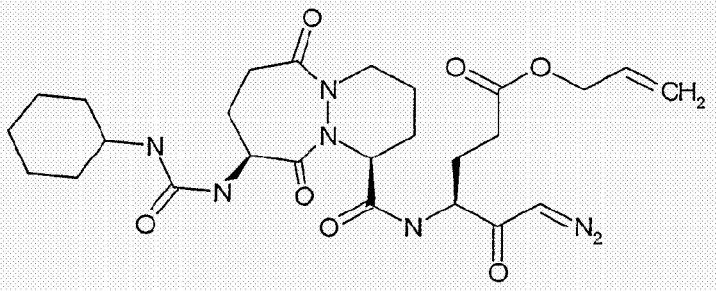
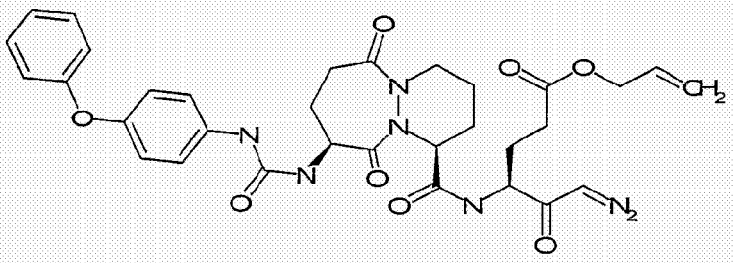
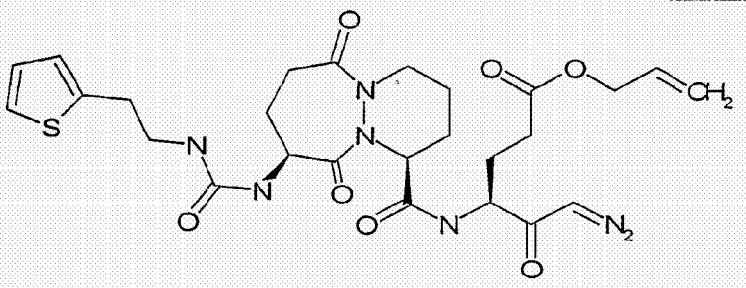
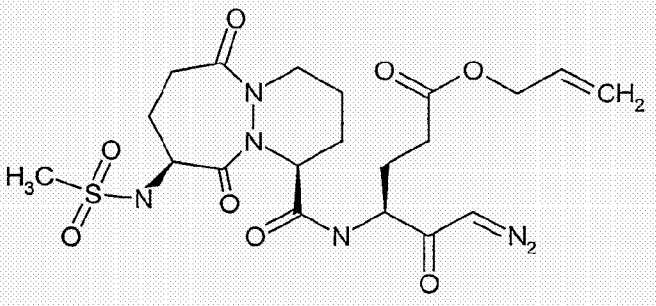
Primjer 16		680,85
Primjer 17		695,81
Primjer 18		684,84
Primjer 19		727,96
Primjer 20		617,77

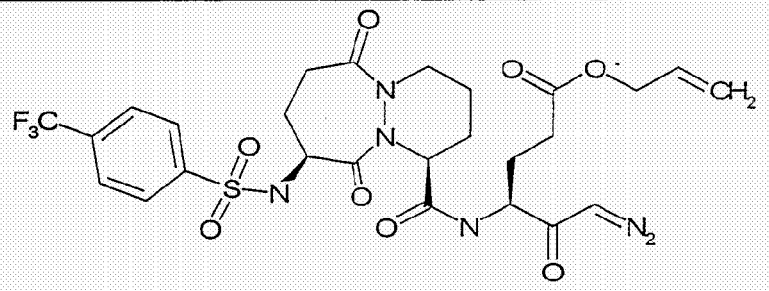
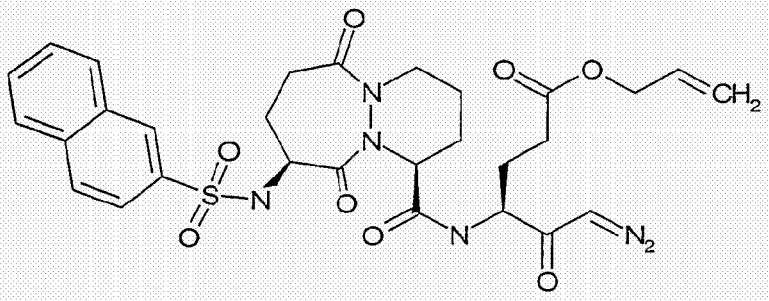
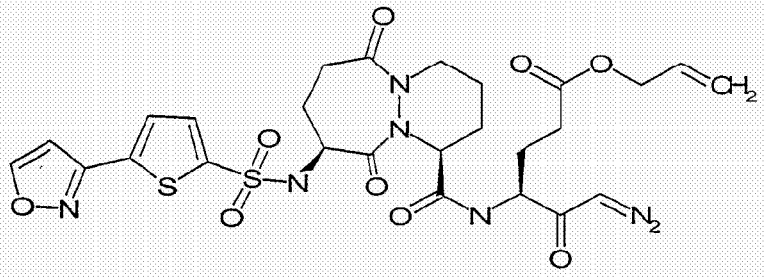
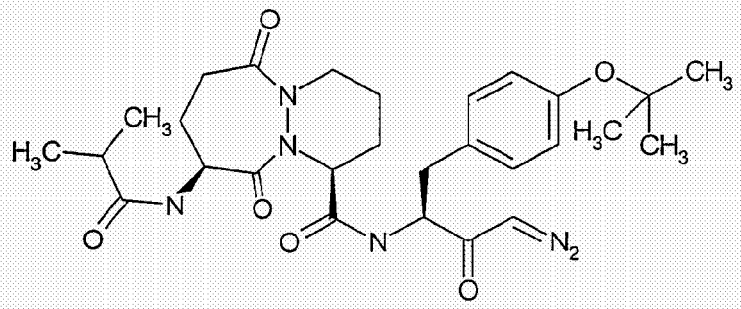
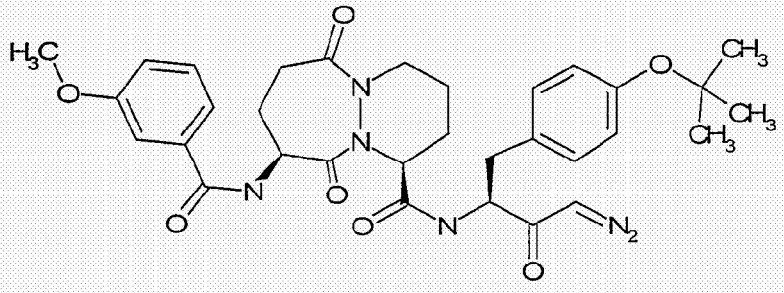
Primjer 21		653,81
Primjer 22		651,79
Primjer 23		596,71
Primjer 24		621,78
Primjer 25		632,75

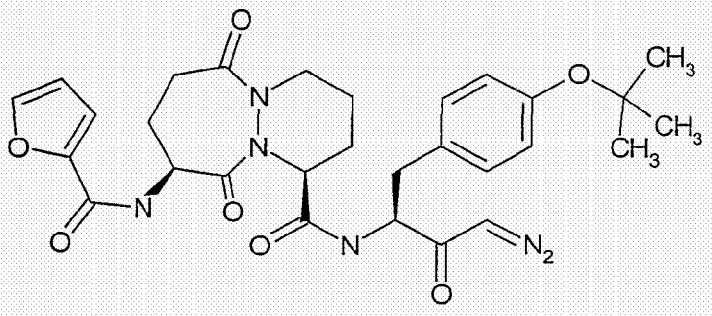
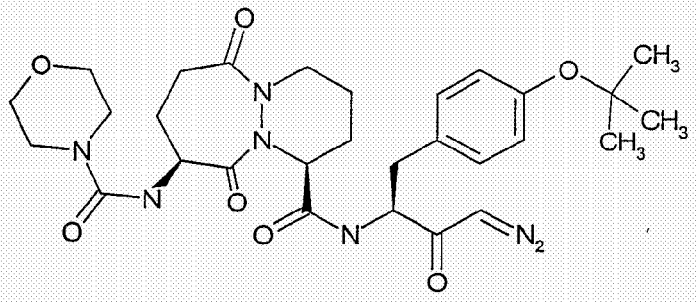
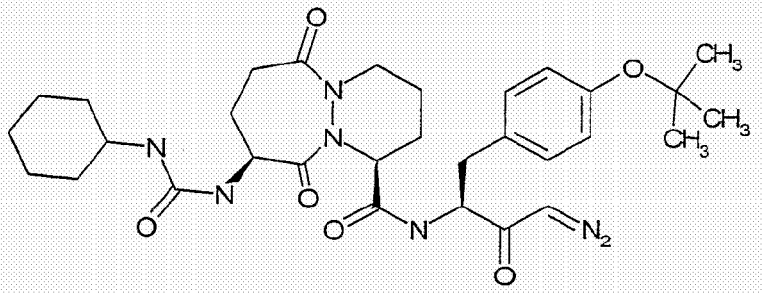
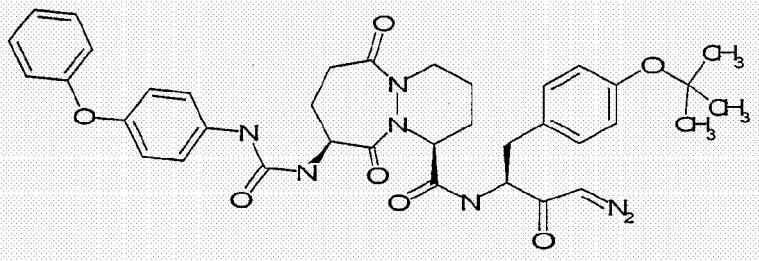
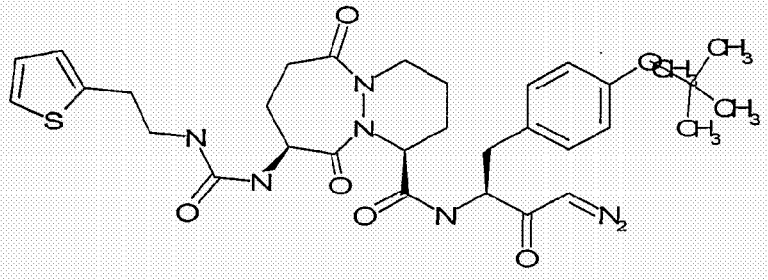
Primjer 26		599,69
Primjer 27		602,71
Primjer 28		655,80
Primjer 29		666,76
Primjer 30		476,51

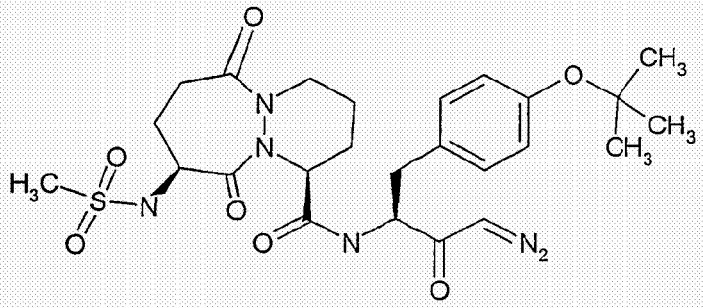
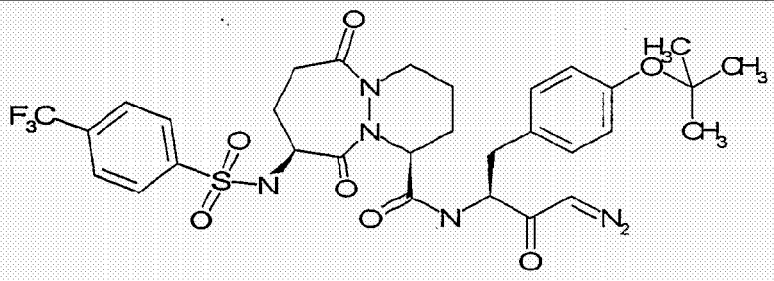
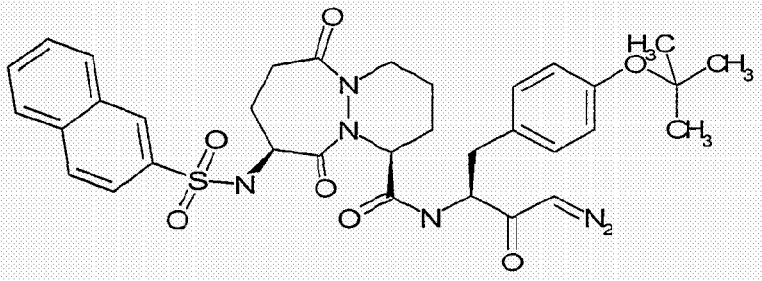
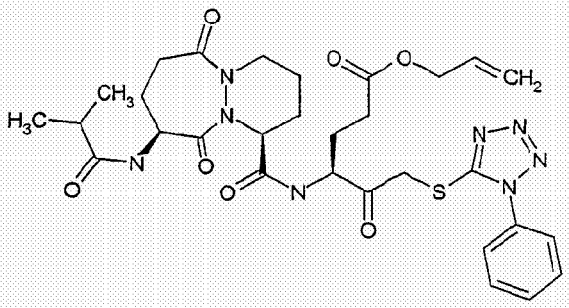
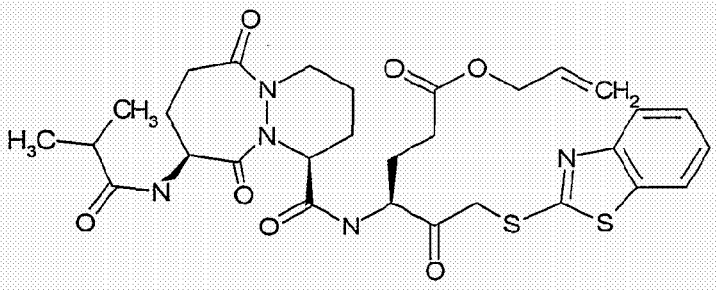
Primjer 31		633,71
Primjer 32		685,83
Primjer 33		714,83
Primjer 34		620,75
Primjer 35		573,70

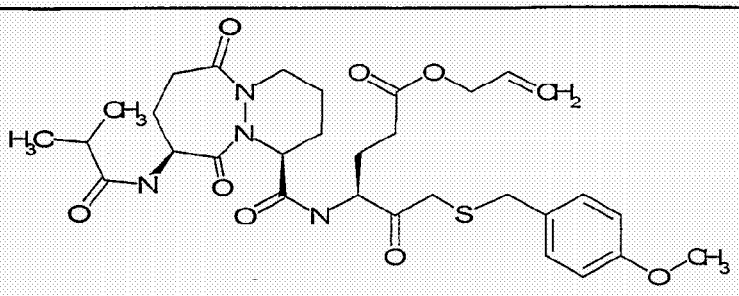
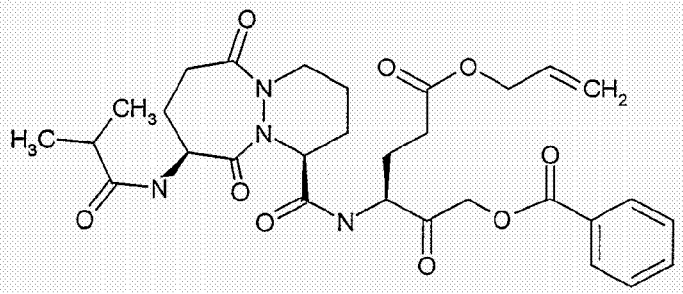
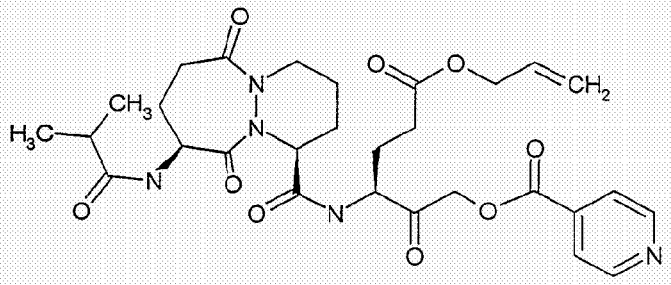
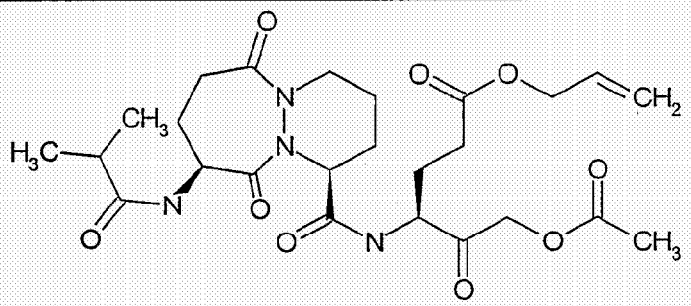
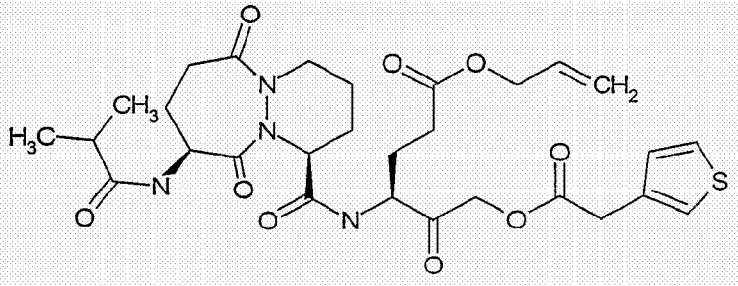
Primjer 36		610,72
Primjer 37		650,78
Primjer 38		504,55
Primjer 39		568,59
Primjer 40		528,53

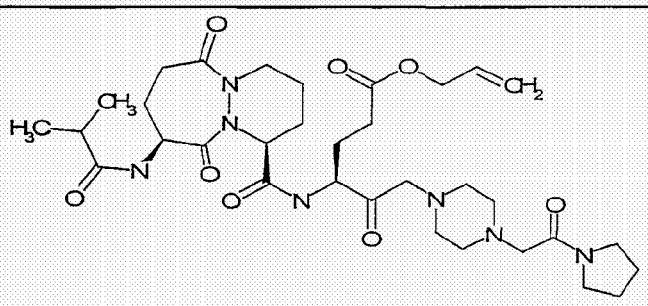
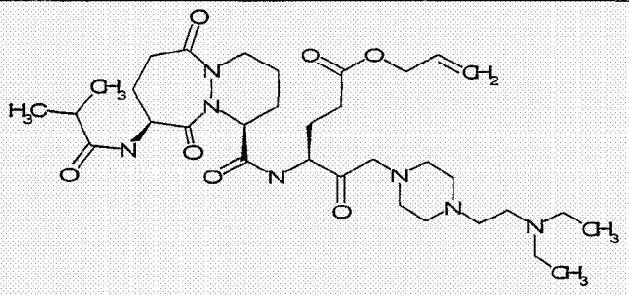
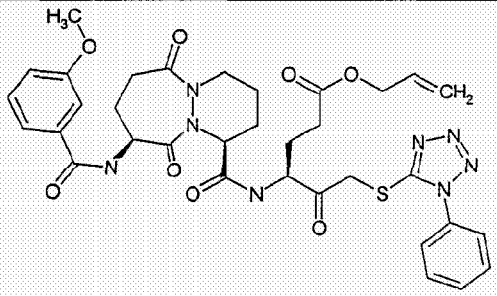
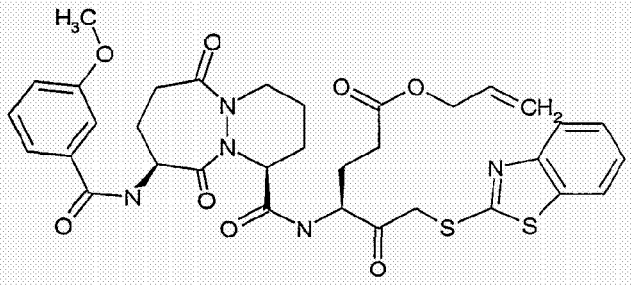
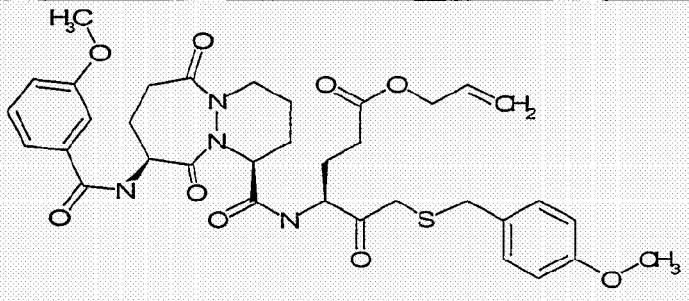
Primjer 41		547,57
Primjer 42		559,63
Primjer 43		645,68
Primjer 44		587,66
Primjer 45		512,55

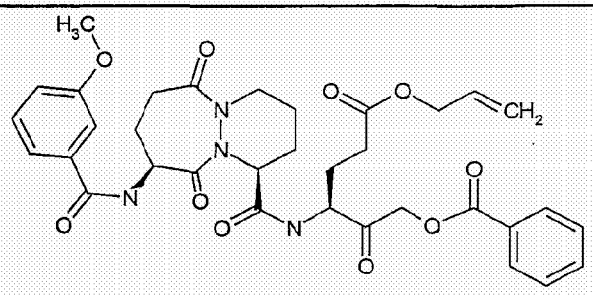
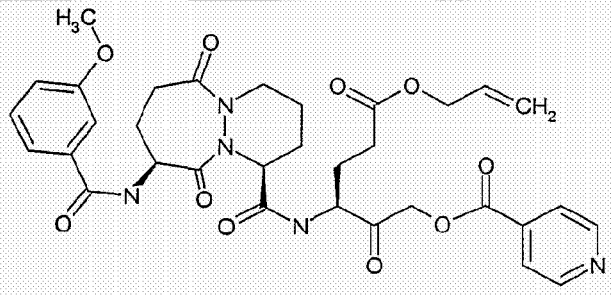
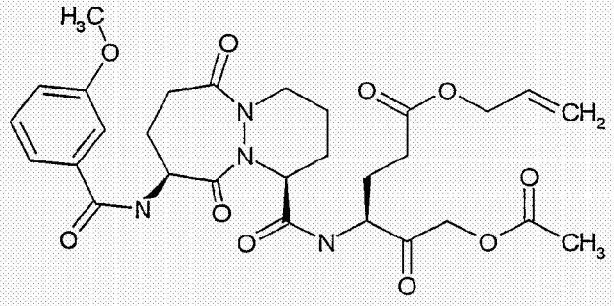
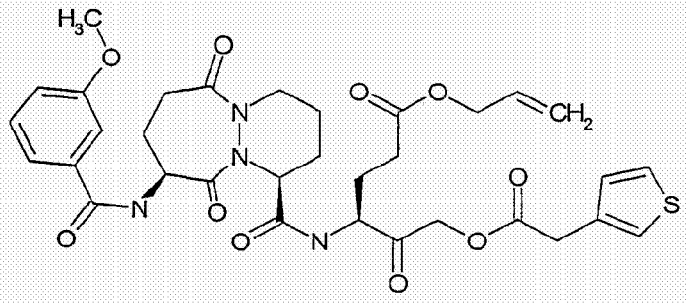
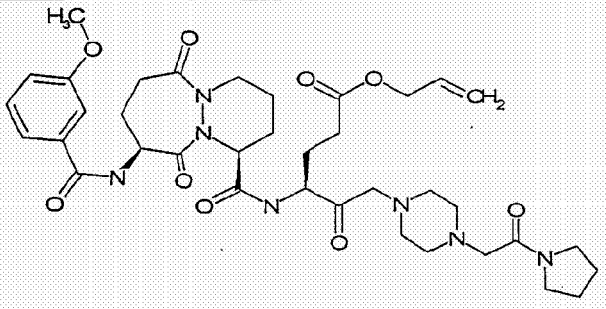
Primjer 46		642,62
Primjer 47		624,68
Primjer 48		647,69
Primjer 49		554,65
Primjer 50		618,70

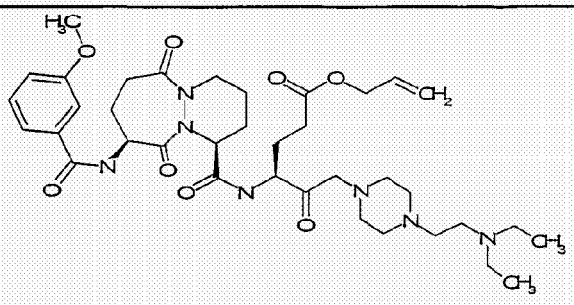
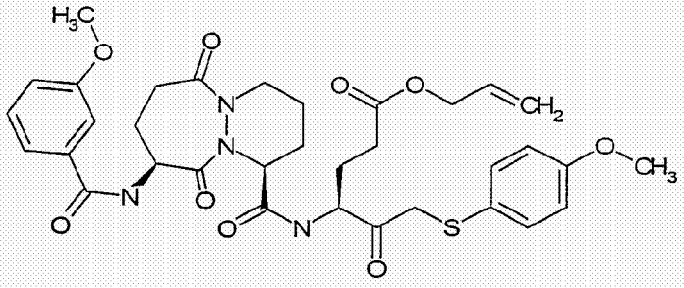
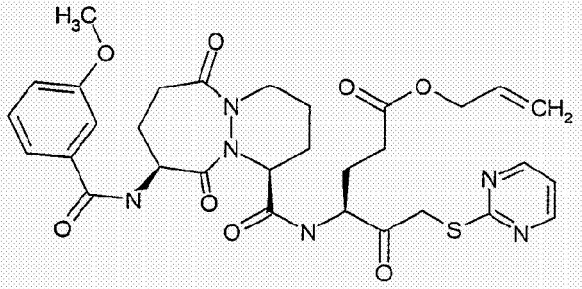
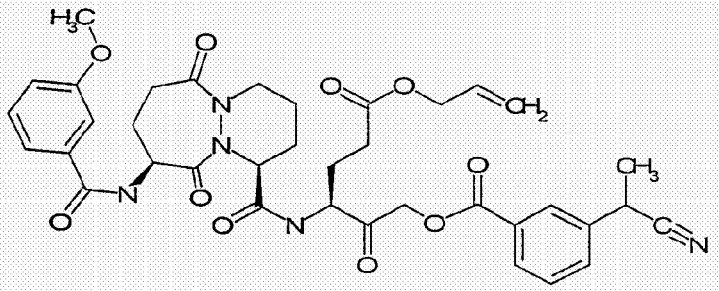
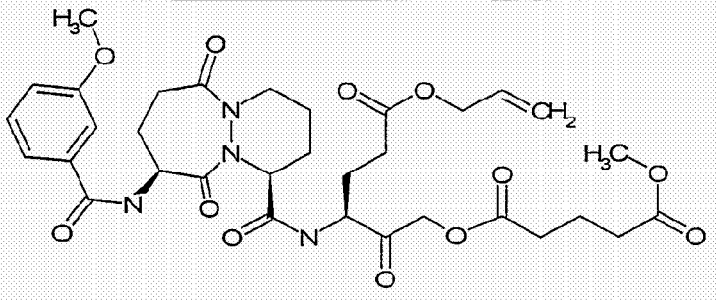
Primjer 51		578,63
Primjer 52		597,68
Primjer 53		609,73
Primjer 54		695,78
Primjer 55		652,80

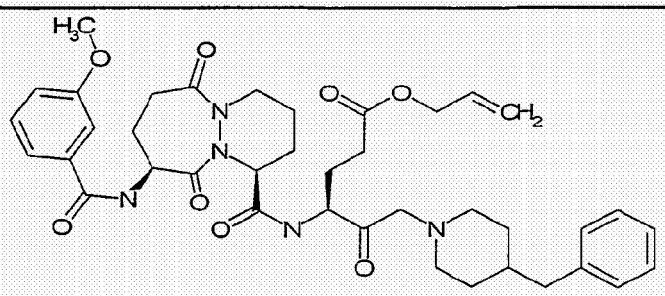
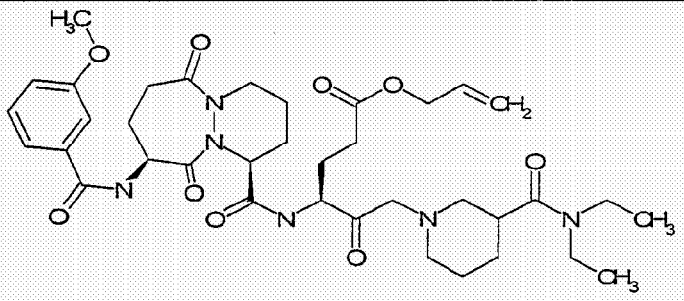
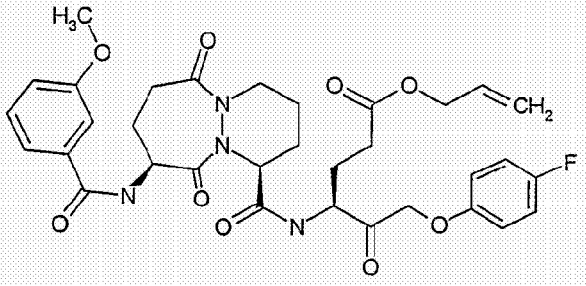
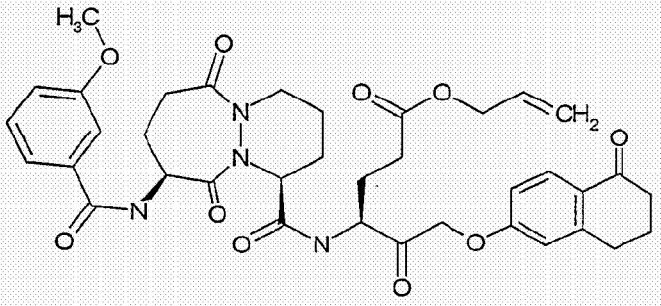
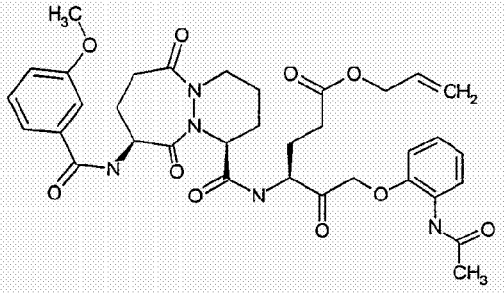
Primjer 56		562,65
Primjer 57		692,72
Primjer 58		674,78
Primjer 59		654,75
Primjer 60		643,79

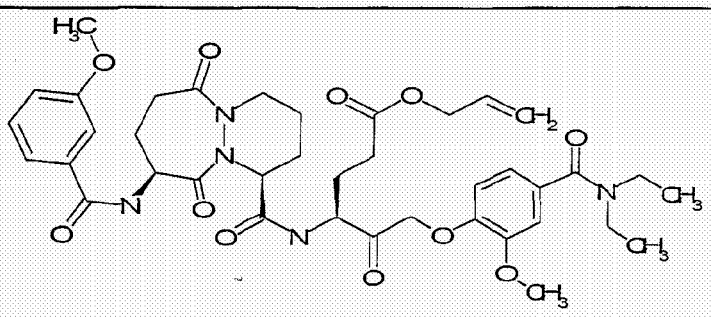
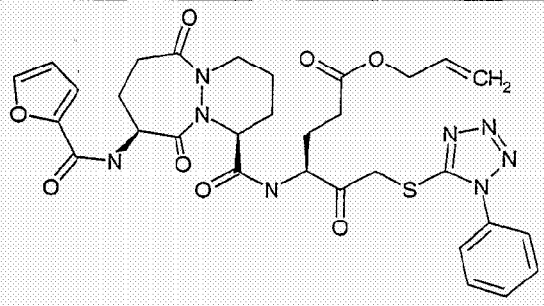
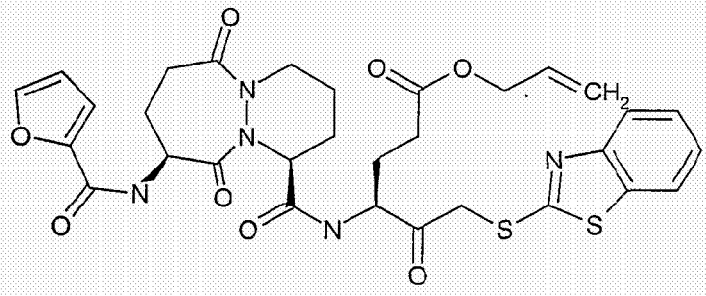
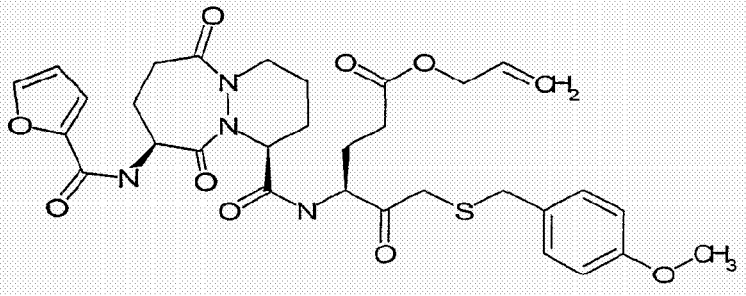
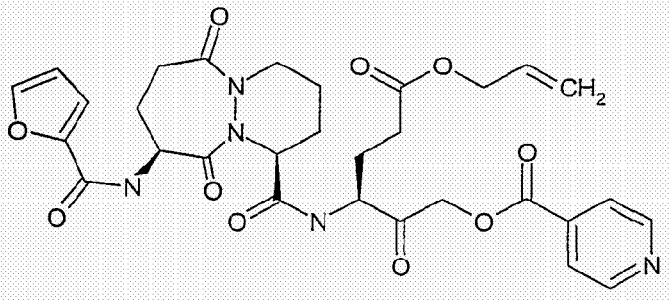
Primjer 61		630,77
Primjer 62		598,66
Primjer 63		599,65
Primjer 64		536,59
Primjer 65		618,71

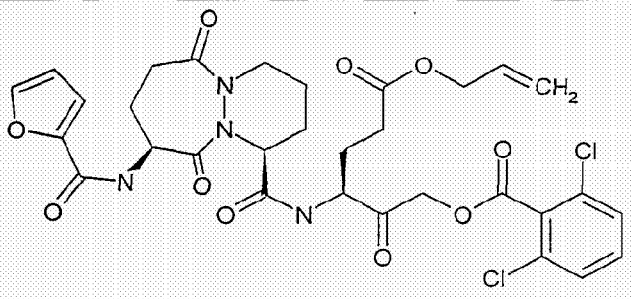
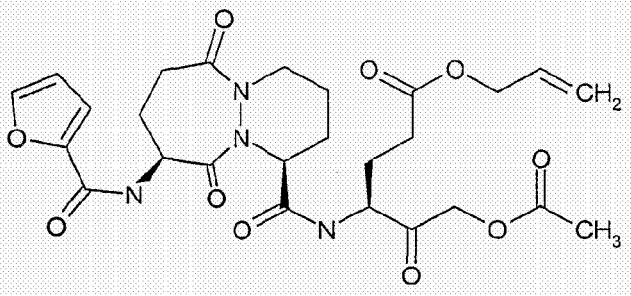
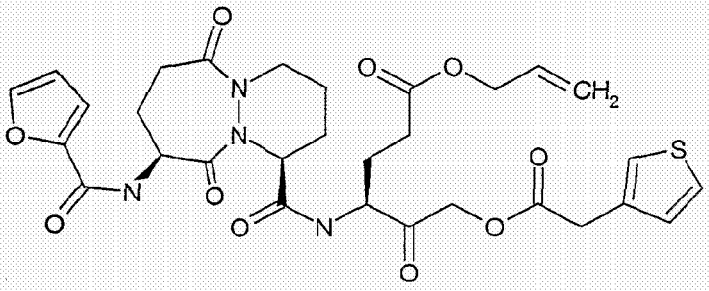
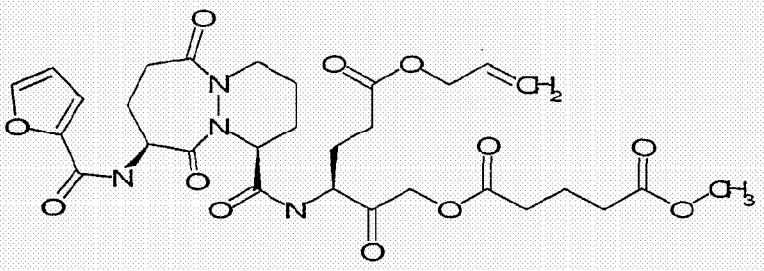
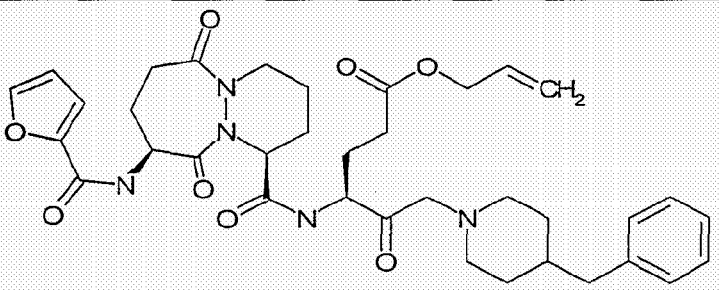
Primjer 66		673,82
Primjer 67		661,85
Primjer 68		718,79
Primjer 69		707,83
Primjer 70		694,81

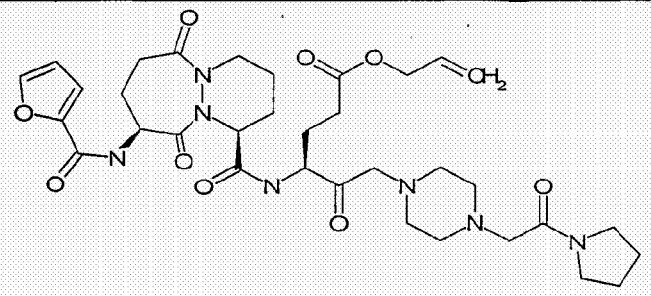
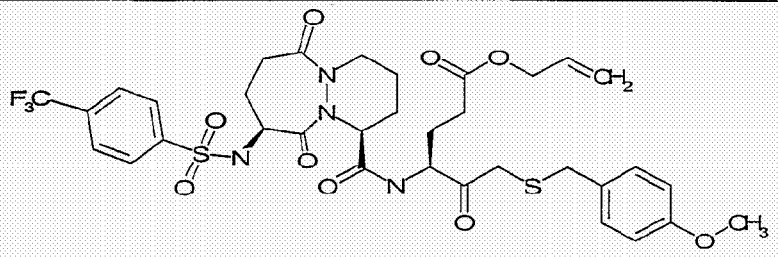
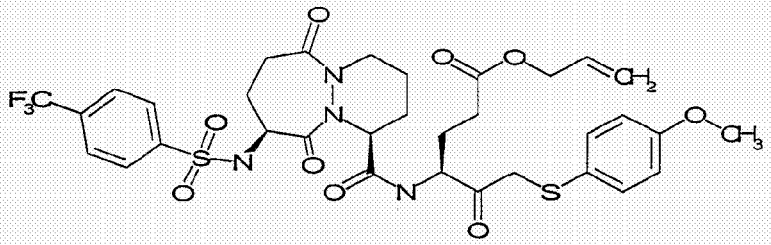
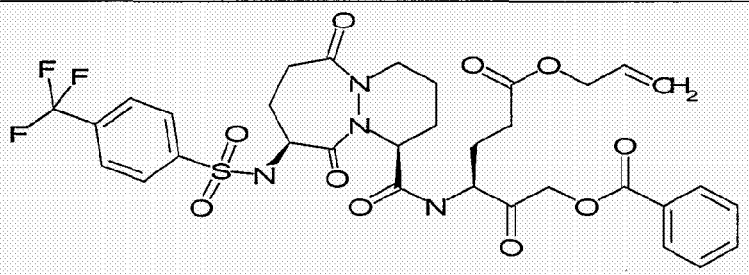
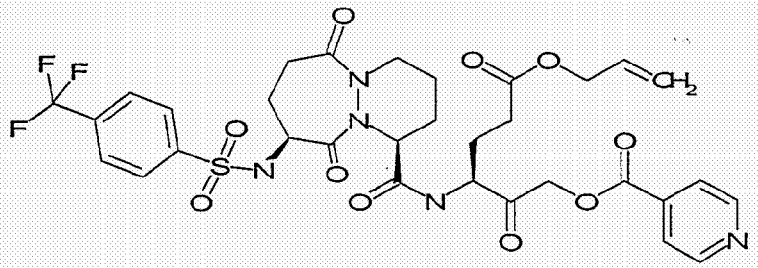
Primjer 71		662,70
Primjer 72		663,69
Primjer 73		600,63
Primjer 74		682,76
Primjer 75		737,86

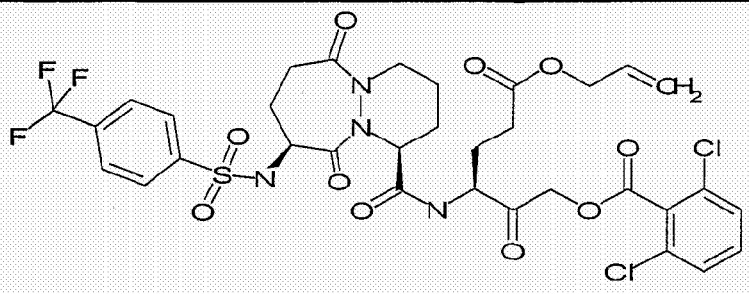
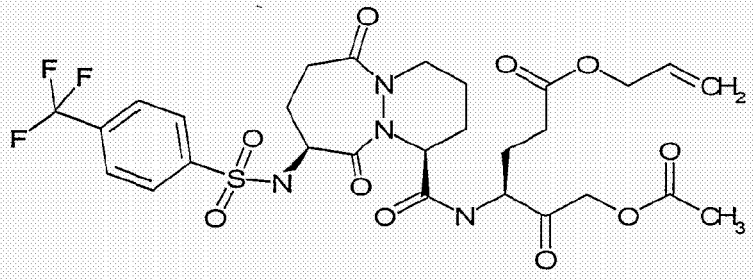
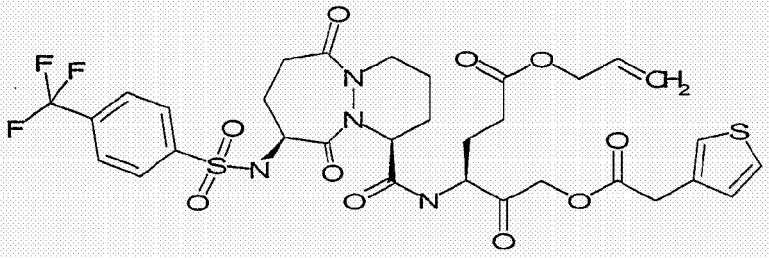
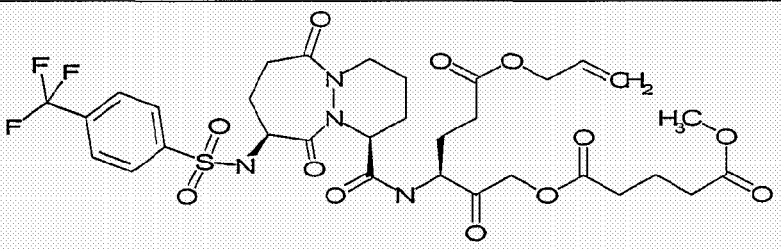
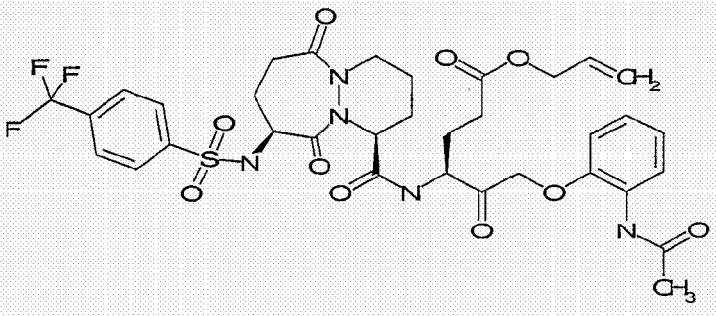
Primjer 76		725,89
Primjer 77		680,78
Primjer 78		652,73
Primjer 79		715,77
Primjer 80		686,72

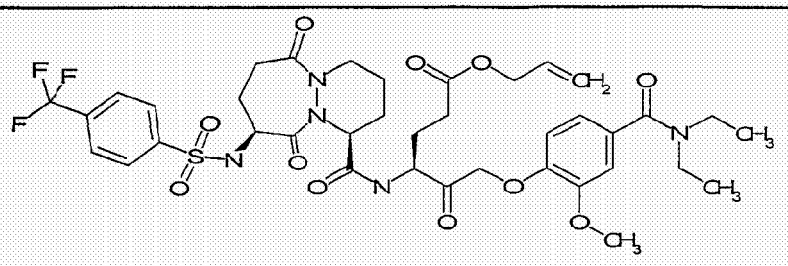
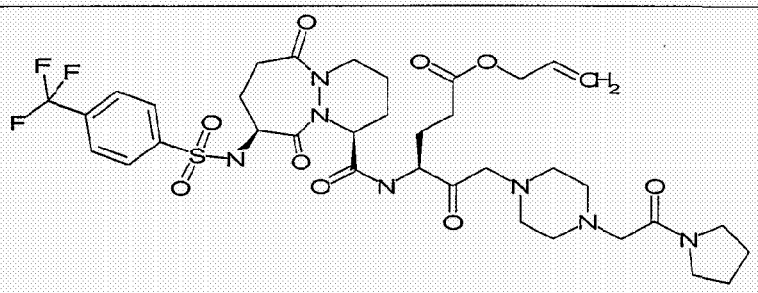
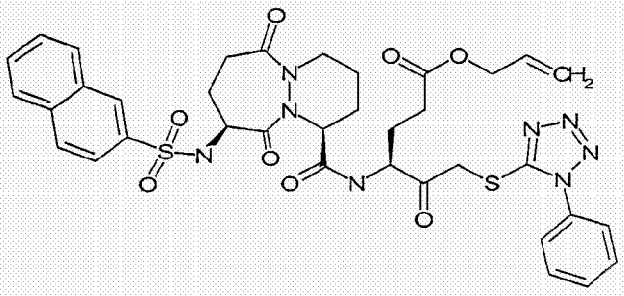
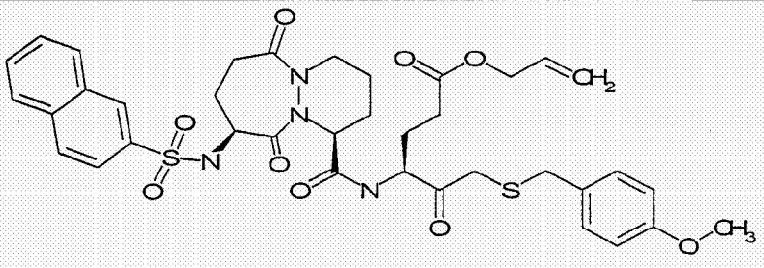
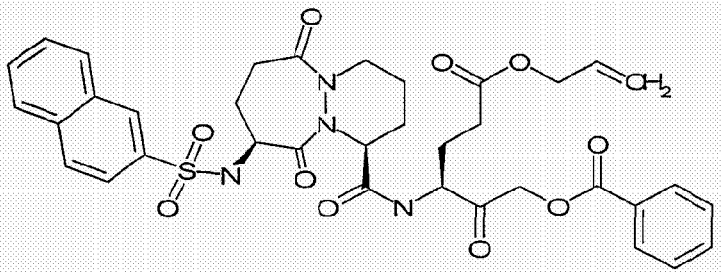
Primjer 81		715,85
Primjer 82		724,86
Primjer 83		652,68
Primjer 84		702,77
Primjer 85		691,74

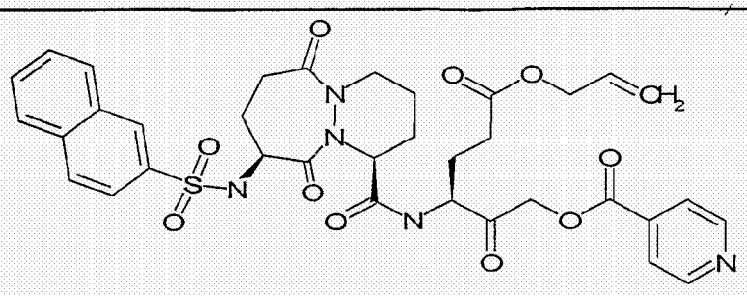
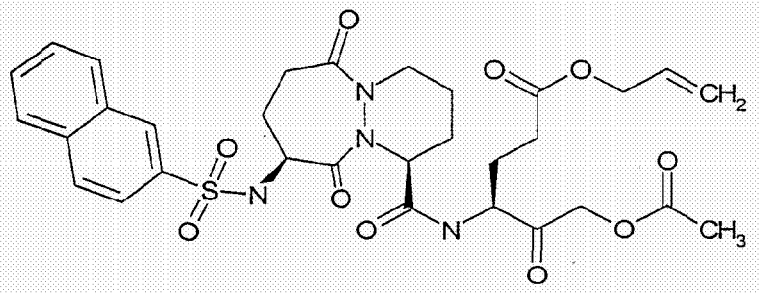
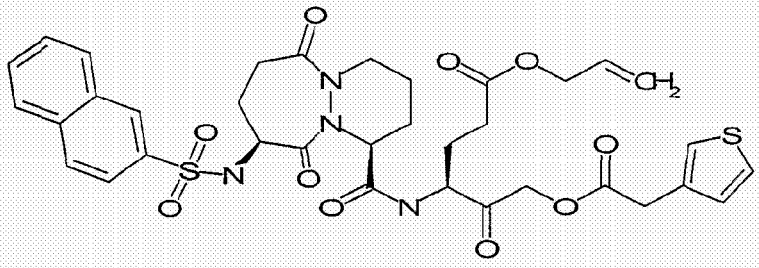
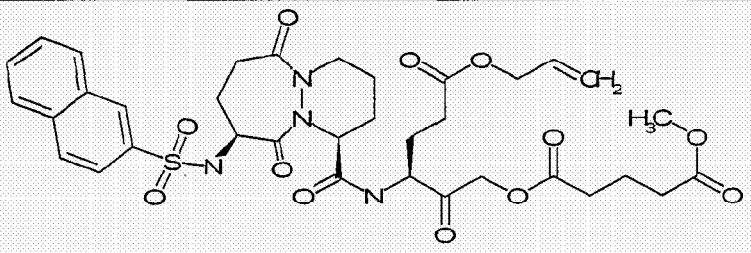
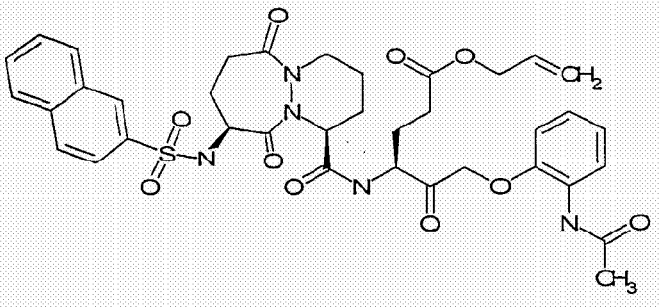
Primjer 86		763,85
Primjer 87		678,73
Primjer 88		667,77
Primjer 89		654,75
Primjer 90		623,63

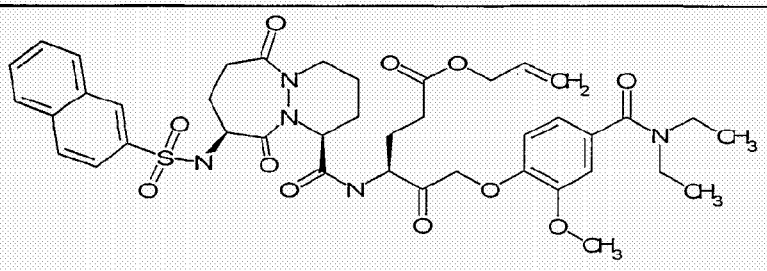
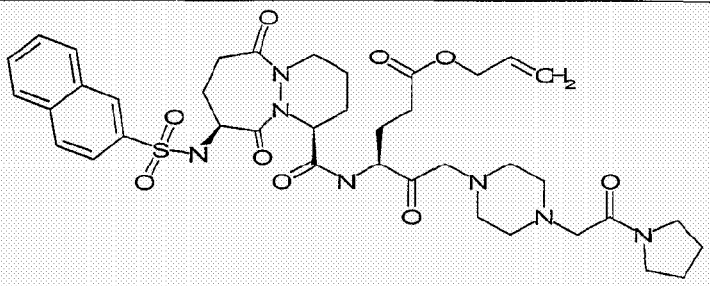
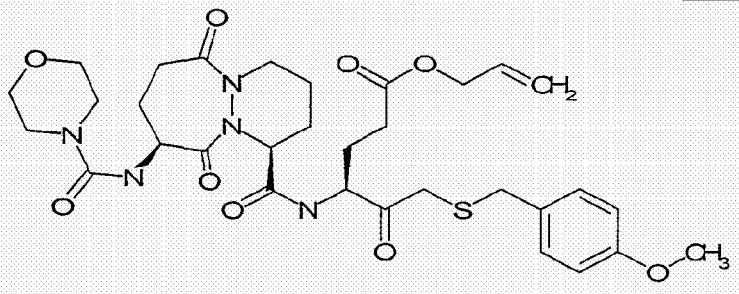
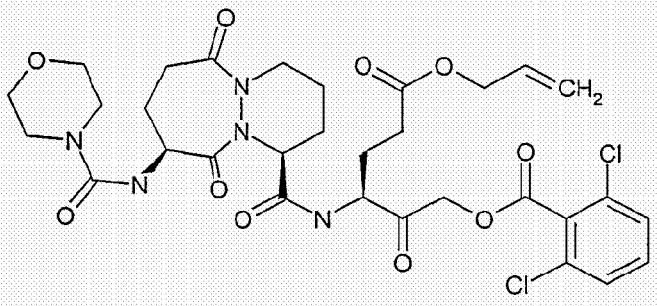
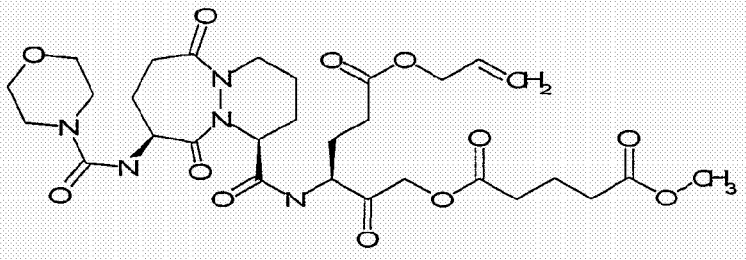
Primjer 91		691,53
Primjer 92		560,57
Primjer 93		642,69
Primjer 94		646,66
Primjer 95		675,79

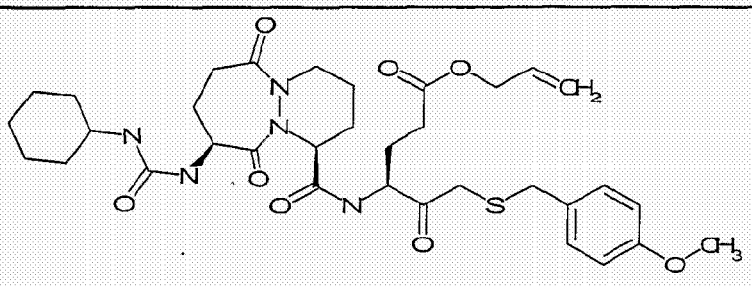
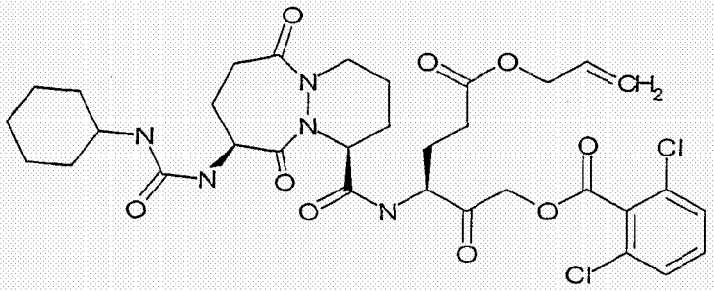
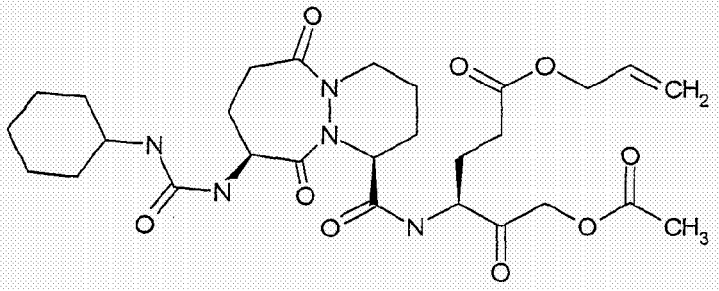
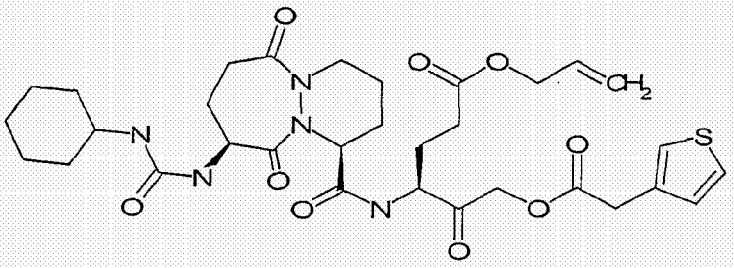
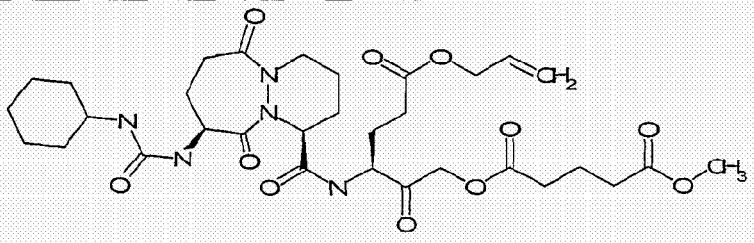
Primjer 96		697,80
Primjer 97		768,83
Primjer 98		754,81
Primjer 99		736,73
Primjer 100		737,71

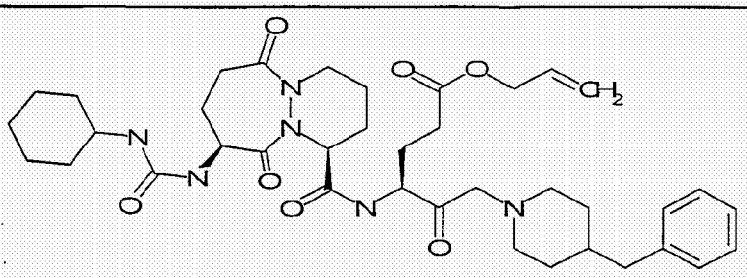
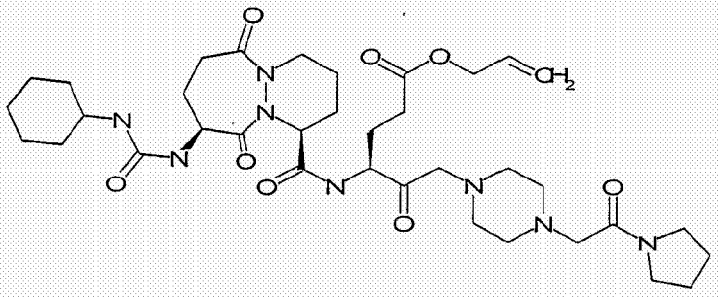
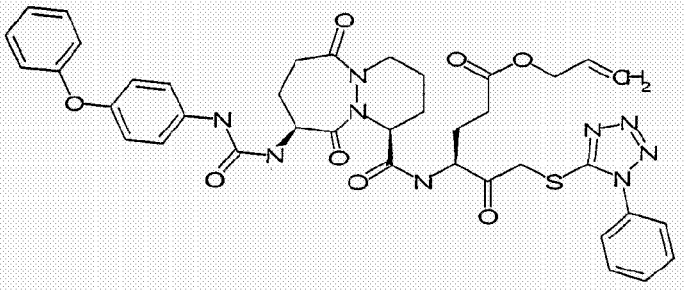
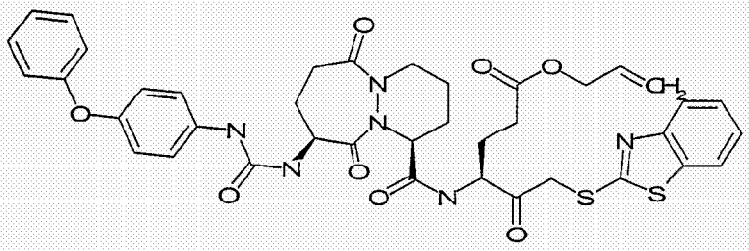
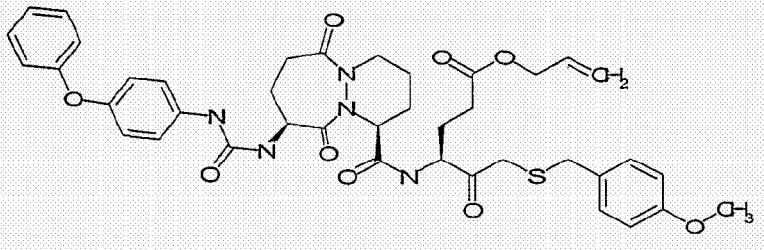
Primjer 101		805,62
Primjer 102		674,66
Primjer 103		756,78
Primjer 104		760,75
Primjer 105		765,77

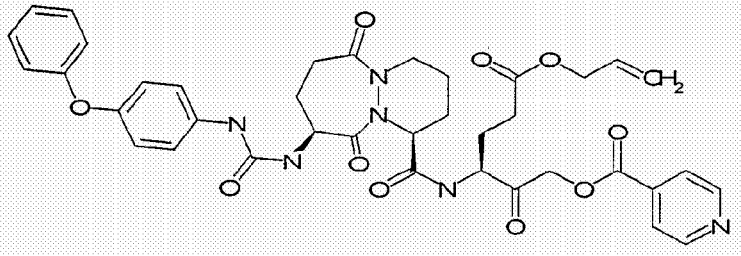
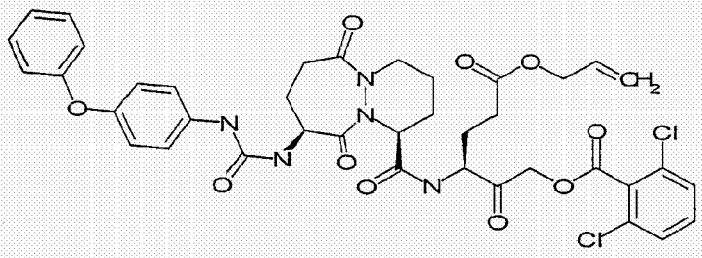
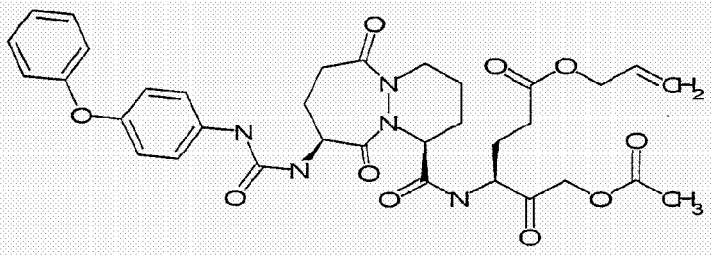
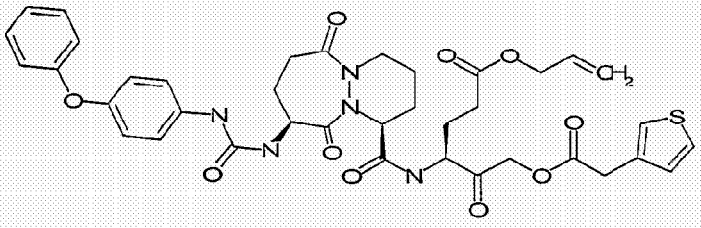
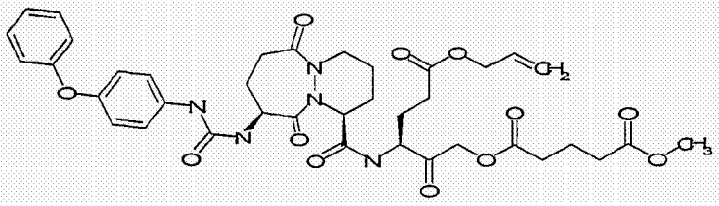
Primjer 106		837,88
Primjer 107		811,88
Primjer 108		774,88
Primjer 109		750,90
Primjer 110		718,79

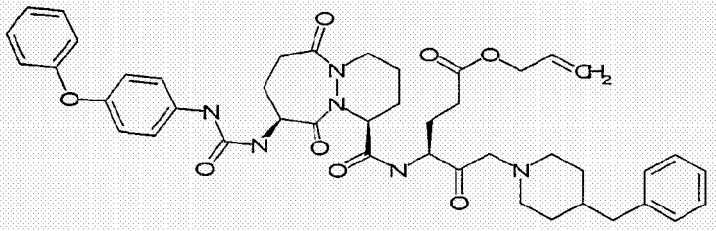
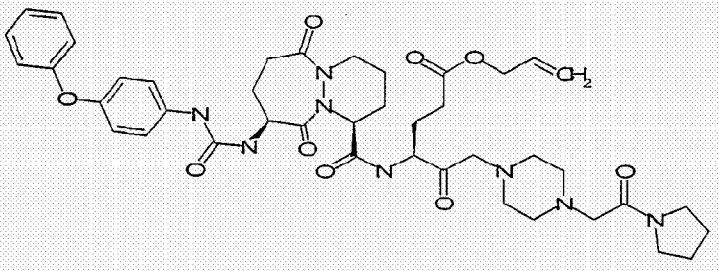
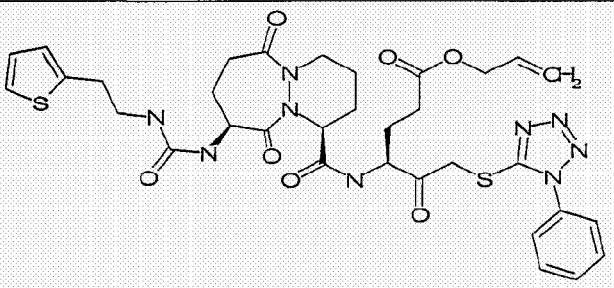
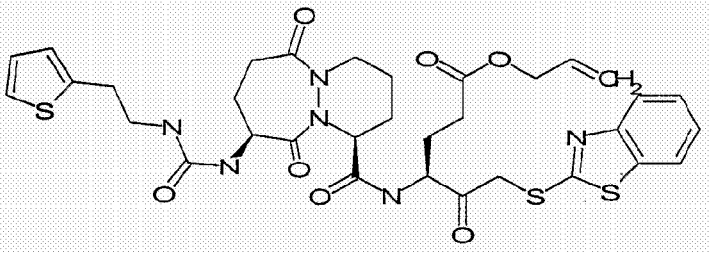
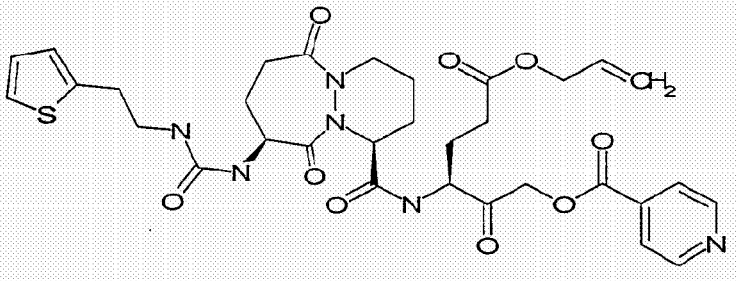
Primjer 111		719,78
Primjer 112		656,72
Primjer 113		738,84
Primjer 114		742,81
Primjer 115		747,83

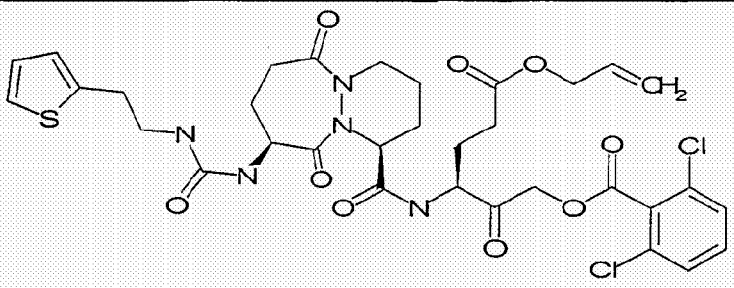
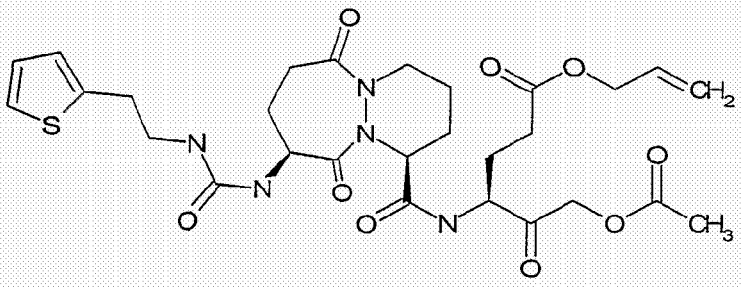
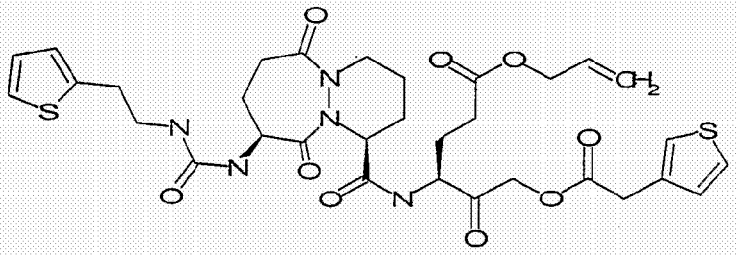
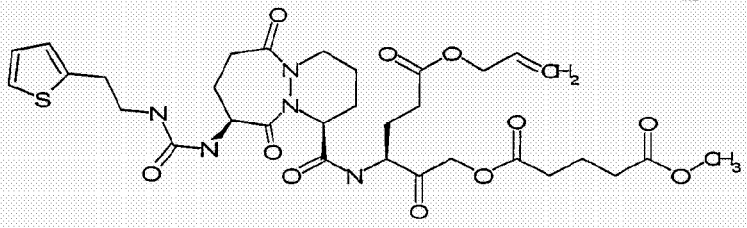
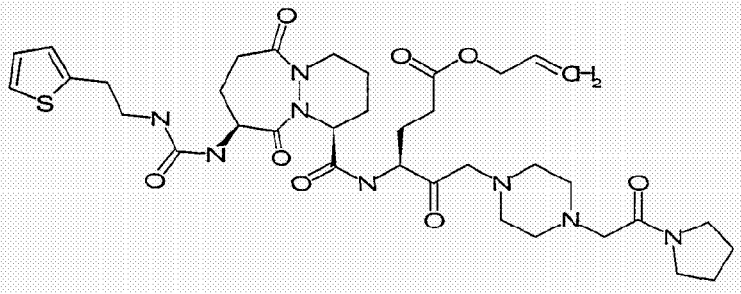
Primjer 116		819,94
Primjer 117		793,95
Primjer 118		673,79
Primjer 119		710,57
Primjer 120		665,70

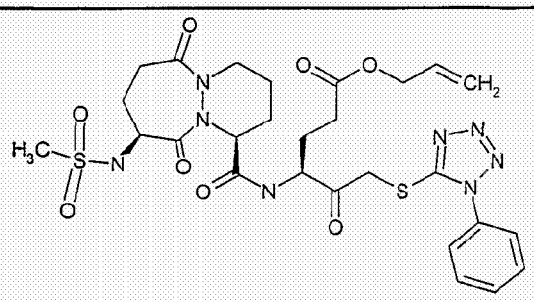
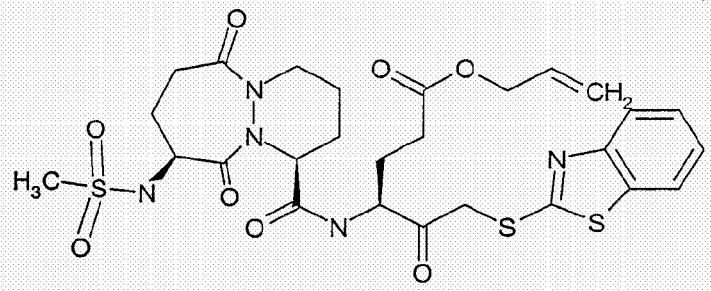
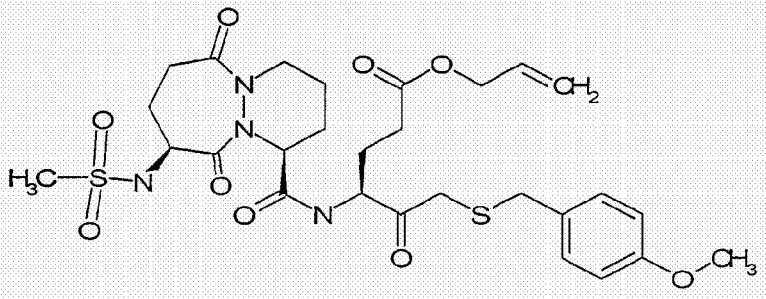
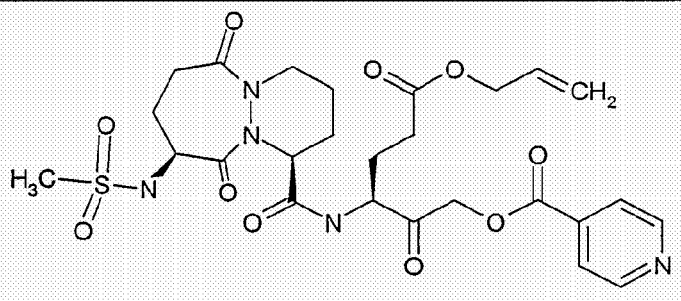
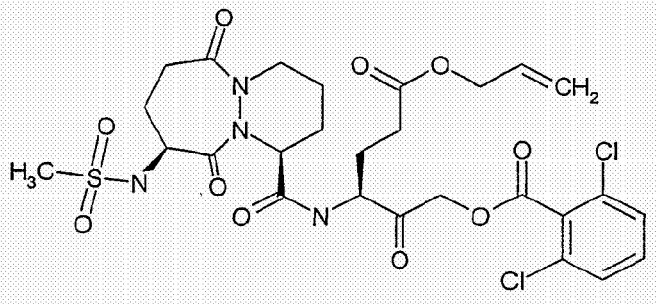
Primjer 121		685,85
Primjer 122		722,63
Primjer 123		591,67
Primjer 124		673,79
Primjer 125		677,76

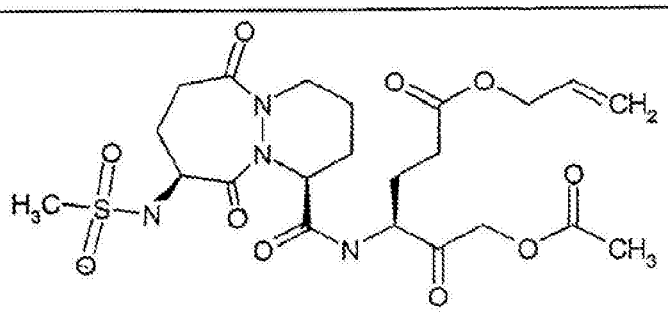
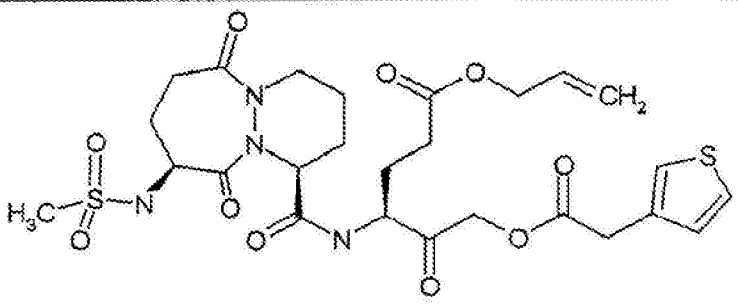
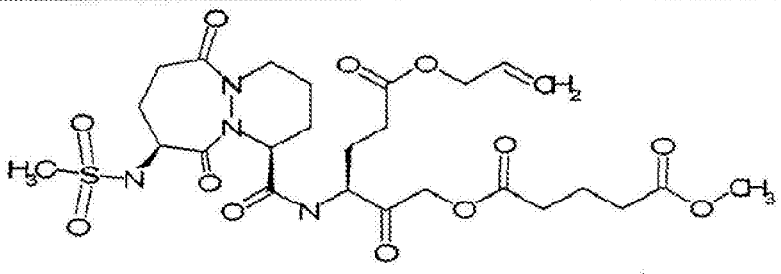
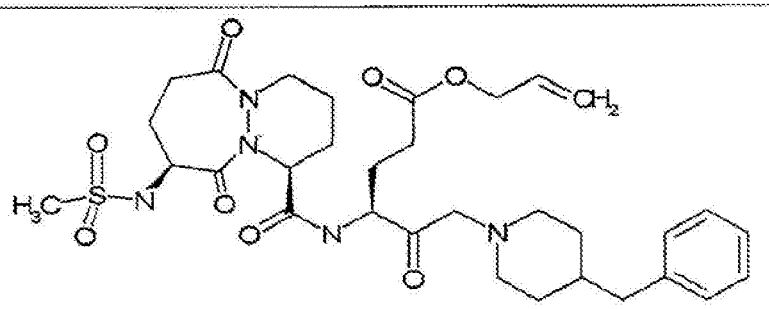
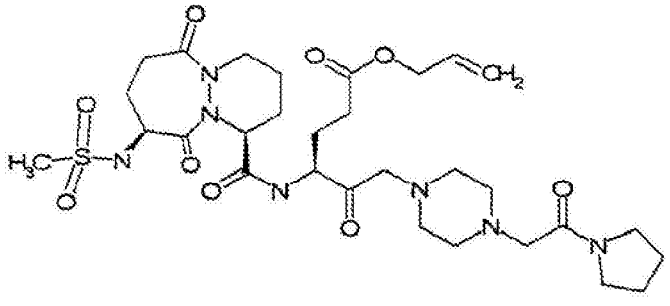
Primjer 126		706,89
Primjer 127		728,90
Primjer 128		795,88
Primjer 129		784,92
Primjer 130		771,90

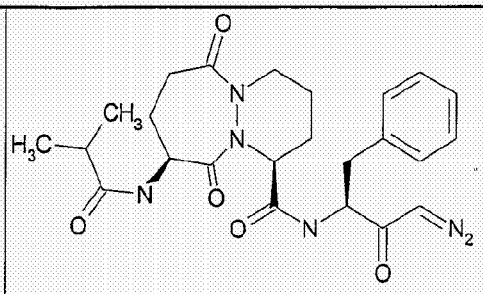
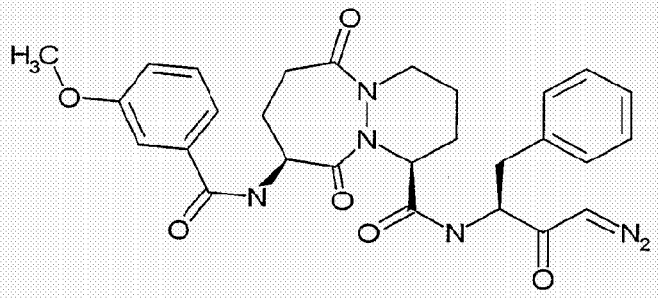
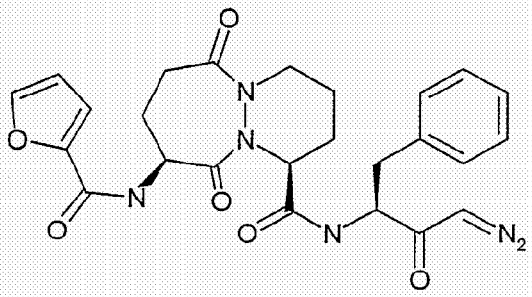
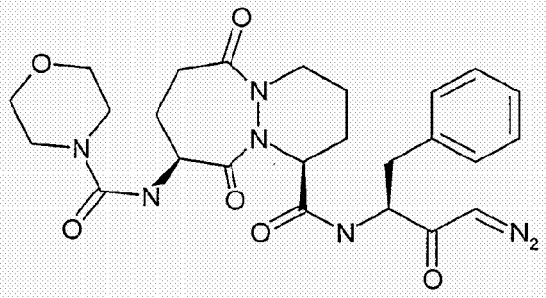
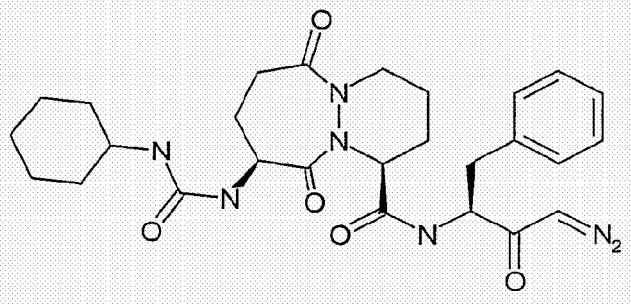
Primjer 131		740,78
Primjer 132		808,68
Primjer 133		677,72
Primjer 134		759,84
Primjer 135		763,81

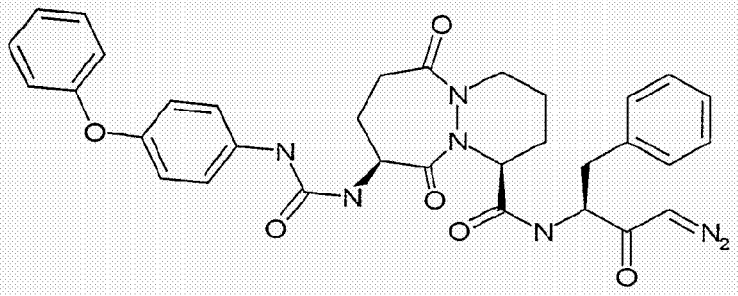
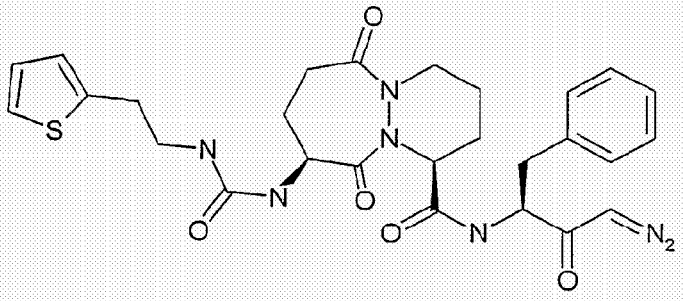
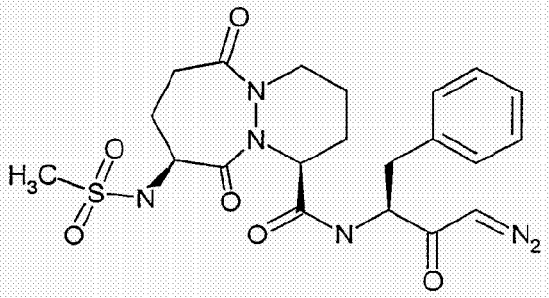
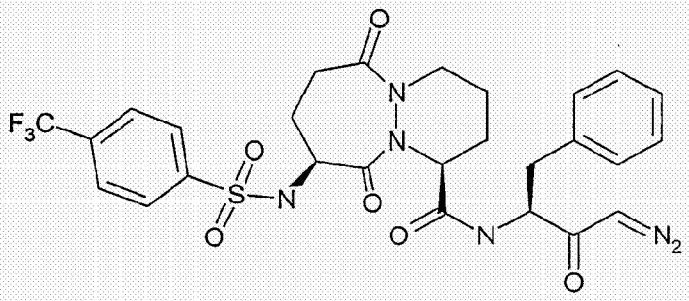
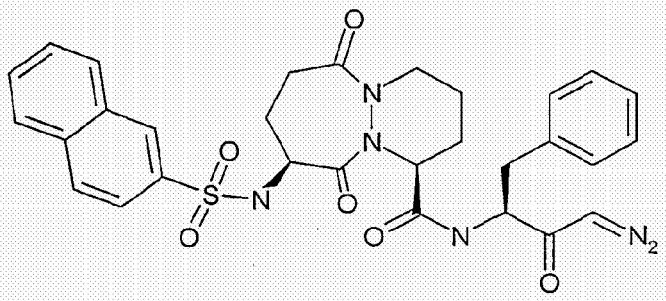
Primjer 136		792,94
Primjer 137		814,95
Primjer 138		737,86
Primjer 139		726,90
Primjer 140		682,76

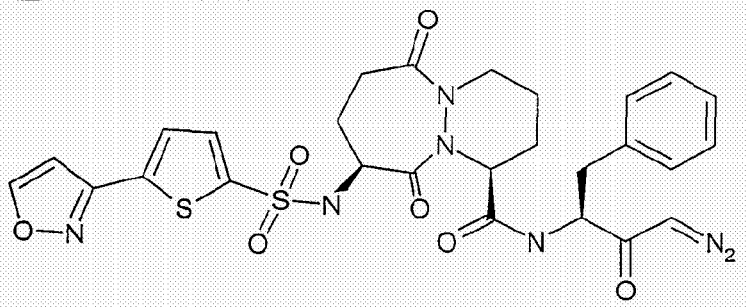
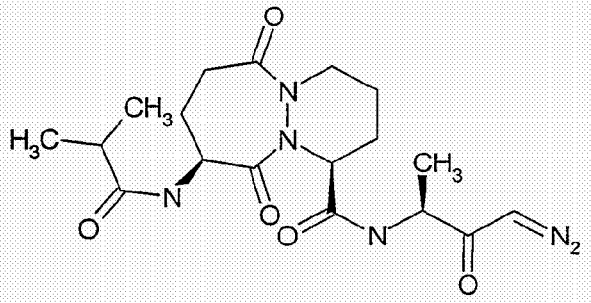
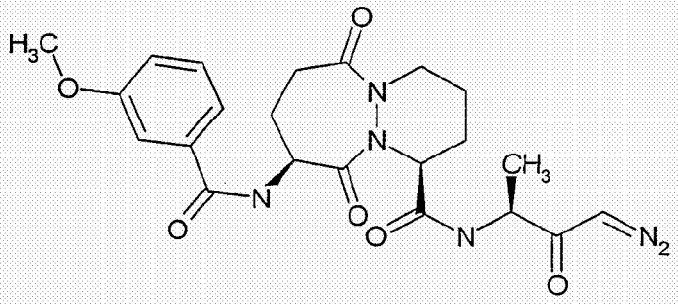
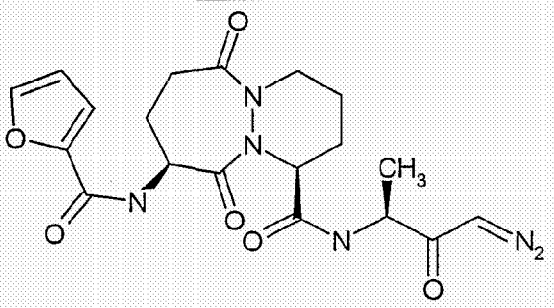
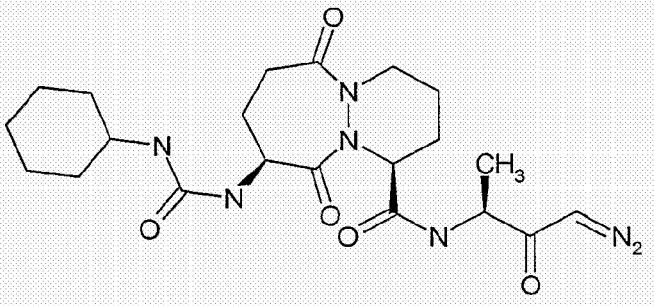
Primjer 141		750,66
Primjer 142		619,70
Primjer 143		701,82
Primjer 144		705,79
Primjer 145		756,93

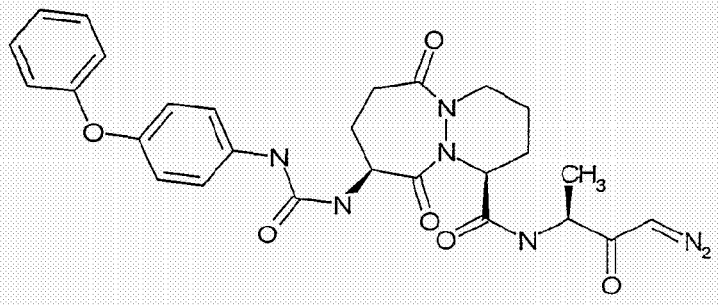
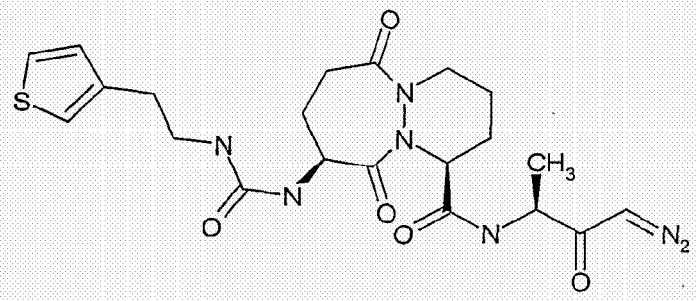
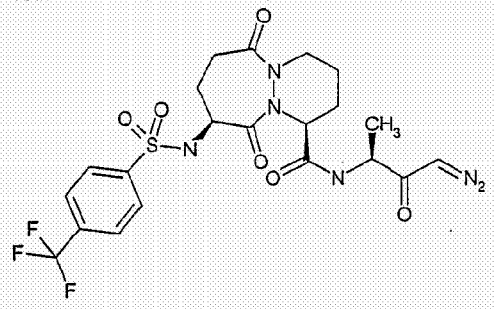
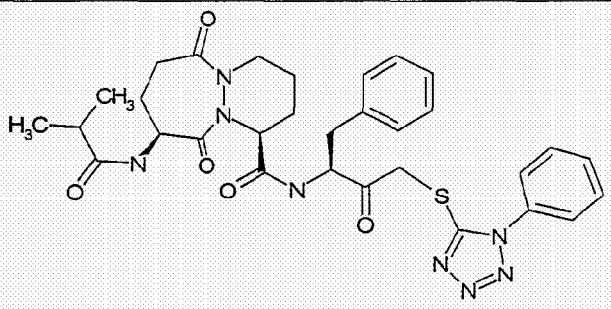
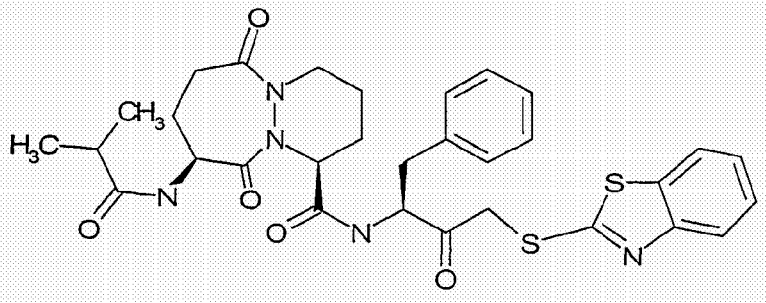
Primjer 146		662,75
Primjer 147		651,78
Primjer 148		638,76
Primjer 149		607,64
Primjer 150		675,55

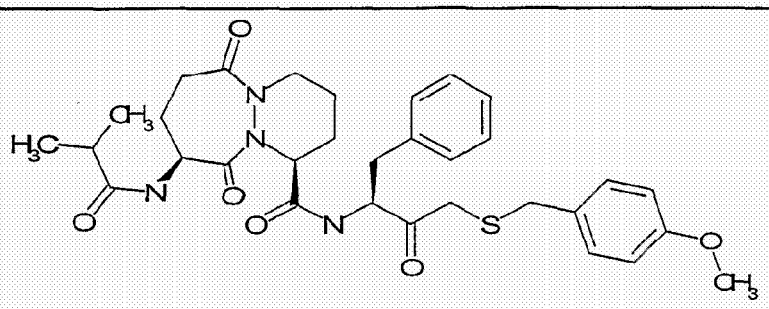
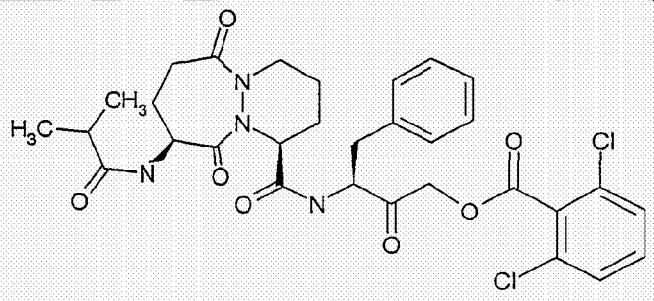
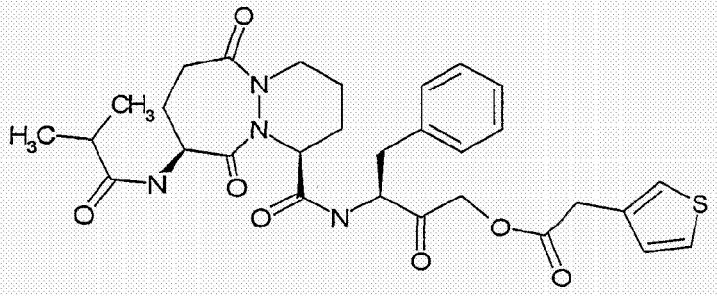
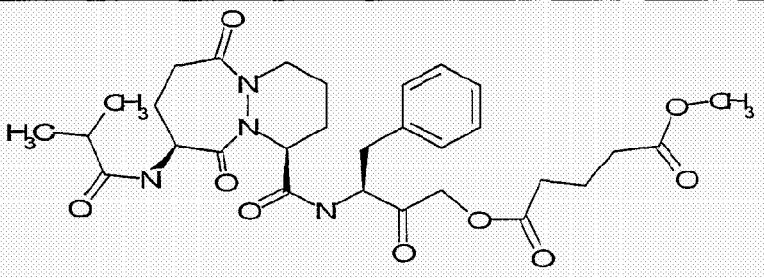
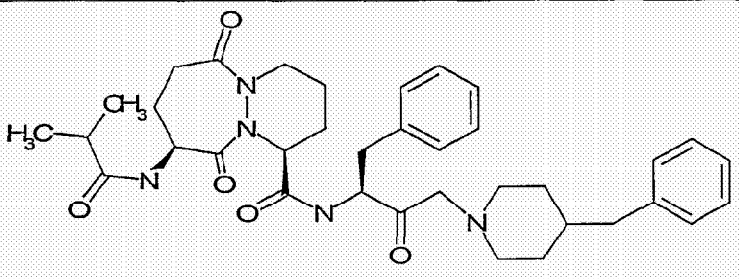
Primjer 151		544,59
Primjer 152		626,71
Primjer 153		630,68
Primjer 154		659,81
Primjer 155		681,81

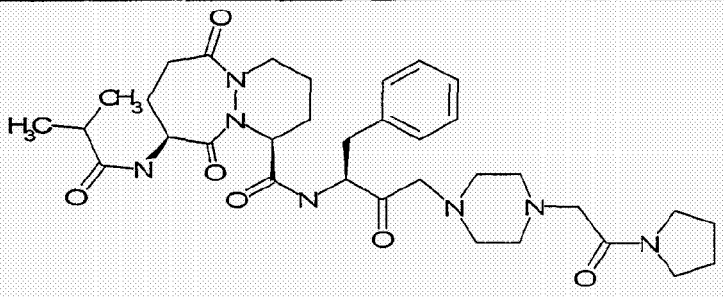
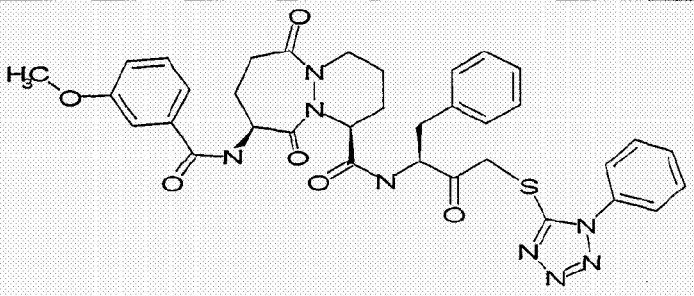
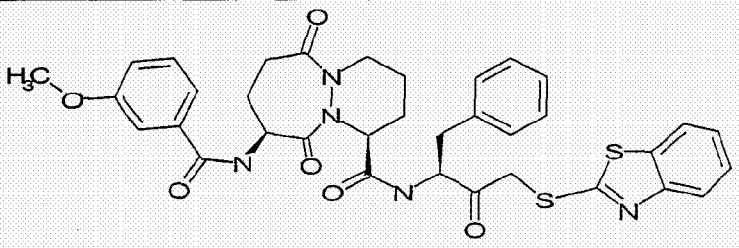
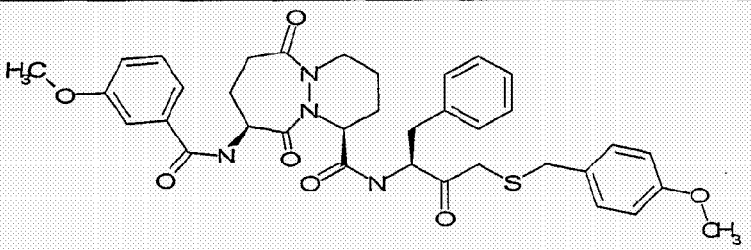
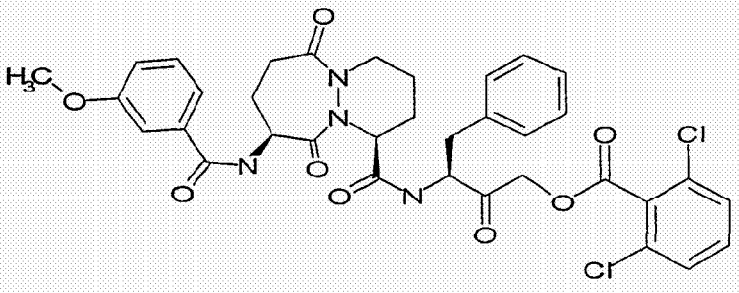
Primjer 156		482,54
Primjer 157		546,59
Primjer 158		506,52
Exemple 159		525,57
Primjer 160		537,62

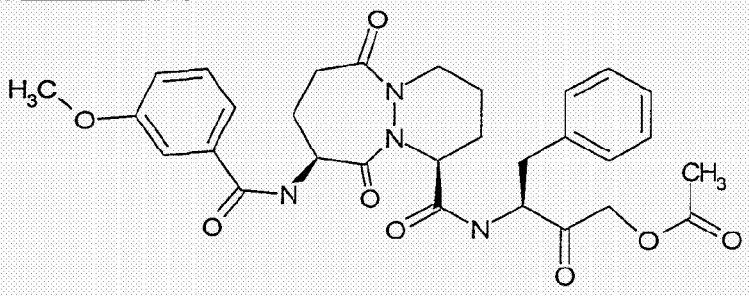
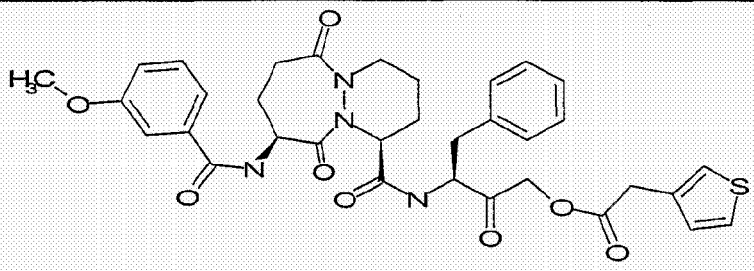
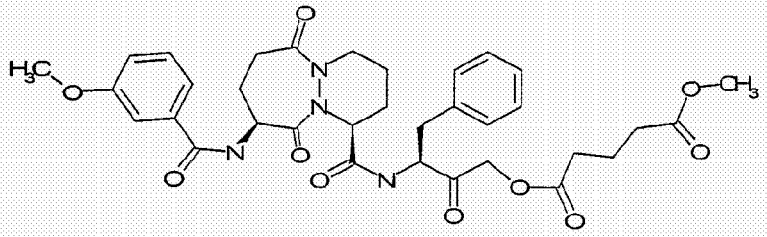
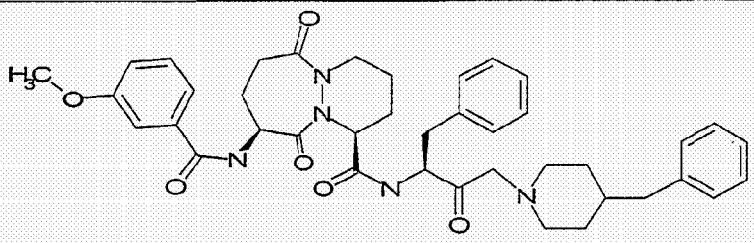
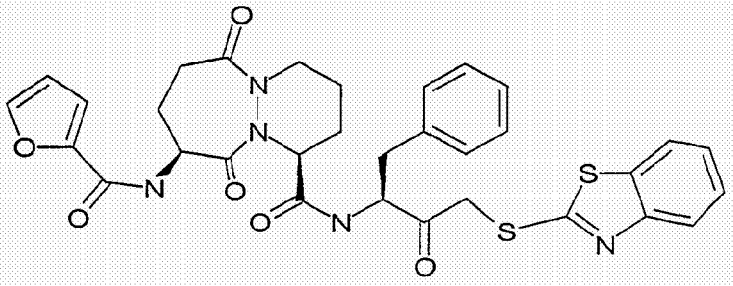
Primjer 161		623,67
Primjer 162		565,66
Exemple 163		490,54
Primjer 164		620,61
Primjer 165		602,67

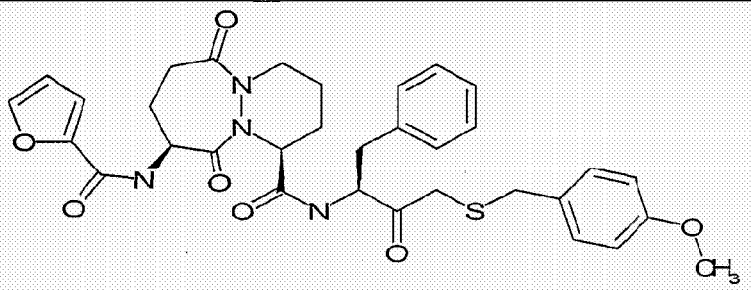
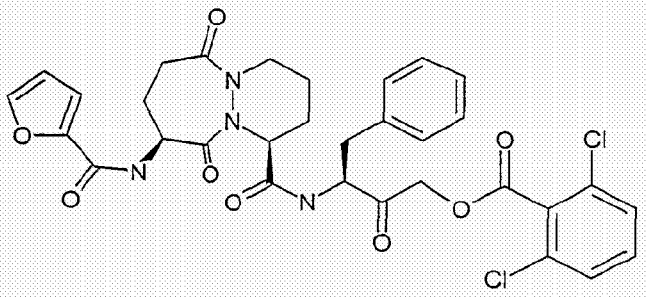
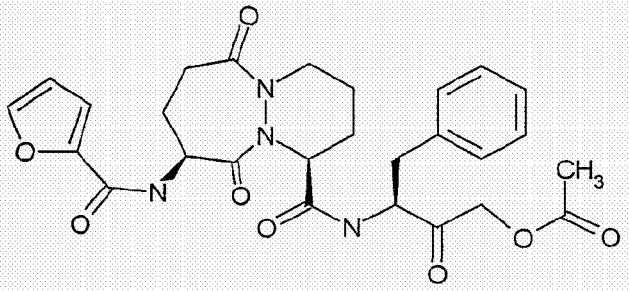
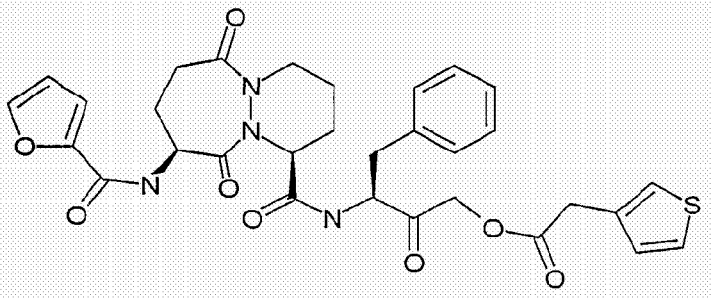
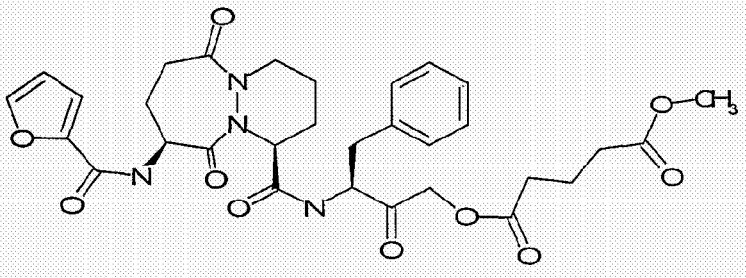
Primjer 166		625,69
Primjer 167		406,45
Primjer 168		470,49
Primjer 169		430,42
Primjer 170		461,53

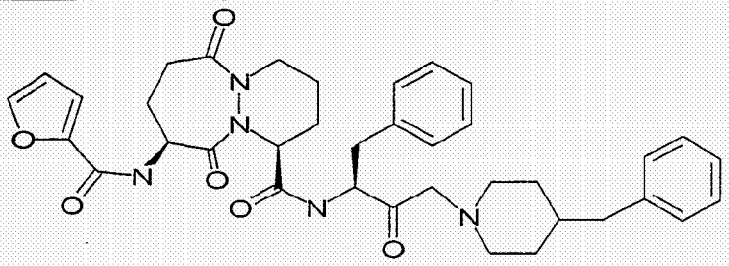
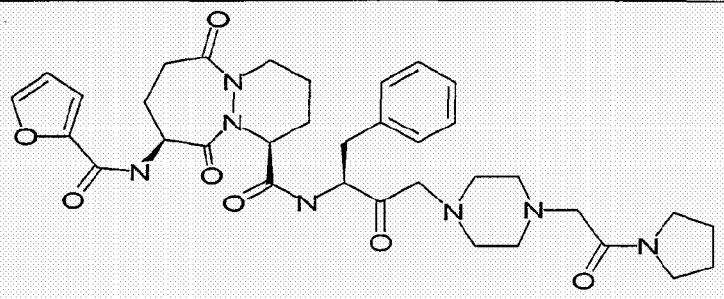
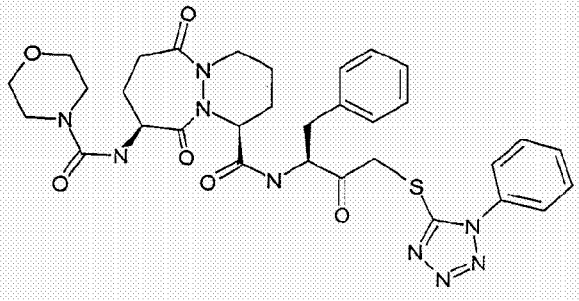
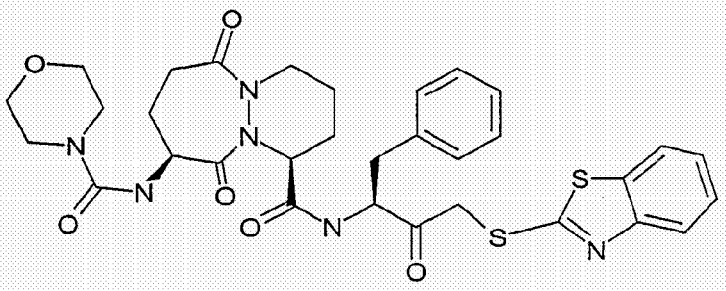
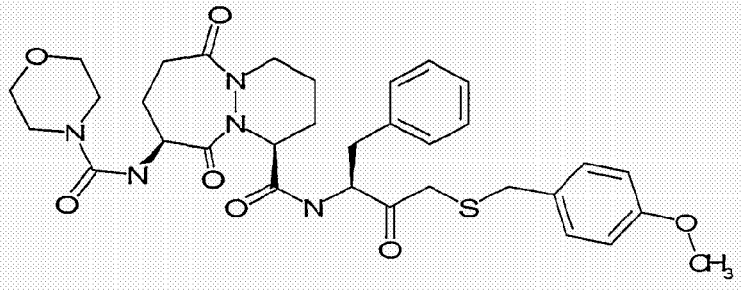
Primjer 171		547,58
Primjer 172		489,56
Primjer 173		544,51
Primjer 174		632,75
Primjer 175		621,78

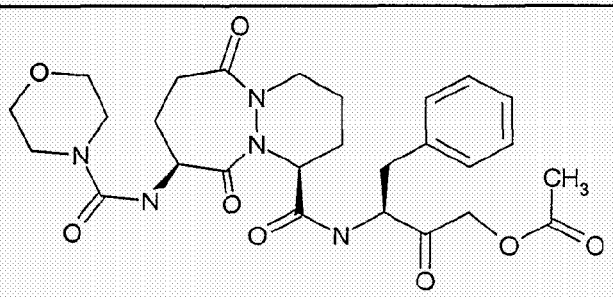
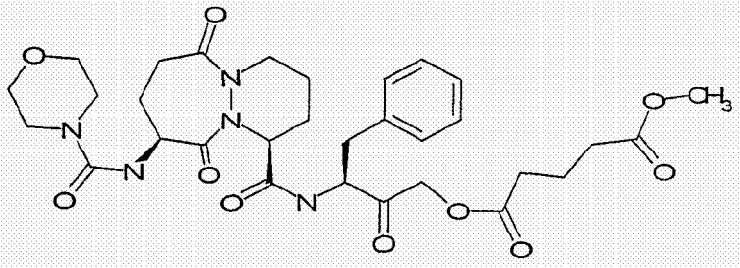
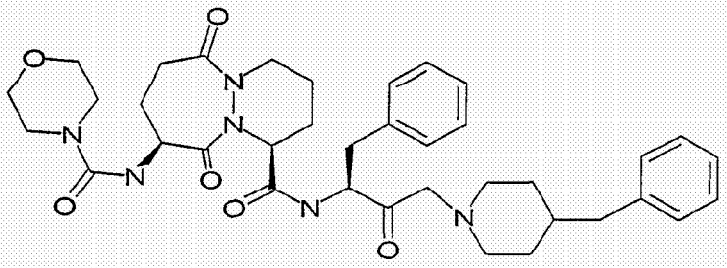
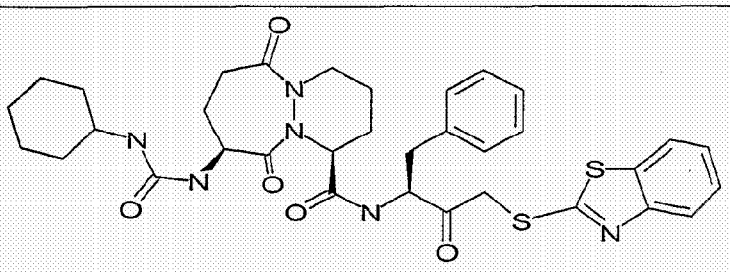
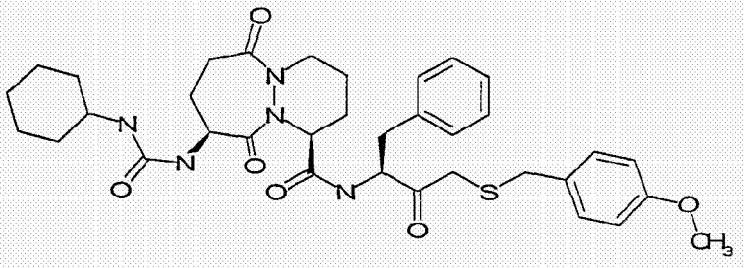
Primjer 176		608,76
Primjer 177		645,55
Primjer 178		596,71
Primjer 179		600,67
Primjer 180		629,81

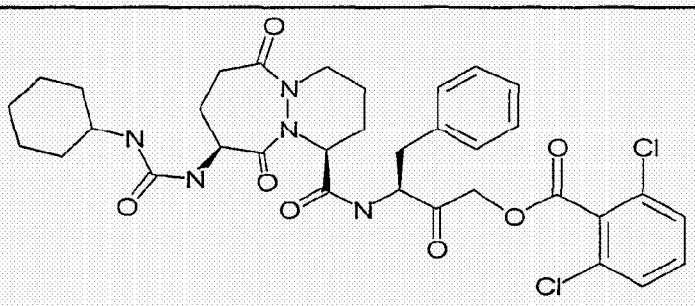
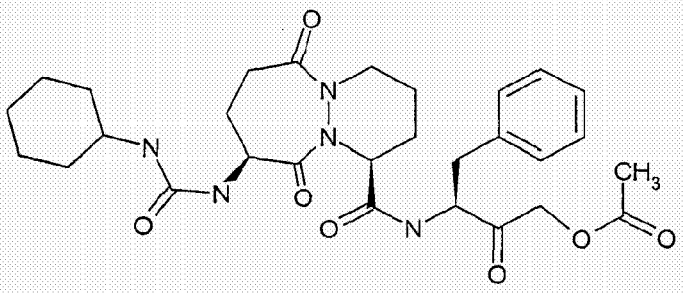
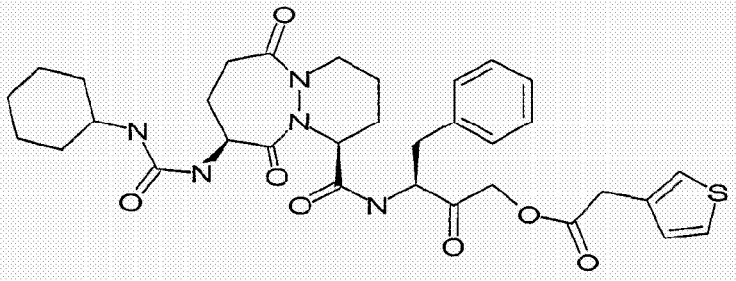
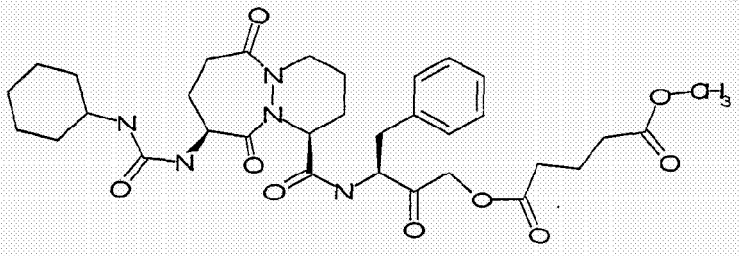
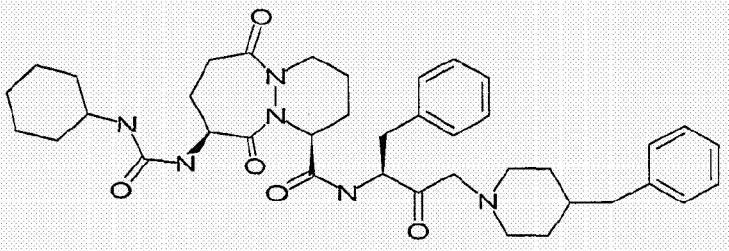
Primjer 181		651,81
Primjer 182		696,79
Primjer 183		685,83
Primjer 184		672,81
Primjer 185		709,59

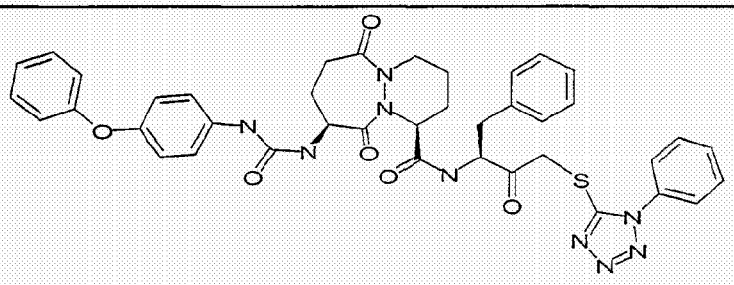
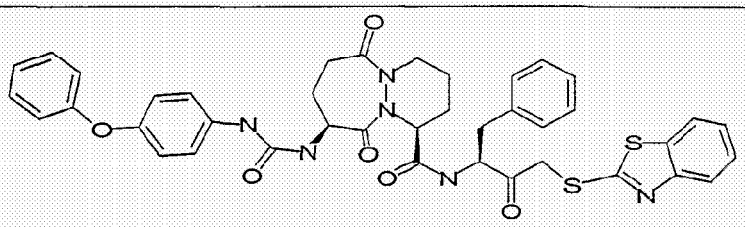
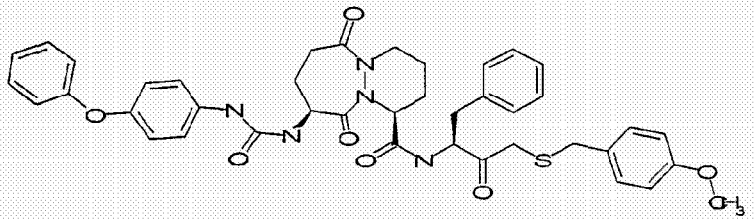
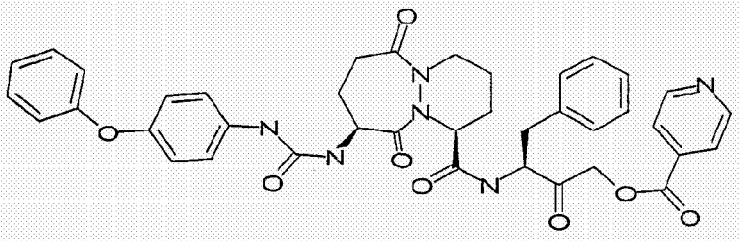
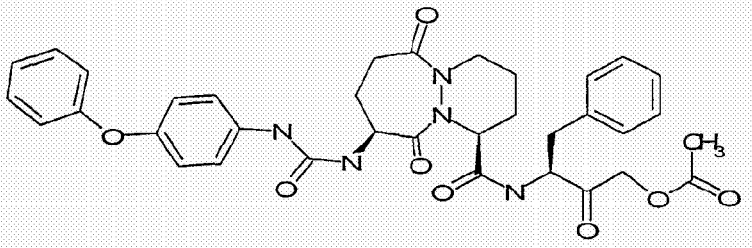
Primjer 186		578,63
Primjer 187		660,75
Primjer 188		664,72
Primjer 189		693,85
Primjer 190		645,76

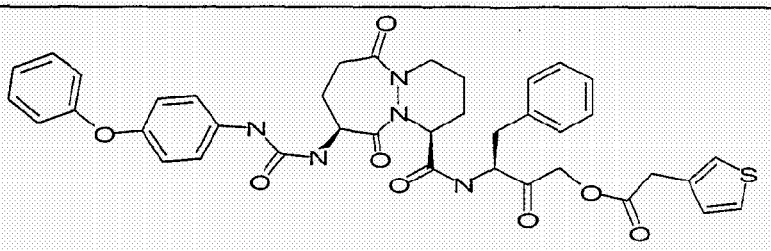
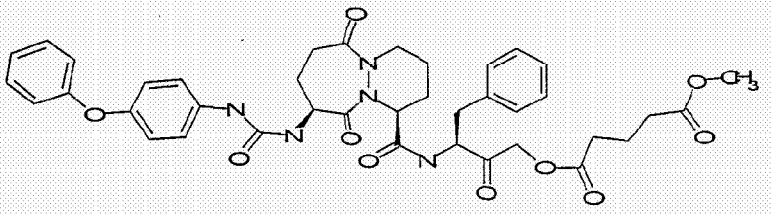
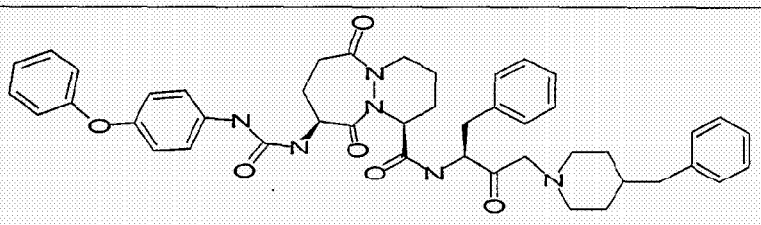
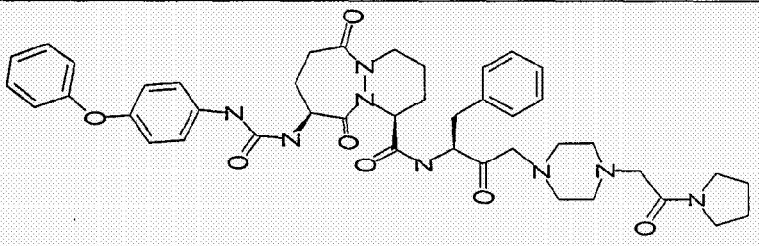
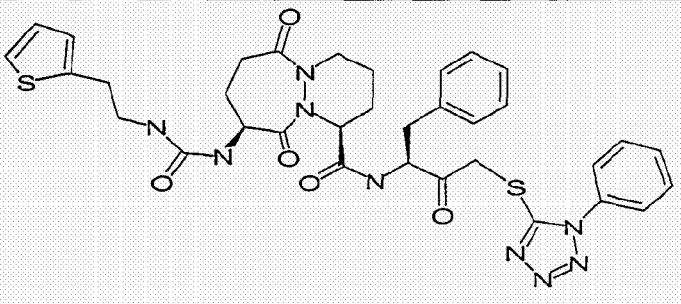
Primjer 191		632,74
Primjer 192		669,52
Primjer 193		538,56
Primjer 194		620,69
Primjer 195		624,65

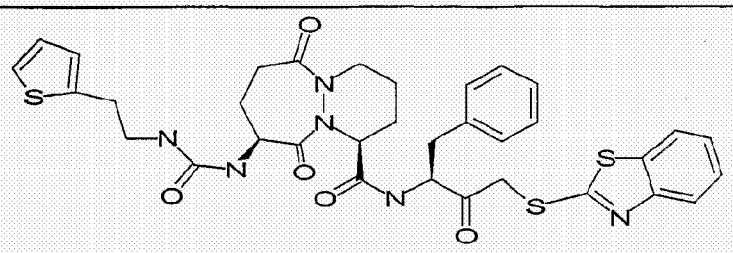
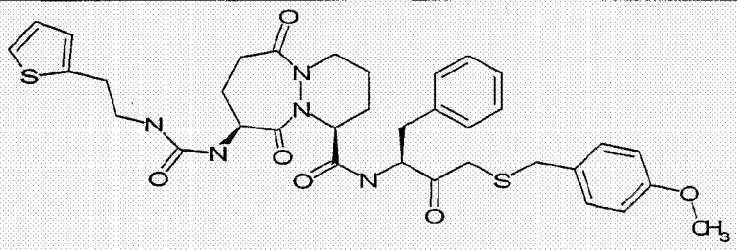
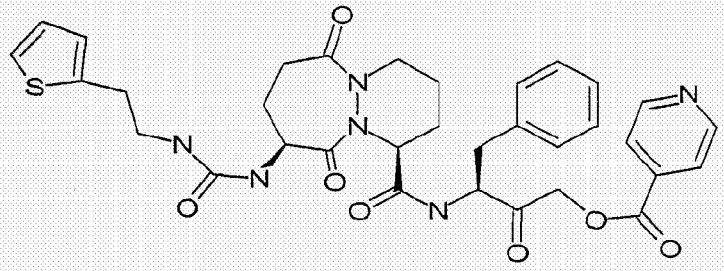
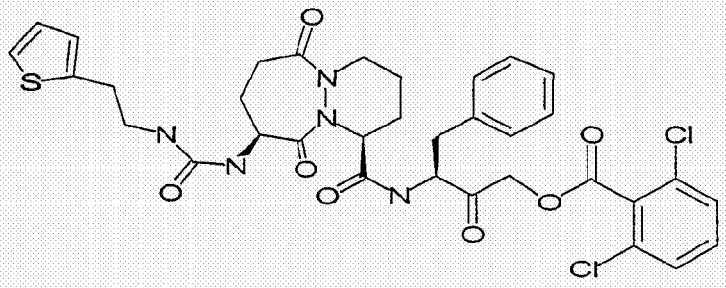
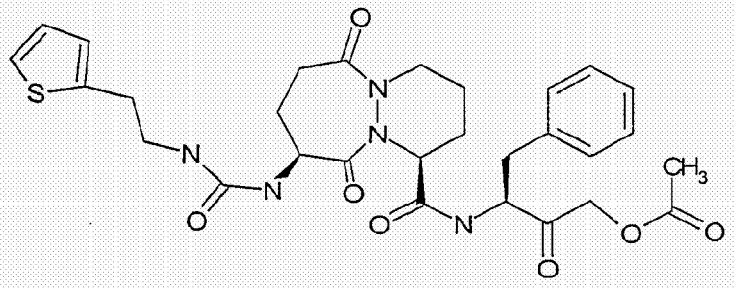
Primjer 196		653,79
Primjer 197		675,79
Primjer 198		675,77
Primjer 199		664,81
Primjer 200		651,79

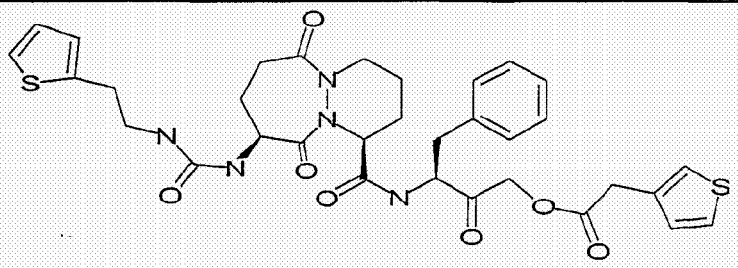
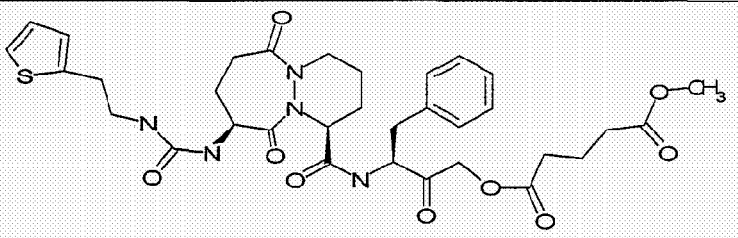
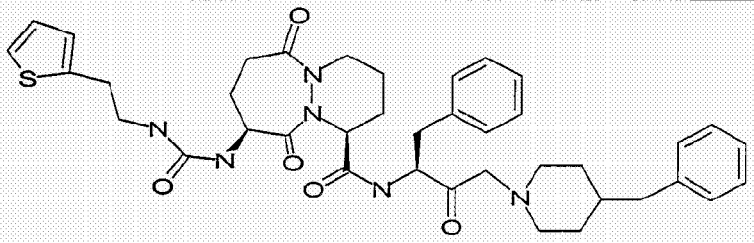
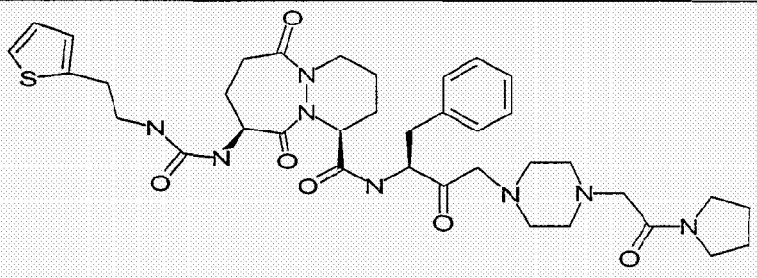
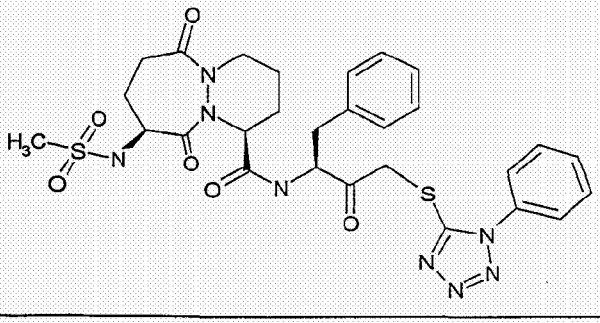
Primjer 201		557,61
Primjer 202		643,70
Primjer 203		672,83
Primjer 204		676,86
Primjer 205		663,84

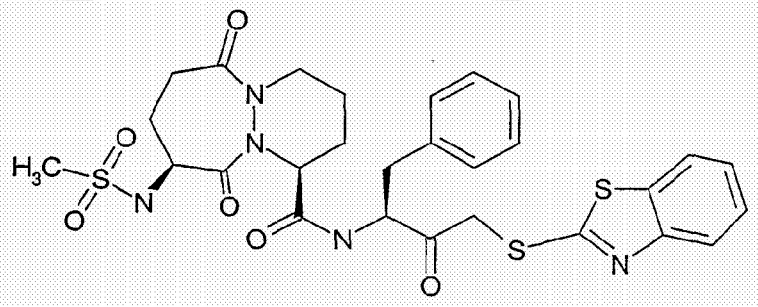
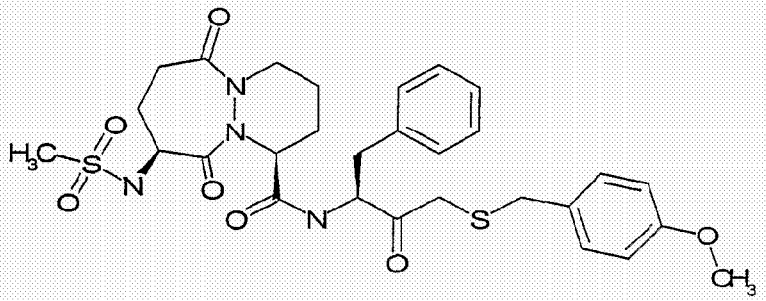
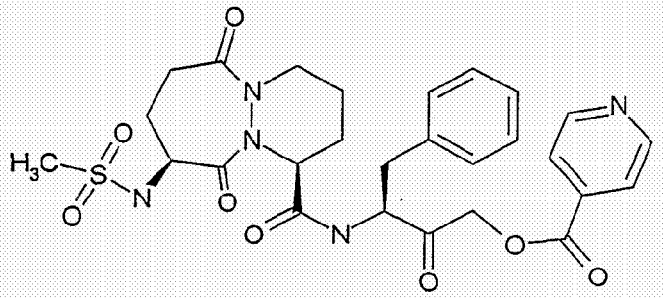
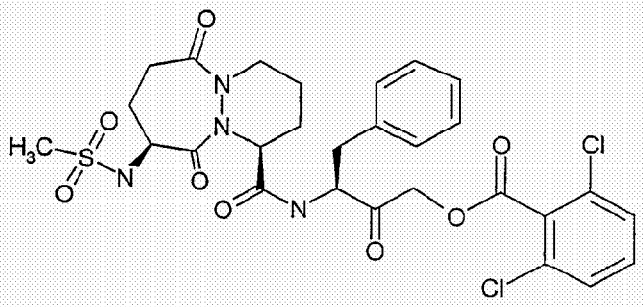
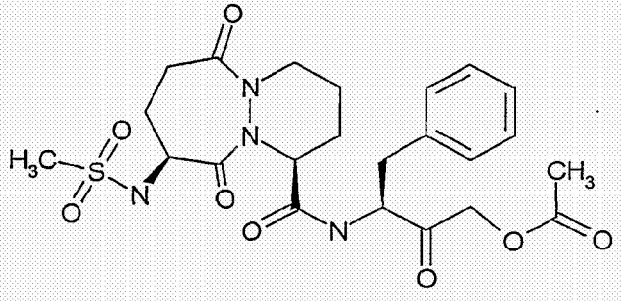
Primjer 206		700,63
Primjer 207		569,66
Primjer 208		651,79
Primjer 209		655,75
Primjer 210		684,89

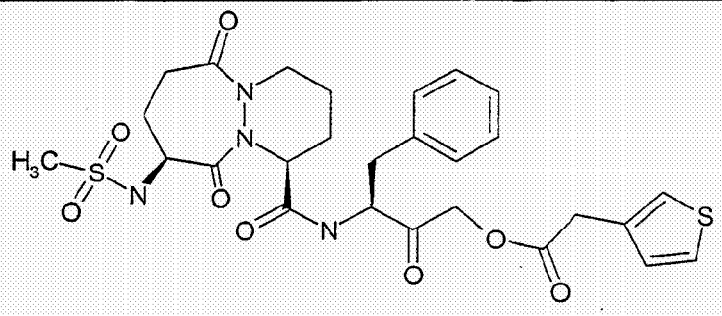
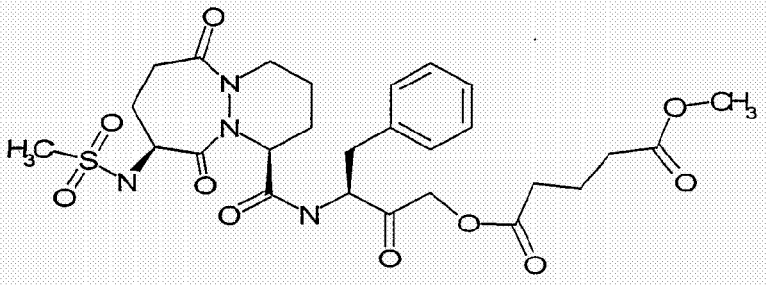
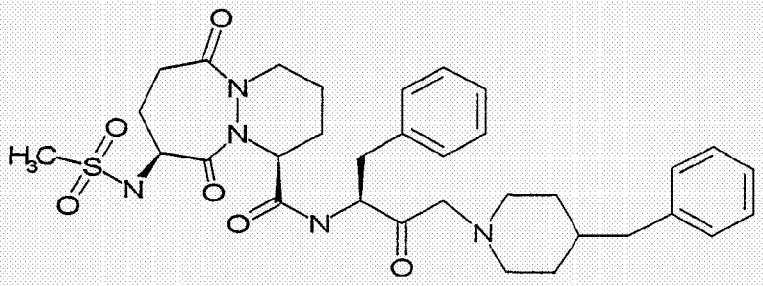
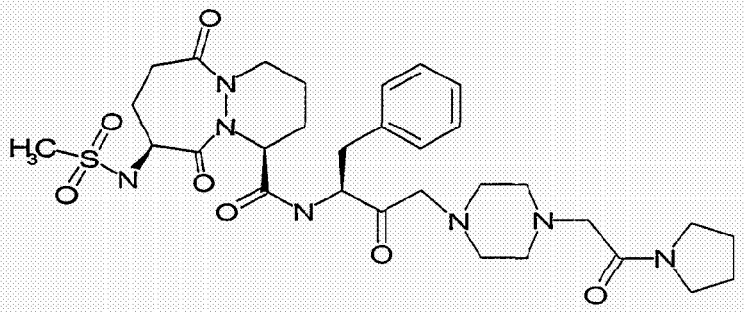
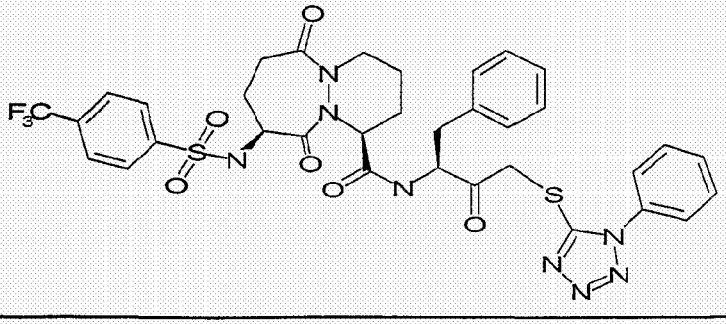
Primjer 211		773,88
Primjer 212		762,91
Primjer 213		749,89
Primjer 214		718,77
Primjer 215		655,71

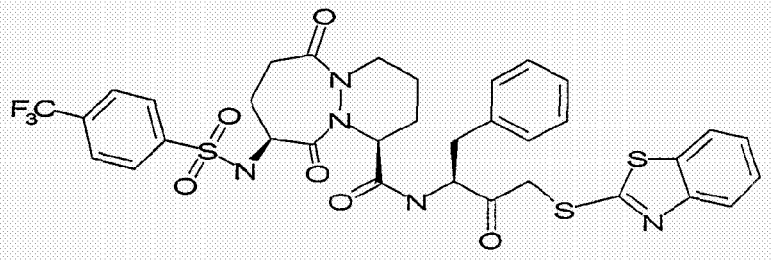
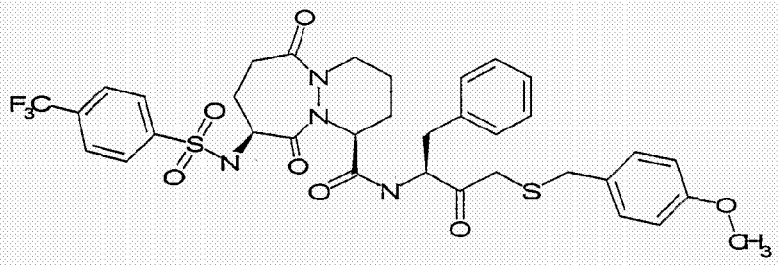
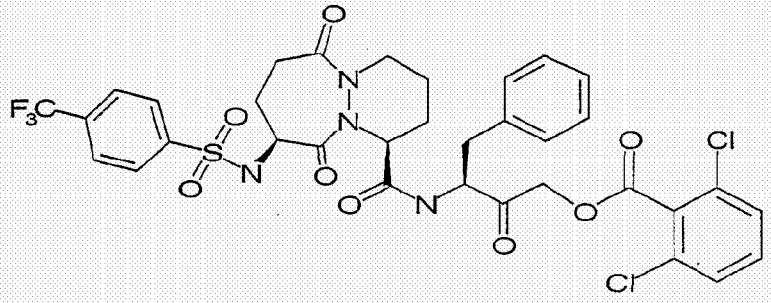
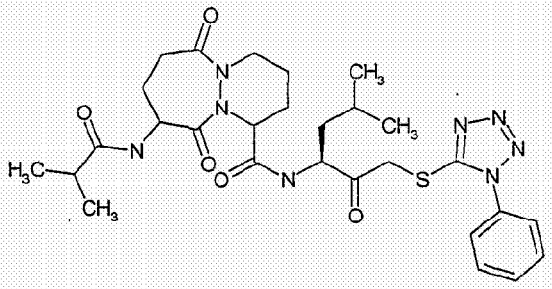
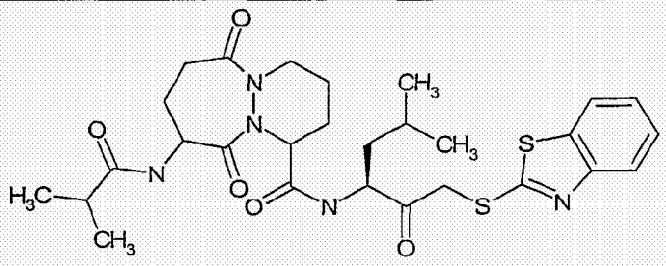
Primjer 216		737,84
Primjer 217		741,81
Primjer 218		770,94
Primjer 219		792,94
Primjer 220		715,86

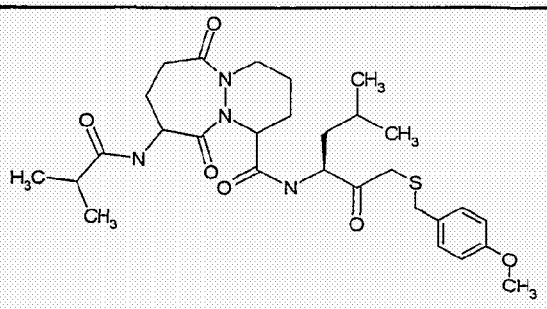
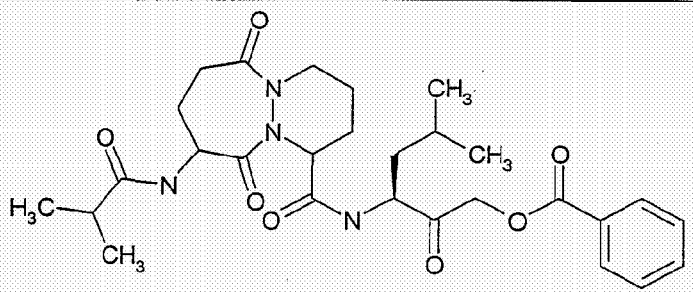
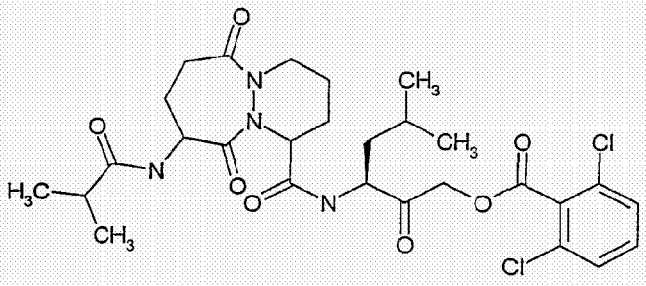
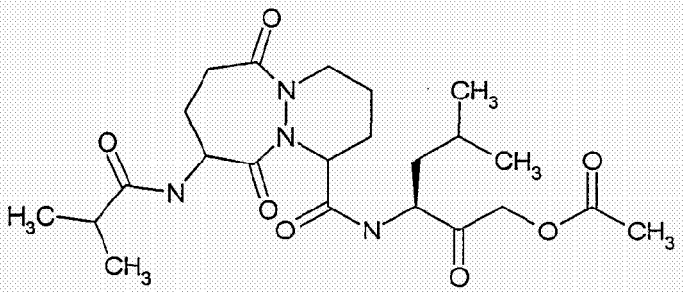
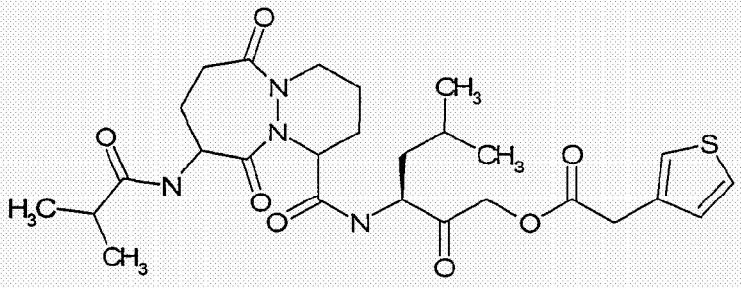
Primjer 221		704,90
Primjer 222		691,87
Primjer 223		660,75
Primjer 224		728,66
Primjer 225		597,70

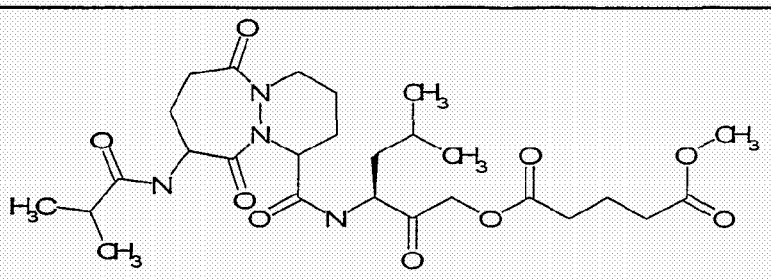
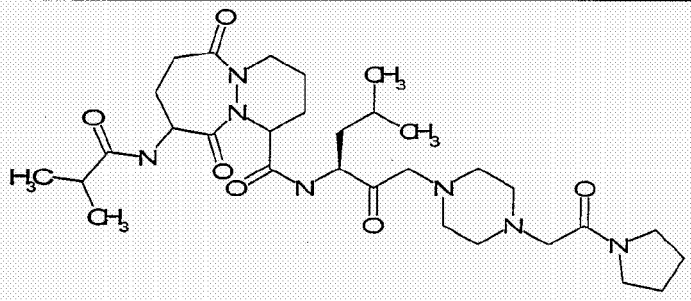
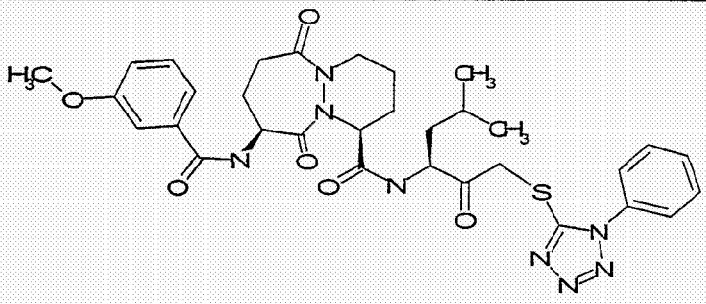
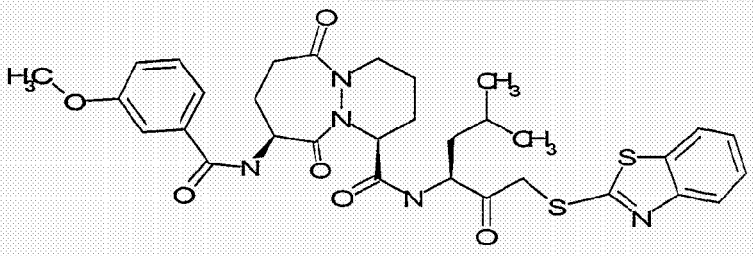
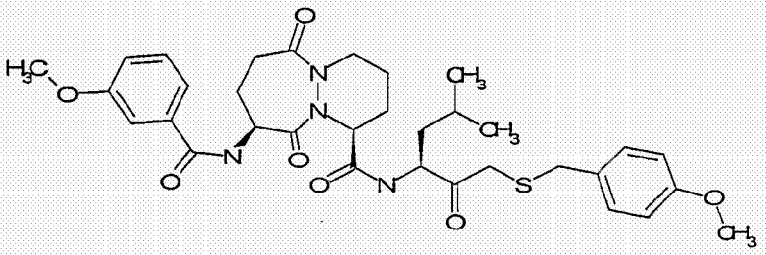
Primjer 226		679,82
Primjer 227		683,79
Primjer 228		712,92
Primjer 229		734,93
Primjer 230		640,75

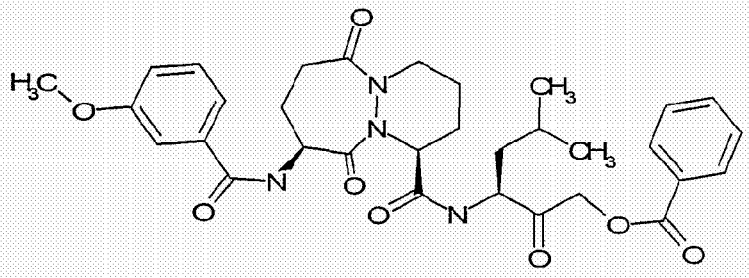
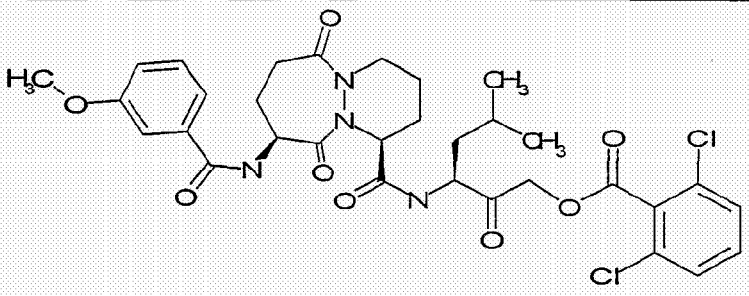
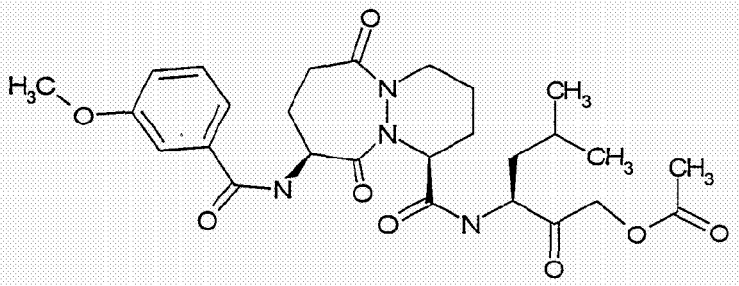
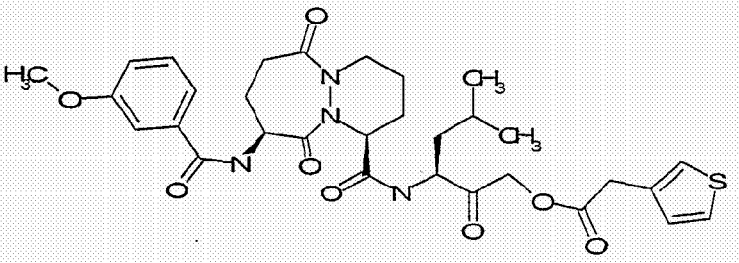
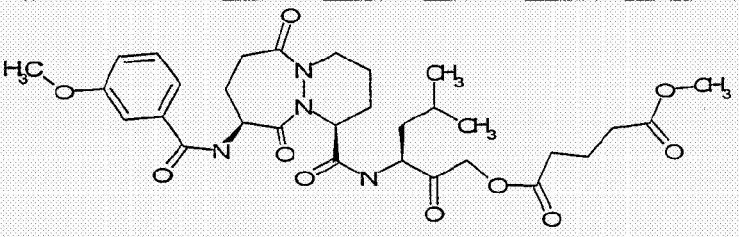
Primjer 231		629,78
Primjer 232		616,76
Primjer 233		585,64
Primjer 234		653,54
Primjer 235		522,58

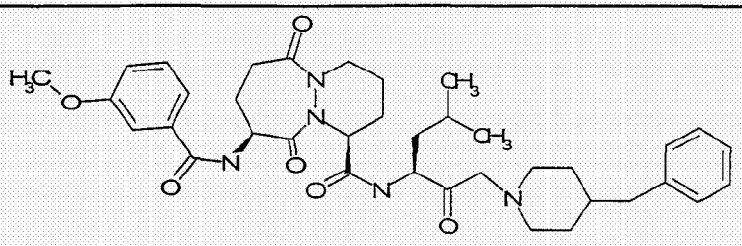
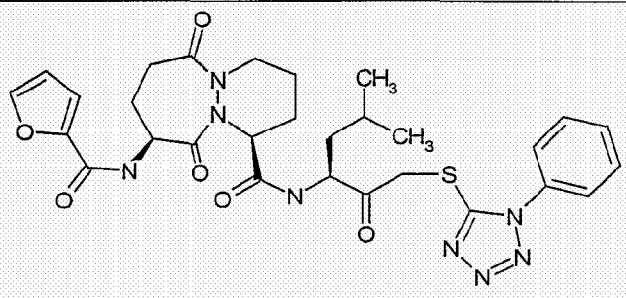
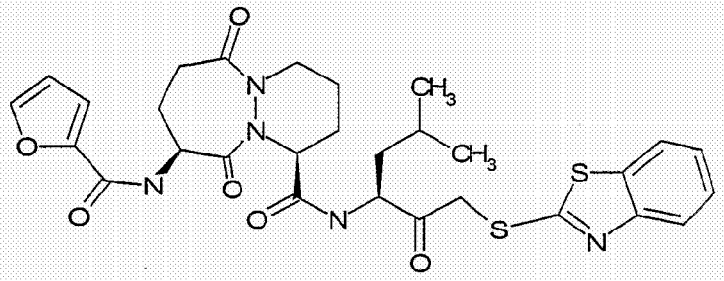
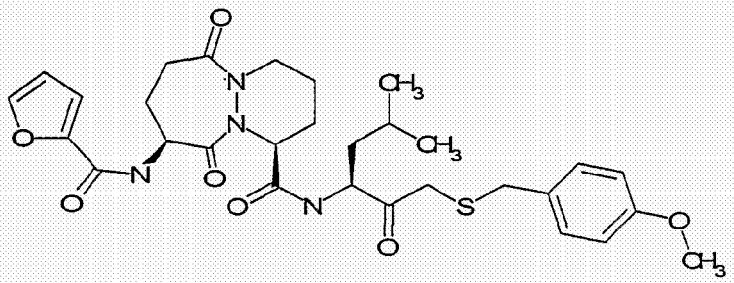
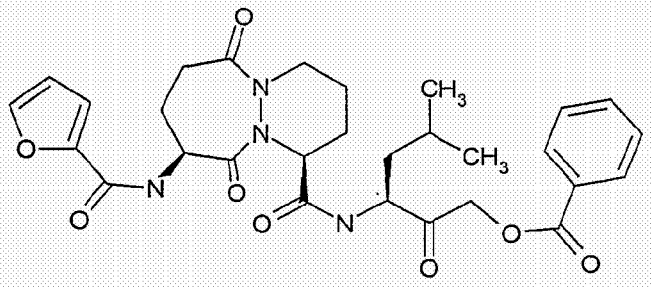
Primjer 236		604,71
Primjer 237		608,67
Primjer 238		637,80
Primjer 239		659,81
Primjer 240		770,82

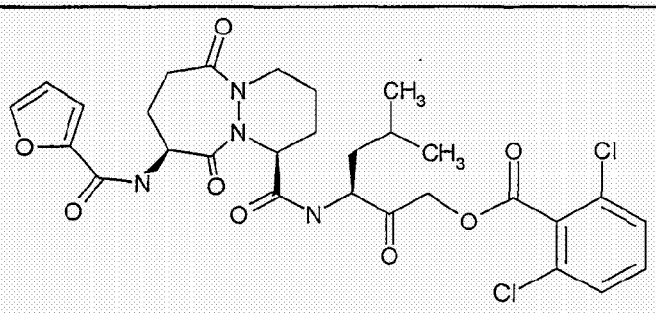
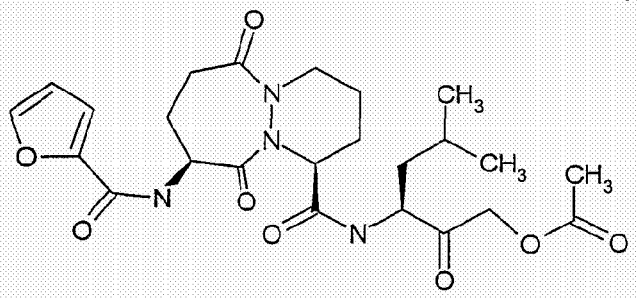
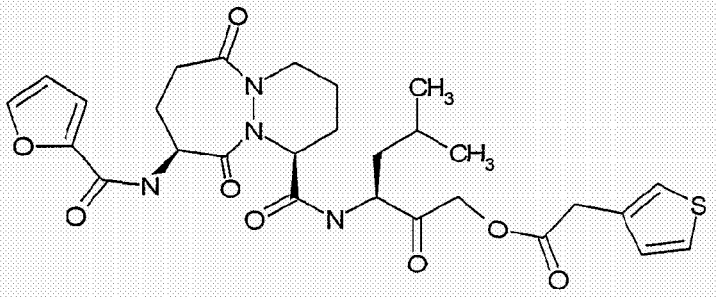
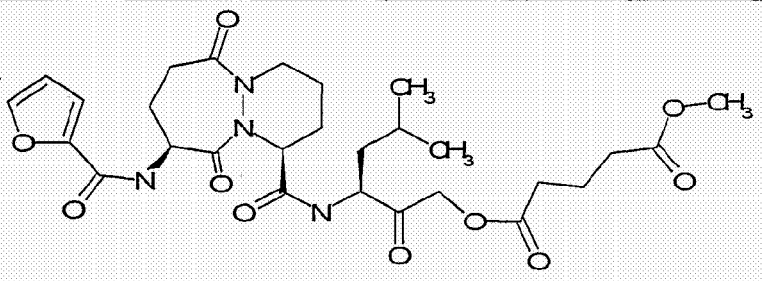
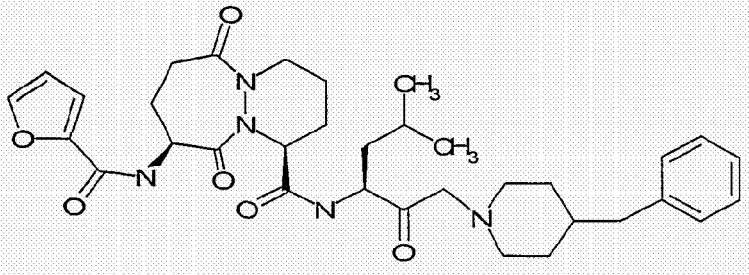
Primjer 241		759,85
Primjer 242		746,83
Primjer 243		783,61
Primjer 244		598,73
Primjer 245		587,77

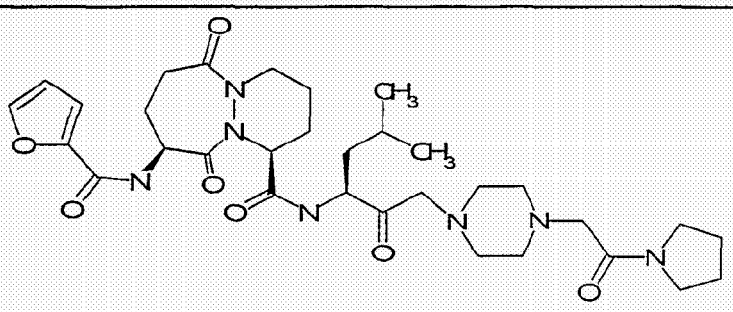
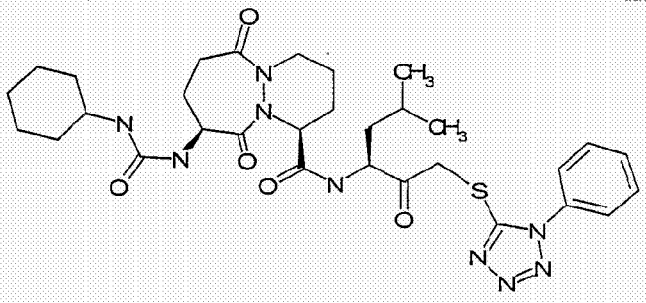
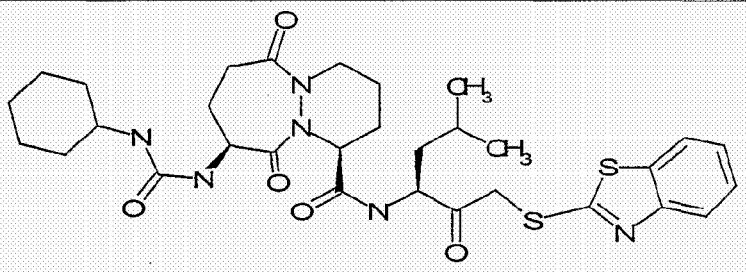
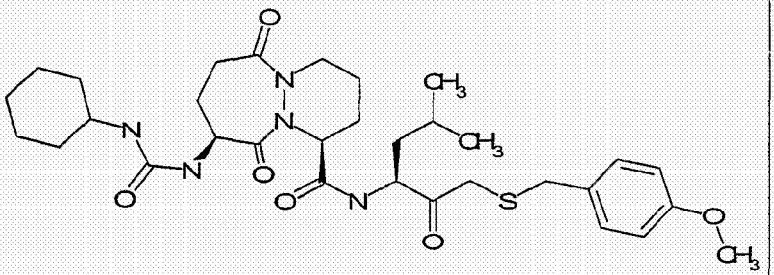
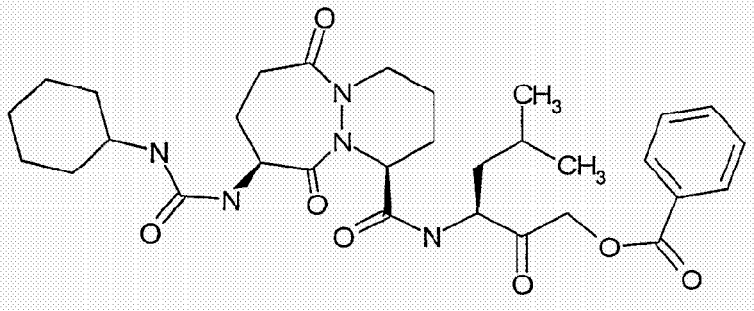
Primjer 246		574,75
Primjer 247		542,64
Primjer 248		611,53
Primjer 249		480,57
Primjer 250		562,69

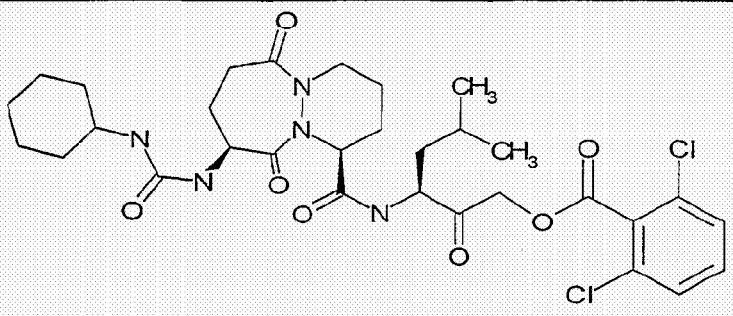
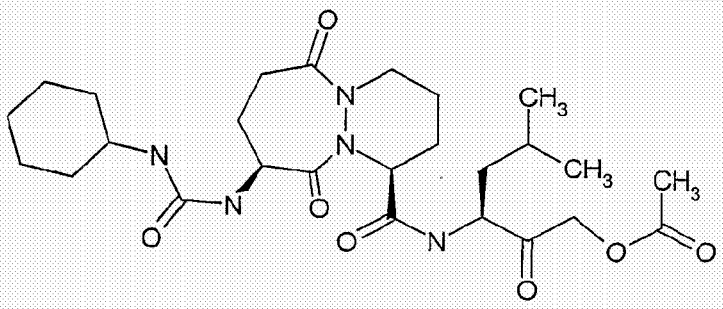
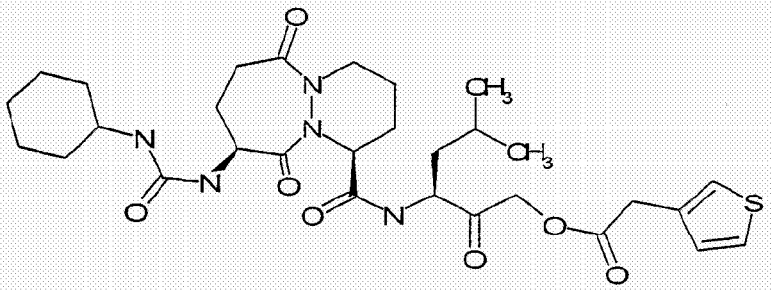
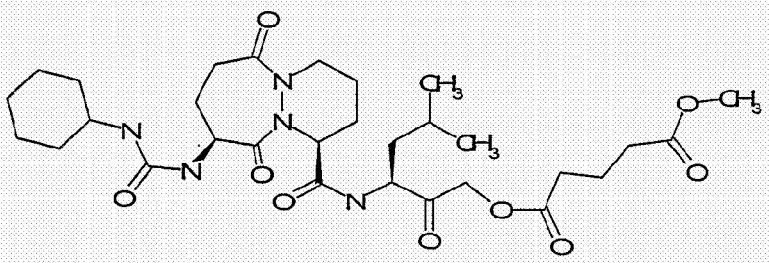
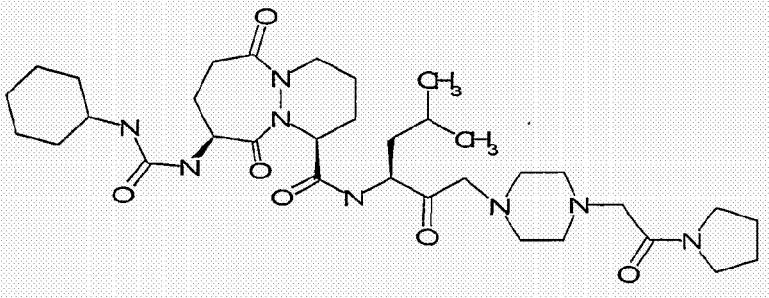
Primjer 251		566,66
Primjer 252		617,80
Primjer 253		662,77
Primjer 254		651,81
Primjer 255		638,79

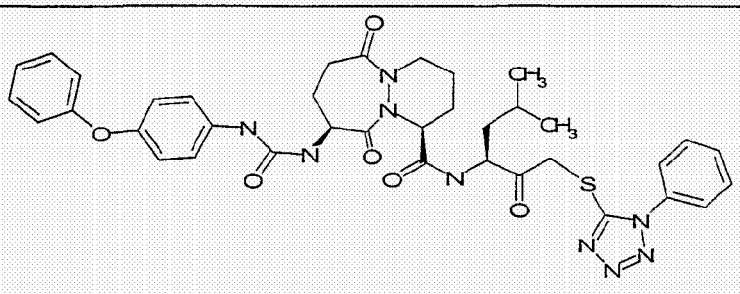
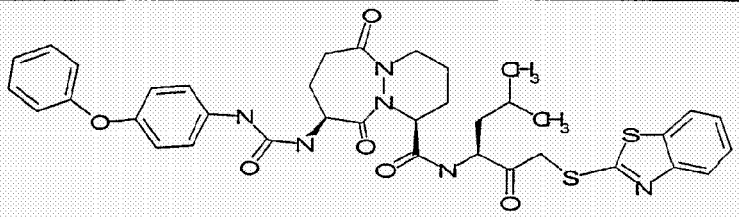
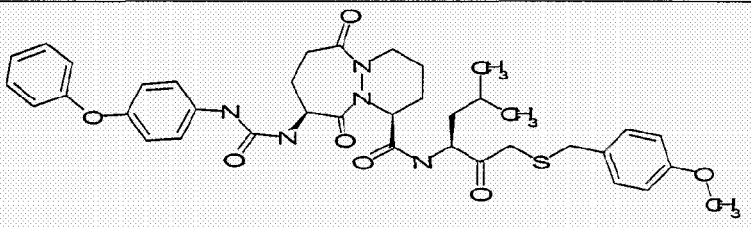
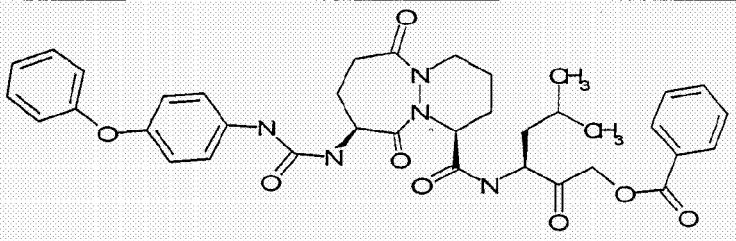
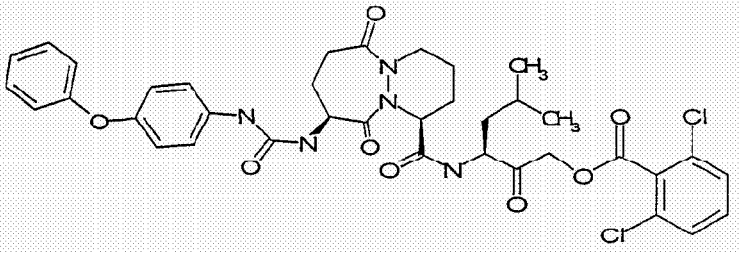
Primjer 256		606,68
Primjer 257		675,57
Primjer 258		544,61
Primjer 259		626,73
Primjer 260		630,70

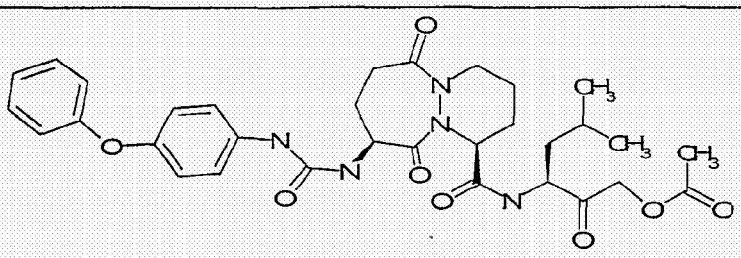
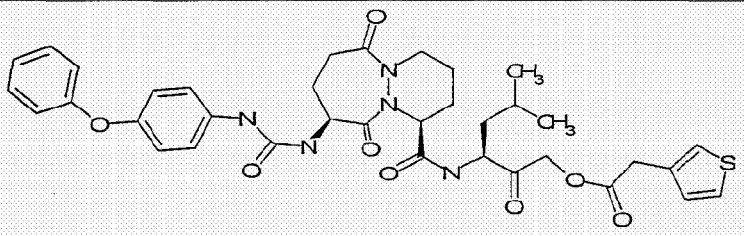
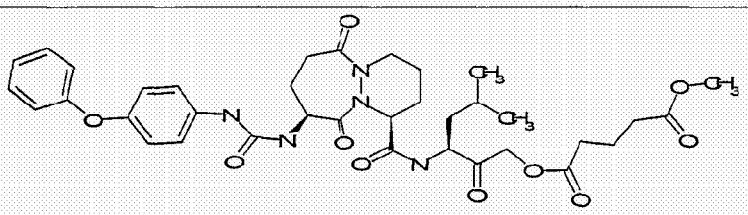
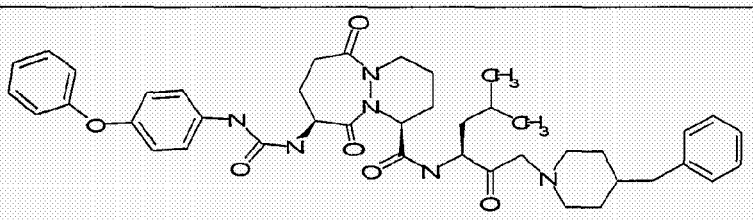
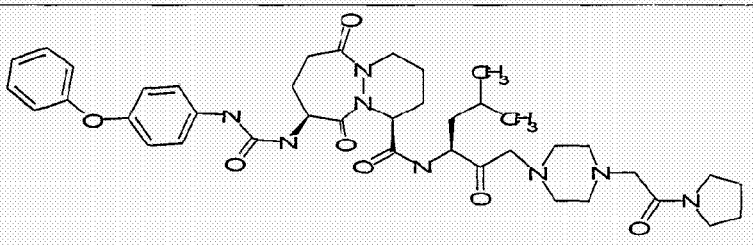
Primjer 261		659,83
Primjer 262		622,71
Primjer 263		611,74
Primjer 264		598,72
Primjer 265		566,62

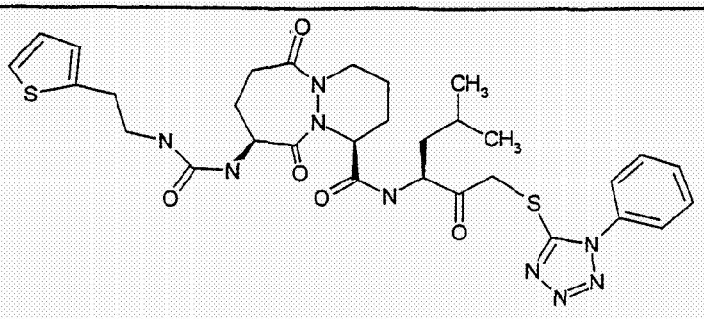
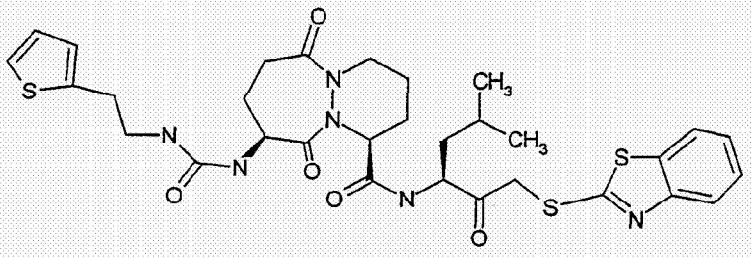
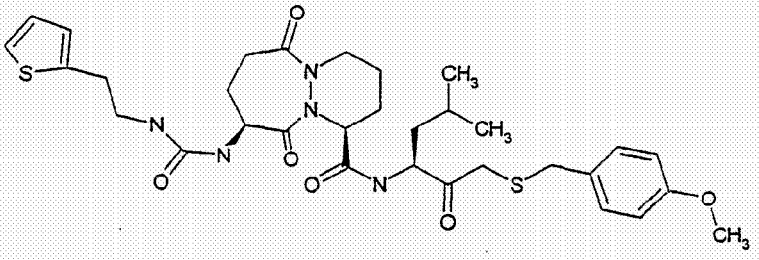
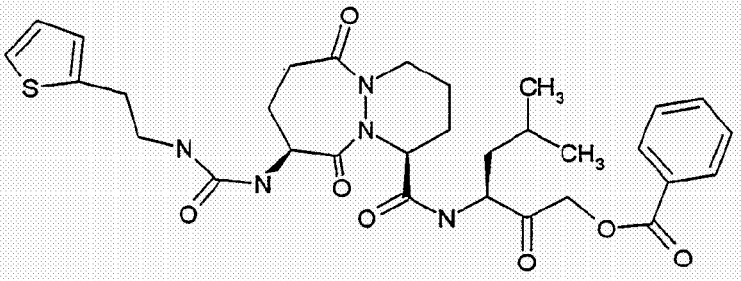
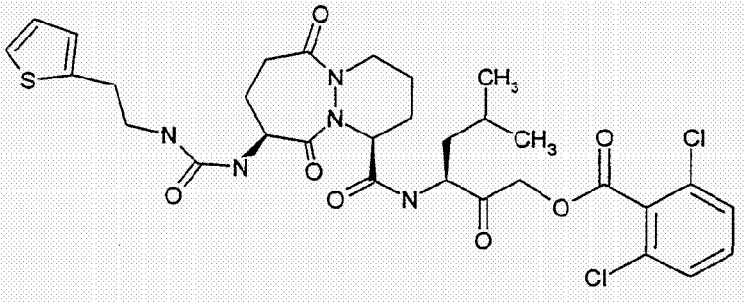
Primjer 266		635,51
Primjer 267		504,54
Primjer 268		586,67
Primjer 269		590,64
Primjer 270		619,77

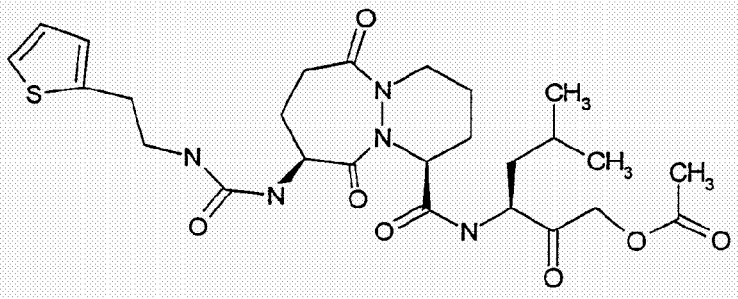
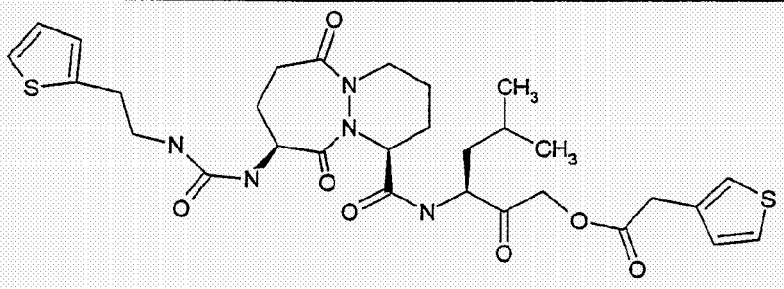
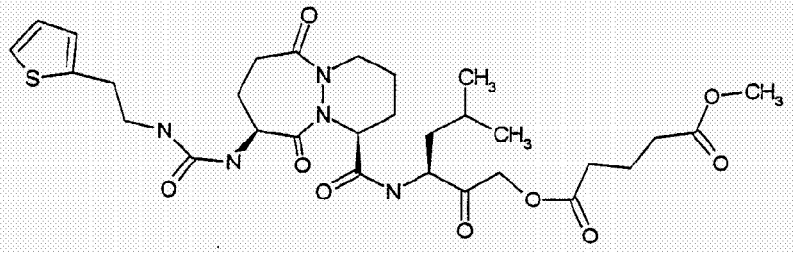
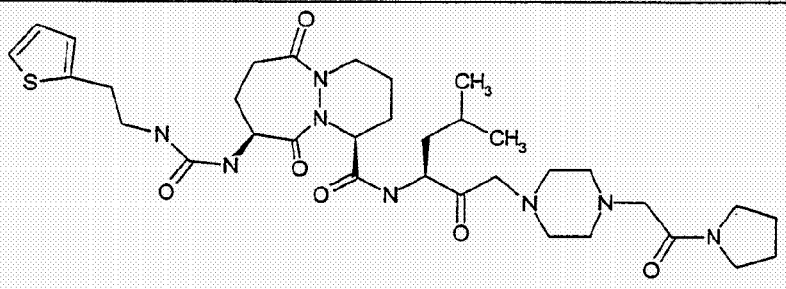
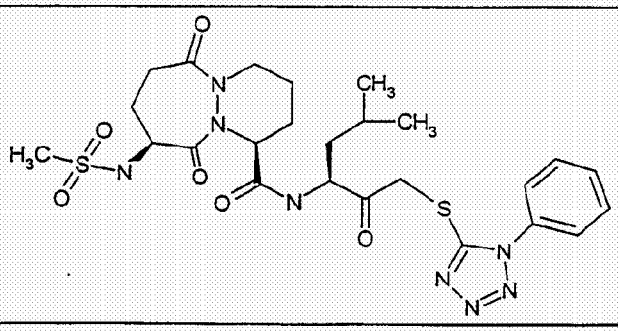
Primjer 271		641,77
Primjer 272		653,81
Primjer 273		642,85
Primjer 274		629,83
Primjer 275		597,72

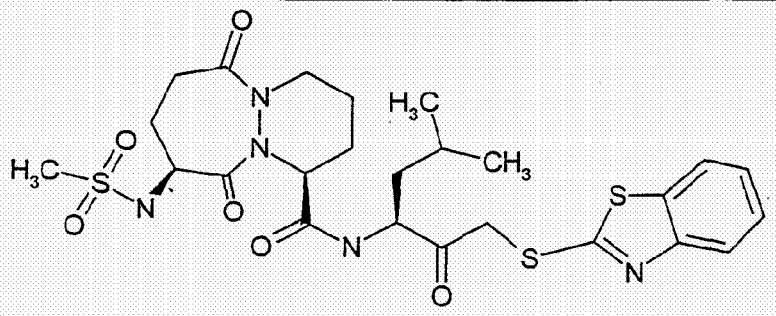
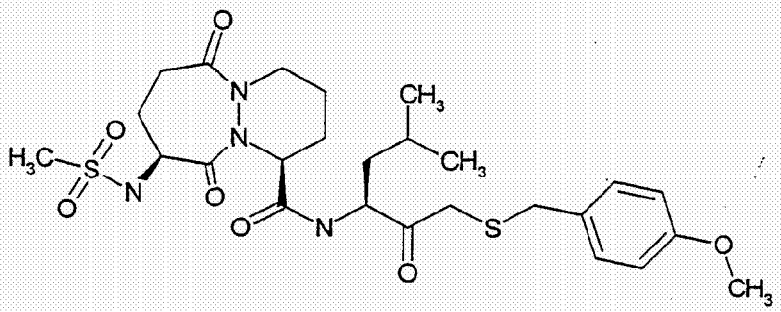
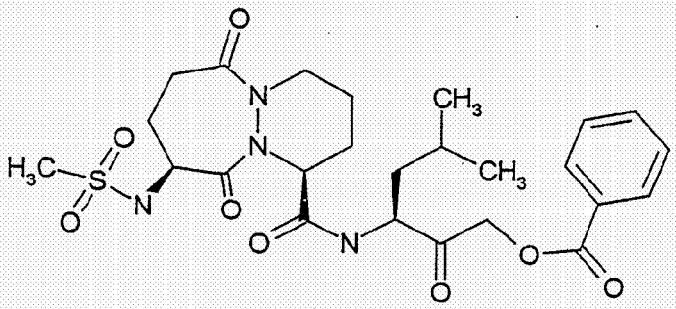
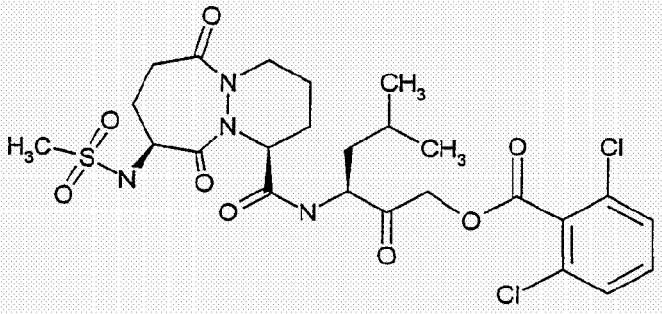
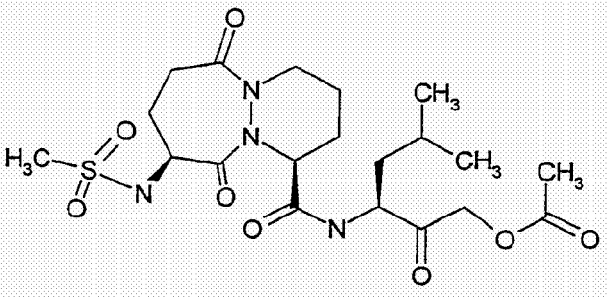
Primjer 276		666,61
Primjer 277		535,65
Primjer 278		617,77
Primjer 279		621,74
Primjer 280		672,88

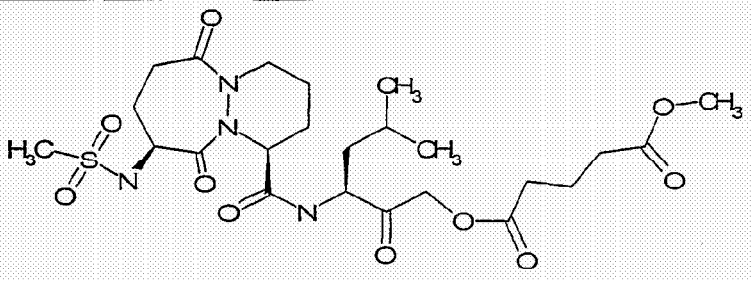
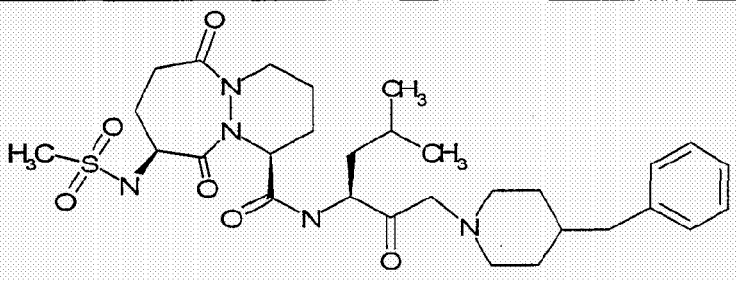
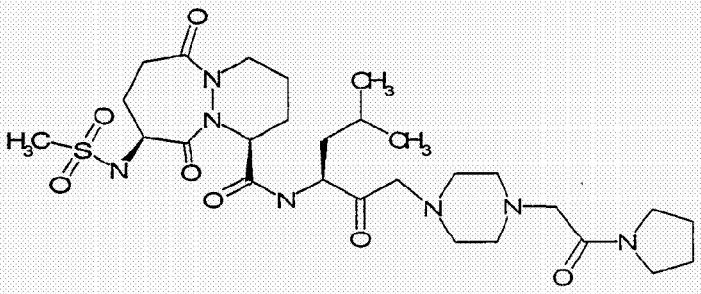
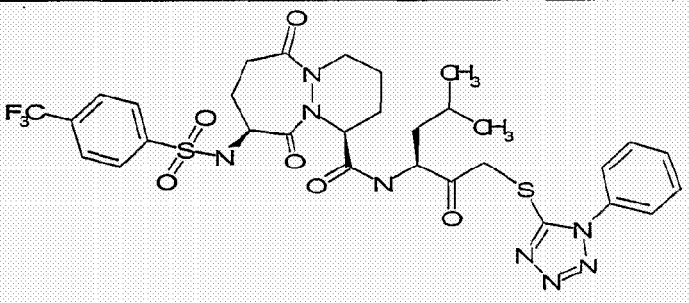
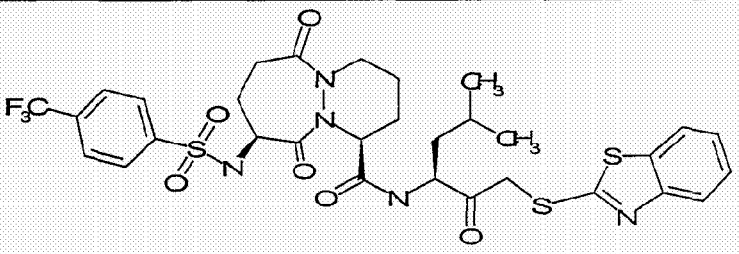
Primjer 281		739,86
Primjer 282		728,90
Primjer 283		715,88
Primjer 284		683,77
Primjer 285		752,66

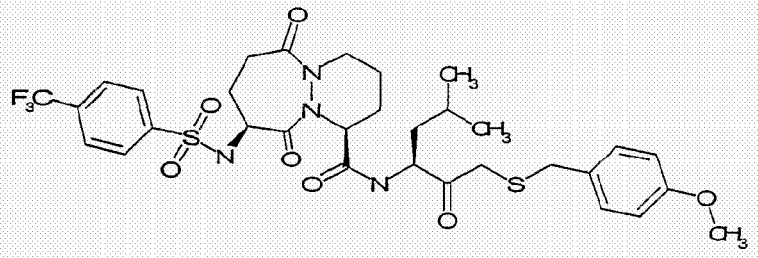
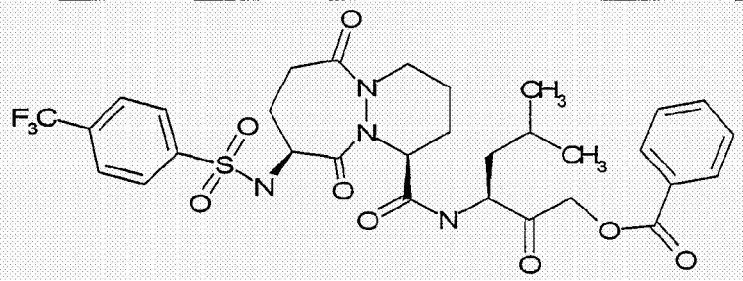
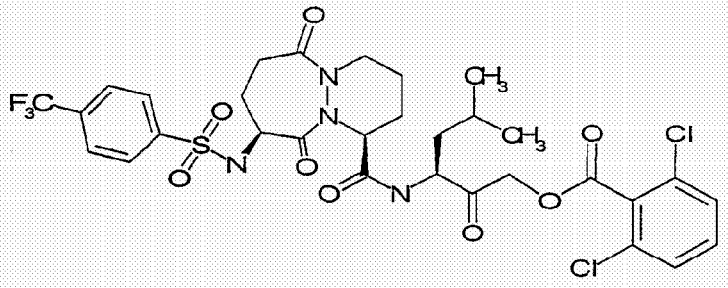
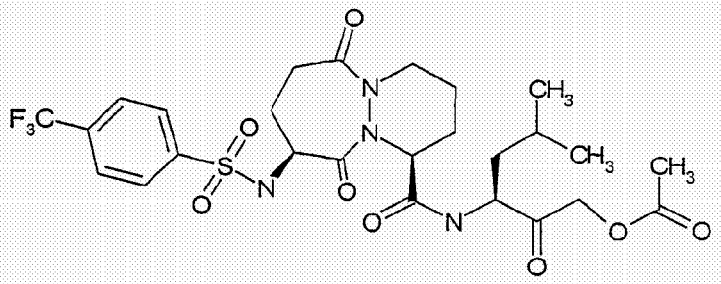
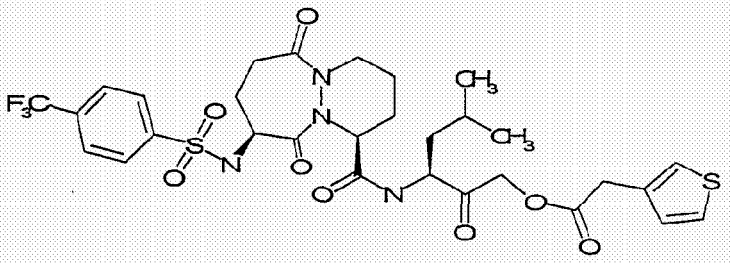
Primjer 286		621,70
Primjer 287		703,82
Primjer 288		707,79
Primjer 289		736,92
Primjer 290		758,93

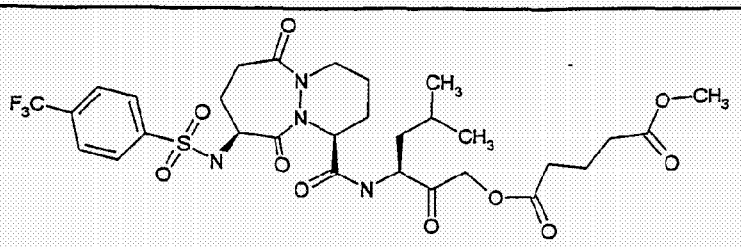
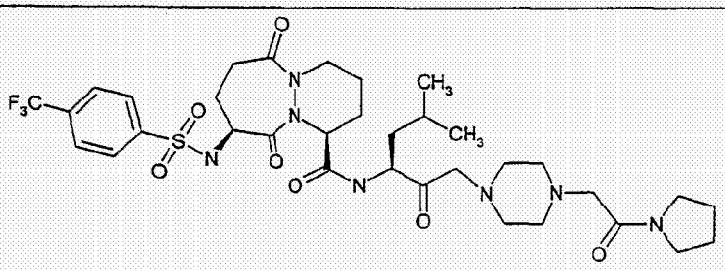
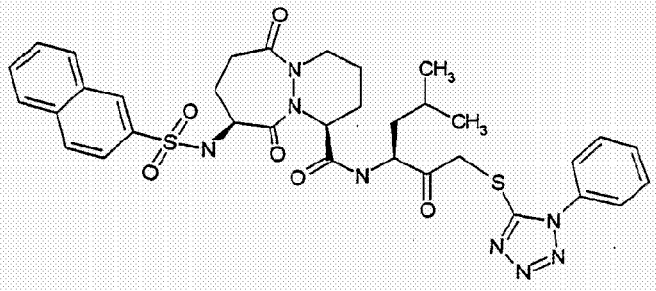
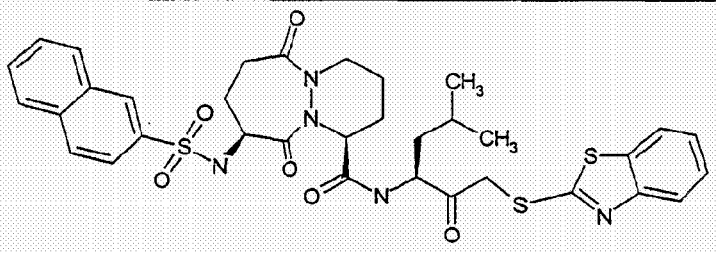
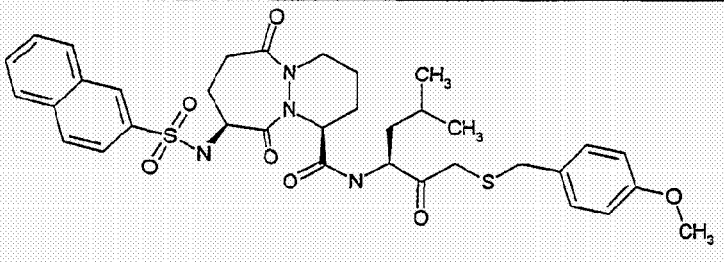
Primjer 291		681,84
Primjer 292		670,88
Primjer 293		657,86
Primjer 294		625,75
Primjer 295		694,64

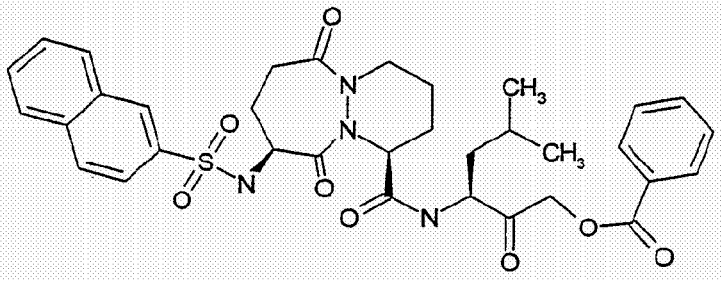
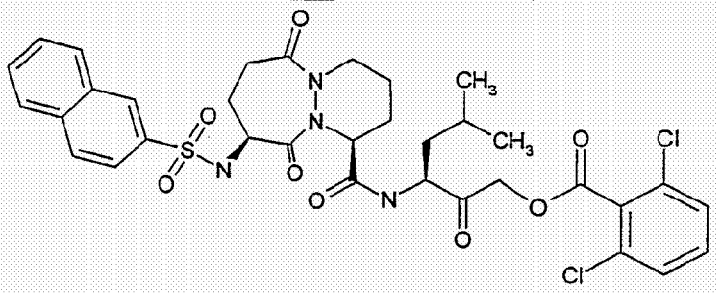
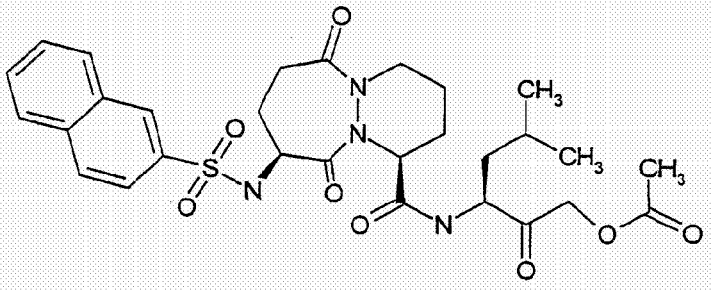
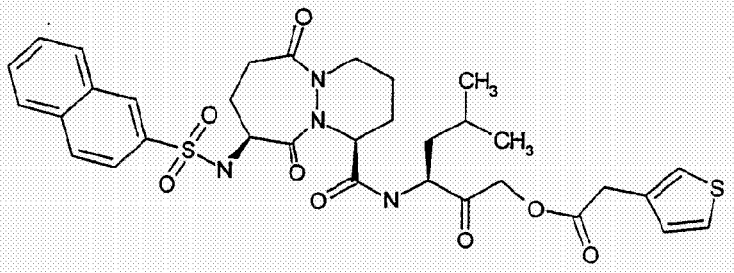
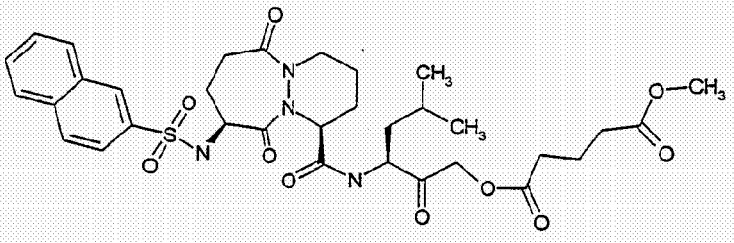
Primjer 296		563,68
Primjer 297		645,80
Primjer 298		649,77
Primjer 299		700,91
Primjer 300		606,73

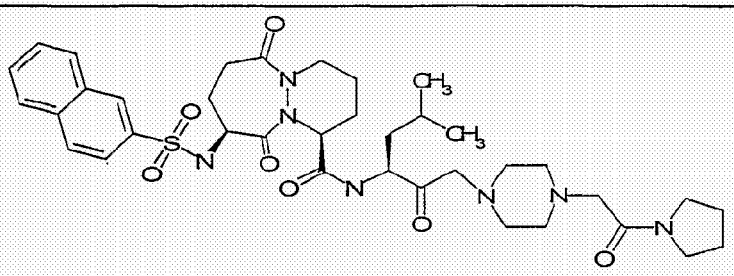
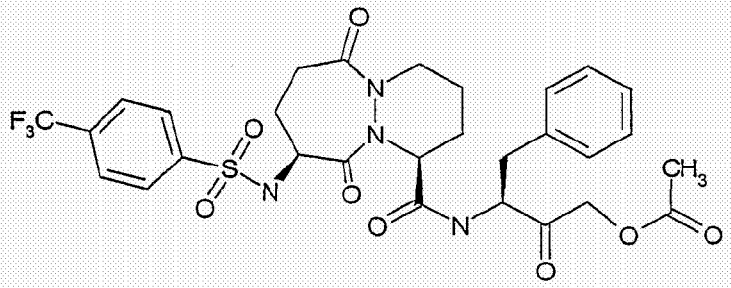
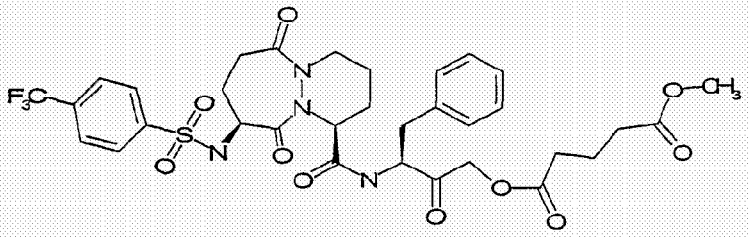
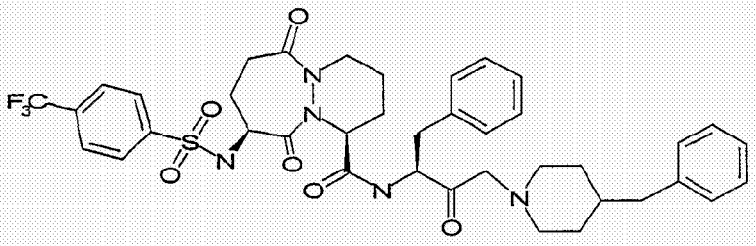
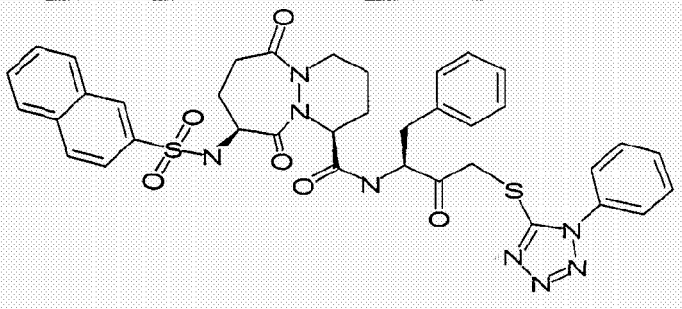
Primjer 301		595,76
Primjer 302		582,74
Primjer 303		550,64
Primjer 304		619,53
Primjer 305		488,56

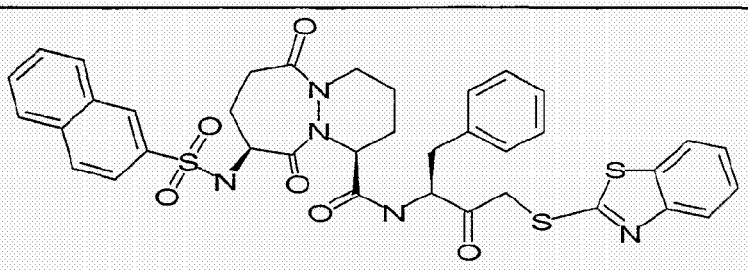
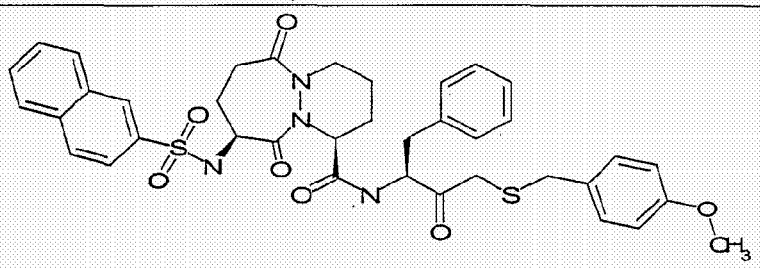
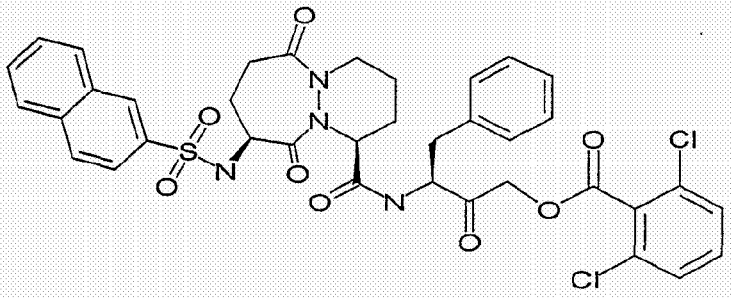
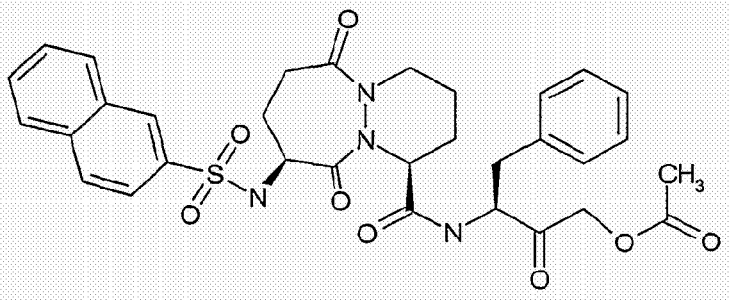
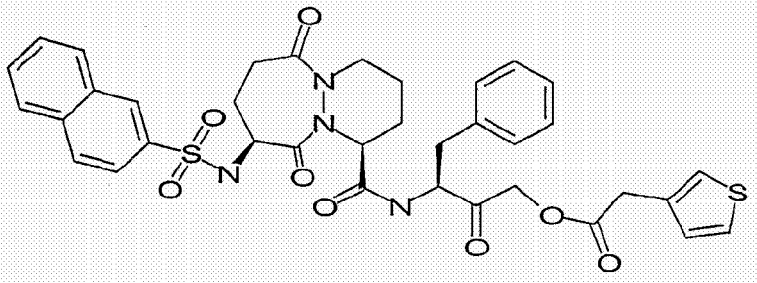
Primjer 306		574,66
Primjer 307		603,79
Primjer 308		625,79
Primjer 309		736,80
Primjer 310		725,83

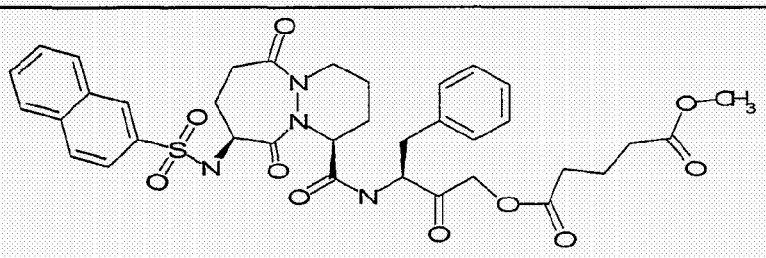
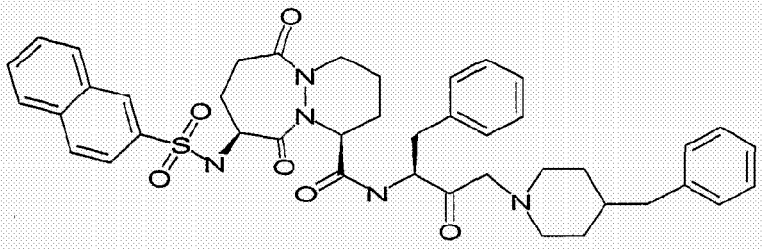
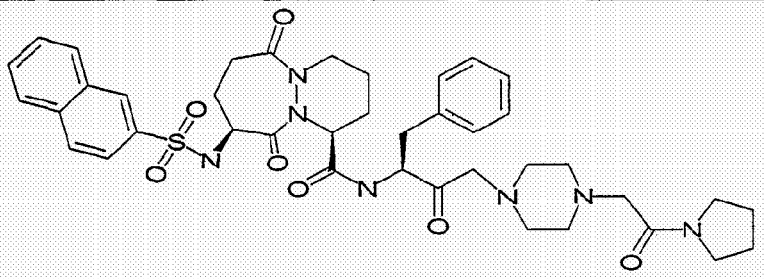
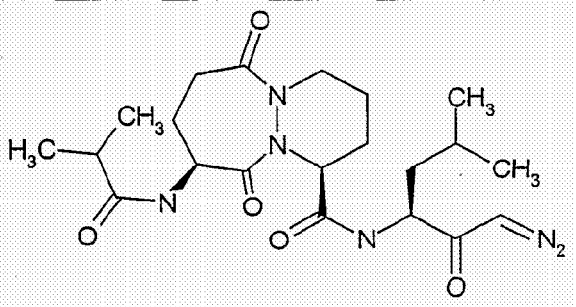
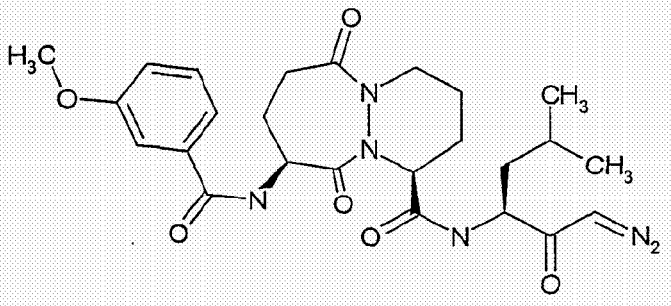
Primjer 311		712,81
Primjer 312		680,71
Primjer 313		749,60
Primjer 314		618,63
Primjer 315		700,76

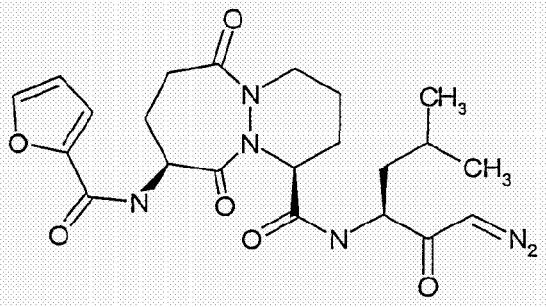
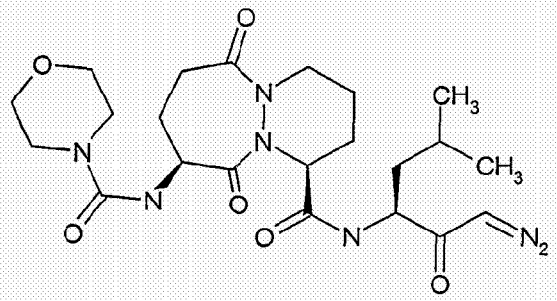
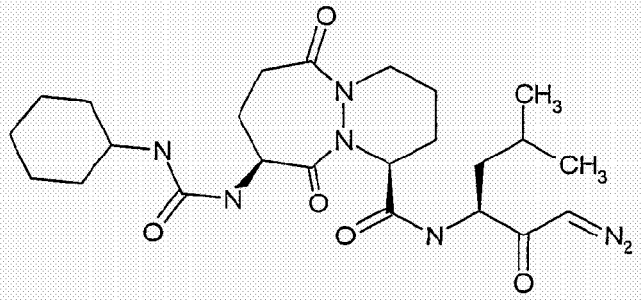
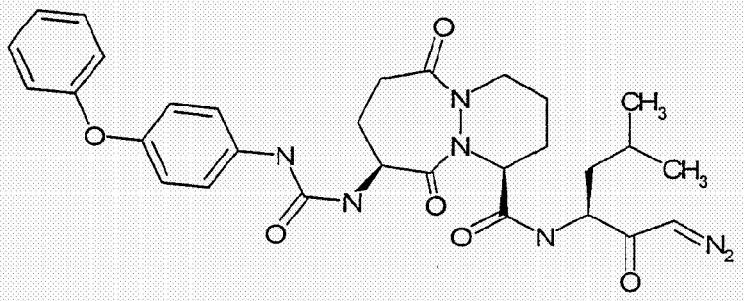
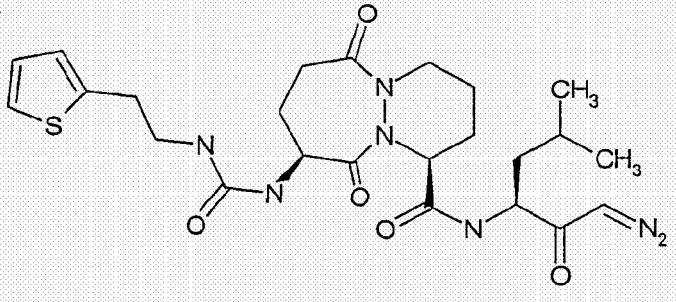
Primjer 316		704,73
Primjer 317		755,86
Primjer 318		718,86
Primjer 319		707,90
Primjer 320		694,88

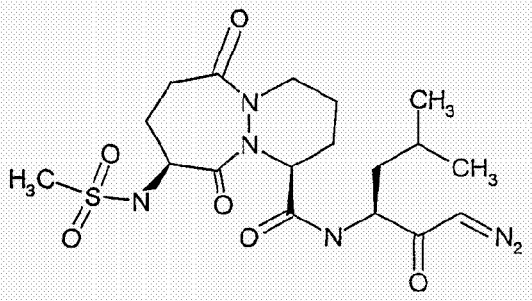
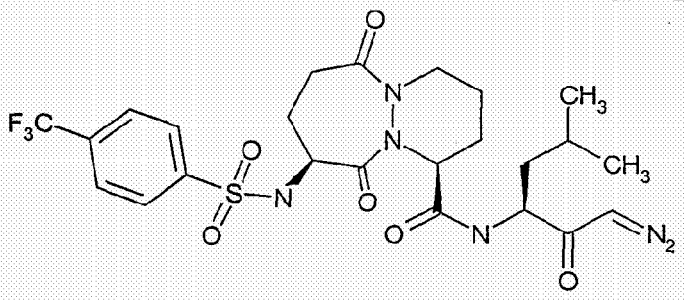
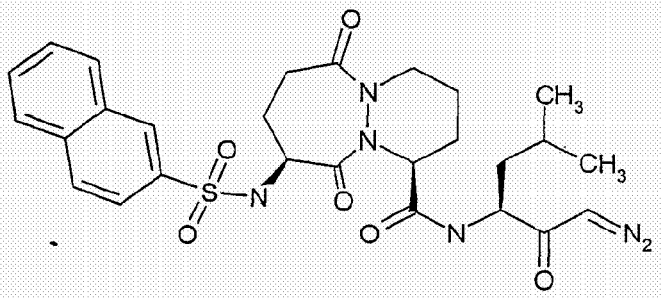
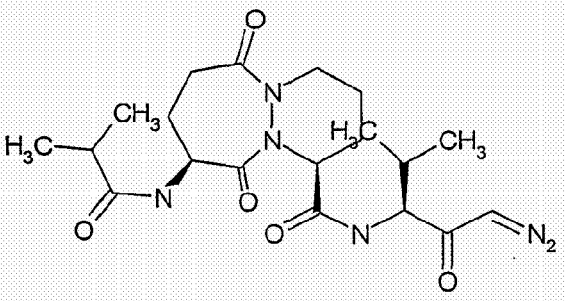
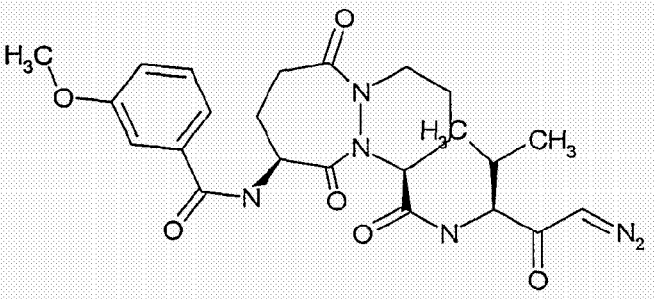
Primjer 321		662,77
Primjer 322		731,66
Primjer 323		600,70
Primjer 324		682,82
Primjer 325		686,79

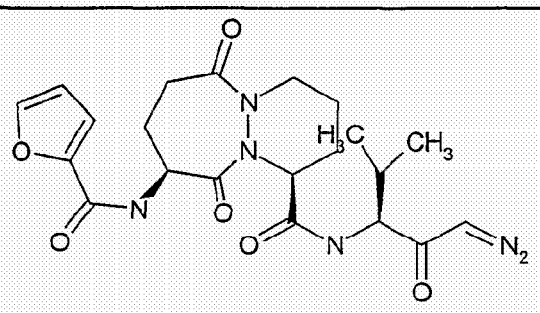
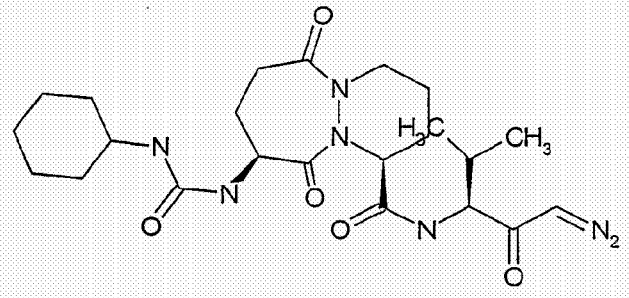
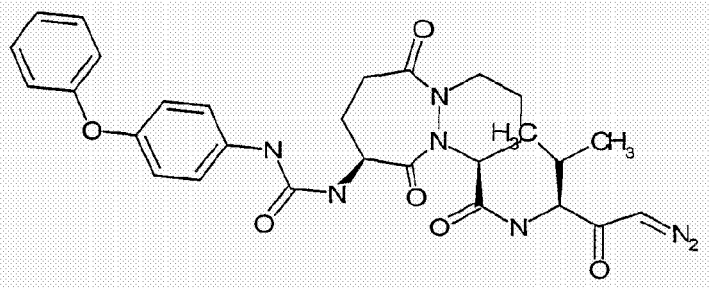
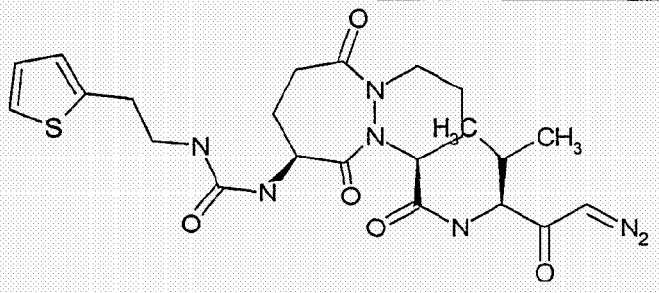
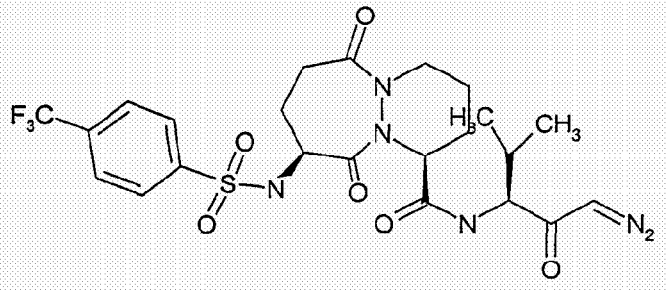
Primjer 326		737,93
Primjer 327		652,65
Primjer 328		738,74
Primjer 329		767,87
Primjer 330		752,88

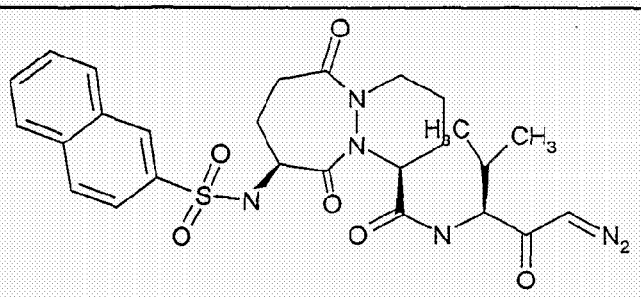
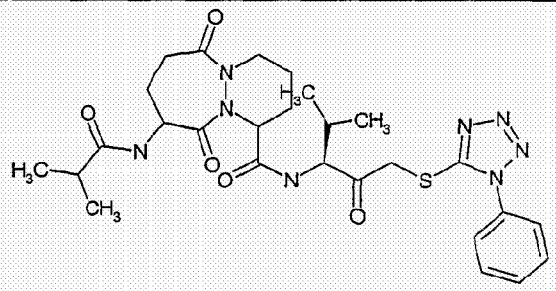
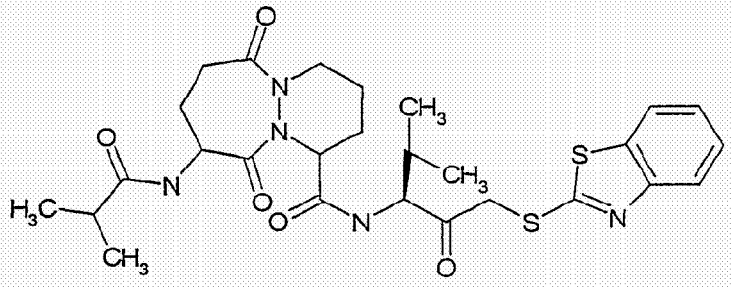
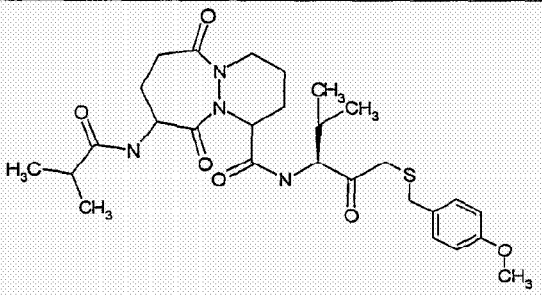
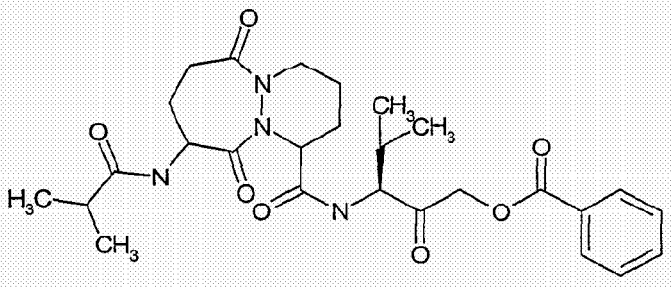
Primjer 331		741,91
Primjer 332		728,89
Primjer 333		765,68
Primjer 334		634,71
Primjer 335		716,84

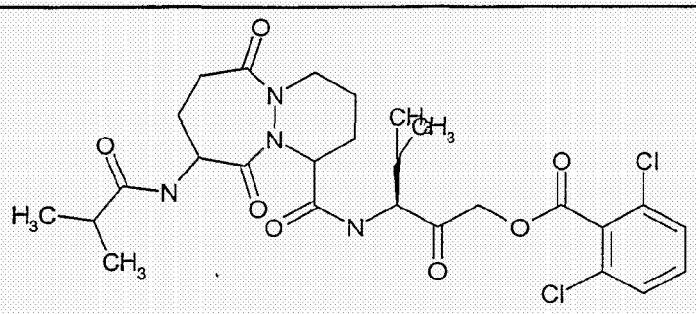
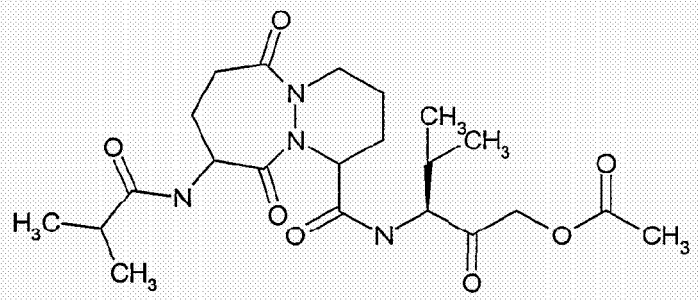
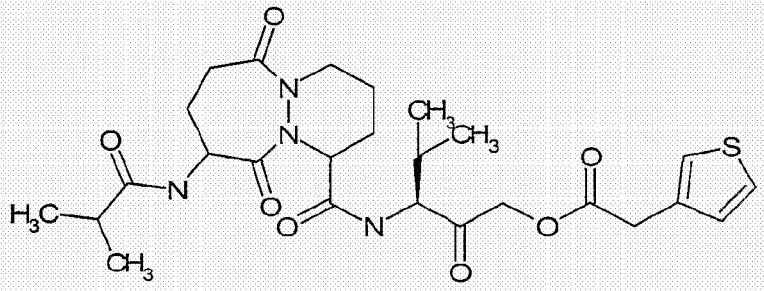
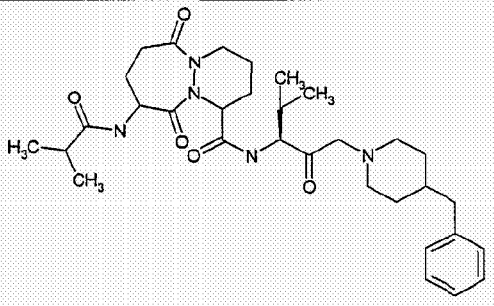
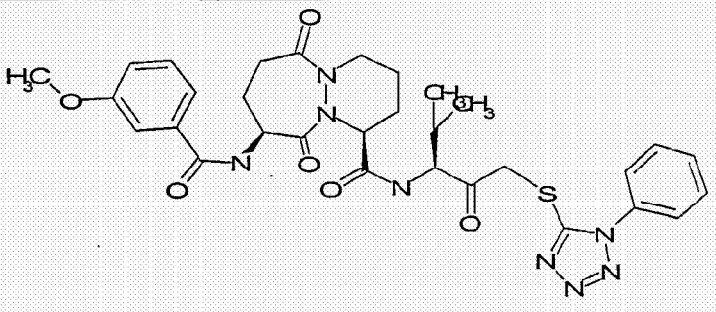
Primjer 336		720,81
Primjer 337		749,94
Primjer 338		771,94
Primjer 339		448,53
Primjer 340		512,57

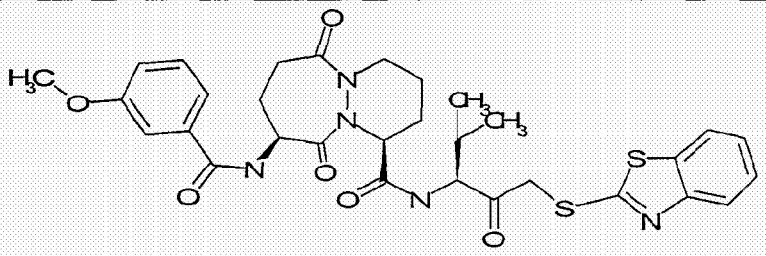
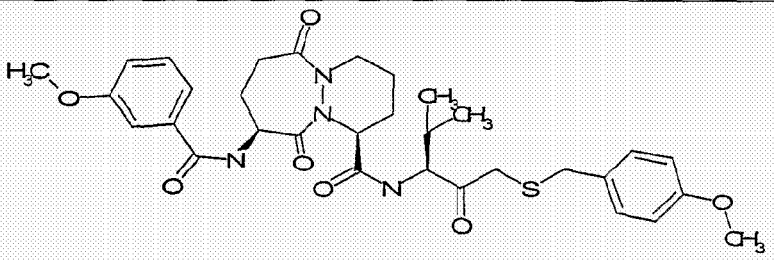
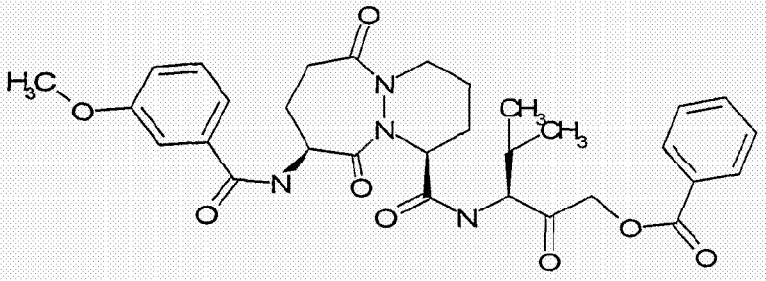
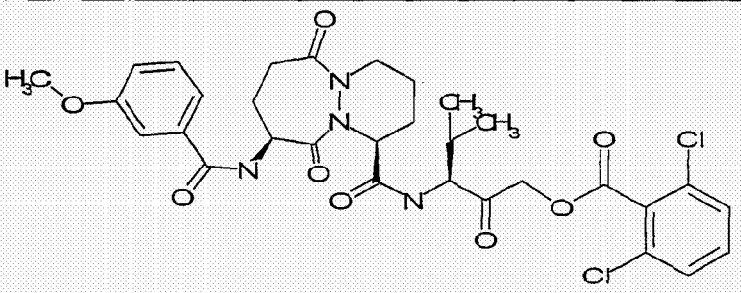
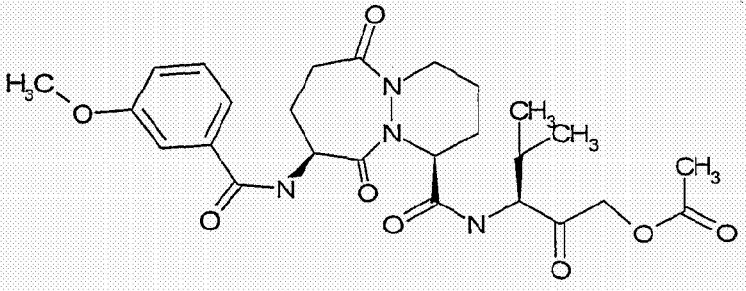
Primjer 341		472,51
Primjer 342		491,55
Primjer 343		503,61
Primjer 344		589,66
Primjer 345		531,64

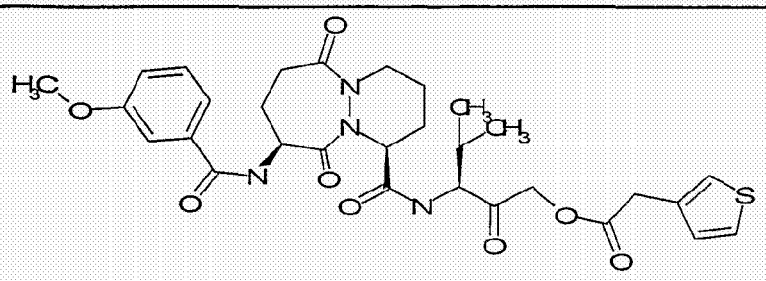
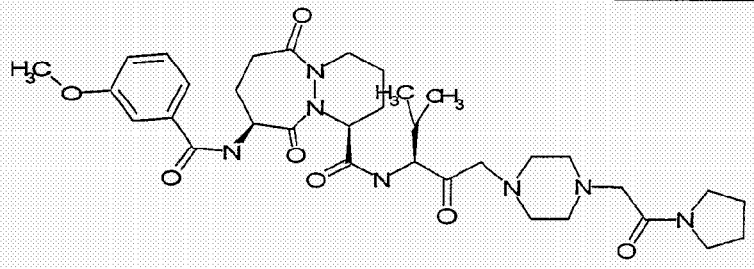
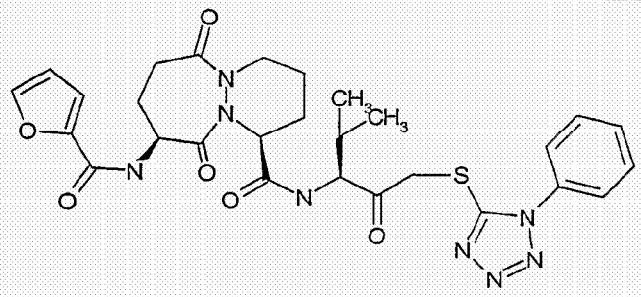
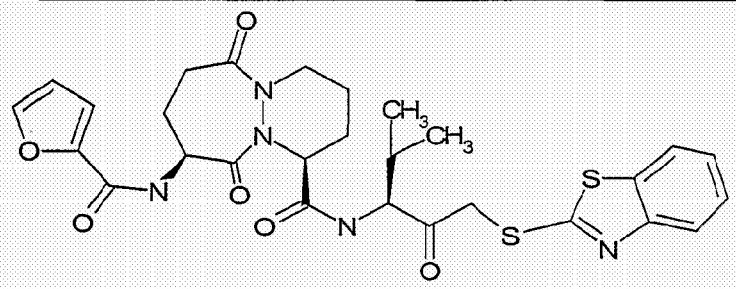
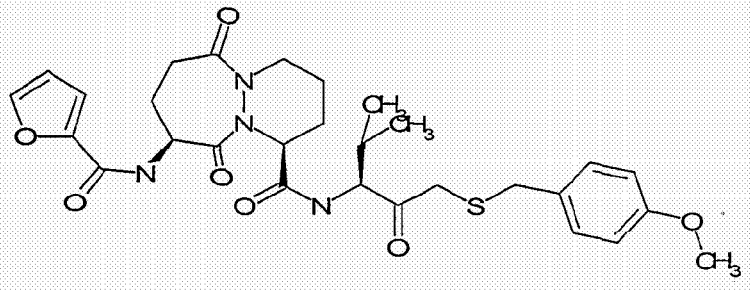
Primjer 346		456,52
Primjer 347		586,59
Primjer 348		568,66
Primjer 349		434,50
Primjer 350		498,54

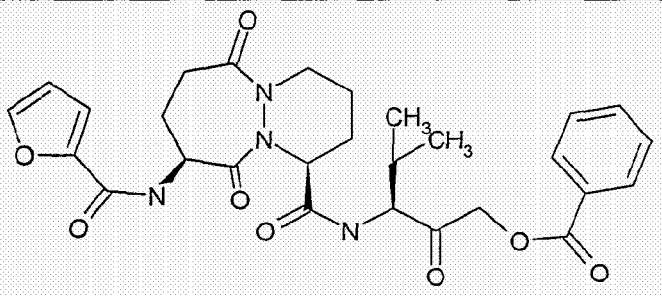
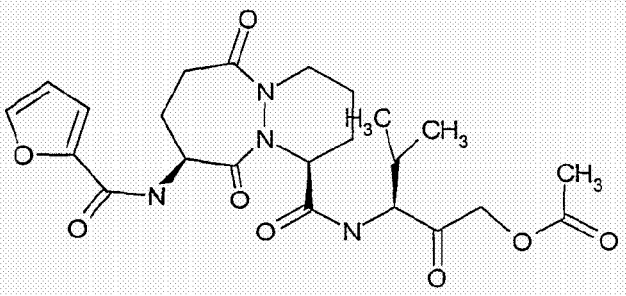
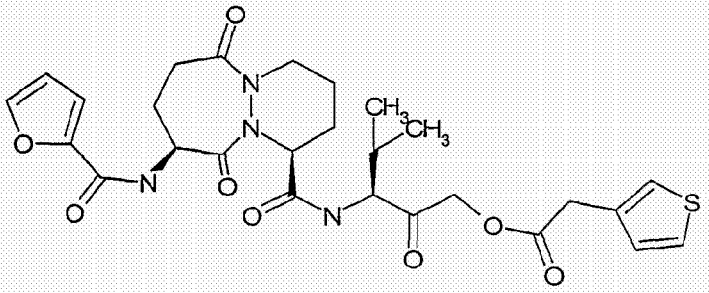
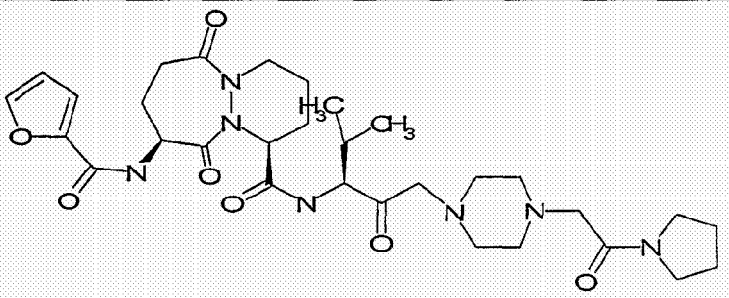
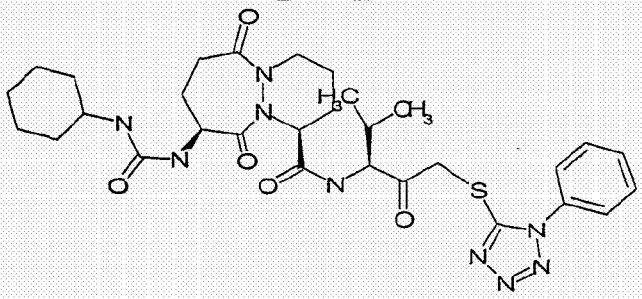
Primjer 351		458,48
Primjer 352		489,58
Primjer 353		575,63
Primjer 354		517,61
Primjer 355		572,57

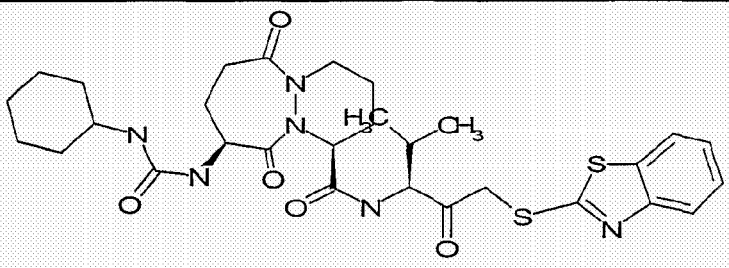
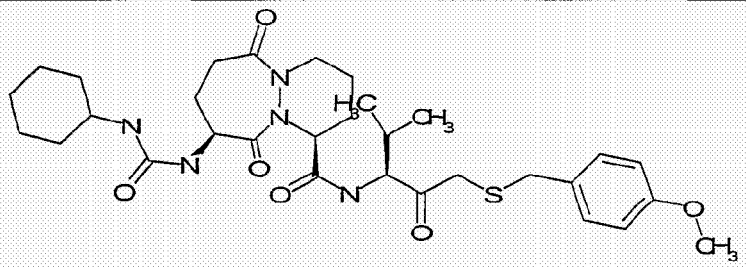
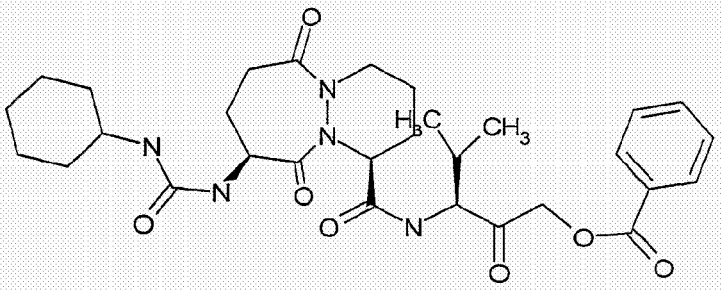
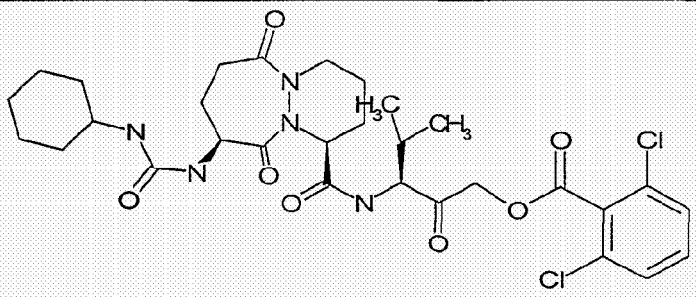
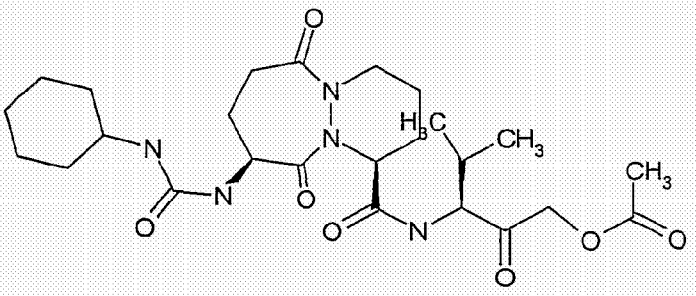
Primjer 356		554,63
Primjer 357		584,70
Primjer 358		573,74
Primjer 359		560,72
Primjer 360		528,61

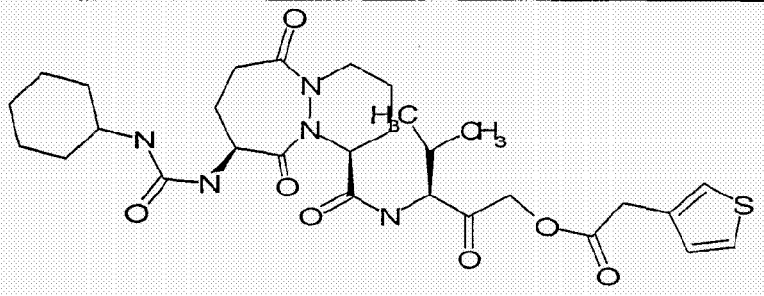
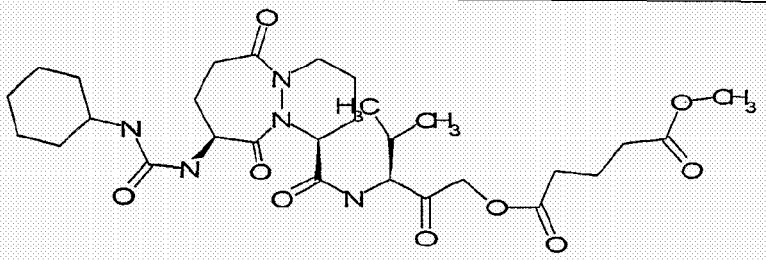
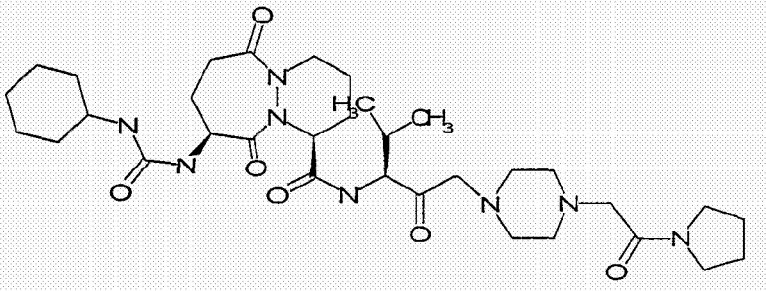
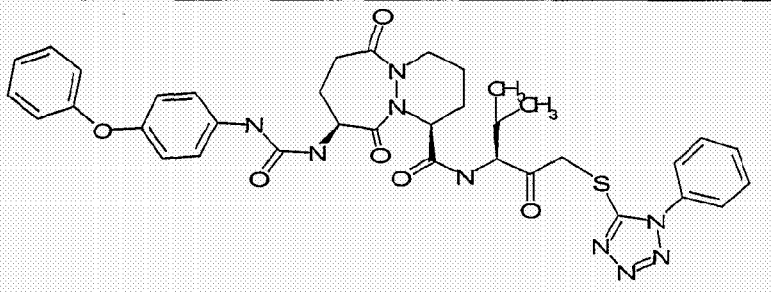
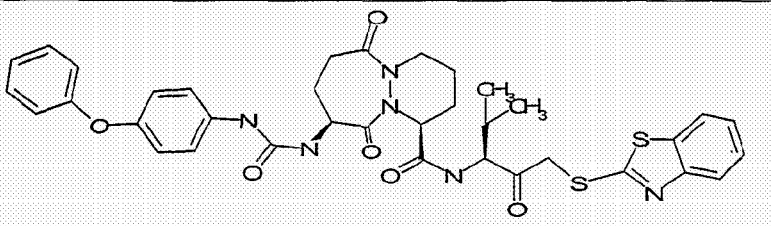
Primjer 361		597,50
Primjer 362		466,54
Primjer 363		548,66
Primjer 364		581,76
Primjer 365		648,75

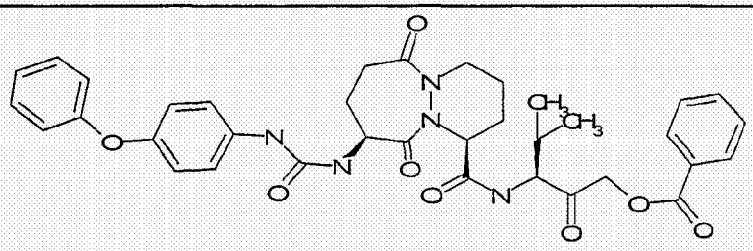
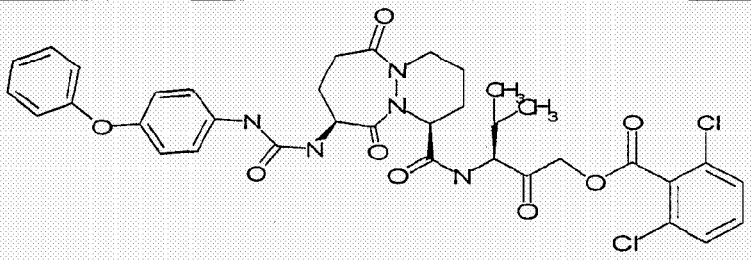
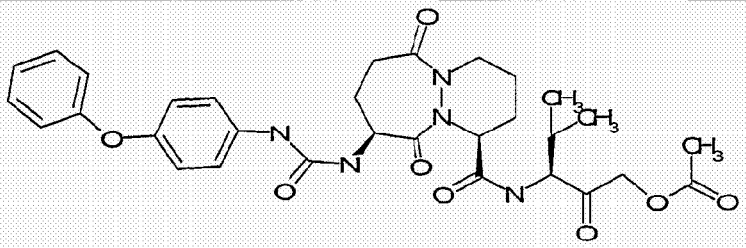
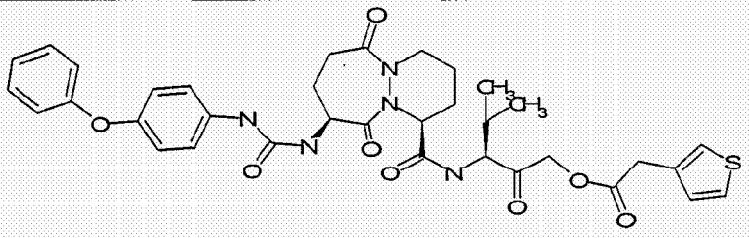
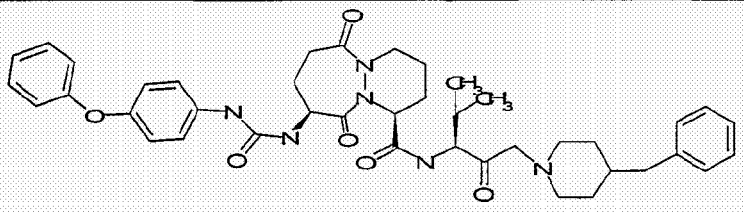
Primjer 366		637,78
Primjer 367		624,76
Primjer 368		592,65
Primjer 369		661,54
Primjer 370		530,58

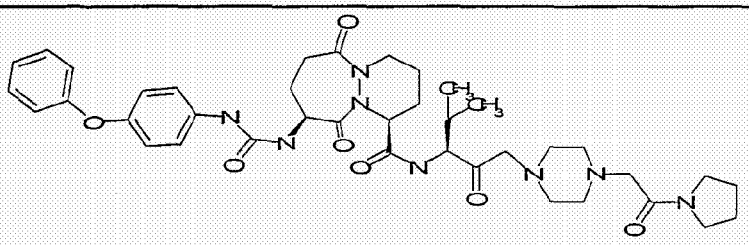
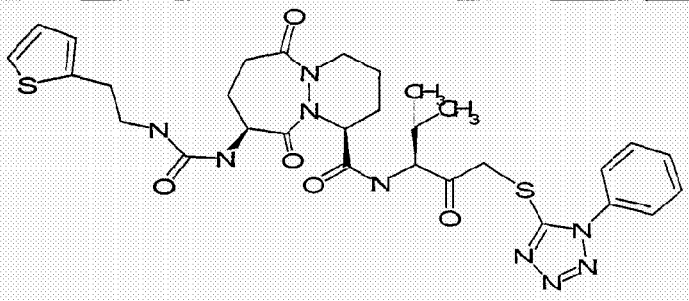
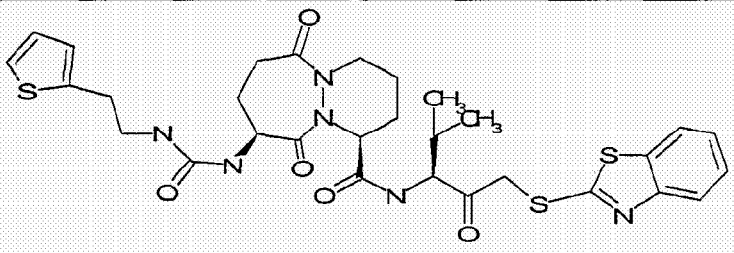
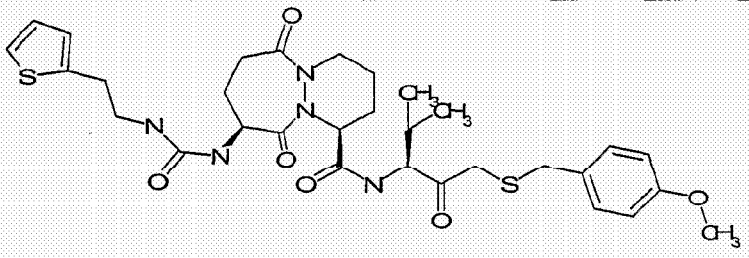
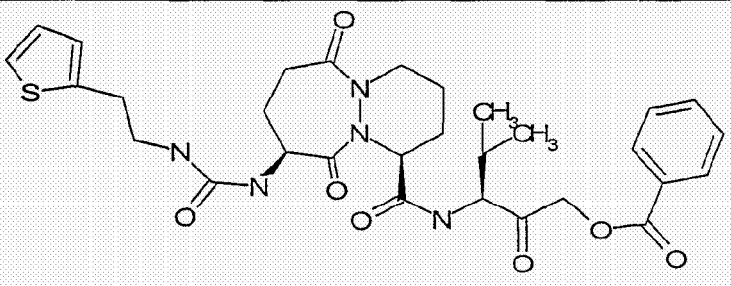
Primjer 371		612,71
Primjer 372		667,81
Primjer 373		608,68
Primjer 374		597,72
Primjer 375		584,70

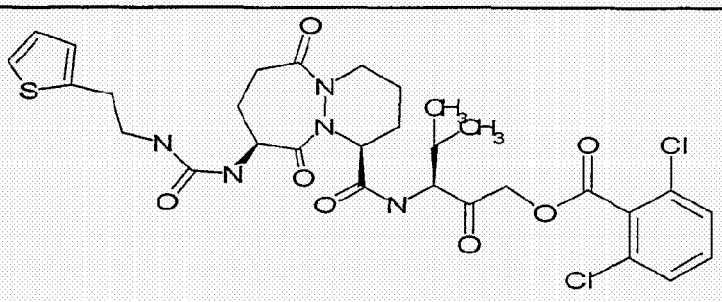
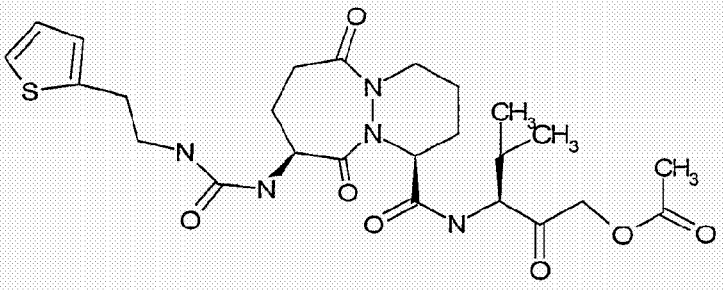
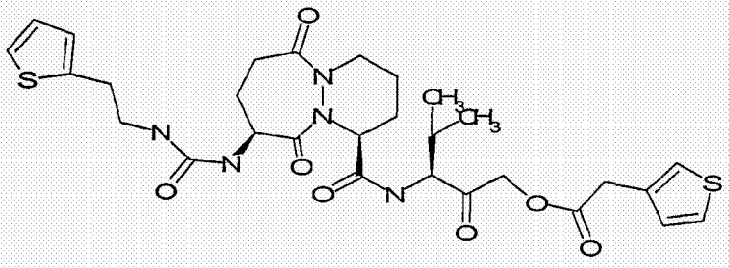
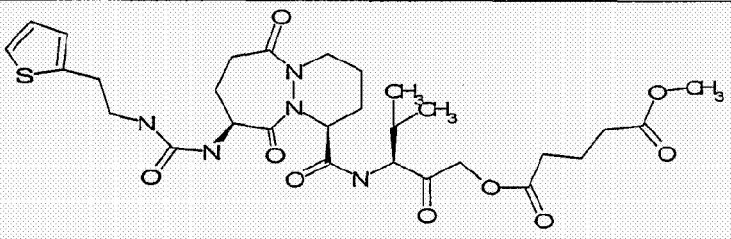
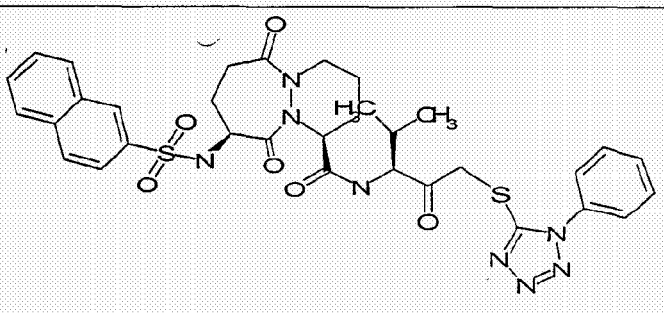
Primjer 376		552,59
Primjer 377		490,52
Primjer 378		572,64
Primjer 379		627,75
Primjer 380		639,78

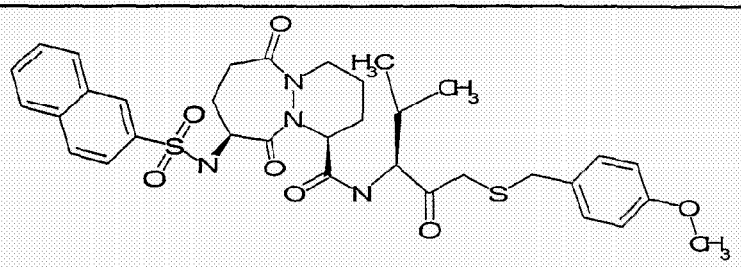
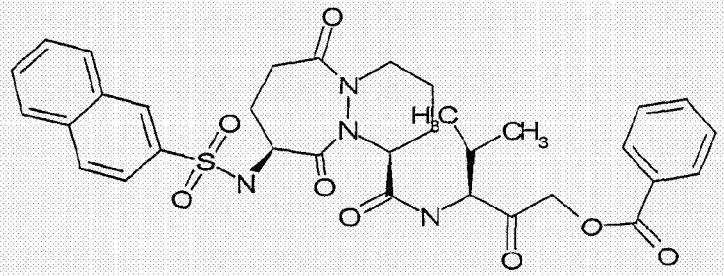
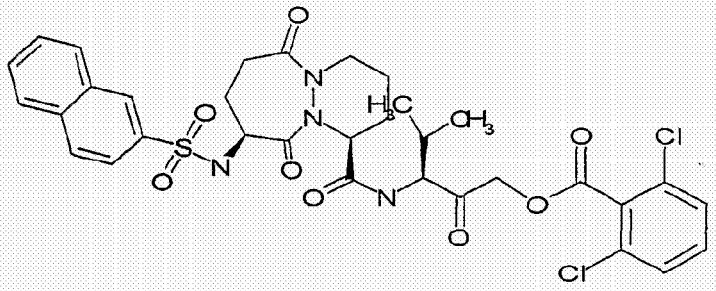
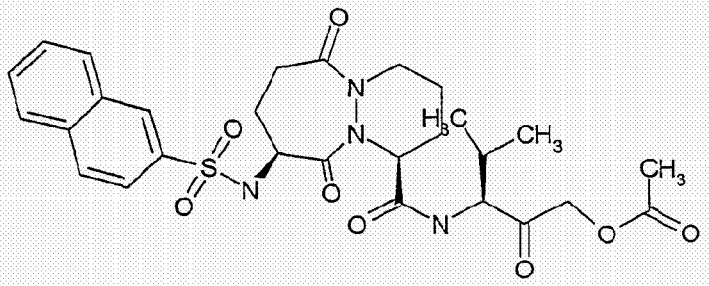
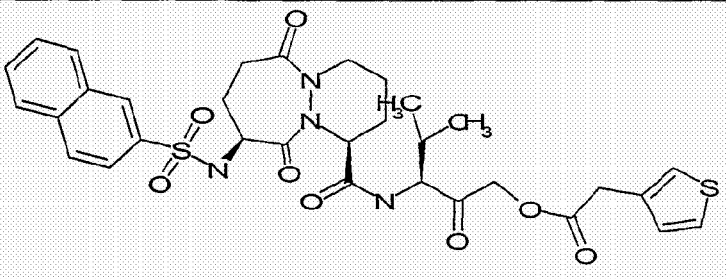
Primjer 381		628,82
Primjer 382		615,80
Primjer 383		583,69
Primjer 384		652,58
Primjer 385		521,62

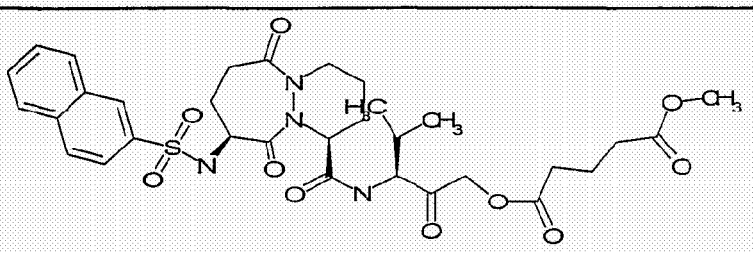
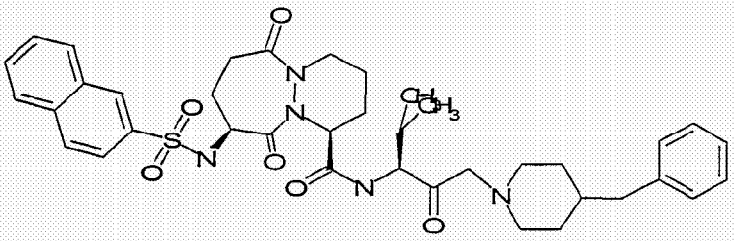
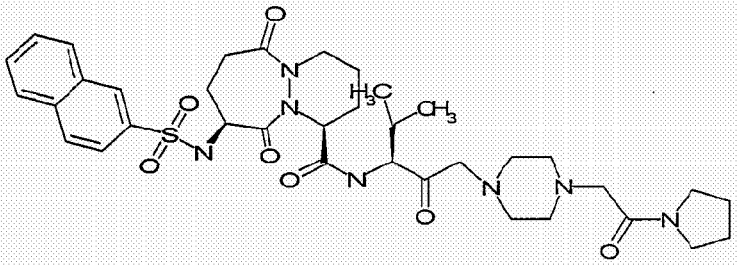
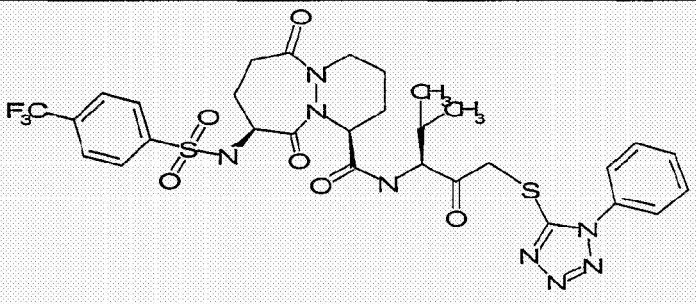
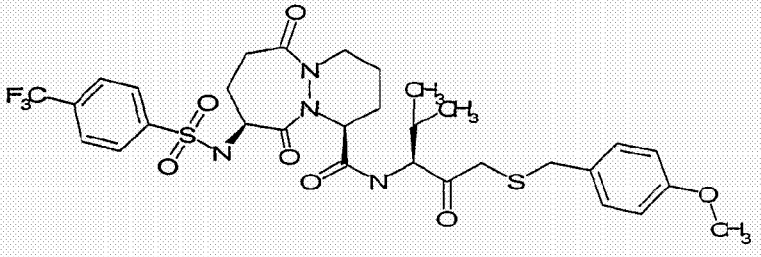
Primjer 386		603,74
Primjer 387		607,71
Primjer 388		658,85
Primjer 389		725,83
Primjer 390		714,87

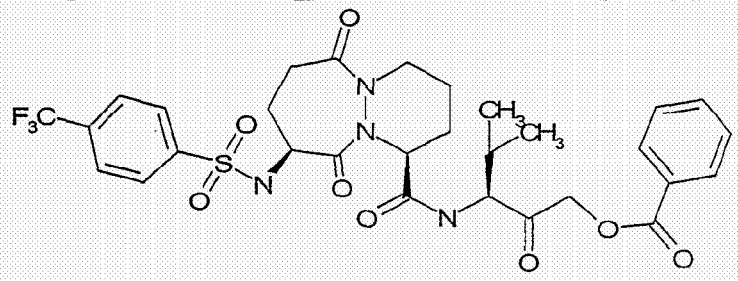
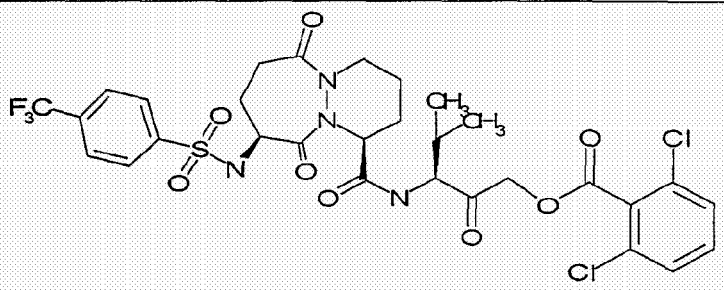
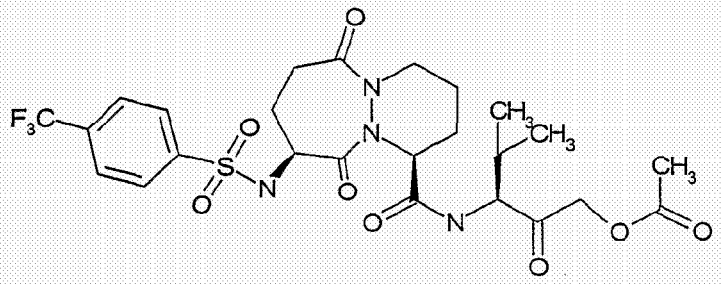
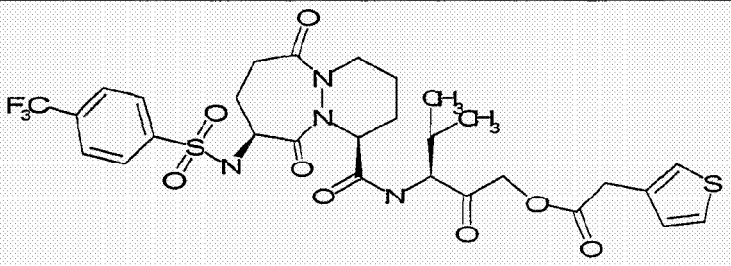
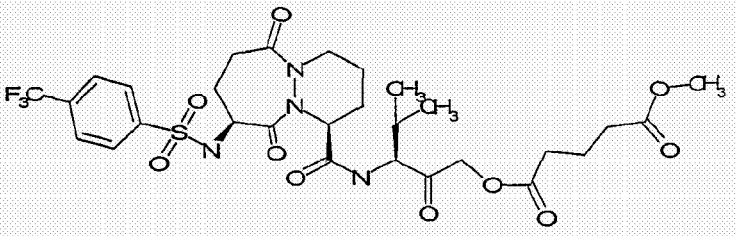
Primjer 391		669,74
Primjer 392		738,63
Primjer 393		607,67
Primjer 394		689,79
Primjer 395		722,89

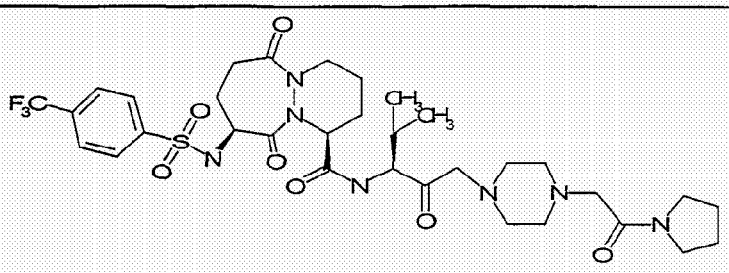
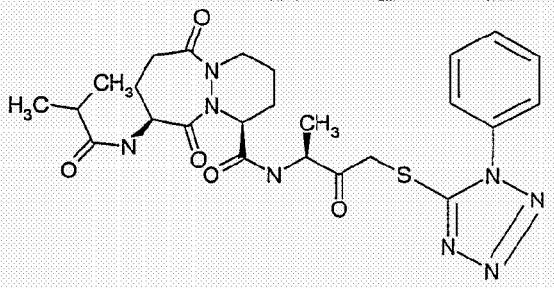
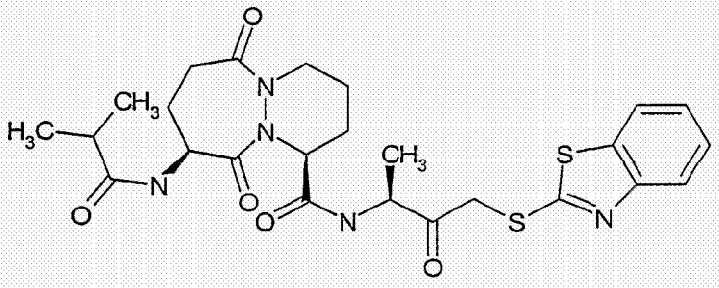
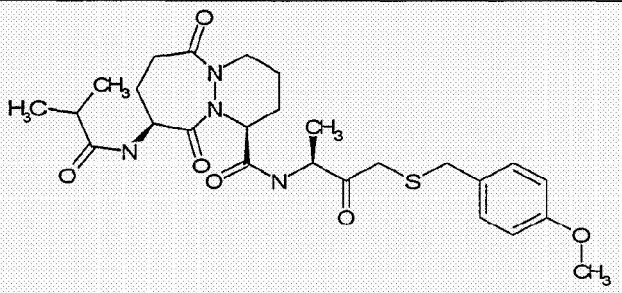
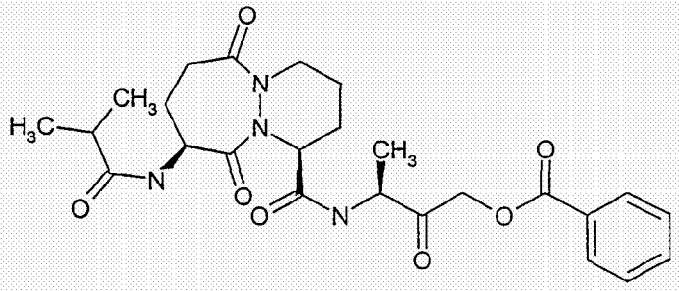
Primjer 396		744,90
Primjer 397		667,81
Primjer 398		656,85
Primjer 399		643,83
Primjer 400		611,72

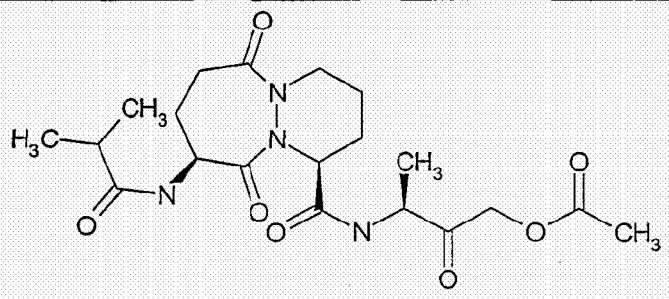
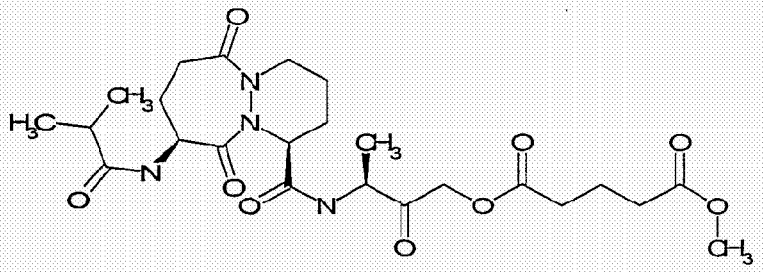
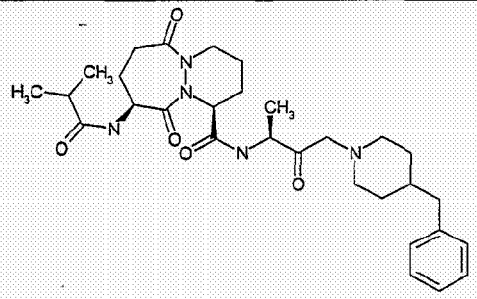
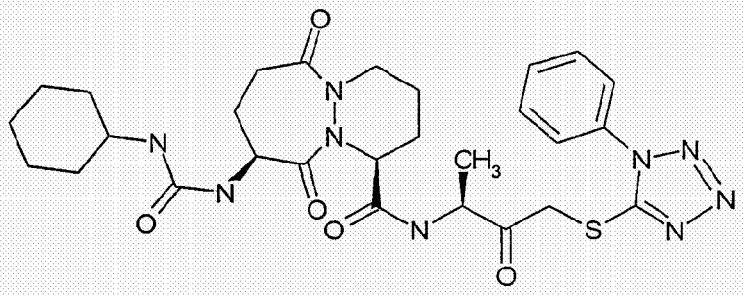
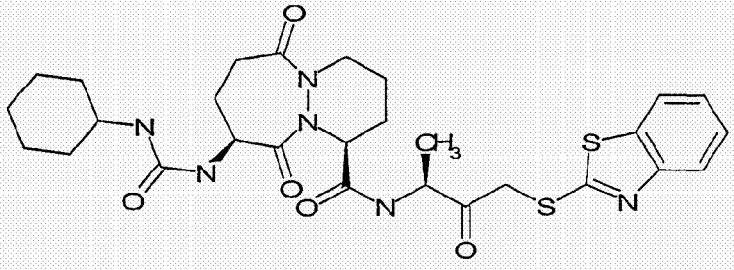
Primjer 401		680,61
Primjer 402		549,65
Primjer 403		631,78
Primjer 404		635,74
Primjer 405		704,83

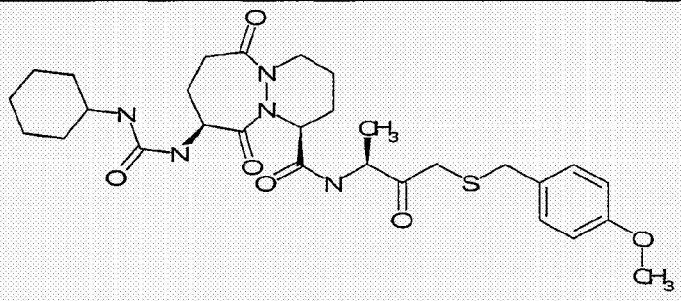
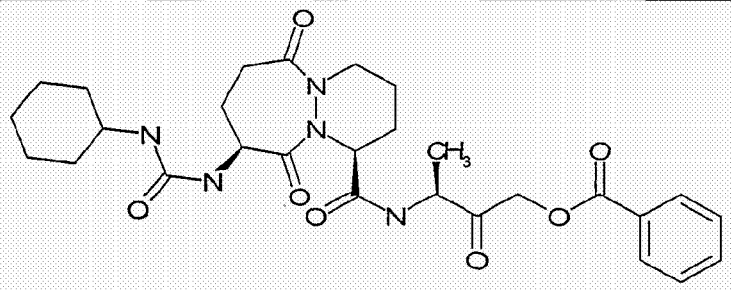
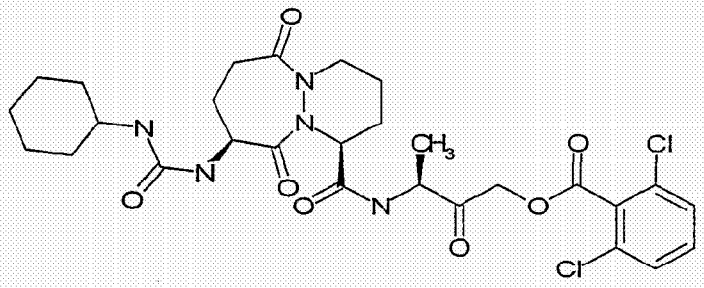
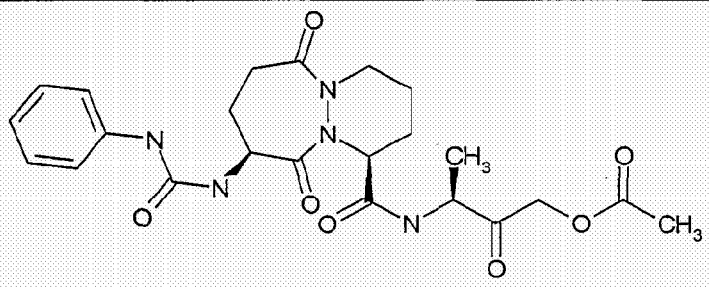
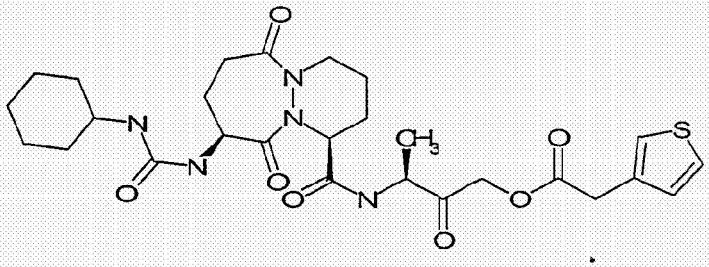
Primjer 406		680,85
Primjer 407		648,74
Primjer 408		717,63
Primjer 409		586,67
Primjer 410		668,79

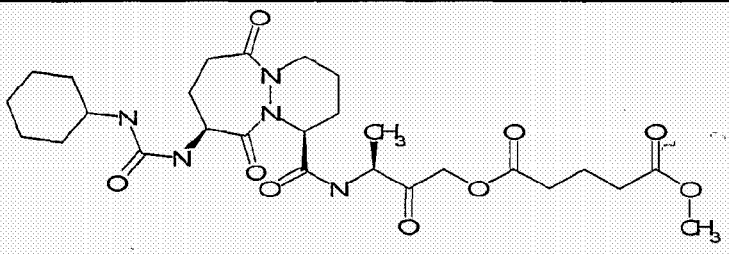
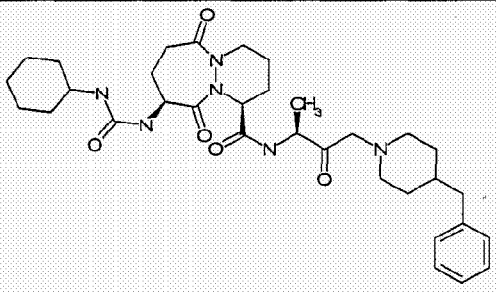
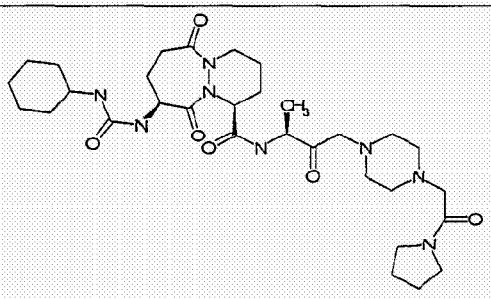
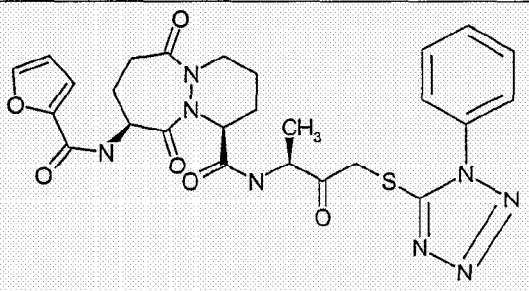
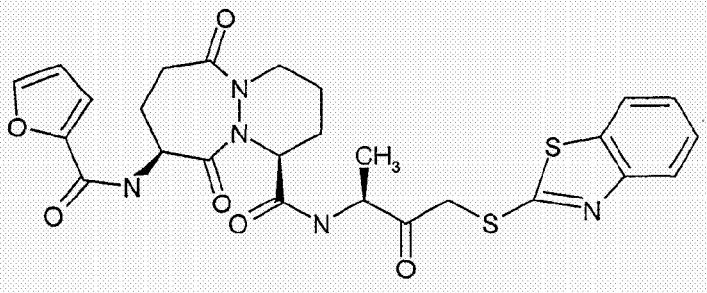
Primjer 411		672,76
Primjer 412		701,89
Primjer 413		723,90
Primjer 414		722,77
Primjer 415		698,79

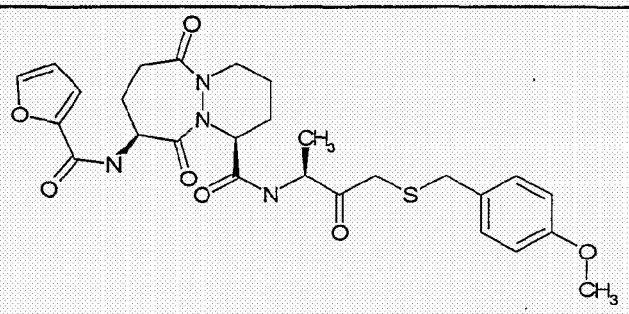
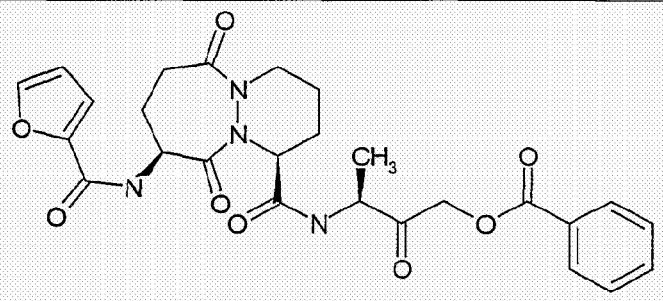
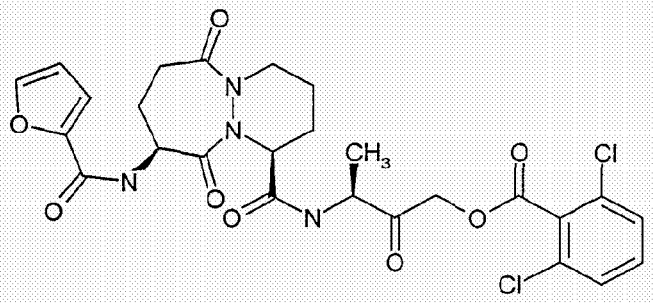
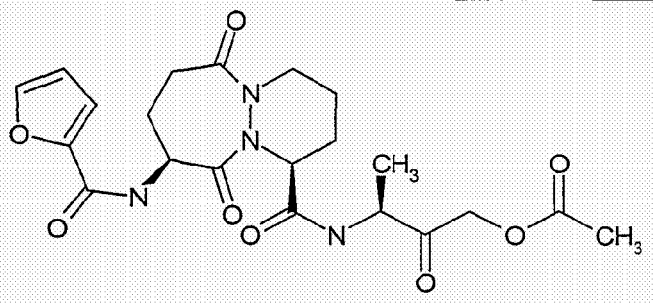
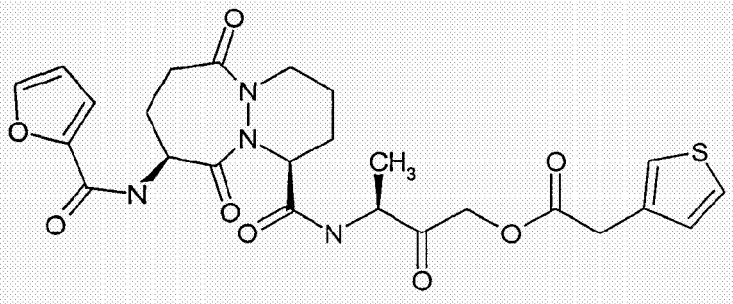
Primjer 416		666,68
Primjer 417		735,57
Primjer 418		604,61
Primjer 419		686,73
Primjer 420		690,70

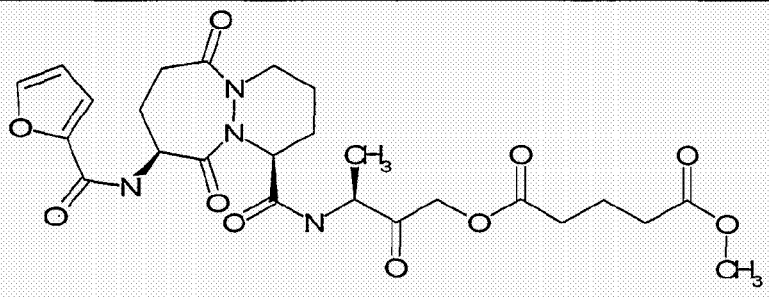
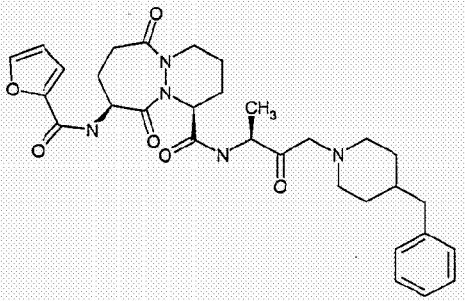
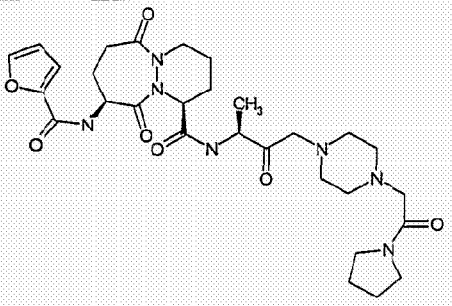
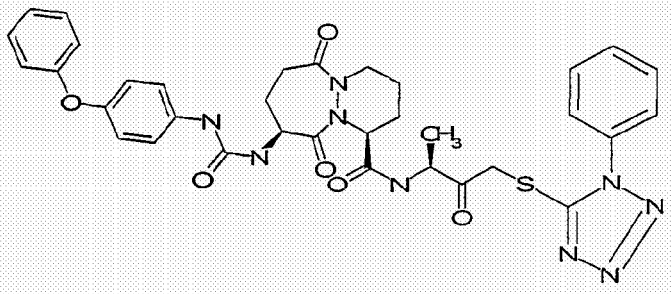
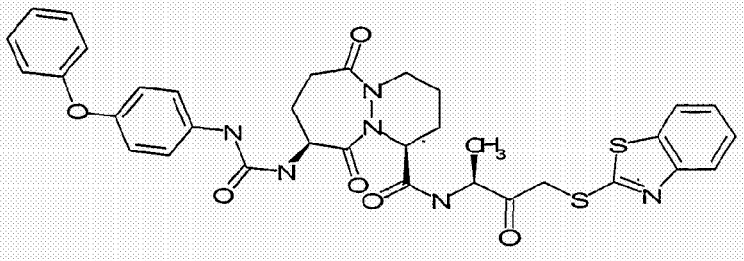
Primjer 421		741,84
Primjer 422		556,65
Primjer 423		545,68
Primjer 424		532,66
Primjer 425		500,56

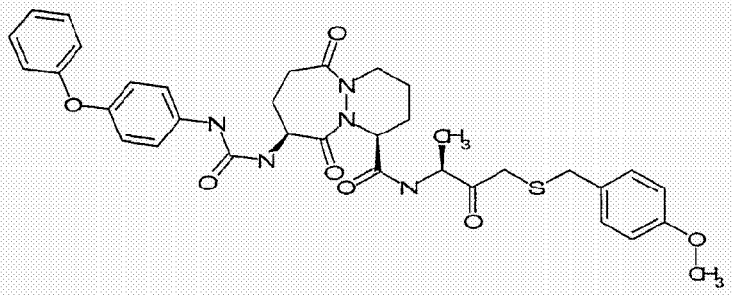
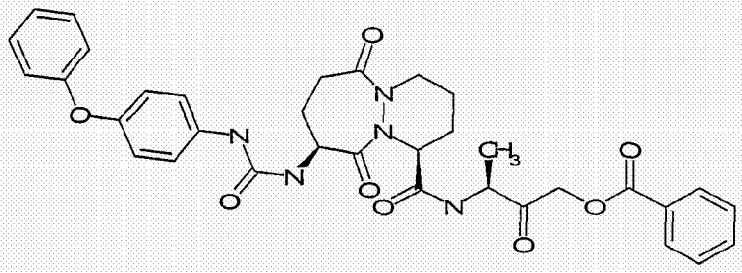
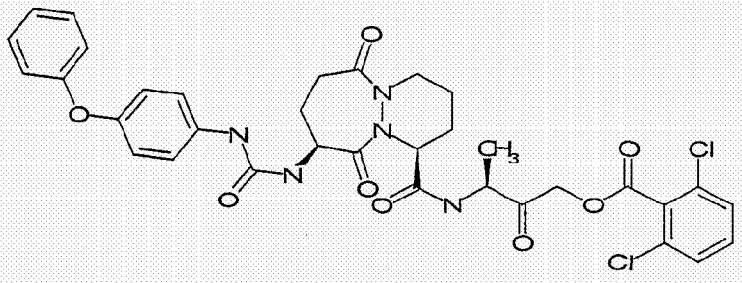
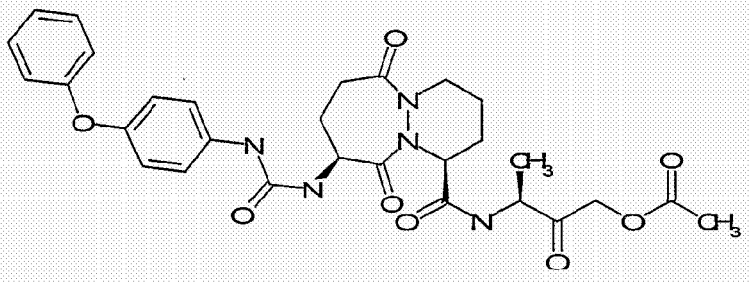
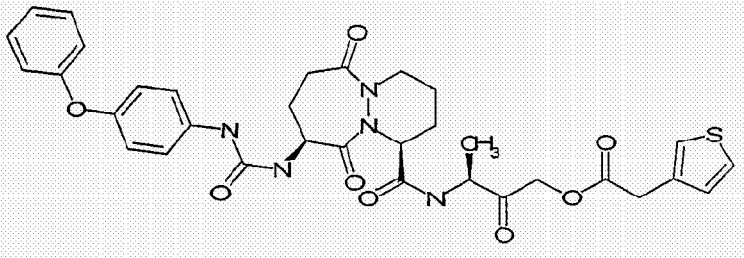
Primjer 426		438,48
Primjer 427		524,58
Primjer 428		553,71
Primjer 429		611,73
Primjer 430		600,76

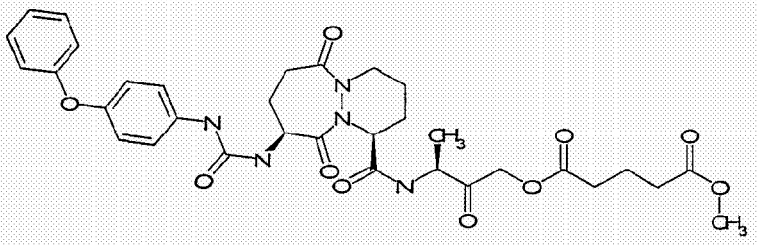
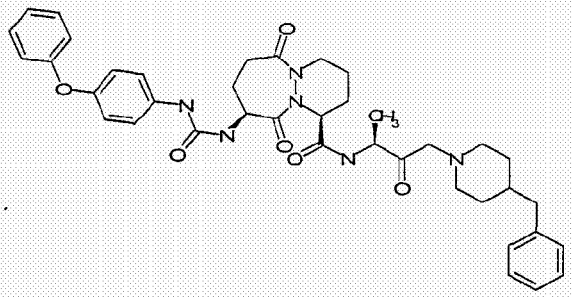
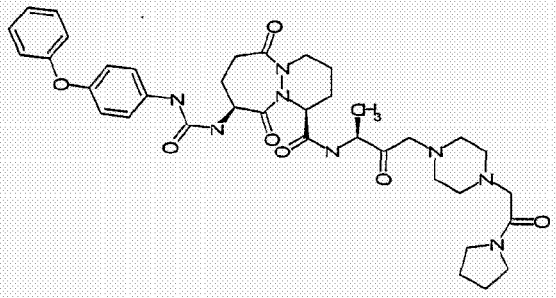
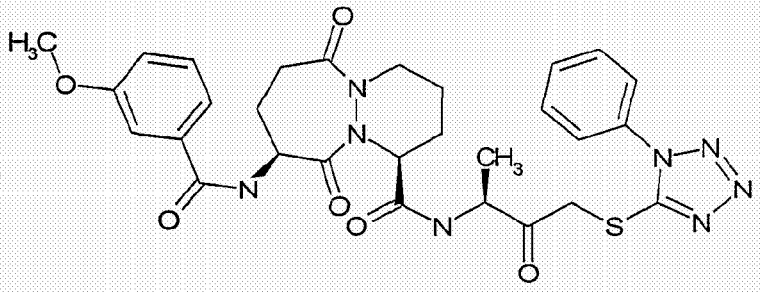
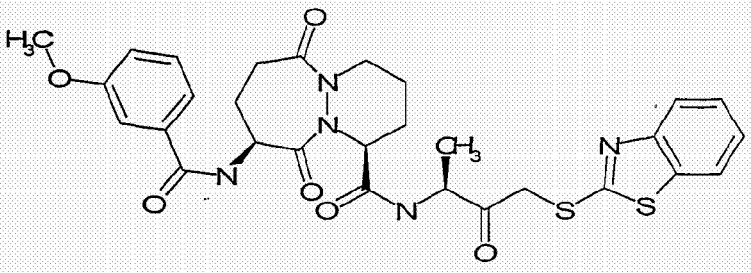
Primjer 431		587,74
Primjer 432		555,64
Primjer 433		624,53
Primjer 434		487,52
Primjer 435		575,69

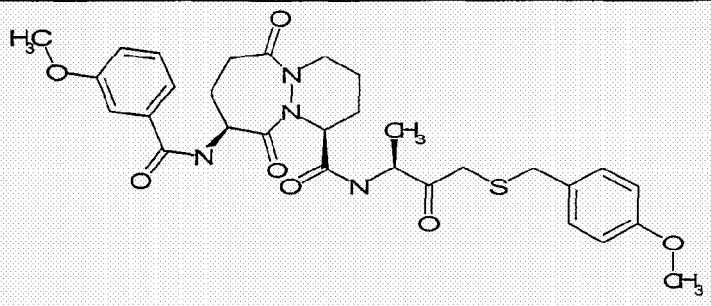
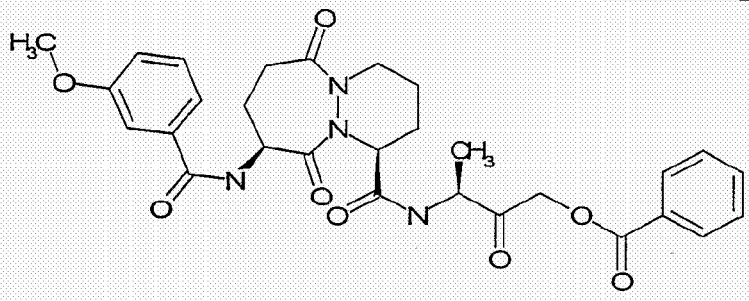
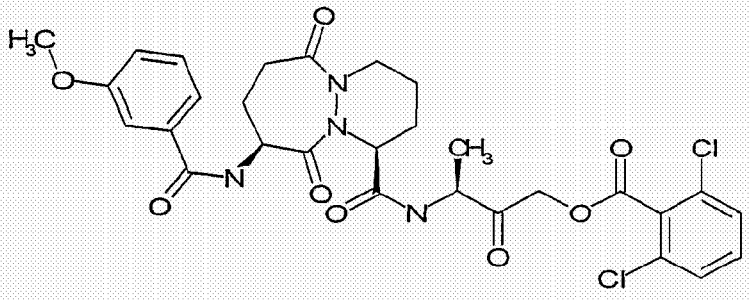
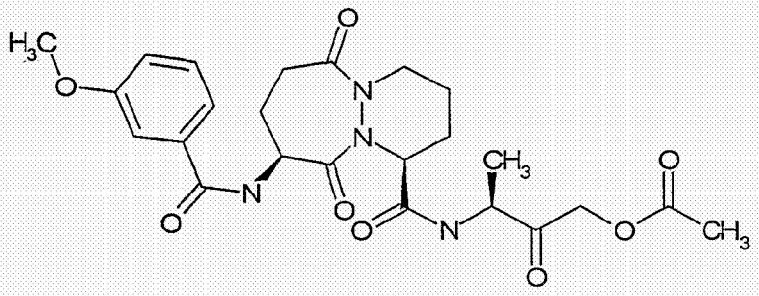
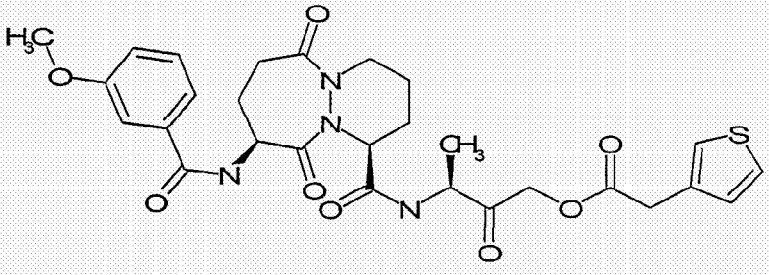
Primjer 436		579,66
Primjer 437		608,79
Primjer 438		630,79
Primjer 439		580,63
Primjer 440		569,66

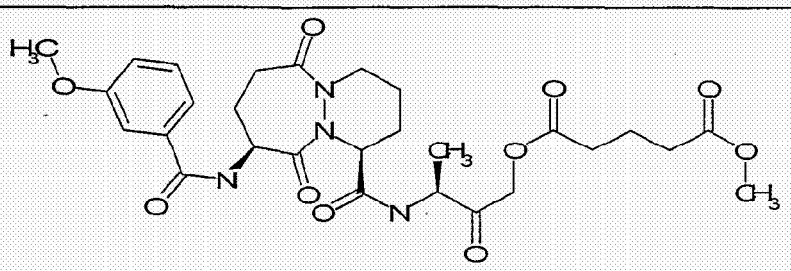
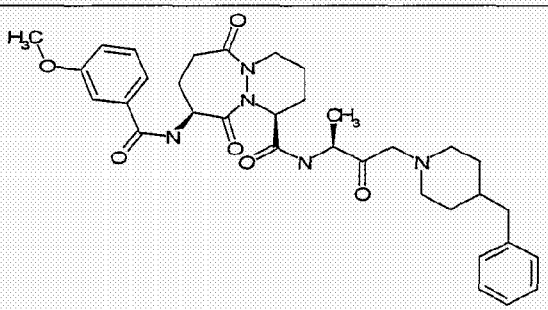
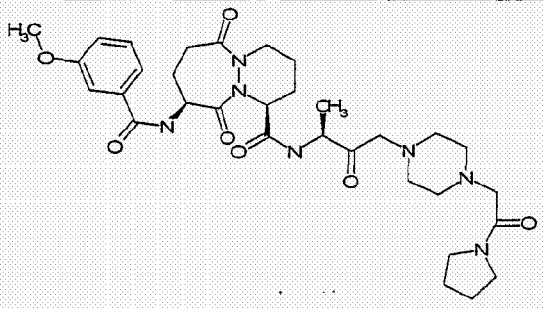
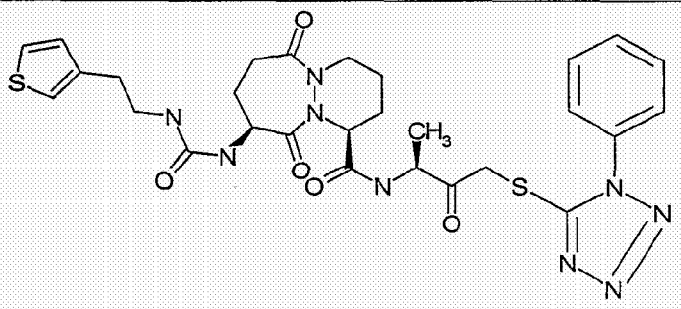
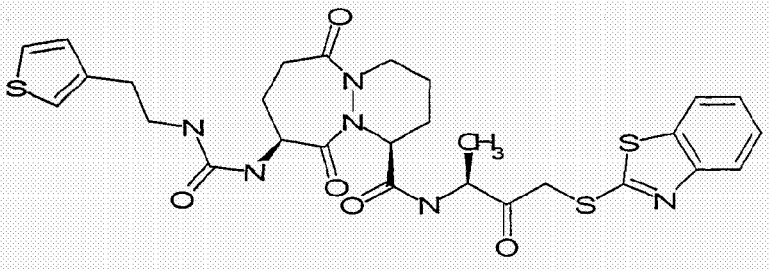
Primjer 441		556,64
Primjer 442		524,54
Primjer 443		593,43
Primjer 444		462,46
Primjer 445		544,59

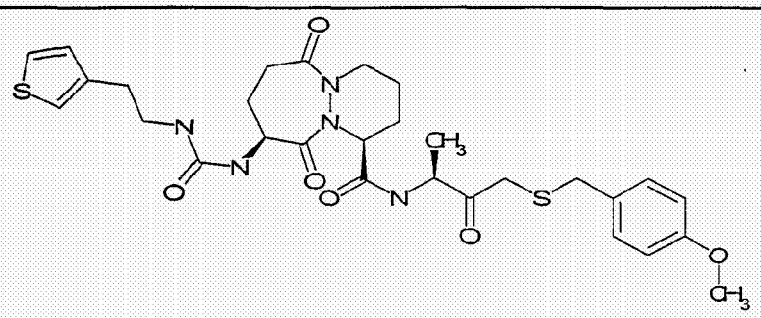
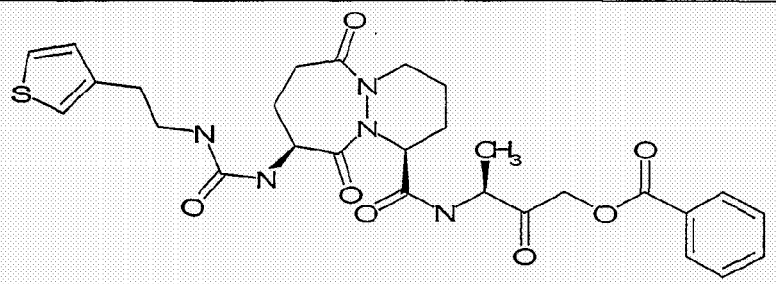
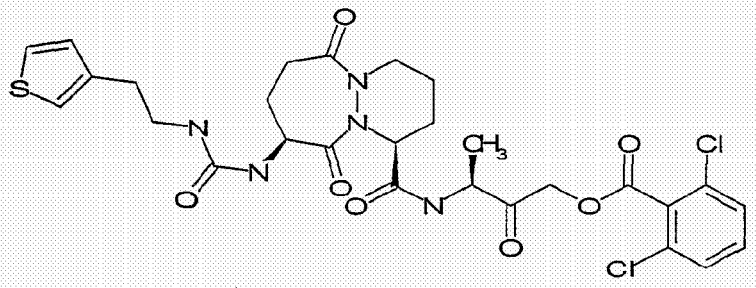
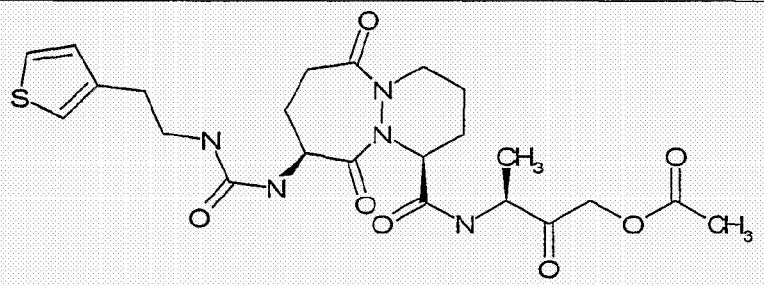
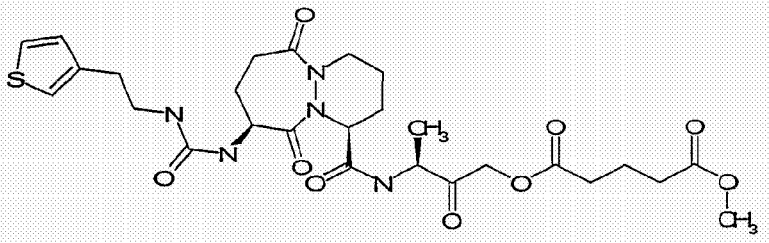
Primjer 446		548,55
Primjer 447		577,69
Primjer 448		599,69
Primjer 449		697,78
Primjer 450		686,81

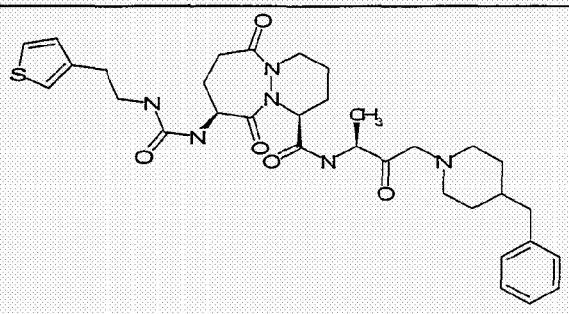
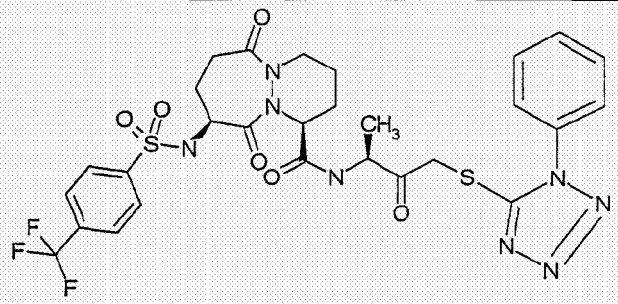
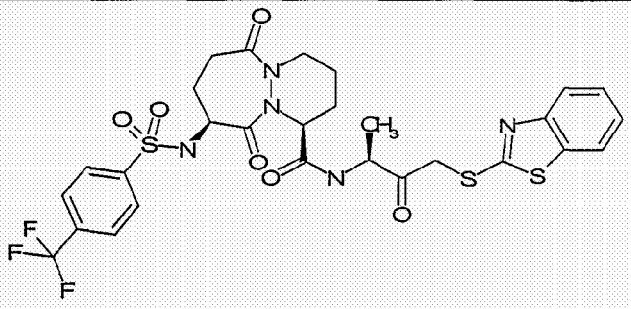
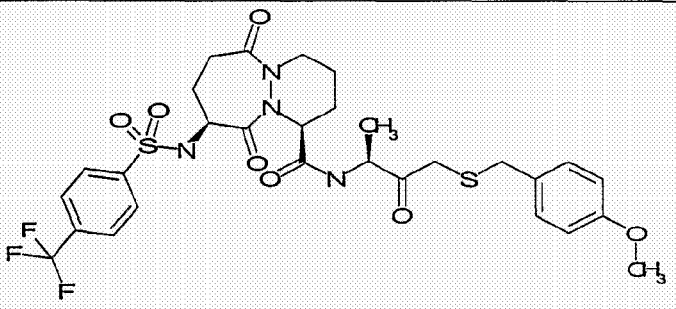
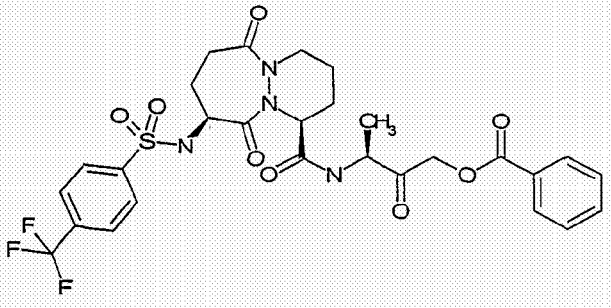
Primjer 451		673,79
Primjer 452		641,69
Primjer 453		710,58
Primjer 454		579,62
Primjer 455		661,74

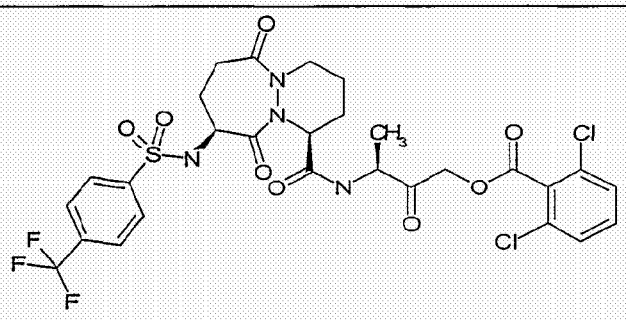
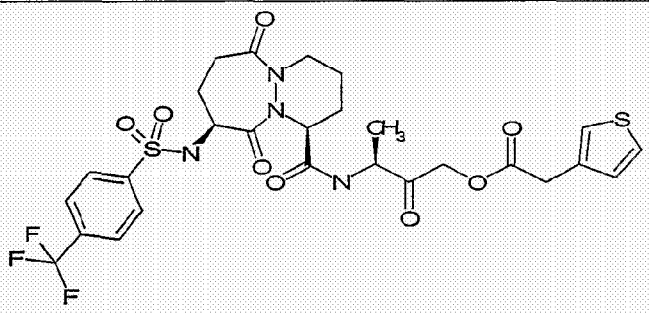
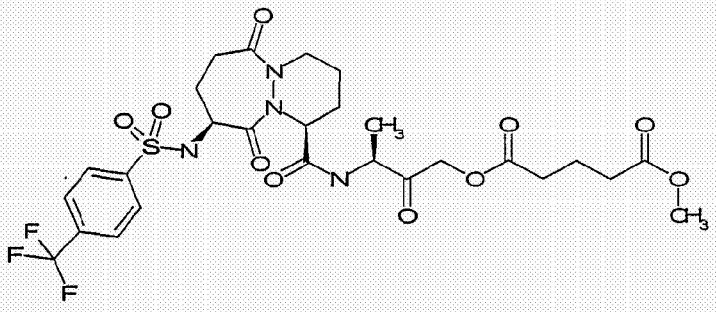
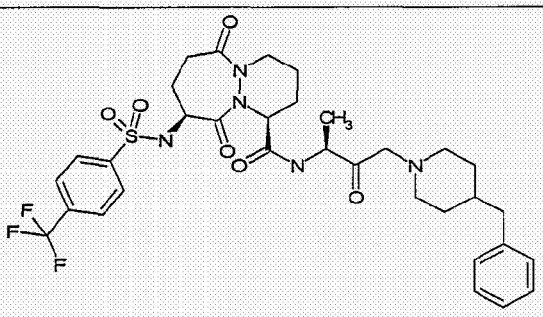
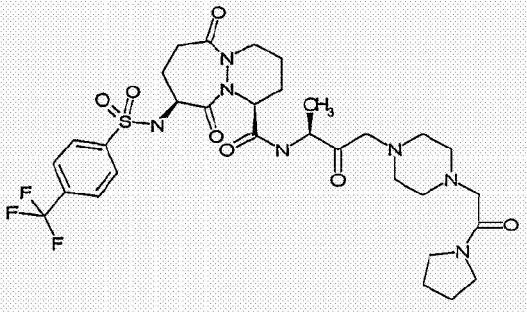
Primjer 456		665,71
Primjer 457		694,84
Primjer 458		716,84
Primjer 459		620,69
Primjer 460		609,73

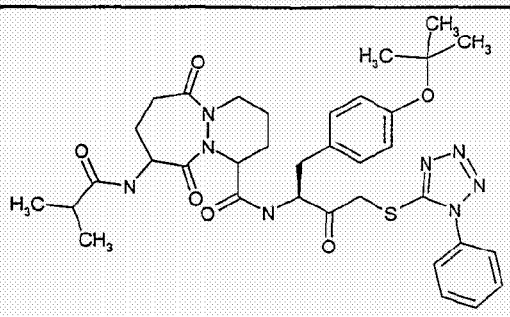
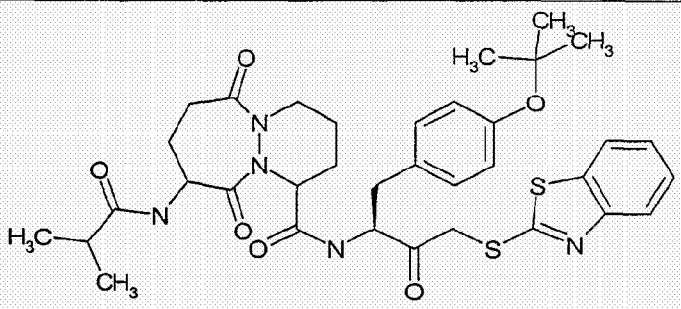
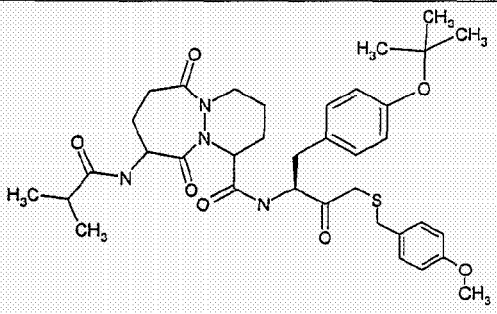
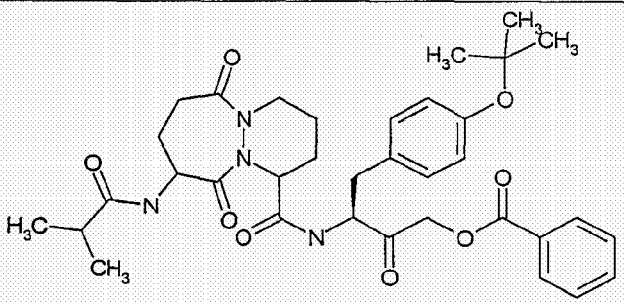
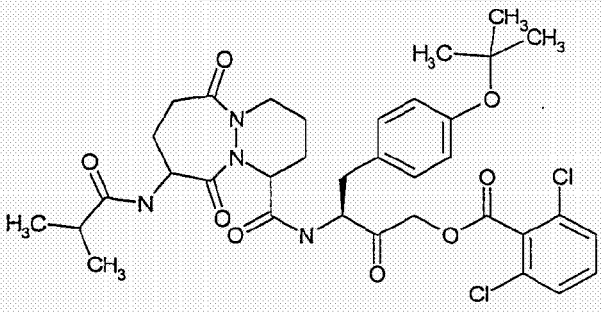
Primjer 461		596,71
Primjer 462		564,60
Primjer 463		633,49
Primjer 464		502,53
Primjer 465		584,65

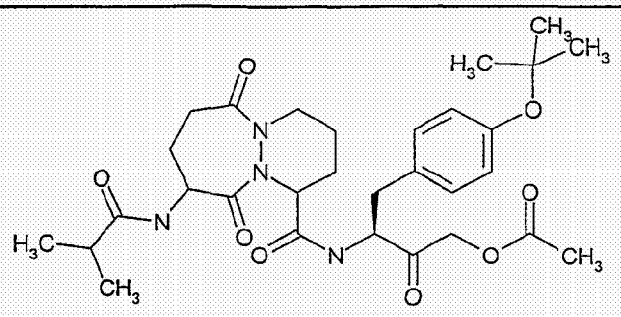
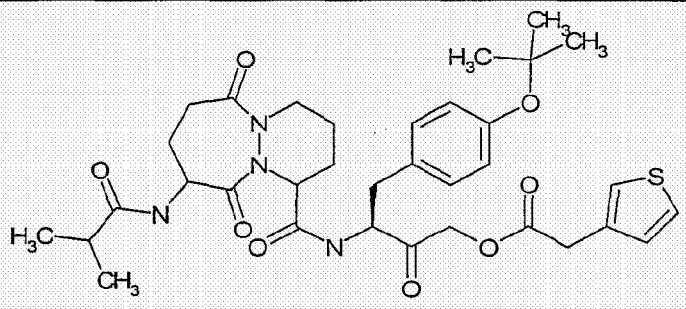
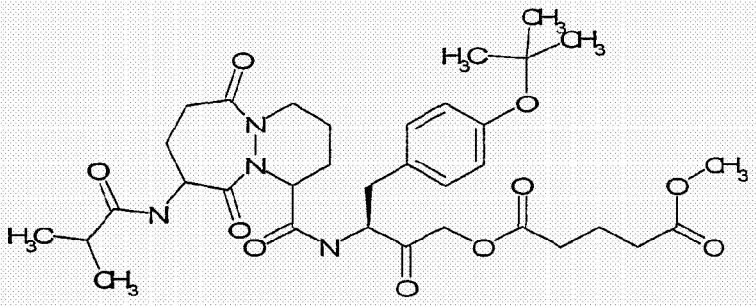
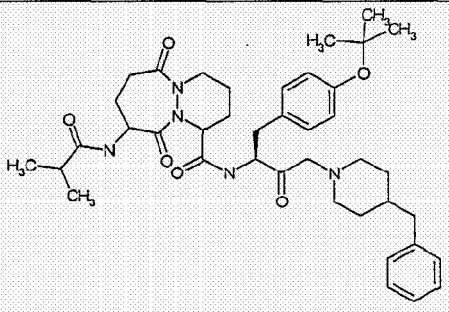
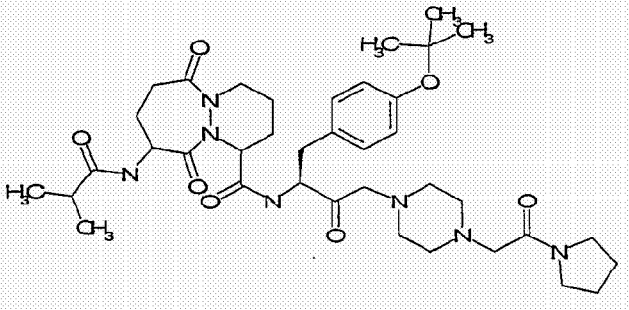
Primjer 466		588,62
Primjer 467		617,75
Primjer 468		639,76
Primjer 469		639,76
Primjer 470		628,80

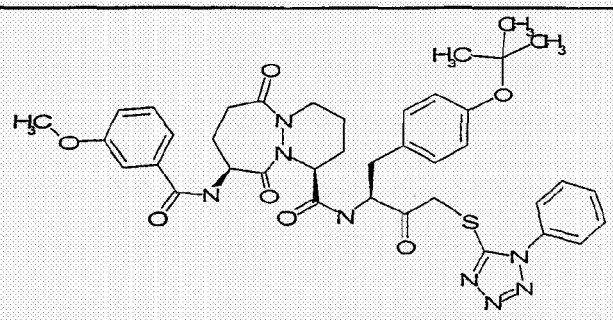
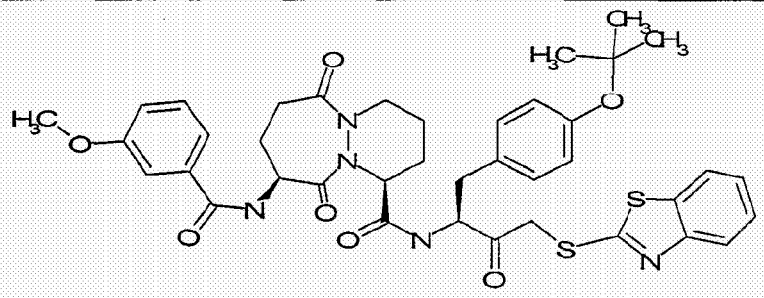
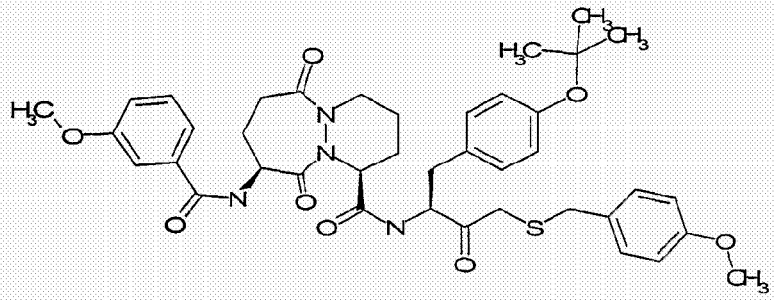
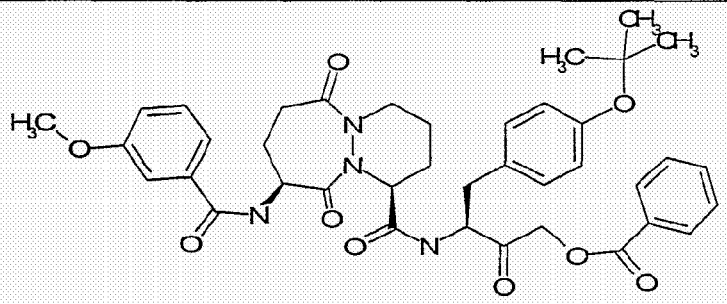
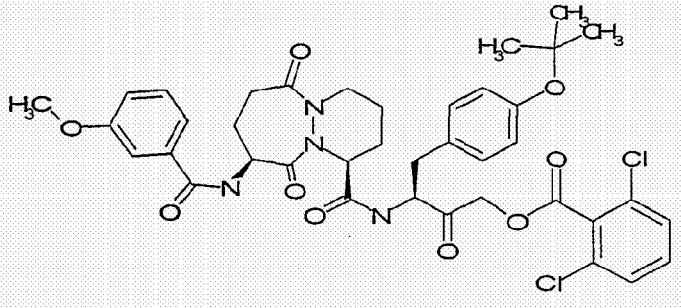
Primjer 471		615,78
Primjer 472		583,67
Primjer 473		652,56
Primjer 474		521,60
Primjer 475		607,69

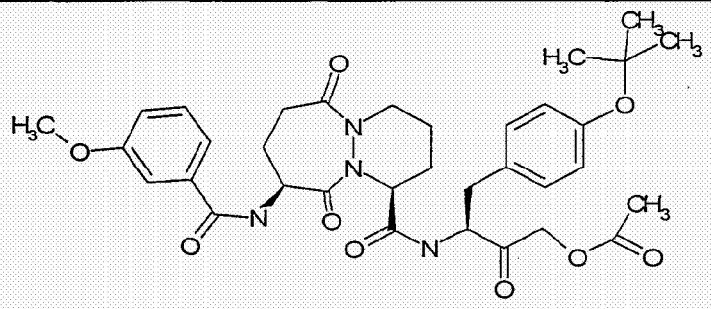
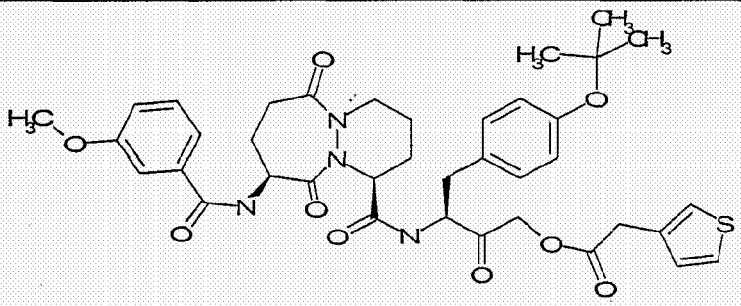
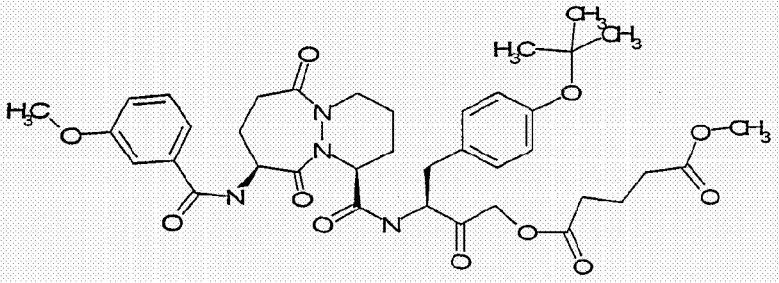
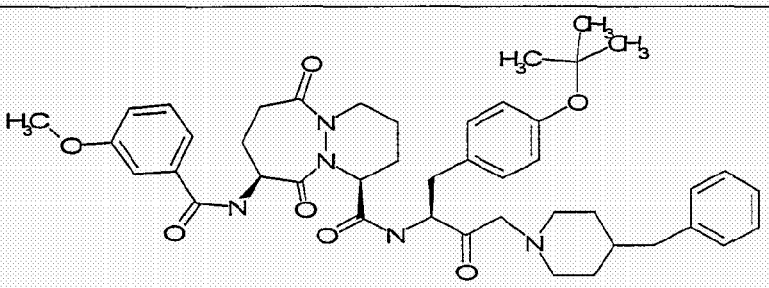
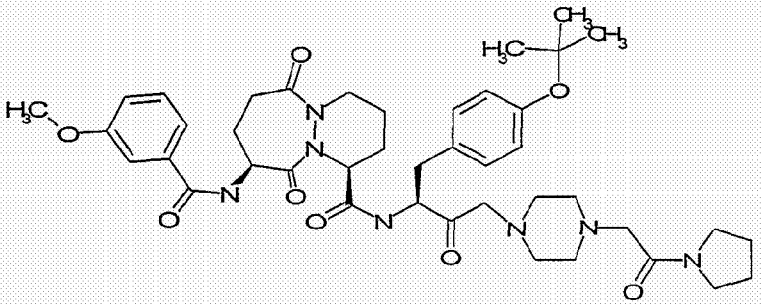
Primjer 476		636,82
Primjer 477		694,72
Primjer 478		683,75
Primjer 479		670,73
Primjer 480		638,62

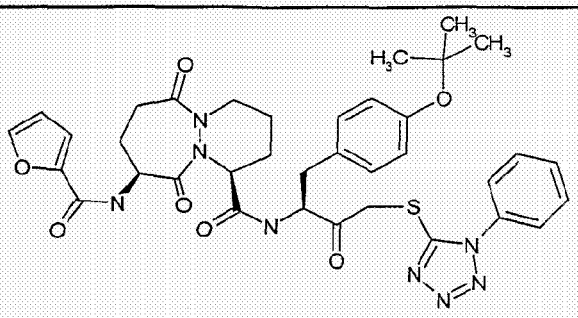
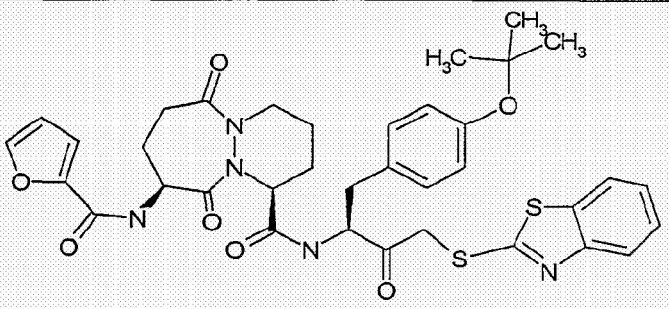
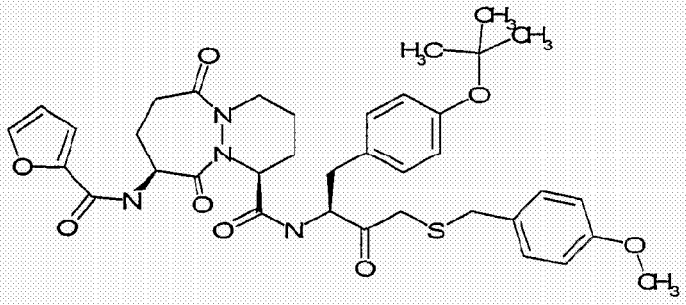
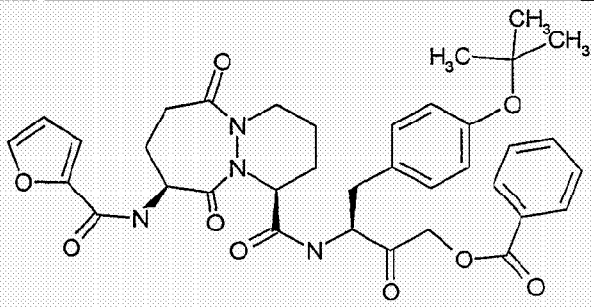
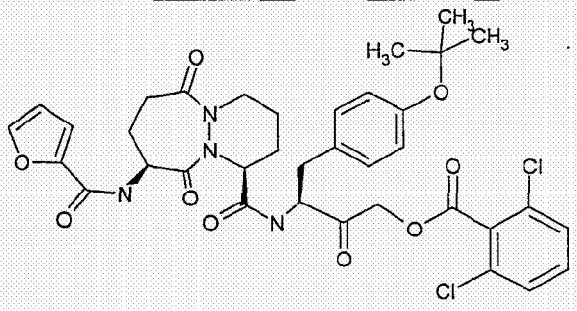
Primjer 481		707,51
Primjer 482		658,68
Primjer 483		662,64
Primjer 484		691,78
Primjer 485		713,78

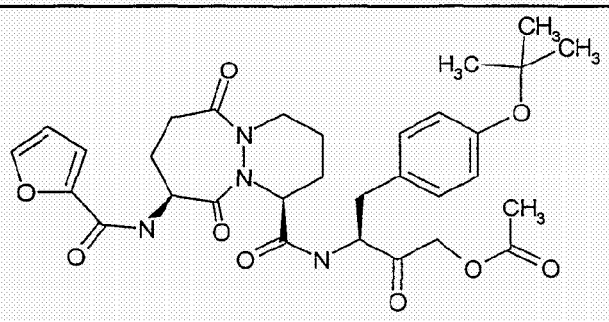
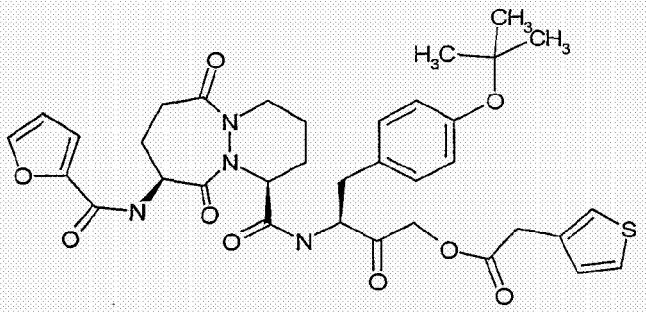
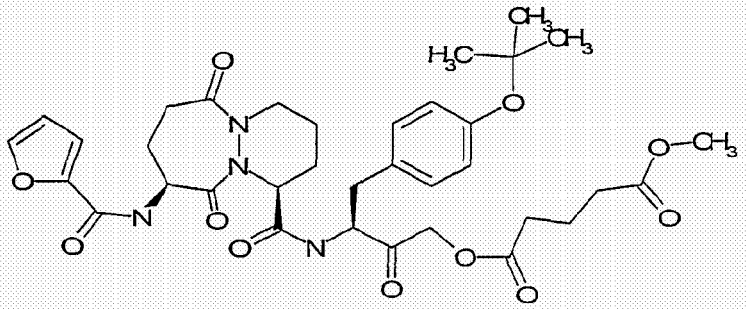
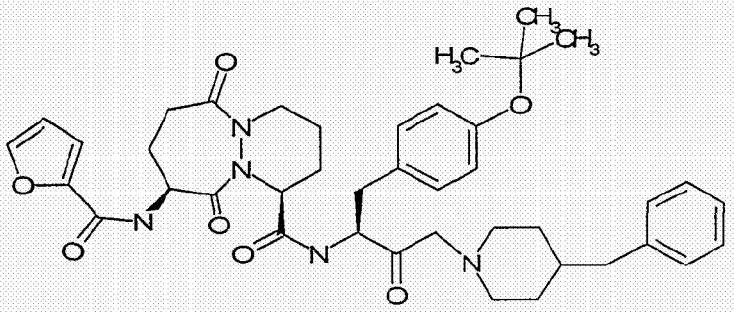
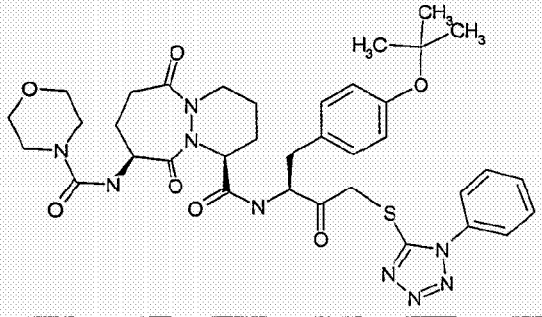
Primjer 486		704,85
Primjer 487		693,89
Primjer 488		680,87
Primjer 489		648,76
Primjer 490		717,65

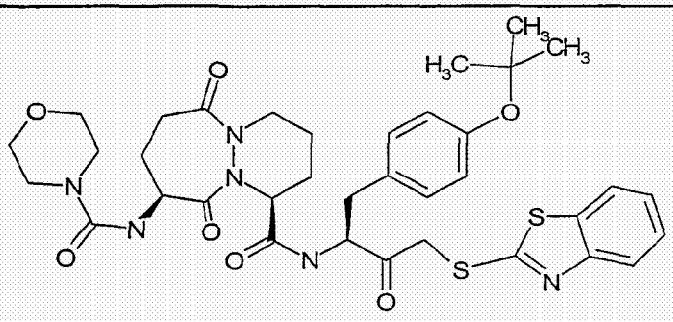
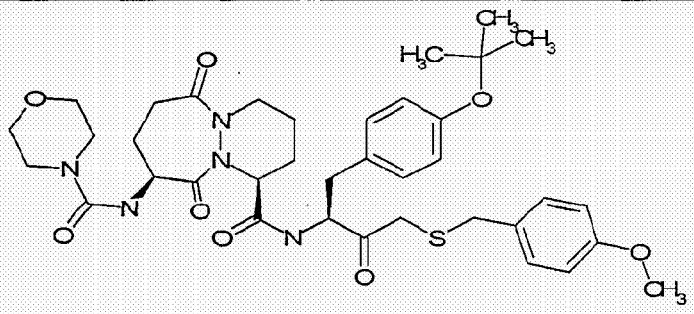
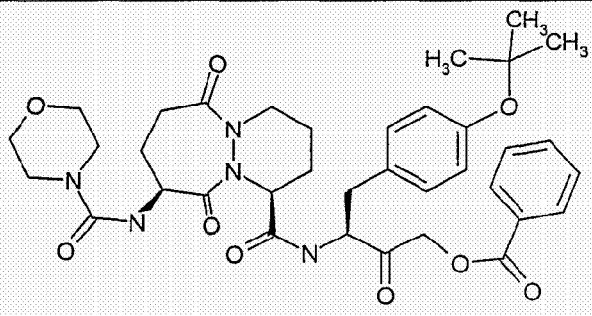
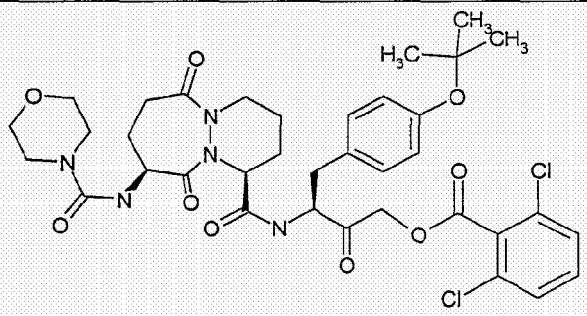
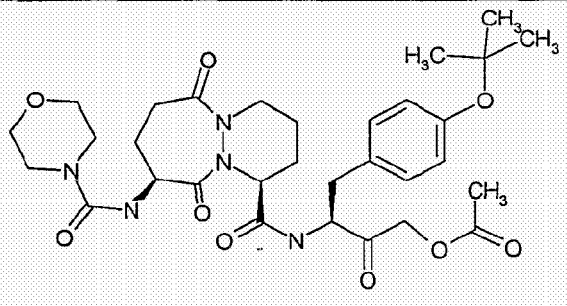
Primjer 491		586,69
Primjer 492		668,82
Primjer 493		672,78
Primjer 494		701,91
Primjer 495		723,92

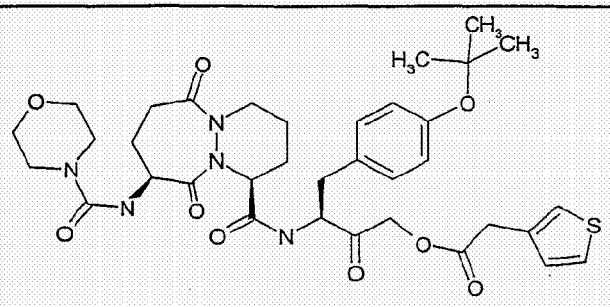
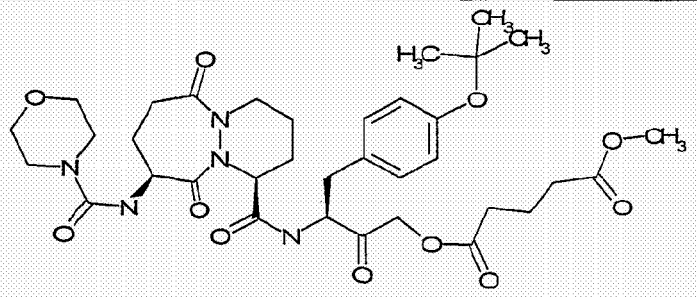
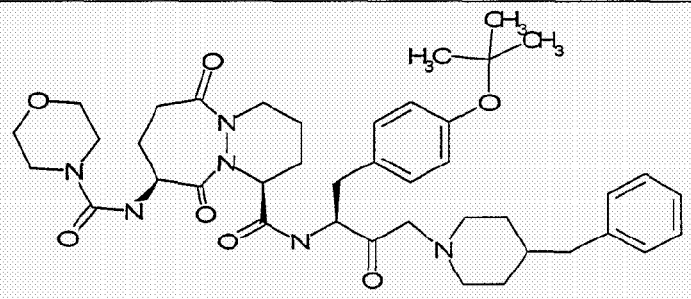
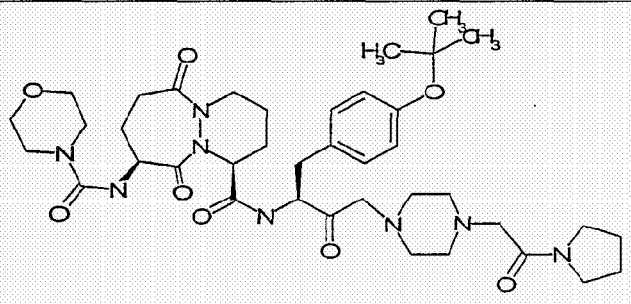
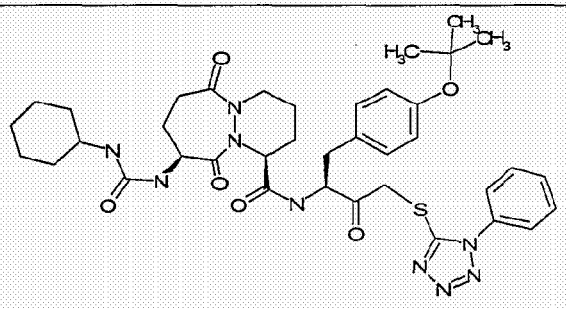
Primjer 496		768,90
Primjer 497		757,93
Primjer 498		744,91
Primjer 499		712,81
Primjer 500		781,70

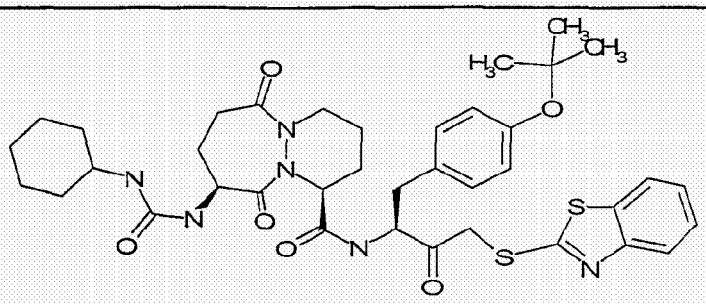
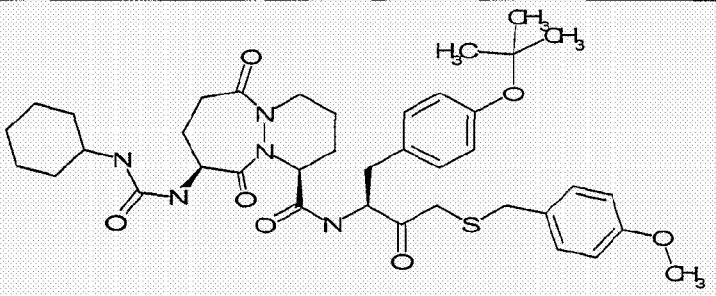
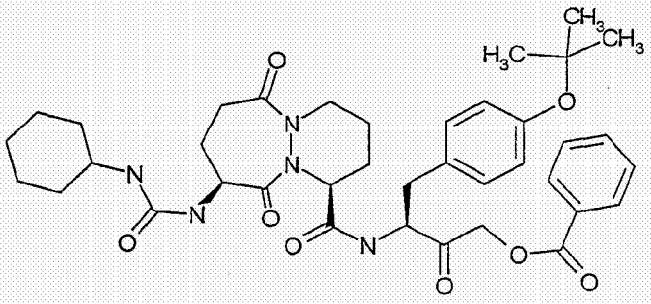
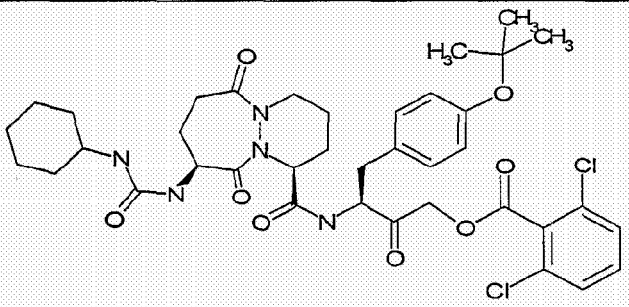
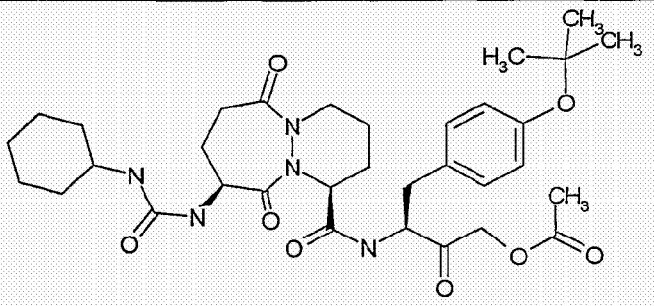
Primjer 501		650,74
Primjer 502		732,86
Primjer 503		736,83
Primjer 504		765,96
Primjer 505		787,96

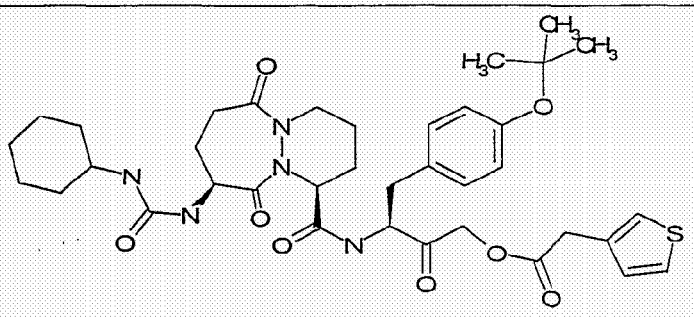
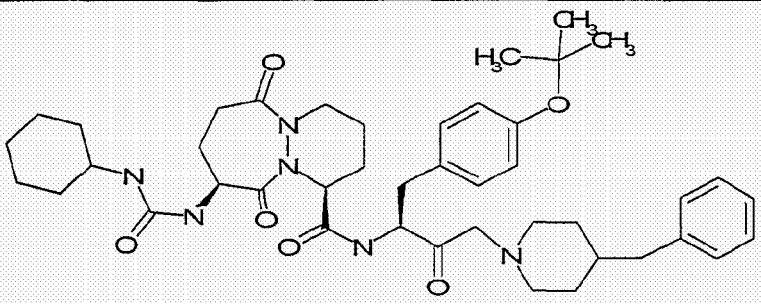
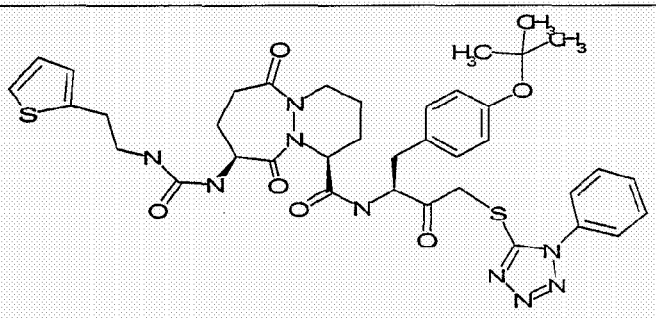
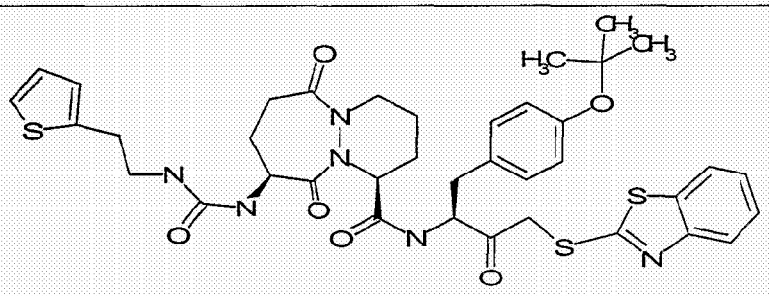
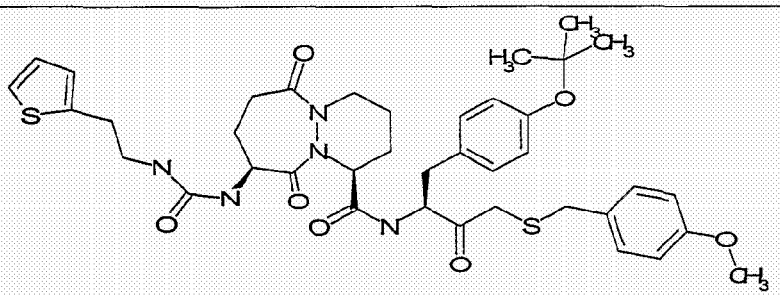
Primjer 506		728,83
Primjer 507		717,87
Primjer 508		704,85
Primjer 509		672,74
Primjer 510		741,63

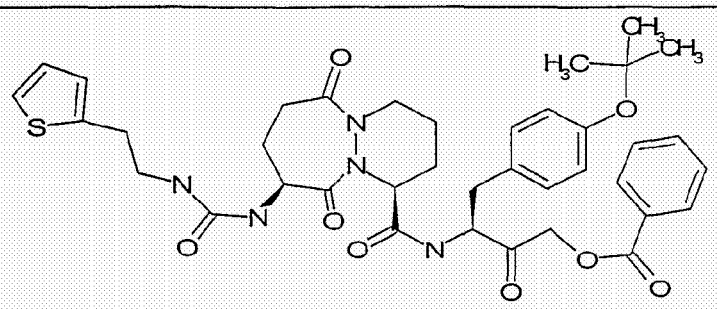
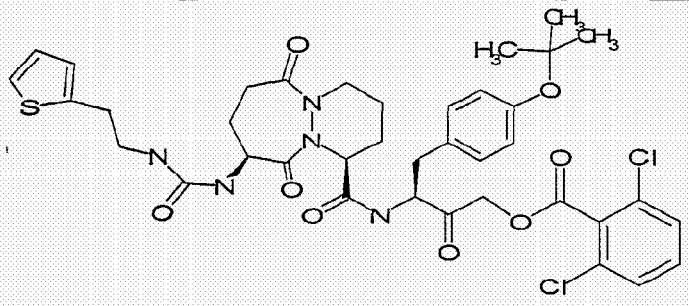
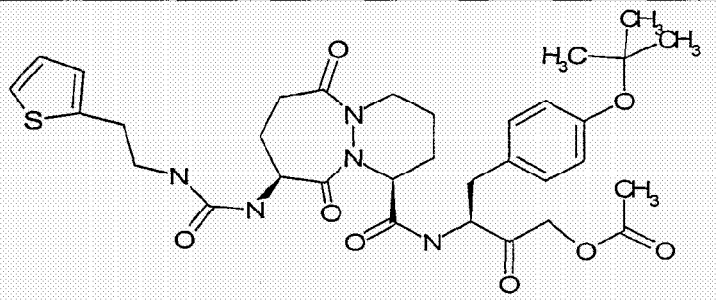
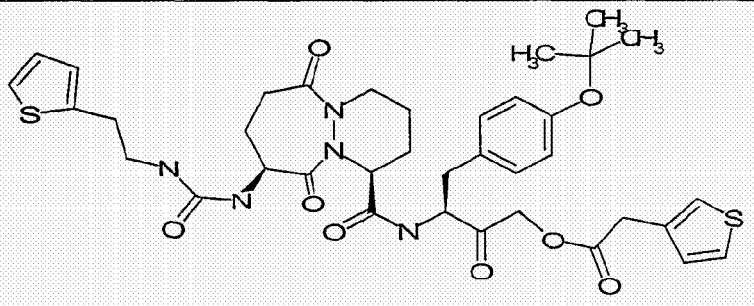
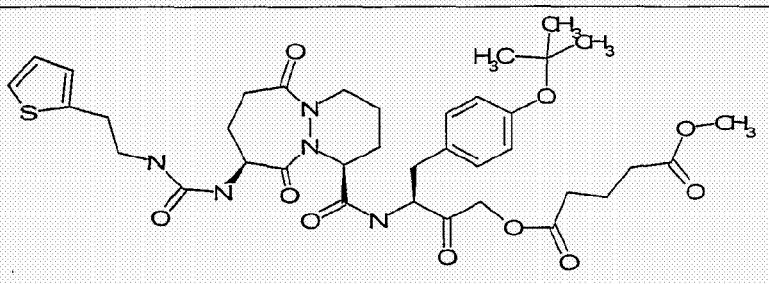
Primjer 511		610,67
Primjer 512		692,79
Primjer 513		696,76
Primjer 514		725,89
Primjer 515		747,88

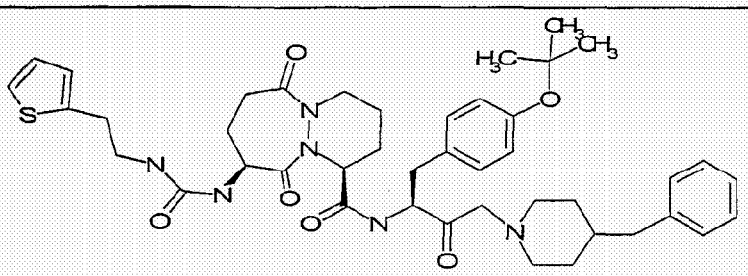
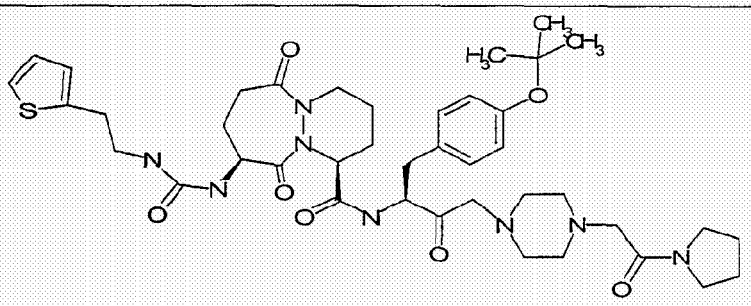
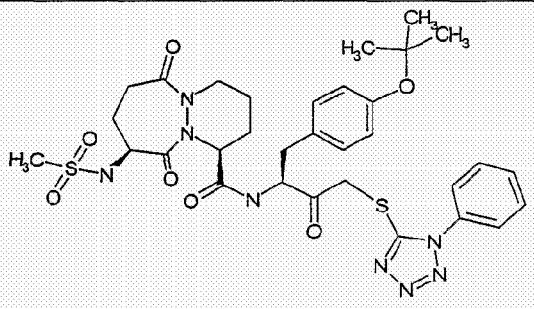
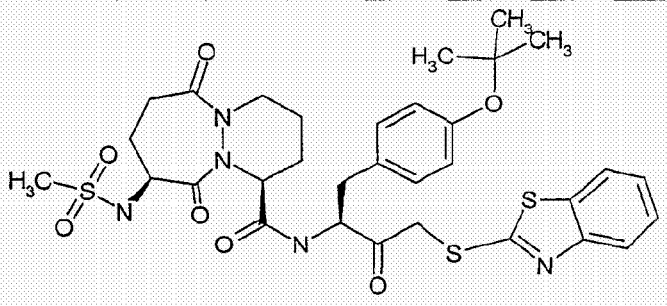
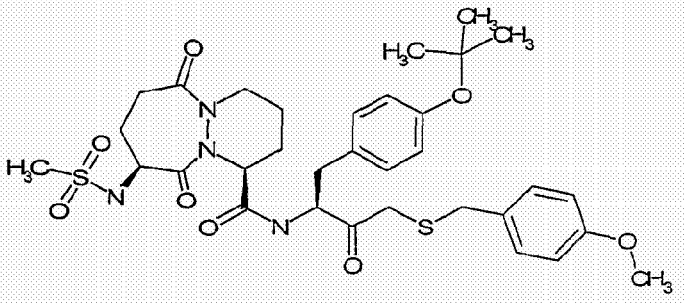
Exemple 516		736,92
Primjer 517		723,90
Primjer 518		691,79
Primjer 519		760,68
Primjer 520		629,72

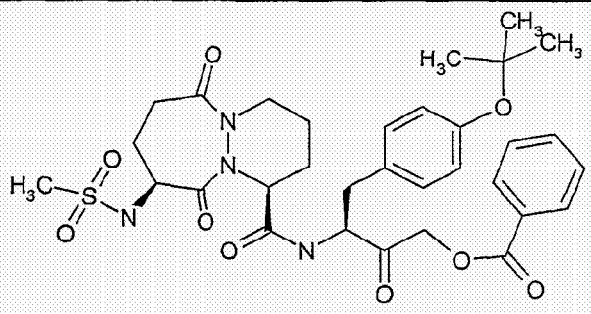
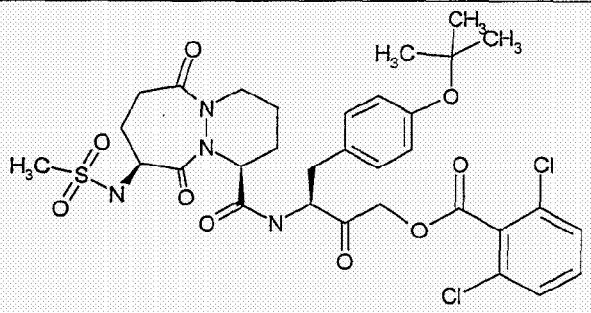
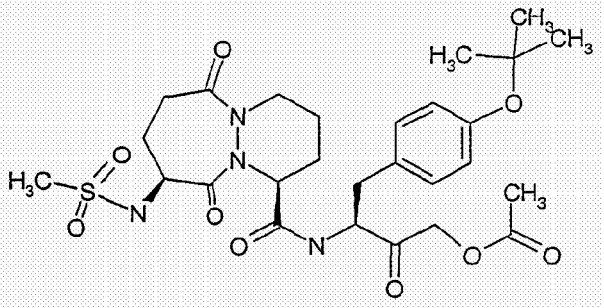
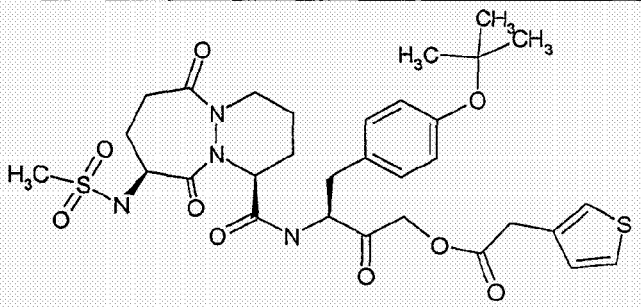
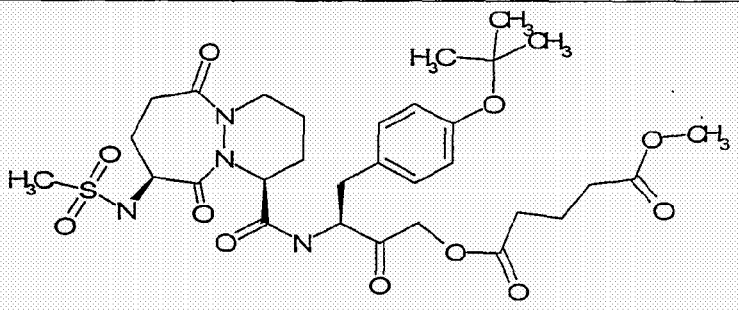
Primjer 521		711,84
Primjer 522		715,81
Primjer 523		744,94
Primjer 524		766,95
Primjer 525		759,93

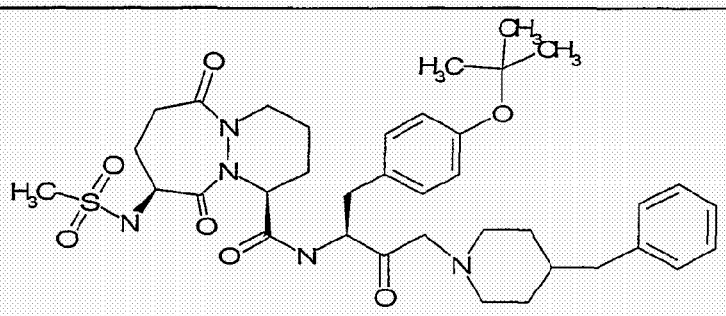
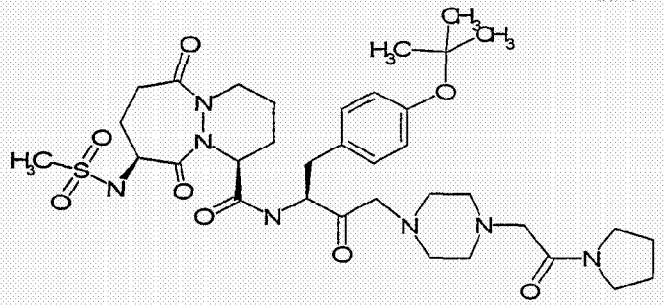
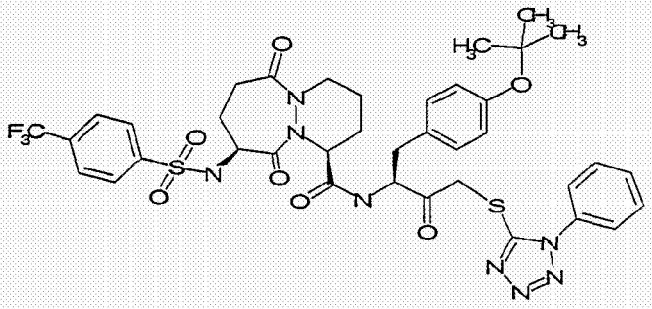
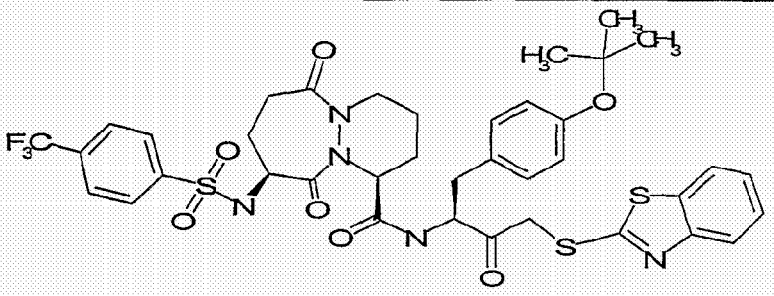
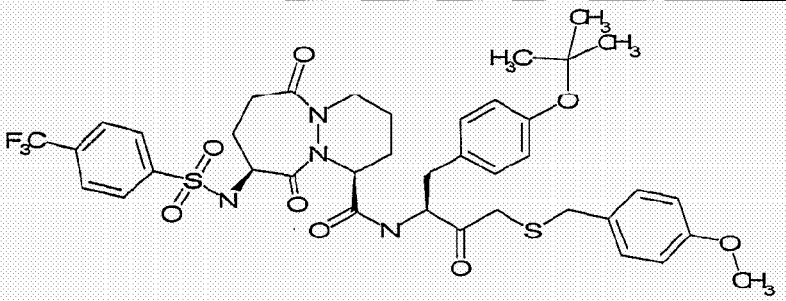
Primjer 526		748,97
Primjer 527		735,95
Primjer 528		703,84
Primjer 529		772,73
Primjer 530		641,77

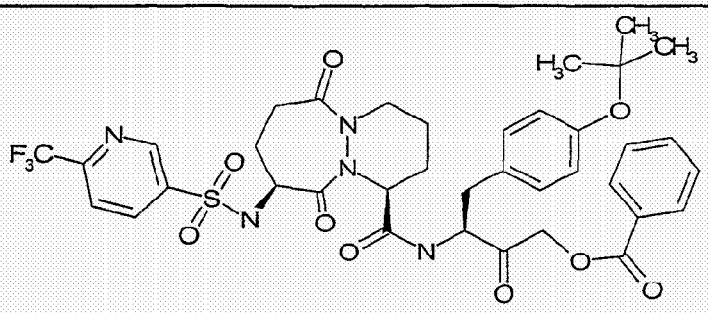
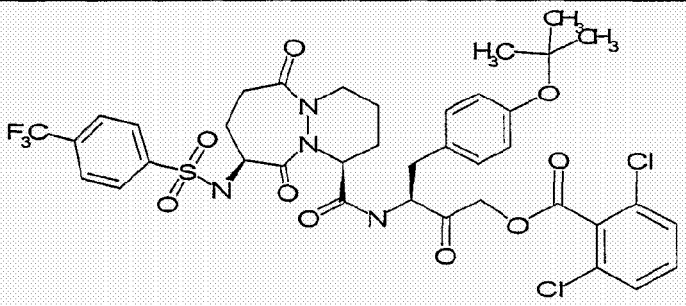
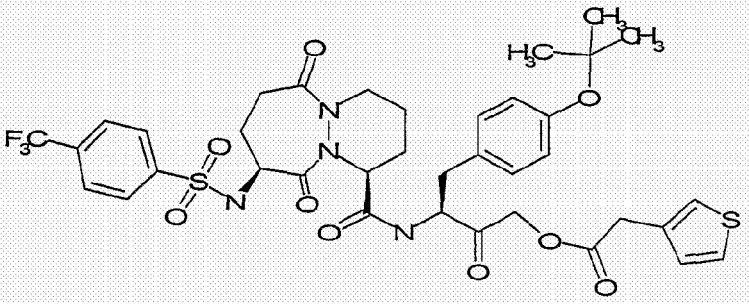
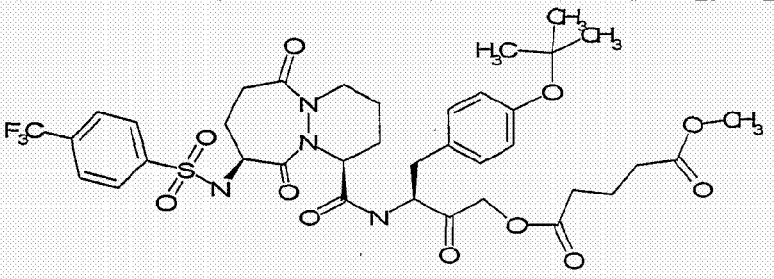
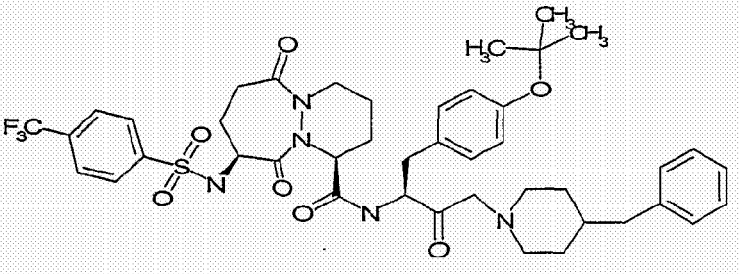
Primjer 531		723,90
Primjer 532		756,99
Primjer 533		787,97
Primjer 534		777,00
Primjer 535		763,98

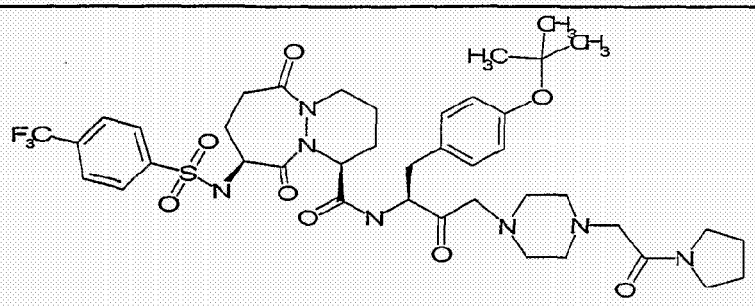
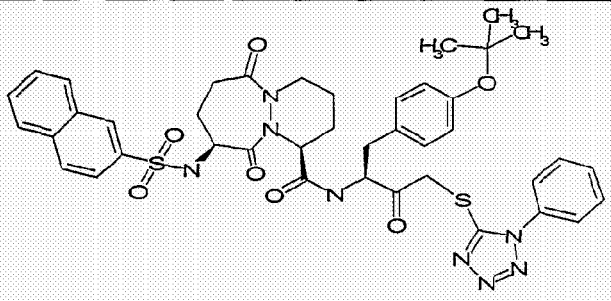
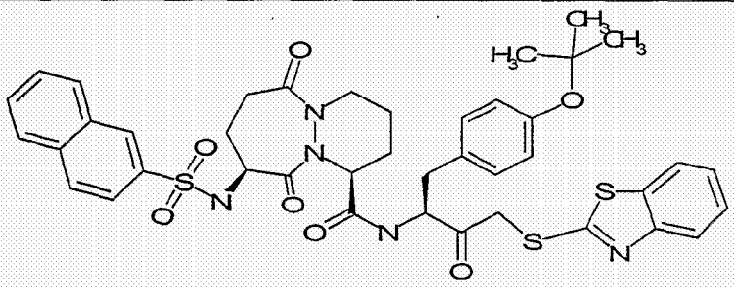
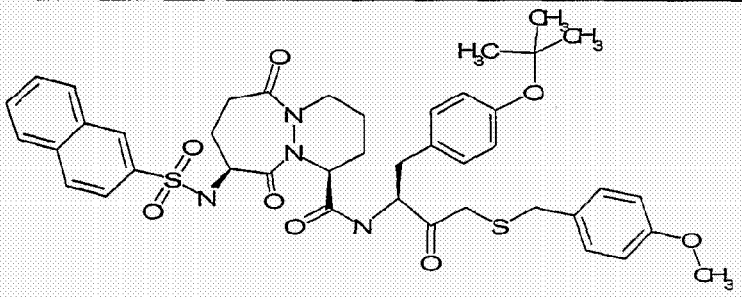
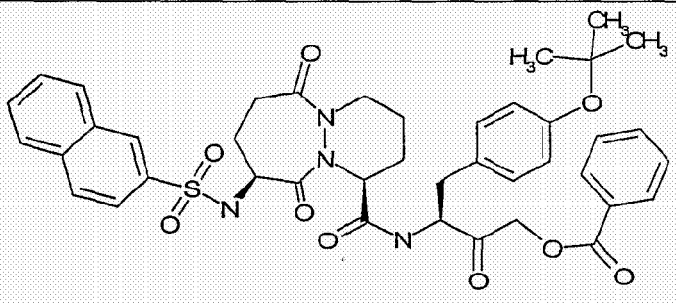
Primjer 536		731,88
Primjer 537		800,77
Primjer 538		669,80
Primjer 539		751,93
Primjer 540		755,89

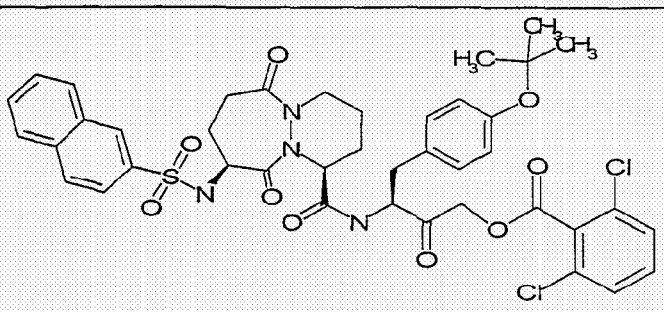
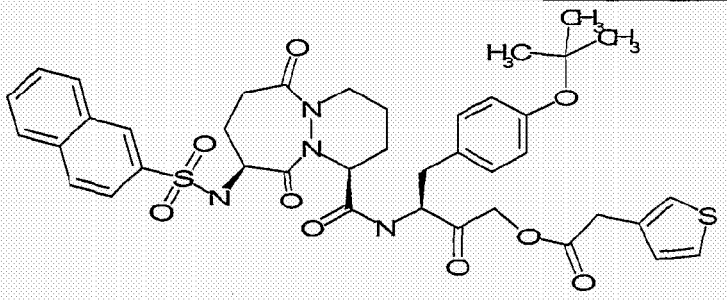
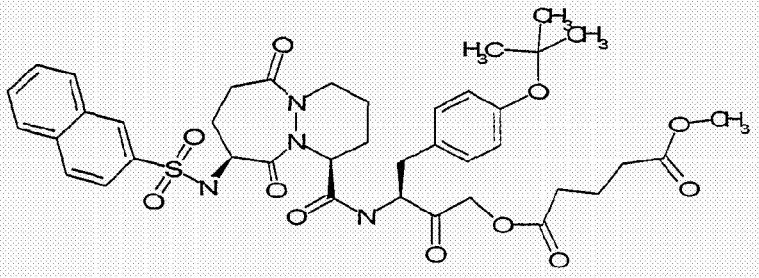
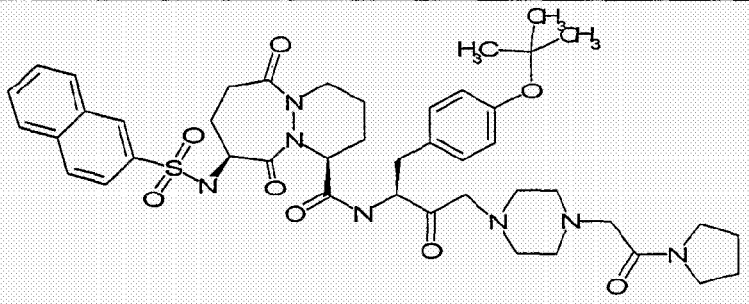
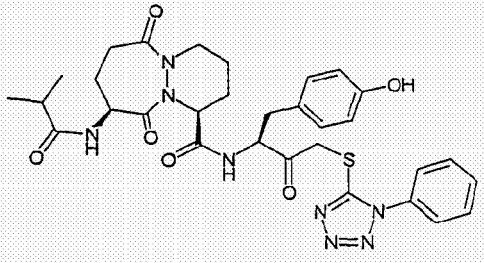
Primjer 541		785,03
Primjer 542		807,03
Primjer 543		712,85
Primjer 544		701,89
Primjer 545		688,87

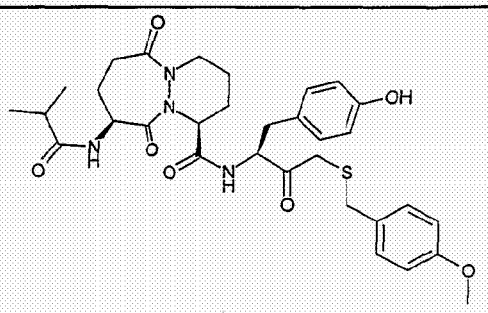
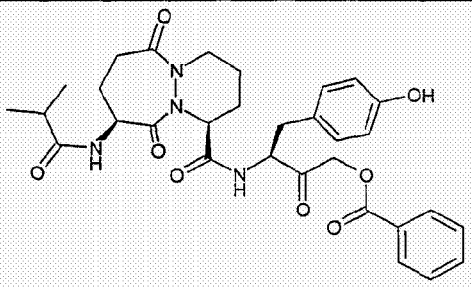
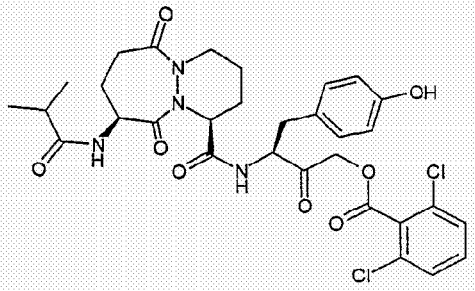
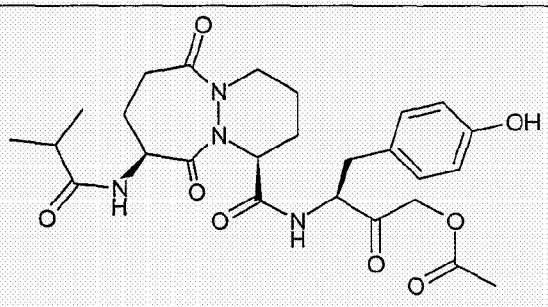
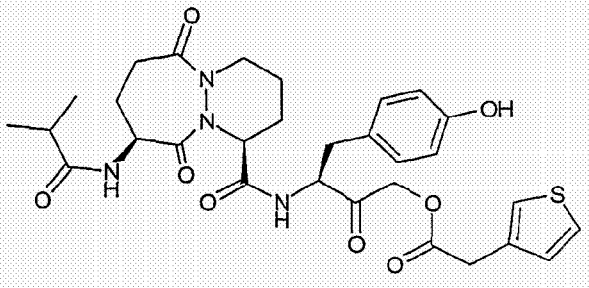
Primjer 546		656,76
Primjer 547		725,65
Primjer 548		594,69
Primjer 549		676,81
Primjer 550		680,78

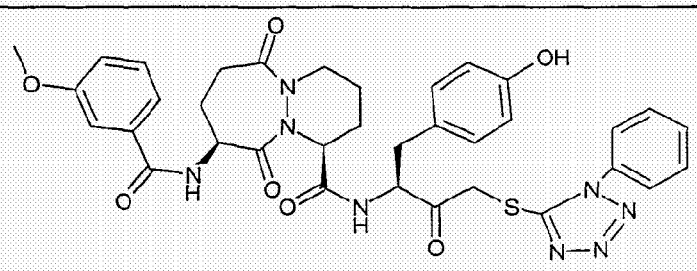
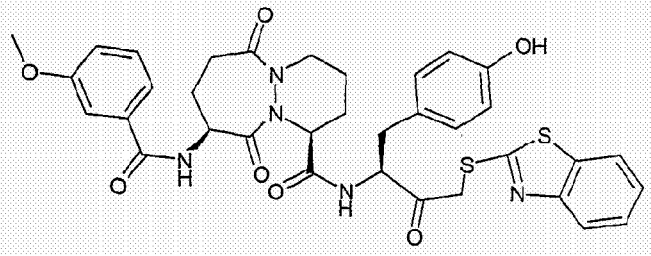
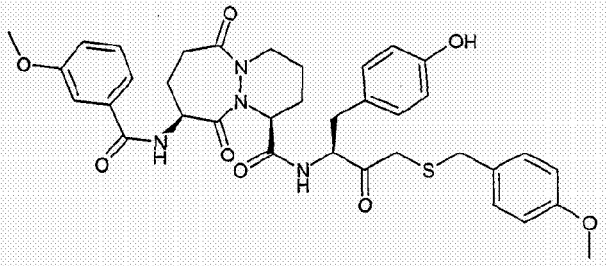
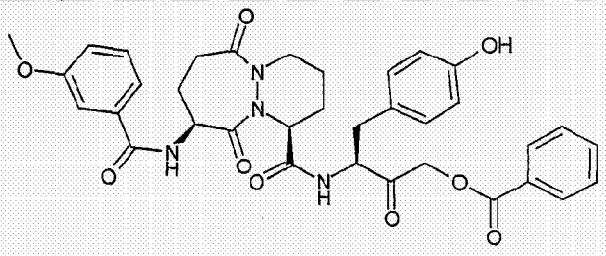
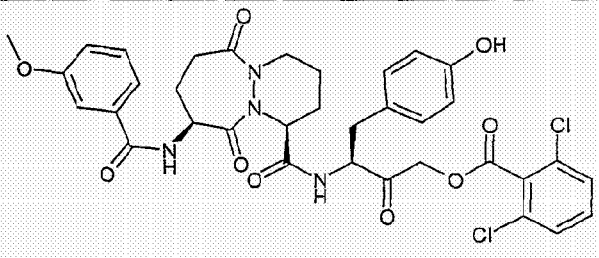
Primjer 551		709,91
Primjer 552		731,92
Primjer 553		842,92
Primjer 554		831,96
Primjer 555		818,94

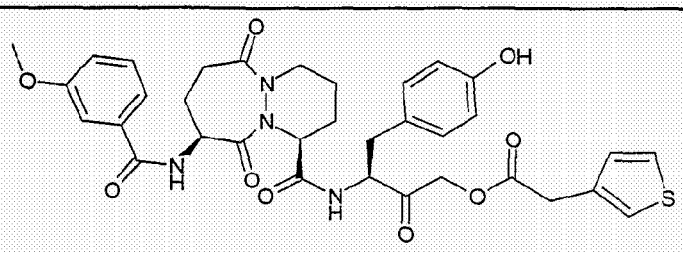
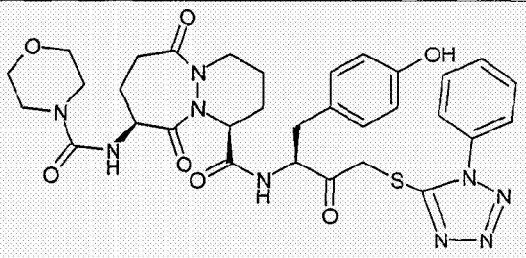
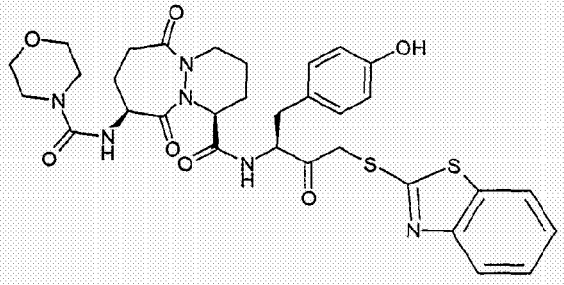
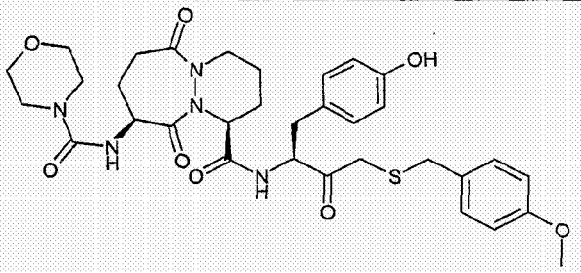
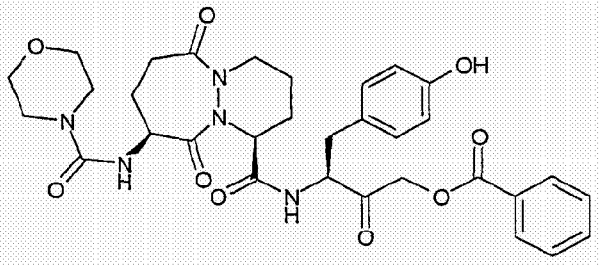
Primjer 556		787,82
Primjer 557		855,72
Primjer 558		806,88
Primjer 559		810,85
Primjer 560		839,98

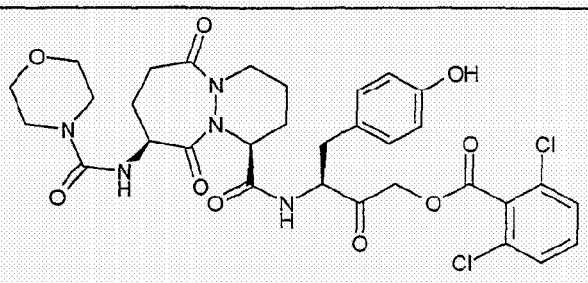
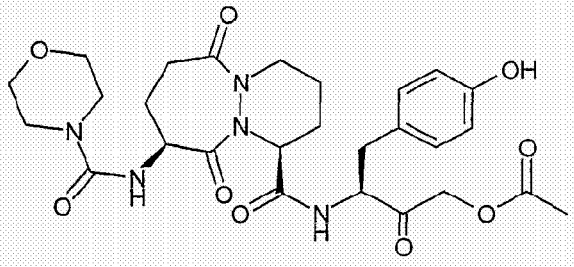
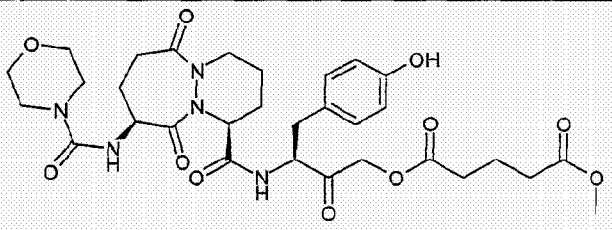
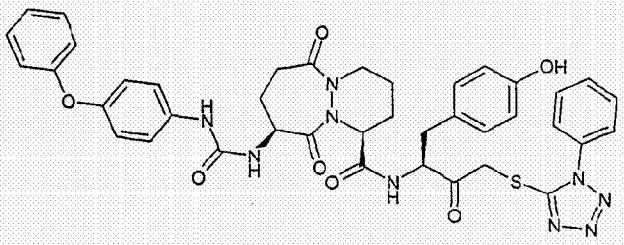
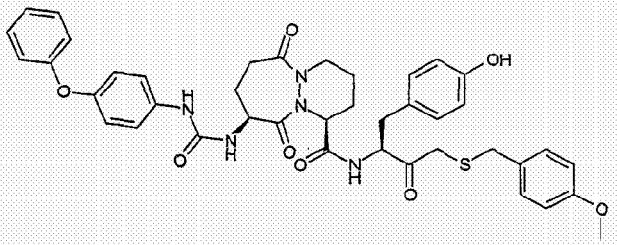
Primjer 561		861,99
Primjer 562		824,99
Primjer 563		814,02
Primjer 564		801,00
Primjer 565		768,89

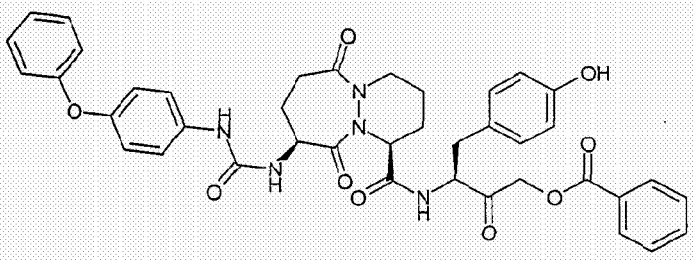
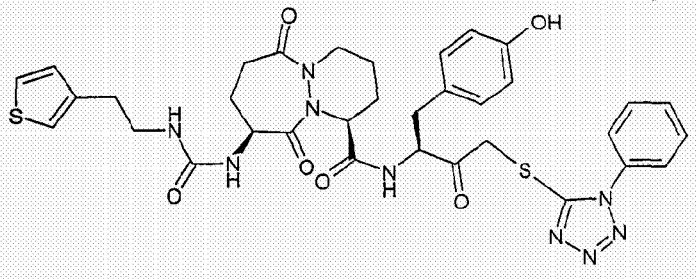
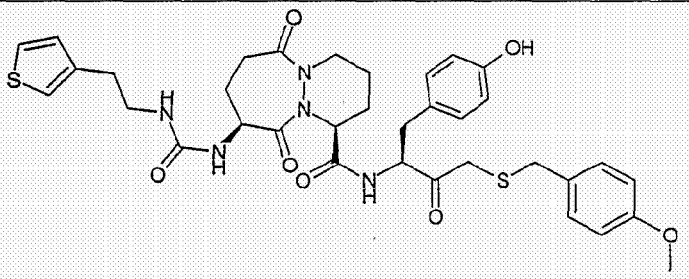
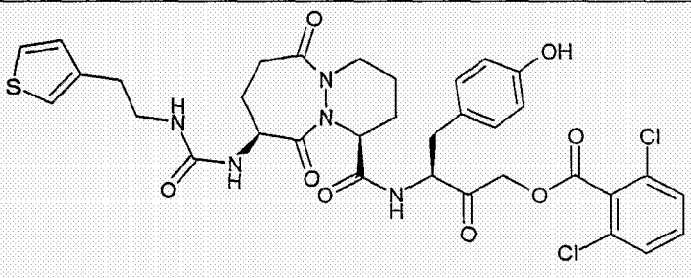
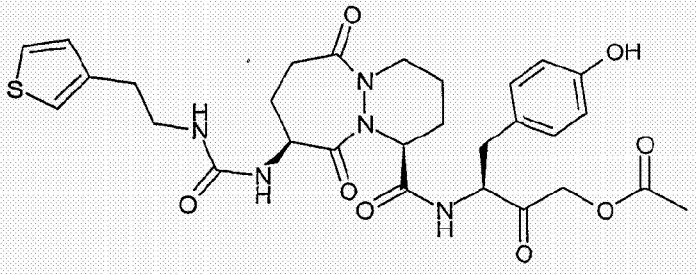
Primjer 566		837,78
Primjer 567		788,95
Primjer 568		792,91
Primjer 569		844,05
Primjer 570		648,75

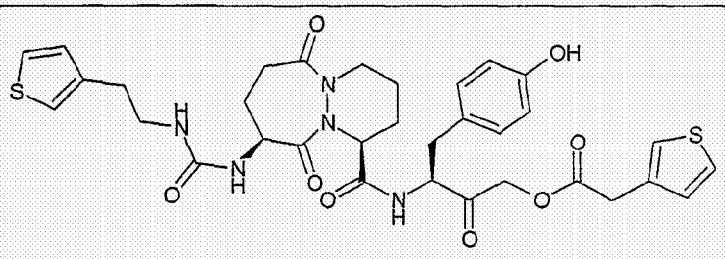
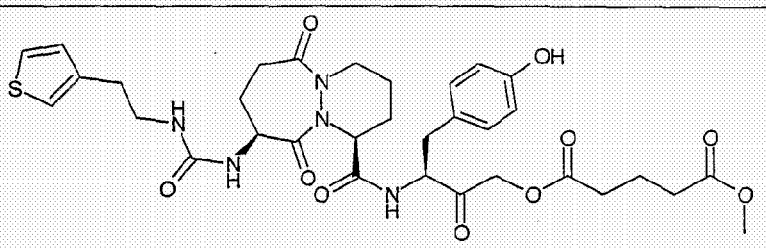
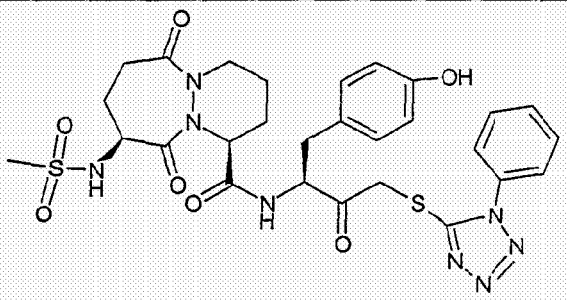
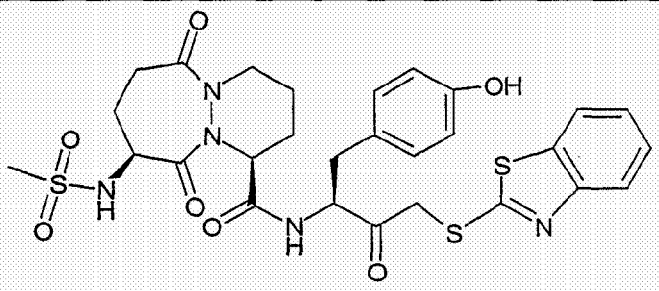
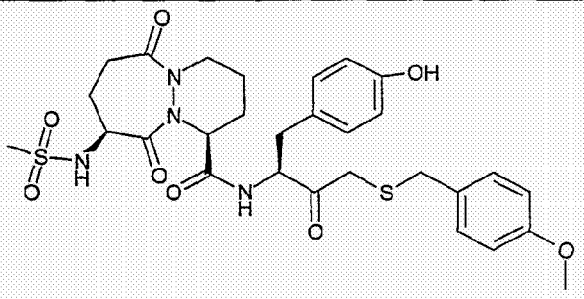
Primjer 571		624,76
Primjer 572		592,65
Primjer 573		661,54
Primjer 574		530,58
Primjer 575		612,71

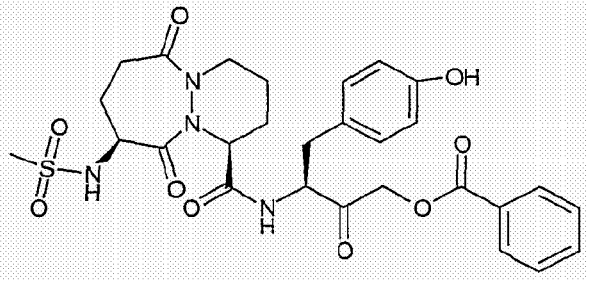
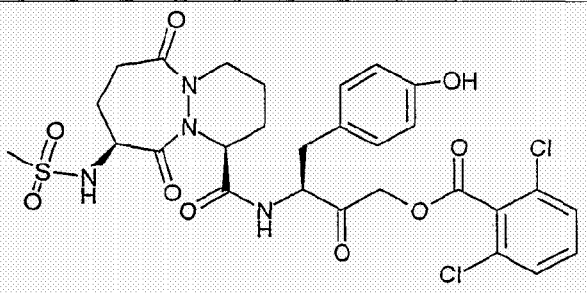
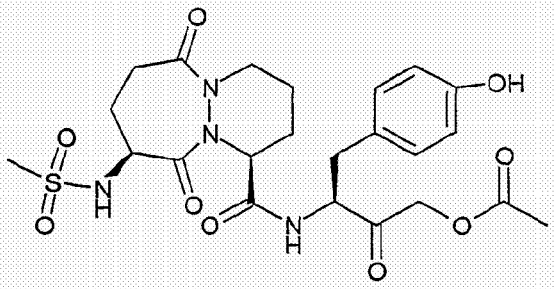
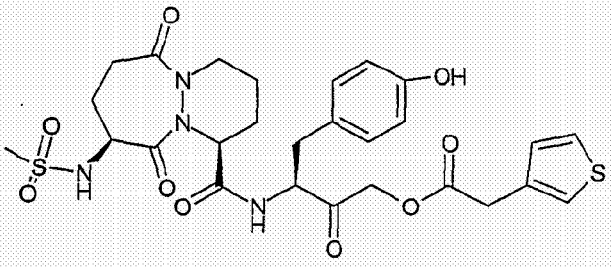
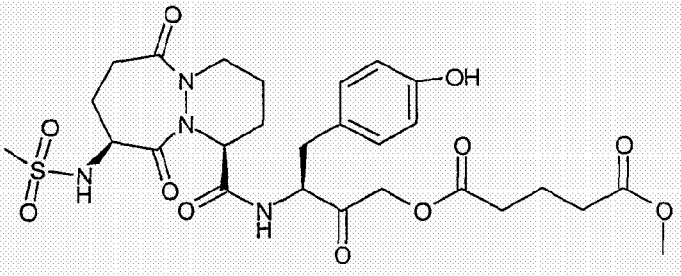
Primjer 576		712,79
Primjer 577		701,83
Primjer 578		688,81
Exemple 579		656,70
Primjer 580		725,59

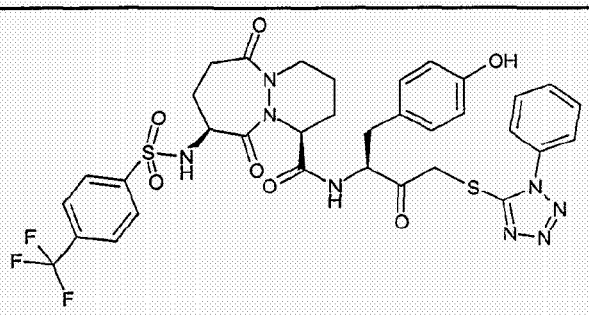
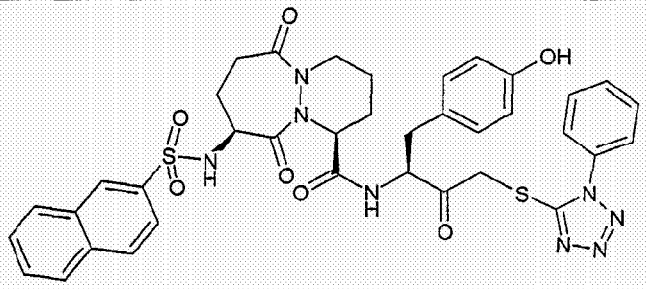
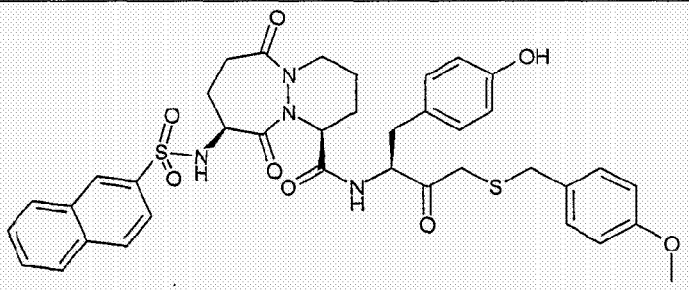
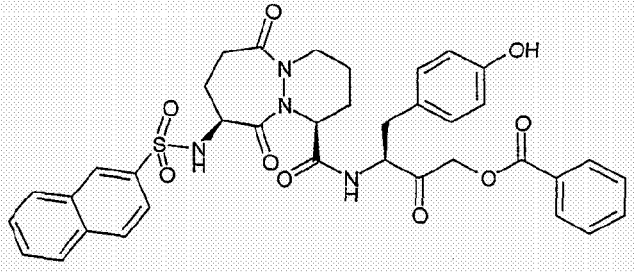
Primjer 581		676,75
Primjer 582		691,77
Primjer 583		680,81
Primjer 584		667,79
Primjer 585		635,68

Primjer 586		704,57
Primjer 587		573,61
Primjer 588		659,70
Primjer 589		789,88
Primjer 590		765,89

Primjer 591		733,78
Primjer 592		731,86
Primjer 593		707,87
Primjer 594		744,66
Primjer 595		613,70

Primjer 596		695,82
Primjer 597		699,79
Primjer 598		656,74
Primjer 599		645,78
Primjer 600		632,76

Primjer 601		600,65
Primjer 602		669,54
Primjer 603		538,58
Primjer 604		620,71
Primjer 605		624,67

Primjer 606		786,81
Primjer 607		768,88
Primjer 608		744,89
Primjer 609		712,78