



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P930978 A2

HR P930978 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

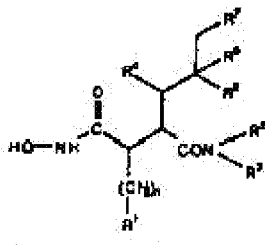
(51) MKP: (21) Broj prijave: P930978A
C07D 209/48 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) (22) Datum podnošenja prijave patenta: 10.06.1993.
(43) Datum objave prijave patenta: 30.04.1997.

(31) Broj prve prijave: 9212421.3 (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.06.1992. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(71) Podnositelj prijave: **F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4002 Basel, CH**
(72) Izumitelj: **Michael John Broadhurst, Ivy Cottage, High Street, Barley, Royston, Herts, GB**
Paul Anthony Brown, 8 Periwinkle Lane, Hitchin, Herts, GB
William Henry Johnson, 87 West Hill, Hitchin, Herts, GB
Geoffrey Lawton, Garden Fields, Stevenage Road St. Ippollitts, Hitchin, Herts., GB
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **DERIVATI HIDROKSAMSKKE KISELINE**

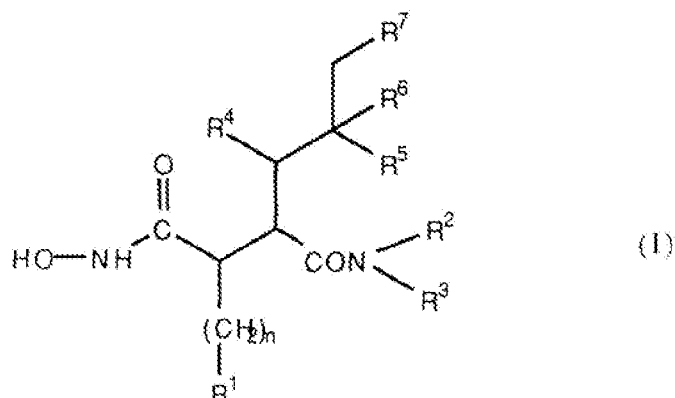
(57) Sažetak: Izum se odnosi na derivate hidroksamske kiseline formule:



gdje R^1 predstavlja petero- ili šesteročlani N-heterociklični prsten koji: (a) je vezan preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S kao heteroatom(e) u poziciji ili pozicijama koje nisu susjedne N atomu preko kojeg je vezan, (c) je supstituiran okso skupinom na jednom ili oba C atoma u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan i (d) može biti fuzioniran benzenom ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s nižim alkilom ili okso i/ili na svakom dodatnom N atomu (atomima) s nižim alkilom ili arilom; R^2 predstavlja niži alkil i R^3 predstavlja niži alkil ili aril, ili NR^2R^3 predstavlja petero- šestero- ili sedmeročlani heterociklični prsten koji može sadržavati $-NR^a$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ili $-SO_2-$ kao članove prstena i/ili koji može biti supstituiran s hidroksi, niži alkoksi, okso, ketalizirani okso, amino, mono(niži alkil)amino, di(niži alkil)amino, karboksi, niži alkoksikarbonil, hidroksimetil, niži alkoksimetil, karbamoil, mono(niži alkil)karbamoil, di(niži alkil)karbamoil ili hidroksiimino; R^a predstavlja vodik, niži alkil, niži alkanoil, aril-niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, aril niži alkoksikarbonil ili mono(niži alkil)karbamoil: R^4 , R^5 , R^6 i R^7 svaki predstavlja vodik ili metil, s tim da najmanje dva od ova simbola predstavljaju vodik, a n jeste 1-4; te njihove farmaceutski kompatibilne soli; oni su inhibitori kolagenaze, korisni u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova kao što su reumatoidni artritis i osteoartritis, ili u terapiji invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze. Mogu se pripremiti bilo hidroksamidiranjem odgovarajuće nove karboksilne kiseline ili uklanjanjem zaštitne skupine iz novog benziloksikarbonilnog spoja.

Predstavljeni izum odnosi se na derivate hidroksamske kiseline.

Derivati hidroksamske kiseline prikazani u predstavljenom izumu su spojevi opće formule:



gdje

R¹ predstavlja petero- ili šesteročlani N-heterociklični prsten koji: (a) je vezan preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S kao heteroatom(e) u poziciji ili pozicijama koje nisu susjedne N atomu preko kojeg je vezan, (c) je supstituiran okso skupinom na jednom ili oba C atoma u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan i (d) može biti fuzioniran benzenom ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s nižim alkilom ili okso i/ili na svakom dodatnom N atomu (atomima) s nižim alkilom ili arilom;

R^2 predstavlja niži alkil i R^3 predstavlja niži alkil ili aril, ili

NR³ predstavlja petero- šestero- ili sedmeročlani heterociklični prsten koji može sadržavati -NR^a, -O-, -S-, -SO- ili -SO₂- kao članove prstena i/ili koji može biti supstituiran s hidroksi, niži alkoksi, okso, ketalizirani okso, amino, mono(niži alkil)amino, di(niži alkil)amino, karboksi, niži alkoksikarbonil, hidroksimetil, niži alkoksimetil, karbamoil, mono(niži alkil)karbamoil, di(niži alkil)karbamoil ili hidroksiimino;

R^a predstavlja vodik, niži alkil, niži alkanoil, aril-niži alkanoil, niži alkoksi-karbonil, aril-niži alkoksikarbonil ili mono(niži alkil)karbamoil;

R⁴, R⁵, R⁶ i R⁷ svaki predstavlja vodik ili metil, s tim da najmanje dva od ova simbola predstavljaju vodik, a n jeste 1-4;

te njihove farmacevtski kompatibilne soli.

Spojevi formule I posjeduju vrijedna farmakološka svojstva. Naime, oni su inhibitori kolagenaze i mogu se koristiti u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova kao što su reumatoidni artritis i osteoartritis, ili u terapiji invazivnih tumora, arterioskleroze ili multiple skleroze.

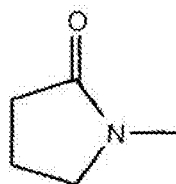
Predmet predstavljenog izuma su spojevi formule 1 i njihove farmaceutski kompatibilne soli per se i u upotrebi kao terapijski aktivne tvari; proces pripreme navedenih spojeva i soli; međuprodukti korisni u spomenutim procesima; lijekovi koje sadrže spomenute spojeve i soli i priprava tih lijekova; upotreba spomenutih spojeva i soli u kontroli ili prevenciji bolesti ili za poboljšavanje općeg zdravstvenog statusa, posebno u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili u terapiji invazivnih tumora ili ateroskleroze, ili za pripravu lijekova za kontrolu ili prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za liječenje invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.

U ovoj specifikaciji termin "niži alkil" sam ili u kombinaciji, odnosi se na ravne ili razgranate alkilne lance koji sadrže najviše šest, a preferirano od jednog do četiri ugljikova atoma kao što su metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil, tert-butil, n-pentil, n-heksil i sl. Termin "niži alkoksi" sam ili u kombinaciji, odnosi se na ravne ili razgranate alkoksilne lance koji sadrže najviše šest, a preferirano od jednog do četiri ugljikova atoma kao što su metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-butoksi, tert-butoksi i sl. Termin "aril" označuje fenil koji može biti supstituiran primjerice nižim alkilom, nižim alkoksi i/ili halogenom, npr. Fluorom, klorom, bromom ili jodom. Termin "niži alkanoil" sam ili u kombinaciji označuje acilnu skupinu izvedenu od alkan kiselina koja sadrži do šest ugljikovih atoma, npr. acetil, propionil, butiril, izobutiril i sl. Ketalizirana okso skupina može biti primjerice etilendioksi.

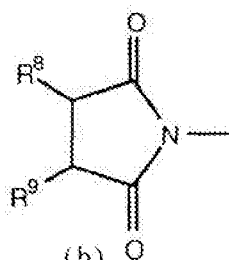
Spojevi formule I tvore farmaceutski kompatibilne soli s bazama kao što su hidroksidi alkalijskih metala (npr. natrij-hidroksid i kalij-hidroksid), hidroksidi zemnoalkalijskih metala (npr. kalcij-hidroksid i magnezij-hidroksid) amonij-hidroksid i sl. Spojevi formule I koji su baze tvore farmaceutski kompatibilne soli s kiselinama. Takve soli koje dolaze u razmatranje su ne samo soli anorganskih kiselina kao što je halovodična kiselina (npr. klorovodična i bromovodična kiselina), sumporna kiselina, dušična kiselina, fosforna kiselina itd., nego i soli organskih kiselina kao što su octena kiselina, vinska kiselina, jantarna kiselina, fumarna kiselina, maleinska kiselina, jabučna kiselina, salicilna kiselina, limunska kiselina, metansulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina itd.

Spojevi formule I sadrže najmanje dva asimetrična ugljikova atoma i u skladu s tim mogu postojati kao optički aktivni enantiomeri, kao i diastereomeri i racemati. Namjera predstavljenog izuma je obuhvatiti sve te oblike.

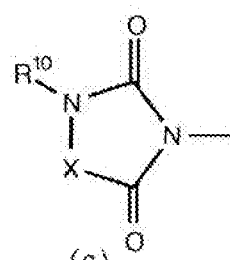
- 5 U spojevima formule I N-heterociklični prsten R^1 može preferirano kao dodatni heteroatom (dodatne heteroatome) sadržavati jedan ili dva N atoma, jedan N atom i jedan O atom ili jedan O atom. Posebno preferirani prstenovi označeni s R^1 imaju slijedeće formule



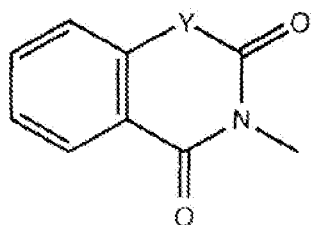
(a)



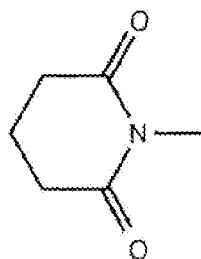
(b)



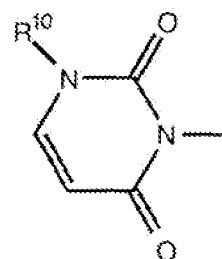
(c)



(d)



(e)



(f)

u kojoj

- 10 R^8 i R^9 svaki predstavlja vodik ili zajedno predstavljaju dodatnu vezu ili ostatak fuzioniranog benzenskog prstena;
 R^{10} predstavlja vodik ili niži alkil;
X predstavlja -CO-, -CH₂-, -CH(niži alkil)-, -C(niži alkil)₂-, -NH-, -N(niži alkil)- ili -O-, te
Y predstavlja -O-, -NH- ili -N(niži alkil)-.

- 15 Primjeri takvih prstenova su 2-okso-1-pirolidinil, 2,5-diokso-1-pirolidino, ftalimido, 1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il, 3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil, 3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil, 2-metil-3,5-diokso-1,2,4-oksadiakso-4-il, 3-metil-2,4,5-triokso-1-imidazolidinil, 2,5-diokso-3-fenil-1-imidazolidinil i 2,6-diokso-piperidino. Osobito su preferirani prstenovi formule (b) i (c), a posebice ftalimido, 1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il, 3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil ili 3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil.

- 20 Preferirani spojevi formule 1 su oni u kojima NR^2R^3 predstavlja petero-, šestero- ili sedmeročlani heterociklični prsten, kao što je ranije definirano. Takvi prstenovi uključuju 1-pirolidinil, piperidino, 1-piperazinil, 4-metil-1-piperazinil, heksahidro-1-piridazinil, morfolino, tetrahydro-1,4-tiazin-4-il, tetrahydro-1,4-tiazin-4-il, 1-oksid, tetrahydro-1,4-tiazin-4-il 1,1-dioksid i oktahidro-1-azocinil koji može biti supstituiran na način dan ranije, npr. 2-(metilkarbamoil)-1-pirolidinil, 2-(hidroksi-metil)-1-pirolidinil, 4-hidroksipiperidino, 2-(metilkarbamoil)piperidino, 4-hidroksi-iminopiperidino, 2-metoksipiperidino, 1,4-dioksa-8-azaspiro-[4.5]deka-8-il, heksahidro-3-(metilkarbamoil)-2-piridazinil i heksahidro-1-(benziloksikarbonil)-2-piridazinil. Posebno su preferirani spojevi formule I u kojima NR^2R^3 predstavlja zasićeni šesteročlani heterociklični prsten, posebno morfolino, tetrahydro-1,4-tiazin-4-il, 4-hidroksipiperidino, ili heksahidro-3-(metilkarbamoil)-2-piridazinil.

- 30 Također su preferirani spojevi formule I u kojima R^4 , R^5 i R^7 predstavlja vodik, a R^6 predstavlja metil.

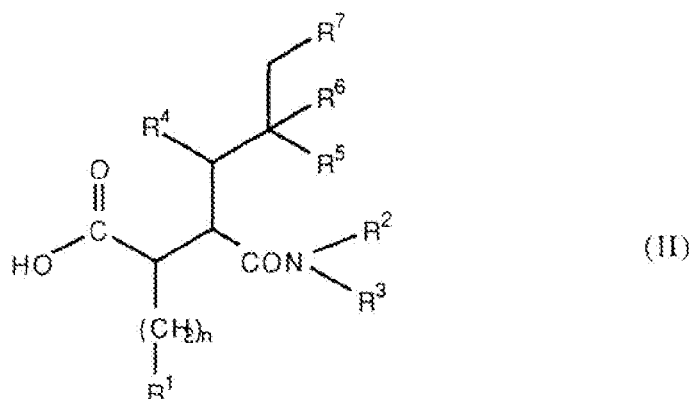
Nadalje, preferirani su spojevi formule I u kojima n jeste 1 ili 2. Osobito preferirani spojevi formule I jesu:

- 35 4-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-morfolin,
4-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-tetrahydro-1,4-tiazin,
1-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinol,

1-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]piperidin.
 4-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazoli-dinil)etil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-
 tiazin,
 heksahidro-2-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metil-valeril]-N-metil-3(S)-
 5 piridazinkarboksamid, te
 1-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imida-zolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-
 piperidinol.

Prema predstavljenom izumu, spojevi formule I i njihove farmaceutski kompatibilne soli pripravlja se na slijedeći
 10 način:

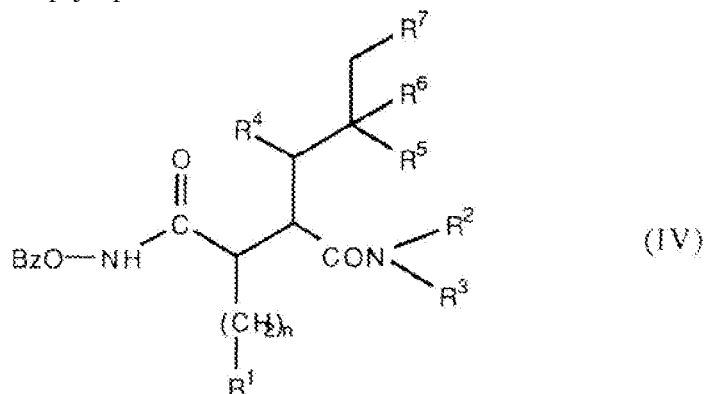
(a) reakcijom kiseline opće formule:



gdje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 imaju prethodno dana značenja sa spojem opće formule



gdje Z predstavlja vodik, tri(niži alkil)silil ili difenil(niži alkil)silil,
 te gdje je potrebno odcjepljenje difenil(niže alkil)silil skupine prisutne u reakcijskom produktu, ili
 (b) katalitičkim hidriranjem spoja opće formule:



gdje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 imaju prethodno dana značenja, a Bz predstavlja benzil,
 te,
 po potrebi, prevođenje dobivenog spoja formule I u farmaceutski kompatibilnu sol.

Reakcija kiseline formule II sa spojem formule III u skladu s ovim (a) može se izvesti na poznati način, primjerice u
 25 inertnom organskom otapalu kao što je dimetilformamid i sl. koristeći hidroksibenzotriazol u prisutnosti sredstva za
 kondenzaciju kao što je 1-etil-3-(3-dimetilaminopropionil)karbodiimid hidroklorid pri od oko 0°C do sobne
 temperature. Preferirani spojevi formule III su oni kod kojih Z predstavlja vodik, tert-butil-dimetilsilil ili tert-
 30 butildifenilsilil. Kada se koristi spoj formule III u kojem Z predstavlja diaril(niži alkil)silil, ta skupina ostaje u produktu
 reakcije i mora se naknadno odcijepiti na poznati način, primjerice fluorid ionima.

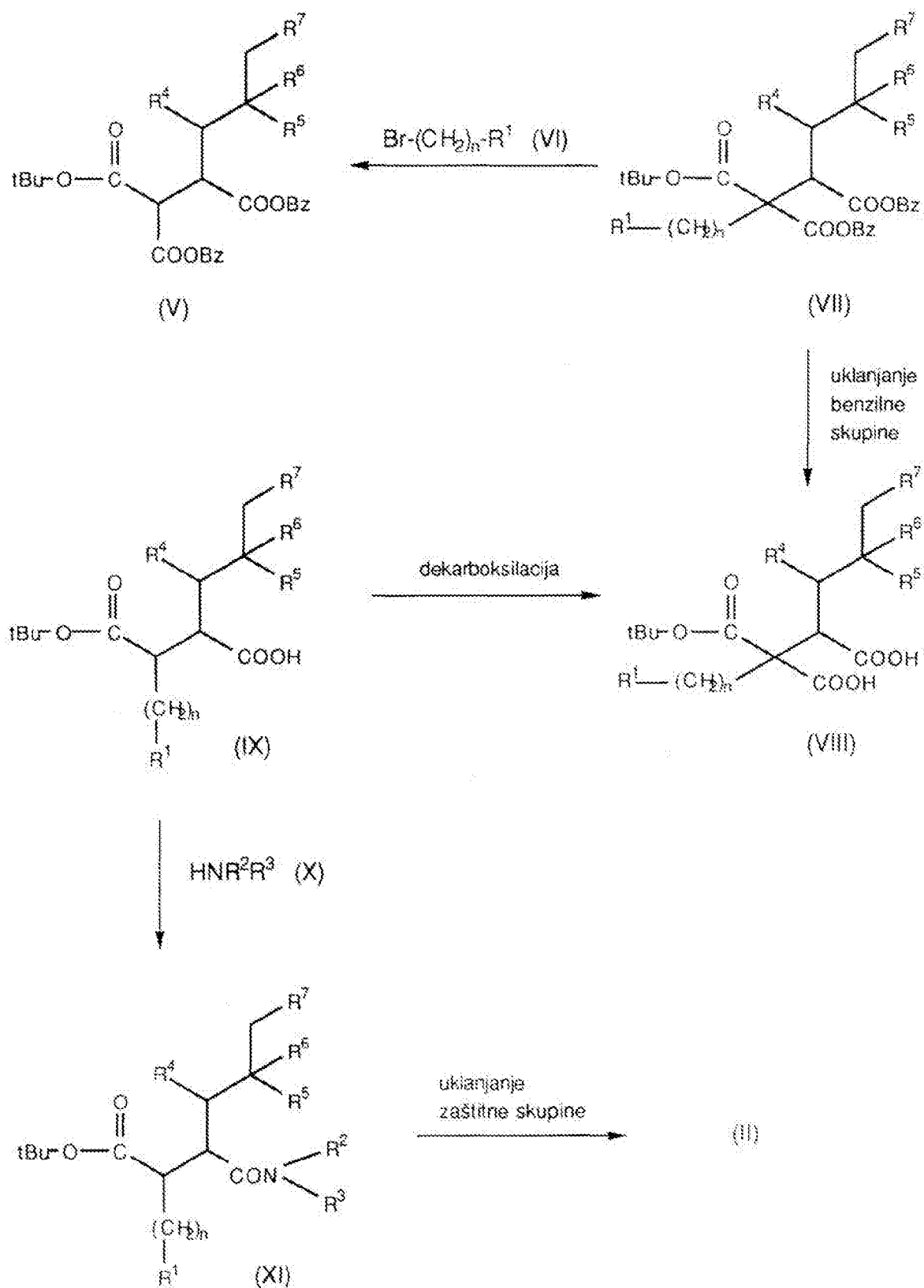
Katalitičko hidriranje spoja formule IV u skladu s ovim (b) može se izvesti na način poznat *per se*, primjerice u
 inertnom organskom otapalu koristeći vodik u prisutnosti plemenitog metala kao katalizatora. Pogodna inertna organska
 35 otpala su primjerice niži alkanoli kao što je metanol, etanol itd. S obzirom na katalizator, on može biti primjerice
 platina, paladij ili rodij koji može biti na pogodnom nosaču. Paladij na ugljenu je preferirani katalizator. Temperatura i

tlak nisu kritični, mada se zbog pogodnosti katalitičko hidriranje preferirano izvodi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.

5 Spojevi formule I mogu se prevesti u farmaceutski kompatibilne soli reakcijom s bazama, a bazični spojevi formule I mogu se prevesti u farmaceutski kompatibilne soli djelovanje s kiselinama. Takve pretvorbe mogu se izvesti na konvencionalan način.

10 Kiseline formule II pripravljene u novim postupcima, koje se koriste kao ishodni spojevi, također su predmeti ovog izuma.

Kiseline formule II mogu se pripremiti na način kako je ilustrirano u slijedećoj Reakcijskoj shemi u kojoj R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Bz i n imaju prethodno dana značenja, a tBu predstavlja tert-butil.

Reakcijska shema

U prvom stupnju u predstavljenoj Reakcijskoj shemi alkantrikarboksilat formule V reagira s bromalkil supstituiranim N-heterocikličnim spojem formule VI dajući spoj formule VII. Ova reakcija može se izvesti na opće poznati način,

primjerice reakcijom baze npr. hidrida alkalijskog metala kao što je natrij-hidrid u inertnom organskom otapalu kao što je npr. dimetilformamid, s alkan-trikarbolsilat, nakon čega slijedi dodatak bromalkil-supstituiranog N-heterocikličnog spoja, te ostavljanje reakcije da se dovrši, preferirano pri sobnoj temperaturi.

- 5 Zatim se iz tako dobivenog spoja formule VII uklanja benzil pri čemu nastaje spoj formule VIII na način poznat *per se*, primjerice hidriranjem u inertnom organskom otapalu, npr. u nižem alkalnolu kao što je metanol ili etanol u prisutnosti katalizatora kao što je paladij na ugljenu.

- 10 Slijedeći korak, dekarboksilacija spoja formule VIII, kojim se dobiva spoj formule IX također se izvodi na poznati način, primjerice zagrijavanjem u aromatskom otapalu kao što je benzen ili toluen u prisutnosti baze kao što je N-metilmorfolin.

- 15 U slijedećem stupnju na spoj formule IX stupa u reakciju je s aminom formule X i nastaje spoj formule XI. Ova reakcija se može izvesti na način poznat *per se*. Primjerice, reakcija se uobičajeno izvodi u inertnom organskom otapalu kao što je dimetilformamid i sl. koristeći hidroksibenzotriazol u prisutnosti sredstva za kondenzaciju kao što je 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid ili pretvorbom spoja formule IX u odgovarajući klorid s oksalil-kloridom, te reakcijom nastalog klorida s aminom pomoću baze kao što je trietilamin pri oko 0-25°C.

- 20 U zadnjem stupnju se uklanja se zaštitna iz spoja formule XI skupina pri čemu nastaje željena kiselina formule II koja je ishodili spoj. Ovo uklanjanje zaštitne skupine izvodi se na način poznat *per se*, primjerice reakcijom s trifluoroctom kiselinom.

- 25 Spoju formule XI se po želji u može mijenjati funkcionalna skupina prije uklanjanja zaštitne skupine. Tako se primjerice spoj formule XI, u kojem NR^2R^3 predstavlja zasićeni petero-, šestero- ili sedmeročlani heterociklični prsten koji sadrži -S- kao člana prstena, može oksidirati na poznati način, npr. koristeći perkiselinu kao što je m-klorperbenzojeva kiselina, u odgovarajući spoj koji sadrži -SO- ili-SO₂ kao člana prstena.

- 30 Spojevi formule IV korišteni kao ishodni spojevi po ovom izumu pod (b) u procesima i oblicima koji su novi također su predmet predstavljenog izuma.

- 35 Spojevi formule IV mogu se pripremiti primjerice reakcijom kiseline formule II s O-benzilhidroksilaminom. Ta se reakcija može izvesti na poznati način, primjerice u inertnom organskom otapalu kao što je dimetilformamid koristeći hidroksibenzo-triazol u prisutnosti sredstva za kondenzaciju kao što je 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)karbodiimid hidroklorid.

- Ostali spojevi koji su korišteni kao međuprodukti ili reaktanti za pripremu spojeva formule I poznati su spojevi ili su analozi poznatih spojeva, te se mogu pripremiti na način opisan za te poznate spojeve.

- 40 Kao što je ranije spomenuto, spojevi formule I i njihove farmaceutski kompatibilne soli su inhibitori kolagenaze. Inhibitorna aktivnost predloženih spojeva formule I i njihovih soli na kolagenazu može se *in vitro* pokazati upotrebom kolagenaze dobivene iz kulture humanih fibroblasta iz sinovialne tekućine prema Dayer J-M et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA (1976), 73, 945, nakon aktiviranja pro-kolagenaze u odgovarajućem mediju obradom s tripsinom. Aktivnost kolagenaze mjerena je upotrebom supstrata ¹⁴C-acetiliranog kolagena tipa I iz tetive repa štakora, primjenom metode mikrotiracijskih jažica prema Johnson-Wint. B, Anal. Biochem. (1980), 104, 175. IC₅₀ je ona koncentracija spoja ili njegove soli iz predstavljenog izuma u enzimskoj reakciji koja reducira cijepanje supstrata i solubilizaciju na 50% u odnosu na onu postignutu samim enzimom.

Rezultati dobiveni prethodnim testom s predstavnicima spojeva i soli u ovom izumu prikazani su u slijedećoj Tablici I:

50 Tablica I

Spoj formule I	IC ₅₀ (nM)
A	10
B	6
C	5
D	15
E	7
F	1.2
G	6.9

Spoj A: 4-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]morfolin

Spoj B: 4-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazin

Spoj C: 1-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinol

Spoj D: 1-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]piperidin.

5 Spoj E: 4-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazin

Spoj F: heksahidro-2-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-N-metil-3(S)-piridazinkarboksamid.

10 Spoj G: 1-[2(R)-[1(R) ili (S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinol.

Spojivi formule I i njihove farmaceutski kompatibilne soli mogu se koristiti kao lijekovi, primjerice u obliku farmaceutskih pripravaka. Farmaceutski pripravci mogu se davati oralno, npr. tablete, film tablete, dražeje, tvrde i meke želatinske kapsule, otopine, emulzije ili suspenzije. Međutim, mogu se davati također rektalno, npr. u obliku supozitorija ili parenetalno, npr. u obliku injekcijskih otopina.

20 Za proizvodnju farmaceutskih pripravaka spojeva formule I i njihovih farmaceutski kompatibilnih soli mogu se koristiti terapijski indiferentna, organska ili anorganska pomoćna sredstva. Laktoza, kukuruzni škrob ili njihovi derivati, talk, stearinska kiselina ili njene soli su primjerice takva pomoćna sredstva koja se mogu koristiti za tablete, film tablete, dražeje, tvrde i meke želatinske kapsule. Odgovarajuća pomoćna sredstva za meke želatinske kapsule su primjerice ulja, voskovi, masti, polučvrsti i tekući poliol i sl. Općenito za meke želatinske kapsule nisu potrebna pomoćna sredstva, već ovisno o prirodi aktivne tvari. Pogodna pomoćna sredstva za pripremu otopina i sirupa su primjerice voda, poliol, saharoza, invertni šećer, glukoza i sl. Pogodna pomoćna sredstva za pripremu injekcijskih otopina su primjerice voda, alkoholi, poliol, glicerol, biljna ulja i sl. Prirodna i očvrstnuta ulja, voskovi, masti, polutekući poliol i sl. odgovarajuća su pomoćna sredstva za pripremu supozitorija.

Farmaceutski pripravci također mogu sadržavati konzervanse, stabilizatore, klizna sredstva, emulgatore, sladila, boje, arome, soli za podešavanje osmotskog tlaka, pufere, sredstva za oblaganje ili antioksidanse.

30 Lijekovi koji sadrže spojeve formule I ili njihove farmaceutski kompatibilne soli i terapijski kompatibilna pomoćna sredstva kao i postupci pripreme tih lijekova također su predmet predstavljenog izuma. Postupci pripreme sadrže miješanje spojeva formule I ili njihovih farmaceutski kompatibilnih soli s terapijski inertnim pomoćnim sredstvima, te oblikovanje smjese u galenski oblik pogodan za davanje.

35 Kao što je već spomenuto, spojevi formule I i njihove farmaceutski kompatibilne soli mogu se koristiti za kontrolu i prevenciju bolesti, posebno u kontroli i prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili u terapiji invazivnih tumora, arterioskleroze ili multiple skleroze. Doza može varirati unutar širokog raspona i trebat će se, naravno, prilagoditi individualnom zahtjevu u svakom pojedinom slučaju. Općenito, u slučaju davanja odraslim osobama dnevna doza je od oko 5 mg do oko 30 mg, preferirano od oko 10 mg do oko 15 mg, mada se gornja granica može povećati kada se nađe potrebno. Dnevna doza može se davati kao jedna doza ili može biti podijeljena.

Primjeri koji slijede detaljnije ilustriraju predstavljeni izum, sve temperature dane su u stupnjevima Celzija.

Primjer 1

45 Otopina 0.15 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metil-valeril]pirolidina (diastereoizomer 1) u 3 mL suhog dimetilformamida ohlađena je na 0 °C uz miješanje u atmosferi dušika, te je sukcesivno dodavano: 0.075 g 1-hidroksi-benzotriazola, 0.12 g O-(tert-butildimetilsilil)hidroksilamina, 0.075 mL N-metil-morfolina i 0.094 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida. Smjesa je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, te je miješana preko noći. Otapalo je upareno i ostatku je dodano 5 mL 5% vodene otopine natrij-hidrogenkarbonata. Produkt je ekstrahiran tri puta etil-acetatom i spojeni ekstrakti prani su LOM solnom kiselinom i vodenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata otapalo je upareno i ostatak je razmuljan smjesom etera i heksana. Krutina je ofiltrirana i sušena, a dobiveno je 0.09 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksi-karbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]pirolidina (diastereoizomer 1) u obliku bijelog praha: nmr (MeOD): 7.84-7.71 (m, 4H); 3.78-3.70 (m, 3H); 50 3.54-3.43 (m, 1H); 3.23-3.15 (m, 1H); 3.05-2.90 (m, 3H); 2.06-1.86 (m, 2H); 1.83-1.71 (m, 2H); 1.58-1.49 (m, 1H); 55 1.43-1.32 (m, 1H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.87 (d, 3H J=6); 0.81 (d, 3H, J=6); MS: 402 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

60 (i) Otopina 0.41 g 2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvalerijanske kiseline smjese diastereoizomera omjera približno 6: 1 u 5 mL, suhog dimetilformamida ohlađena je na 0 °C uz miješanje u atmosferi dušika, te je jedno za drugim dodavano: 0.16 g 1-hidroksibenzotriazola, 0.1 g pirolidina, 0.13 g N-metilmorfolina i 0.23

g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida. Smjesa je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu, te je miješana preko noći. Otapalo je upareno i ostatku je dodano 20 mL 5% vodene otopine natrij-hidrogenkarbonata. Produkt je ekstrahiran s tri obroka etil-acetata i spojeni ekstrakti prani s 5% otopinom limunske kiseline i vodenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata otapalo je upareno i dobiveno je 0.5 g bezbojne gume koja je čišćena "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći heksan/etil-acetat (5:4) za eluiranje. Nakon eluiranja prvog produkta (diastereo-izomer 2) dobiveno je 0.365 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]pirolidina (diastereoizomer 1) u obliku bezbojne gume; nmr (MeOD) 7.88-7.79 (m, 4H); 3.99-3.93 (m, 1H); 3.78-3.66 (m, 2H); 3.60-3.53 (m, 1H); 3.39-3.30 (m, 1H); 3.27-3.21 (m, 1H); 3.19-3.13 (m, 1H); 3.06-2.99 (m, 1H); 2.10-1.96 (m, 2H); 1.92-1.83 (m, 2H); 1.76-1.68 (m, 1H); 1.53-1.42 (m, 1H); 1.33 (s, 9H); 1.30-1.20 (m, 1H); 0.95 (d, 3H, J=6); 0.88 (d, 3H, J=6).

(ii) Otopini 0.35 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]pirolidina (diastereoizomer 1) u 10 mL diklormetana dodano je 3 mL trifluoroctene kiseline. Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata, te je dodano 10 mL toluena. Otapalo je upareno i ostatak je ponovo uparavan tri puta s po 20 mL toluena. Nakon kristalizacije ostatka iz etera dobiveno je 0.161 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]pirolidina (diastereoizomer 1); nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 3.92 (dd, 1H, J=11.6); 3.80 (dd, 1H, J=11.6); 3.74-3.67 (m, 1H); 3.55-3.46 (m, 1H); 3.32-3.18 (m, 2H); 3.13-2.99 (m, 2H); 2.06-1.99 (m, 2H); 1.87-1.77 (m, 2H); 1.71-1.62 (m, 1H); 1.52-1.40 (m, 1H); 1.33-1.25 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=6); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 387 (M+H)⁺.

Primjer 2

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.155 g 1-(2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) koji je pripravljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.1 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijelog praha; nmr (MeOD): 7.88-7.76 (m, 4H); 3.89 (dd, 1H, J=11.6); 3.86-3.77 (m, 1H); 3.70-3.58 (m, 3H); 3.37-3.24 (m, 2H); 2.99-2.93 (m, 1H); 1.78-1.53 (m, 6H); 1.52-1.36 (m, 2H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.93-0.85 (m, 6H); MS: 416 (M+H)⁺.

Primjer 3

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.283 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) koji je pripravljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.12 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bijelog praha; nmr (MeOD): 7.87-7.76 (m, 4H); 3.87 (dd, 1H, J=11.6); 3.83-3.70 (m, 3H); 3.68-3.60 (m, 3H); 3.59-3.51 (m, 2H); 3.47-3.39 (m, 1H); 3.32-3.23 (m, 1H); 2.99-2.92 (m, 1H); 1.66-1.58 (m, 1H); 1.47-1.36 (m, 1H); 1.24-1.14 (m, 1H); 0.91-0.84 (m, 6H); MS: 418 (M+H)⁺.

Primjer 4

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.16 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]heksahidroazepina (diastereoizomer 1) koji je pripravljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.13 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-heksahidroazepina (diastereoizomer 1) u obliku bijelog praha; nmr (MeOD): 7.88-7.76 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H, J=11.6); 3.84-3.76 (m, 1H); 3.70-3.54 (m, 3H); 3.37-3.25 (m, 2H); 2.97-2.89 (m, 1H); 1.94-1.77 (m, 2H); 1.75-1.53 (m, 7H); 1.51-1.40 (m, 1H); 1.27-1.19 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=6) 0.88 (d, 1H, J=6); MS: 430 (M+H)⁺.

Primjer 5

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.28 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazina (diastereoizomer 1) koji je pripravljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.14 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 7.84-7.73 (m, 4H); 4.09-4.01 (m, 1H); 3.93-3.81 (m, 3H); 3.63-3.53 (m, 2H); 3.29-3.21 (m, 1H); 2.95-2.87 (m, 1H); 2.76-2.69 (m, 1H); 2.67-2.59 (m, 1H); 2.57-2.46 (m, 1H); 1.63-1.55 (m, 1H); 1.43-1.32 (m, 1H); 1.20-1.12 (m, 1H); 0.86 (d, 3H, J=6); 0.83 (d, 3H, J=6); MS: 434 (M+H)⁺.

Primjer 6

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.36 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripravljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), nakon čišćenja sirovog produkta "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći diklor-metan/metanol (16:1) za eluiranje, dobiveno je 0.053 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola

(diastereoizomer 1) u obliku bijelog praha: nmr (MeOD): 7.88-7.76 (m, 4H); 4.15-3.79 (m, 4H); 3.67-2.84 (m, 5H); 2.06-1.73 (m, 2H); 1.70-1.14 (m, 5H); 0.95-0.84 (m, 6H); MS: 432 (M+H)⁺.

Primjer 7

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.557 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-N,N,4-trimetilvaleramida (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), nakon čišćenja sirovog produkta "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći 2% metanol u diklormetanu za eluiranje, dobiveno je 0.053 g 2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-N,N,4-trimetilvaleramida (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.84 (dd, J=14.7, 1H); 3.68 (dd, J=14, 10, 1H); 3.18 (s, 3H); 2.98-2.93 (m, 1H); 2.75 (s, 3H); 1.6-1.53 (m, 1H); 1.4-1.3 (m, 1H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.88 (d, J=8, 3H); 0.84 (d, J=8, 3H); MS: 376 (M+H)⁺.

Primjer 8

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.59 g N²-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N¹-metil-1-prolinamida smjese omjera diastereoizomera 1 i diastereoizomera 2 približno 6:1, koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.12 g N²-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N¹-metil-1-prolinamida u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 4.12-4.07 (m, 1H); 3.92-3.83 (m, 2H); 3.74-3.64 (m, 2H); 3.13-3.04 (m, 1H); 2.93-2.86 (m, 1H); 2.67 (s, 3H); 2.19-1.96 (m, 3H); 1.91-1.82 (m, 1H); 1.75-1.65 (d, 3H, J=6); MS: 458 (M)⁺.

Primjer 9

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, osim što je reakcija ostavljena 3 sata, iz 0.31 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metil-valeril]-2(S)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1), nakon čišćenja produkta "flash" kromatografijom koristeći diklormetan/metanol (12:1) za eluiranje, dobiveno je 0.06 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-2(S)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.88-7.77 (m, 4H); 3.86-3.73 (m, 4H); 3.63-3.50 (m, 2H); 3.98-3.27 (m, 1H); 3.10-2.92 (m, 2H); 2.07-1.83 (m, 4H); 1.62-1.43 (m, 2H); 1.28-1.17 (m, 1H); 0.97-0.83 (m, 6H); MS: 432 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na sljedeći način:

0.355 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metil-valeril]-2(S)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na analogan način opisanom u Primjeru 1(i) otopljeno je u 7 mL toluena i dodano je 0.07 g 3-metil-3-pentenola i 0.7 mL trimetilsilil-bromida. Smjesa je miješana u atmosferi dušika 1.5 sati nakon čega je otapalo upareno. Nakon još tri uparavanja s po 10 mL toluena dobiveno je 0.31 g blijedo smeđe pjene koja je sadržavala 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-2(S)-pirolidinmetanol (diastereoizomer 1) i koji je korišten bez daljnjeg čišćenja.

Primjer 10

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.568 g 1-(2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-metilpiperazin hidrobromida, smjese omjera diastereoizomera 1 i diastereoizomera 2 približno 6:1, koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 9(i), nakon čišćenja produkta "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći diklormetan/metanol (12:1) za eluiranje, te nakon taloženja hidroklorida dodatkom klorovodika u etil-acetatu, dobiveno je 0.105 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metil-valeril]-4-metilpiperazin hidroklorida u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.89-7.79 (m, 4H); 4.18-3.80 (m, 4H); 3.74 (dd, 1H, J=11, 5); 3.48-3.18 (širok m, 6H); 2.93-2.84 (m, 4H); 1.76-1.67 (m, 1H); 1.52-1.42 (m, 1H); 1.35-1.27 (m, 1H); 0.93 (d, 3H, J=6); 0.89 (d, 3H, J=5.5); MS: 431 (M+H)⁺.

Primjer 11

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.29 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahidro-1,4-tiazin 1,1-dioksida (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.13 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahidro-1,4-tiazin 1,1-dioksida (diastereoizomer 1), u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.88-7.75 (m, 4H); 4.33-4.23 (m, 1H); 4.20-4.04 (m, 2H); 3.93 (dd, 1H, J=11, 6); 3.87-3.78 (m, 1H); 3.73 (dd, 1H, J=11, 5); 3.44-3.28 (m, 3H); 3.22-3.03 (m, 3H); 2.97-2.90 (m, 1H); 1.67-1.57 (m, 1H); 1.51-1.38 (m, 1H); 1.34-1.25 (m, 1H); 0.93-0.84 (m, 6H); MS: 466 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na sljedeći način:

(i) Otopina 0.3 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereoizomer 1) u 20 mL diklormetana ohlađena je na 0°C i dodano je 0.3 g 85% m-klorperbenzojeve kiseline.

Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi preko noći, a zatim je otopina prana dva puta 5% vodenom otopinom natrij-hidrogenkarbonata, sušena iznad bezvodnog magnezij-sulfata i uparavanjem je dobivena bijela pjena. Nakon čišćenja "flash" kromatografijom na silikagelu upotrebljavajući etil-acetat/heksan (2:3) za eluiranje, dobiveno je 0.33 g 4-[2(R)[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazin 1,1-dioksida (diastereoizomer 1) u obliku bijele pjene koja je stajanjem očvrstnula u bijelu krutinu; nmr (MeOD): 7.89-7.78 (m, 4H); 4.36-4.23 (m, 2H); 4.11 (dd, 1H, J=11,7); 4.07-3.98 (m, 1H); 3.85-3.73 (m, 2H); 3.44-3.18 (m, 2H); 3.21-3.05 (m, 4H); 1.73-1.64 (m, 1H); 1.61-1.59 (m, 1H); 1.40-1.32 (m, 1H); 1.28 (s, 9H); 0.95-0.88 (m, 4H).

(ii) Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1(ii), iz 0.33 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazin 1,1-dioksida (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.29 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazin 1,1-dioksida (diastereoizomer 1), u obliku bijele pjene koja je korištena bez daljnjeg čišćenja.

Primjer 12

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.3 g 8-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekana (diastereoizomer 1) koji je pripravljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), nakon čišćenja produkta "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći etil-acetat/metanol (200:5) za eluiranje, dobiveno je 0.105 g 8-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekana (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.87-7.75 (m, 4H); 3.97 (m, 4H); 3.91-3.81 (m, 2H); 3.79-3.60 (m, 3H); 3.45-3.26 (m, 2H); 3.00-2.91 (m, 1H); 1.89-1.80 (m, 1H); 1.74-1.51 (m, 4H); 1.45-1.31 (m, 1H); 1.23-1.13 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=5.5); MS: 474 (M+H)⁺.

Primjer 13

Otopina 0.13 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]-piperidina (diastereoizomer 1) u 7.0 mL metanola hidrirana je u prisutnosti 40 mg 10% paladija na ugljenu tijekom 30 minuta. Katalizator je uklonjen filtriranjem, a nakon uparavanja otopine dobiveno je 0.076 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]-piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 3.81-3.72 (m, 2H); 3.67 (dd, 1H, J=11.7); 3.64-3.55 (m, 1H); 3.44 (dd, 1H, J=11.5); 3.39-3.23 (m, 2H); 3.11 (s, 6H); 2.96-2.88 (m, 1H); 1.77-1.33 (m, 8H); 1.19-1.11 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6); MS: 398 (M+H)⁺.

(i) 0.284 g 60% natrij-hidrida dodano je u atmosferi dušika u otopinu 3.01 g 1,2-dibenzil-1-tert-butil-4-metil-1,1,2(R)-pentantrikarboksilata u 50 mL suhog dimetilformamida koja je prethodno ohlađena u ledenoj kupelji. Smjesa je miješana 30 minuta pri 0°C i slijedećih 1.5 sata pri sobnoj temperaturi, te je prije dodatka 1.6 g 4-brometil-1,2-dimetilurazola ponovo ohlađena na 0 °C. Smjesa je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu i miješana je 3 sata. Hlapljive komponente su uparene u visokom vakuumu, ostatak je otopljen u etil-acetatu i pran 5% vodenom otopinom limunske kiseline, vodom i zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno a ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silikagelu upotrebljavajući prvo heksan/eter (1:1), a zatim eter za eluiranje. Dobiveno je 2.464 g 1,2-dibenzil-1-tert-butil 4-metil-1-[(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)metil]-1,1,2(R)-pentantrikarboksilata u obliku bezbojnog ulja.

(ii) 2.464 g 1,2-dibenzil-1-tert-butil 4-metil-1-[(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)metil]-1,1,2(R)-pentantrikarboksilata otopljeno je u 40 mL metanola koji je sadržavao 0.25 g katalizatora. 10% paladija na ugljenu. Smjesa je hidrirana 2 sata, katalizator je uklonjen filtriranjem i nakon uparavanja otapala dobiven je (tert-butilkarbonil) 4-metil-1-[(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)metil]-1,2(R)-pentandikarboksilna kiselina u obliku bezbojne gume. Ona je otopljena u 60 mL toluena koji je sadržavao 0.43 mL N-metilmorfolina i smjesa je zagrijavana pod refleksom 1 sat. Otopina je prana 5% limunskom kiselinom, vodom, zasićenom otopinom natrij-klorida, sušena iznad magnezij-sulfata, a nakon uparavanja dobiveno je 1.422 g 2(R)-[(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvalerijanske kiseline u obliku voskaste krutine u omjeru diastereoizomera 1 prema diastereoizomeru 2 približno 6:1.

(iii) Na način analogan opisanom u Primjeru 1(i) iz 2(R)-[(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvalerijanske kiseline, smjese diastereoizomera 1 i diastereoizomera 2 omjera približno 6:1, dobiveno je 0.462 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bezbojnog ulja.

(iv) Otopini 0.462 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) u 7 mL diklormetana dodano je 0.85 mL trifluoroctene kiseline. Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 1.5 sat nakon čega je dodan toluen i otapala su uparena. Nakon još tri uparavanja toluenom ostatak je otopljen u 1 mL suhog dimetilformamida, ohlađen na 0 °C i miješan u atmosferi dušika pri čemu su

jedan za drugim dodavani: 0.13 g O-benzilhidroksilamina, 0.152 g 1-hidroksibenzotriazola, 0.25 mL N-metil-morfolina i 0.208 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida. Smjesa je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu i miješana je preko noći. Otapalo je upareno i ostatku je dodana 5% vodena otopina natrij-hidrogenkarbonata. Produkt je ekstrahiran etil-acetatom, a etil-acetat je pran 5% otopinom limunske kiseline i vodenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata otapalo je upareno a ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći etil-acetat za eluiranje. Uz 0.14 g izoliranog ishodnog spoja, dobiveno je 0.142 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril]-piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (CDCl₃): 9.77 (s, 1H); 7.44-7.29 (m, 5H); 4.90 (q, 2H, J=8); 3.78 (dd, 1H, J=11.5); 3.70-3.63 (m, 2H); 3.62-3.53 (m, 1H); 3.49-3.42 (m, 1H); 3.41-3.33 (m, 1H); 3.28-3.22 (m, 1H); 3.10 (s, 6H); 3.00-2.93 (m, 1H); 1.81-1.38 (m, 8H); 1.29-1.23 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=6); 0.85 (d, 3H, J=6).

Primjer 14

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13. iz 0.182 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2,6-dioksopiperidino)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.066 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(2,6-dioksopiperidino)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 4.06 (dd, 1H, J=11, 6.5); 3.80-3.57 (m, 4H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.34-3.24 (m, 1H); 2.68-2.54 (m, 5H); 1.92-1.82 (m, 2H); 1.76-1.45 (m, 7H); 1.44-1.32 (m, 1H); 1.14-1.06 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.83 (d, 3H, J=6); MS: 382 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripravljen je na slijedeći način:

(i) Na način analogan opisanom u Primjeru 13(i)-(iii), iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i N-bromometilglutarimida dobiven je 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(2,6-dioksopiperidin)etil]-4-metilvaleril]piperidin (diastereoizomer 1) u obliku bezbojne gume.

(ii) Otopini 0.324 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(2,6-diokso-piperidino)etil]-4-metilvaleril]piperidin (diastereoizomer 1) u 6.5 mL toluena dodano je 0.065 g 3-metil-3-pentanol i 0.65 mL trimetilsilil-bromida. Smjesa je miješana u atmosferi suhog dušika 1 sat, nakon čega je otapalo upareno. Nakon još tri uparavanja s toluenom, ostatak je otopljen u 10 mL suhog dimetilformamida, ohlađen je na 0 °C i miješan je u atmosferi dušika pri čemu je jedno za drugim dodano: 0.095 g O-benzilhidroksilamina, 0.111 g 1-hidroksibenzotriazola, 0.18 mL N-metilmorfolina i 0.152 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida. Smjesa je ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu i miješana je preko noći. Otapalo je upareno i ostatku je dodana 5% vodena otopina natrij-hidrogenkarbonata. Produkt je ekstrahiran etil-acetatom, a ekstrakt etil-acetata je pran 5% otopinom limunske kiseline i vodenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata otapalo je upareno a ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći heksan/etil-acetat (7:2) za eluiranje. Dobiveno je 0.182 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2,6-dioksopiperidino)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (CDCl₃): 9.23 (s, 1H); 7.46-7.31 (m, 5H); 4.96-4.88 (m, 2H); 3.98 (dd, 1H, J=11.5); 3.89-3.76 (m, 2H); 3.74-3.64 (m, 1H); 3.52-3.42 (m, 1H); 3.33-3.21 (m, 2H); 2.76-2.67 (m, 1H); 2.63-2.52 (m, 4H); 1.94-1.37 (m, 10H); 1.24-1.14 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=6); 0.84 (d, 3H, J=6).

Primjer 15

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13. iz 0.39 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.255 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 3.84-3.63 (m, 4H); 3.49-3.41 (m, 1H); 3.38-3.25 (m, 2H); 2.90-2.83 (m, 4H); 1.80-1.28 (m, 14H); 1.19-1.11 (m, 1H); 0.89 (d, 3H, J=5.5); 0.86 (d, 3H, J=5.5); MS: 411 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripravljen je na slijedeći način:

Na način analogan opisanom u Primjeru 14(i).(ii) iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i 3-bromometil-1,5,5-trimetilhidrantiona, dobiven je 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]piperidin (diastereoizomer 1) u obliku bijele pjene; nmr (CDCl₃): 9.50 (širok, 1H); 7.45-7.39 (m, 5H); 3.79-3.56 (m, 4H); 3.52-3.42 (m, 1H); 3.33-3.23 (m, 2H); 2.94-2.80 (m, 4H); 1.93-1.29 (m, 14H); 1.26-1.16 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.84 (d, 3H, J=6).

Primjer 16

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.335 g 4-[2(R)-(1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.198 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 3.78 (s, 2H); 3.73-3.45 (m, 9H); 3.36 (dd, 1H, J=11.5); 3.18-3.10 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.82-2.75 (m, 1H); 1.57-1.47 (m, 1H); 1.38-1.26 (m, 1H); 1.14-1.05 (m, 1H); 0.82-0.75 (m, 6H); MS: 385 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

Na način analogan opisanom u Primjeru 15(i),(ii) iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i 3-bromometil-1-metilhidrantiona, dobiven je 4-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]morfolin (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; MS: 475 (M+H)⁺.

Primjer 17

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.273 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.023 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksi-karbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijelog praha; nmr (MeOD): 3.78 (s, 2H); 3.74-3.64 (m, 2H); 3.63-3.48 (m, 2H); 3.35-3.26 (m, 2H); 3.25-3.15 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.82-2.73 (m, 1H); 1.68-1.25 (m, 8H); 1.10-1.03 (m, 1H); 0.82 (d, 3H, J=6); 0.75 (d, 3H, J=6); MS: 383 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1(ii), iz 0.325 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina (diastereoizomer 1), koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 13(i)-(iii), iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i 3-bromometil-1-metilhidrantiona dobiveno je 0.273 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bezbojne gume koja je korištena bez daljnjeg čišćenja.

Primjer 18

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.45 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-tetrahidro-1,4-tiazina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.155 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-tetrahidro-1,4-tiazina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.09-3.88 (m, 3H); 3.86 (s, 2H); 3.78-3.70 (m, 1H); 3.66 (dd, 1H, J=11.7); 3.42 (dd, 1H, J=11.5); 3.29-3.21 (m, 1H); 2.92 (s, 3H); 2.88-2.82 (m, 1H); 2.78-2.71 (m, 1H); 2.68-2.54 (m, 3H); 1.65-1.57 (m, 1H); 1.46-1.34 (m, 1H); 1.22-1.15 (m, 1H); 0.90-0.84 (m, 6H); MS: 401 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

(i) Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13(i)-(iii), iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i 3-bromometil-1-metilhidrantiona dobiven je 4-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]tetrahidro-1,4-tiazin (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 3.98-3.84 (m, 6H); 3.77 (dd, 1H, J=11.7); 3.47 (dd, 1H, J=11.5); 3.22-3.24 (m, 1H); 3.09-3.03 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.81-2.73 (m, 1H); 2.69-2.55 (m, 3H); 1.77-1.68 (m, 1H); 1.53-1.39 (m, 10H); 1.26-1.18 (m, 1H); 0.94-0.86 (m, 6H).

(ii) Otopini 0.52 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]tetrahidro-1,4-tiazin (diastereoizomer 1) u 15 mL diklormetana dodano je 1.05 mL 4M klorovodika u dioksanu. Otopina je miješana pri sobnoj temperaturi 3.25 sata a zatim je dodano 25 mL toluena i otapala su uparena. Nakon još tri uparavanja s po 25 mL toluena dobiveno je 0.45 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]tetrahidro-1,4-tiazin (diastereoizomer 1) u obliku bezbojne gume koja je korištena bez daljnjeg čišćenja.

Primjer 19

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.278 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2,5-diokso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.151 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(2,5-diokso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 3.73-3.49 (m, 9H); 3.34 (dd, 1H, J=11.5); 3.19-3.11 (m, 1H); 2.74-2.66 (m, 1H); 2.55 (s, 4H); 1.57-1.49 (m, 1H); 1.38-1.26 (m, 1H); 1.12-1.03 (m, 1H); 0.82-0.75 (m, 6H); MS: 370 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

Na način analogan opisanom u Primjeru 14(i),(ii) iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i N-bromometilsukcinimida, dobiven je 4-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(2,5-diokso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]morfolin (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; MS: 460 (M+H)⁺.

Primjer 20

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.19 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.104 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksi-

5 karbamoil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 3.70-3.39 (m, 8H); 3.36-3.17 (m, 4H); 3.14-3.05 (m, 1H); 2.57-2.48 (m, 1H); 2.28-2.17 (m, 2H); 1.96-1.84 (m, 2H); 1.62-1.52 (m, 1H); 1.58-1.24 (m, 1H); 1.13-1.03 (m, 1H); 0.83-0.75 (m, 6H); MS: 356 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

10 Na način analogan opisanom u Primjeru 14(i),(ii) iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i N-bromometilpirolidina, dobiven je 4-(2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril] morfolin (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; MS: 446 (M+H)⁺.

Primjer 21

15 Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13. iz 0.335 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]piperidina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.19 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksi-

20 karbamoil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]piperidin (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 3.78-3.58 (m, 3H); 3.53-3.33 (m, 4H); 3.27-3.17 (m, 2H); 2.63-2.54 (m, 1H); 2.34-2.26 (m, 2H); 2.03-1.93 (m, 2H); 1.77-1.45 (m, 7H); 1.43-1.30 (m, 1H); 1.20-1.08 (m, 1H); 0.93-0.83 (m, 6H); MS: 354 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

25 Na način analogan opisanom u Primjeru 14(i),(ii) iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantriklarboksilata i N-bromometilpirolidina, dobiven je 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril] piperidin (diastereoizomer 1) u obliku bijele kruti ne: MS: 444 (M+H)⁺.

Primjer 22

30 Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13. iz 0.226 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-3-ftalimidopropil]-4-metilvaleril]morfolina, dobiveno je 0.065 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-3-ftalimidopropil]-4-metilvaleril]- morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.88-7.76 (m, 4H); 3.86-3.50 (m, 8H); 3.24-3.15 (m, 1H); 2.32-2.23 (m, 1H); 1.99-1.89 (m, 1H); 1.83-1.73 (m, 1H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.43-1.29 (m, 1H); 1.17-1.09 (m, 1H); 0.89-0.83 (m, 6H); MS: 432 (M+H)⁺.

35 Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

Na način analogan opisanom u Primjeru 1(i),(ii) iz 0.65 g 2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-3-ftalimidopropil]-4-metilvalerijanske kiseline smjese diastereoizomera omjera približno 5:1, te 0.17 mL morfolina, dobiveno je 0.462 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-3-ftalimidopropil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bezbojne gume koja je korištena u daljnjem postupku bez čišćenja.

Primjer 23

45 Na način analogan opisanom u Primjeru 13. iz 0.2 g N,N-dietil-(2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleramida (diastereoizomer 1) koji je pripremljen je na način analogan opisanom u Primjeru 13(iii)-(iv), nakon čišćenja "flash" kromatografijom koristeći 3% metanol u diklormetanu za eluiranje, dobiveno je 0.085 g N,N-dietil-

50 2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metil-valeramida (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.97 (dd, J=14.10, 1H); 3.68-3.6 (m, 1H); 3.57-3.48 (m, 2H); 3.3S (q, J=7. 2H); 3.2 (dt, J=12.4, 1H); 2.84 (dt, J=14.5 1H); 1.67-1.59 (m, 1H); 1.47-1.36 (m, 1H); 1.26 (t, J=8, 3H); 1.25-1.16 (m, 1H); 1.13 (t, J=8, 3H); 0.9 (d, J=6 3H); 0.85 (d, J=6, 3H); MS: 404 (M+H)⁺.

Primjer 24

55 Na način analogan opisanom u Primjeru 1, iz 0.16 g 3-[2(R)-[1(R ili S)--karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril] tiazolidina (diastereoizomer 1) koji je pripremljen je na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), nakon čišćenja "flash" kromatografijom koristeći 5% metanol u diklormetanu za eluiranje, dobiveno je 0.039 g 3-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-tiazolidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 4.8 (d, J=10, 0.5H); 4.63 (d, J=10, 0.5H); 4.36 (d, J=10, 0.5H); 4.13-4.07 (m, 0.5H); 4.03 (d, J=10. 0.5H); 3.87-3.72 (m, 2H); 3.63-3.55 (m, 0.5H); 3.45-3.36 (m, 0.5H); 3.24-2.95 (m, 2.5H); 1.62-1.54 (m, 1H); 1.46-1.37 (m, 1H); 1.29-1.2 (m, 1H); 0.9 (d, J=6, 3H); 0.8 (d, J=6, 3H); MS: 420 (M+H) .

Primjer 25

Na način analogan opisanom u Primjeru 13, iz 0.25 g N-etil-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida (smjesa diastereoizomera 8:1) koji je pripremljen je na način analogan opisanom u Primjeru 13(iii)-(iv), dobiveno je 0.083 g N-etil-2(R)-[1(RS)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida (smjesa diastereoizomera 8:1) u obliku bijele krutine: nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.95-3.83 (m, 1H); 3.75-3.62 (m, 1H); 3.4-3.08 (m, 10H); 2.95-2.87 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 1.65-1.55 (m, 1H); 1.43-1.33 (m, 1H); 1.28-1.13 (m, 2H); 1.03 (t, J=6.2H); 0.89 (d, J=6.3H); 0.85 (d, J=6.3H); MS: 390 (M+H)⁺.

Primjer 26

Na način analogan opisanom u Primjeru 13, iz 0.1 g 4-[2(R)-[1(RS)-(benziloksikarbamoil)-5-ftalimidopentil]-4-metilvaleril]morfolina (smjesa diastereoizomera 5:1) koji je pripremljen je na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.045 g 4-[2(R)-[1(RS)-(hidroksikarbamoil)-5-ftalimidopentil]-4-metilvaleril]morfolina (smjesa diastereoizomera 3:1) u obliku blijede krutine: nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m, 4H); 3.8-3.49 (m, 12H); 3.15 (dt, 1H, J=14.3); 2.18 (dt, 1H, J=12.3); 1.68-1.5 (m, 4H); 1.38-1.05 (m, 5H); 0.86-0.82 (m, 6H); MS: 460 (M+H)⁺.

Primjer 27

Na način analogan opisanom u Primjeru 13, iz 1.06 g N-fenil-2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida (smjesa diastereoizomera 5:1), a nakon čišćenja "flash" kromatografijom koristeći 2% metanol u diklormetanu za eluiranje, dobiveno je 0.65 g N-fenil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida u obliku bijele pjene: nmr (MeOD): 7.75-7.68 (m, 4H); 7.28-7.17 (m, 4H); 7.08-7.04 (m, 1H); 3.77 (dd, 1H, J=14.8); 3.69 (dd, 1H, J=14.7); 3.14 (s, 3H); 2.78-2.65 (m, 2H); 1.62-1.55 (m, 1H); 1.42-1.32 (m, 1H); 1.25-1.18 (m, 1H); 0.7 (d, 3H, J=7); 0.54 (d, 3H, J=7); MS: 438 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

(i) Otopina 1.49 g 2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4--metilvalerijanske kiseline (omjer diastereoizomera 1 prema diastereoizomeru 2 6:1) u 20 mL toluena ohlađena je na -10°C. Dodano je nekoliko kapi N,N-dimetil-formamida, a zatim 0.34 mL oksalil-klorida. Smjesa je miješana 1 sat pri -10°C nakon čega je otapalo upareno u vakuumu pri 10°C. Ostatak je ponovno otopljen u 10 mL diklormetana i ohlađen na 0°C. Dodano je 0.5 mL trimetilamina, a nakon toga 0.4 mL N-metilanilina. Smjesa je miješana 1 sat pri 0°C i ostavljena da se ugrije na sobnu temperaturu preko noći. Otapalo je upareno i ostatak je otopljen u 50 mL etil-acetata i pran je 5% otopinom natrij-hidrogenkarbonata, zatim 2M otopinom solne kiseline, te zasićenom otopinom natrij-klorida. Organska faza sušena je iznad bazvodnog magnezij-sulfata, te je nakon uparavanja dobiveno narančasto ulje. Nakon čišćenja "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći heksan/etil-acetat 3:1 za eluiranje dobiveno je 1.23 g N-fenil-2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida (diastereoizomer 1) u obliku blijedo žutog ulja; nmr (CDCl₃): 7.83-7.78 (m, 2H); 7.73-7.68 (m, 2H); 7.32-7.05 (m, 5H); 4.0 (dd, 1H, J=13.9); 3.74 (dd, 1H, J=14.6); 3.26 (s, 3H); 3.03-2.96 (m, 1H); 2.83-2.76 (m, 1H); 1.78-1.68 (m, 1H); 1.57-1.46 (m, 1H); 1.1 (s, 9H); 0.87 (d, 3H, J=7); 0.65 (d, 3H, J=7); MS: 4.79 (M+H)⁺.

(ii) Na način analogan opisanom u Primjeru 13(iv) iz 1.23 g N-fenil-2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida, nakon "flash" kromatografije koristeći 2% metanol u diklormetanu za eluiranje, dobiveno je 1.06 g N-fenil-2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-N,4-dimetilvaleramida u obliku bijele pjene; nmr (CDCl₃): 7.8-7.74 (m, 4H); 7.45-7.28 (m, 6H); 7.04-6.85 (m, 4H); 4.96 (d, 1H, J=10); 4.89 (d, J=11); 3.95 (dd, 1H, J=14.6); 3.72 (dd, 1H, J=14.9); 3.17 (s, 3H); 3.05-2.98 (m, 1H); 2.64-2.58 (m, 1H); 1.68-1.6 (m, 1H); 1.49-1.32 (m, 2H); 0.79 (d, 3H, J=6); 0.66 (d, 3H, J=6); MS: 528 (M+H)⁺.

Primjer 28

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.31 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-2(R)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1), nakon čišćenja "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći diklormetan/metanol (15:1) za eluiranje, te nakon kristalizacije iz etil-acetata, dobiveno je 0.07 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-2(R)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 7.86-7.74 (m, 4H); 4.20-4.10 (m, 1H); 4.05-3.97 (m, 1H); 3.81-3.57 (m, 5H); 3.10-3.02 (m, 1H); 2.84-2.76 (m, 1H); 2.14-1.87 (m, 4H); 1.73-1.63 (m, 1H); 1.50-1.35 (m, 1H); 1.24-1.14 (m, 1H); 0.94-0.84 (m, 6H); MS: 432 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

Na način analogan opisanom u drugom paragrafu Primjera 9, iz 0.41 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-2(R)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1), koji je pripremljen na način analogan opisanom

u Primjeru 1(i), dobiveno je 0.31 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-2(R)-pirolidinmetanola (diastereoizomer 1) u obliku blijede smeđe pjene koja je korištena bez daljnjeg čišćenja.

Primjer 29

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.2 g benzil heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-(metilkarbamoil)-piridazinkarboksilata (diastereoizomer 1), nakon čišćenja "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći diklormetan/metanol (20:1) za eluiranje, dobiveno je 0.044 g heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N-metil-3(S)-piridazinkarboksamida (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 7.83-7.69 (m, 4H); 5.06 (m, 1H); 3.99 (dd, 1H, J=14,9); 3.57 (dd, 1H, J=14,5); 3.04-2.95 (m, 1H); 2.86-2.74 (m, 2H); 2.70 (s, 3H); 2.07-1.86 (m, 2H); 1.68-1.35 (m, 5H); 1.18-1.10 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=5.5); 0.80 (d, 3H, J=6.0); MS: 474 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

(i) Na način analogan opisanom u Primjeru 27(i), iz 1.02 g 2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvalerijanske kiseline (omjer diastereoizomera 1 prema diastereoizomeru 2 6:1) i 0.7 g heksahidro-1-(benziloksikarbonil)-3(S)-piridazinkarboksilne kiseline, nakon kromatografije na silikagelu koristeći prvo eter/heksan (1:4) a zatim etil-acetat za eluiranje, dobiveno je 0.6 g heksahidro-1-(tert-butoksikarbonil)-2-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-piridazinkarboksilne kiseline u obliku bezbojne gume.

(ii) Otopina 0.6 g heksahidro-1-(benziloksikarbonil)-2-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-piridazinkarboksilne kiseline u 5 mL dimetilformamida ohlađena je na 0°C i dodano je 0.27 g 1-hidroksi-benzotriazola i 0.36 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida. Nakon 40 minuta dodano je 0.4 mL 40% vodene otopine metilamina i smjesa je miješana 2.5 sata. Otapalo je upareno a ostatku je dodano 20 mL 5% vodene otopine natrij-hidrogenkarbonata. Produkt je ekstrahiran etil-acetatom i ekstrakt je pran 5% limunskom kiselinom i vodenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata i uparavanja otapala, dobiveno je 0.638 g bezbojne gume koja je čišćenja "flash" kromatografijom koristeći eter/heksan (3:1) za eluiranje. Dobiveno je 0.467 g benzil heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-(metilkarbamoil)-piridazinkarboksilata u obliku bezbojne gume.

(iii) Na način analogan opisanom u Primjeru 13(iv) iz 0.23 g benzil heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-(metilkarbamoil)-piridazinkarboksilata dobiveno je 0.2 g benzil heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-(metilkarbamoil)-piridazinkarboksilata u obliku bijele krutine.

Primjer 30

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1 i dijelu (ii) Primjera 1, iz 0.273 g benzil heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-3(S)-(metilkarbamoil)-1-piridazinkarboksilata dobiveno je 0.12 g benzil heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-3(S)-(metilkarbamoil)-piridazinkarboksilata u obliku bijele krutine. MS: 608 (M+H)⁺.

Primjer 31

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.185 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N-metil-2(S)-piperidinkarboksamida, nakon čišćenja "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći diklormetan/metanol (16:1) za eluiranje, dobiveno je 0.06 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-N-metil-2(S)-piperidinkarboksamida (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine. MS: 485 (M+H)⁺.

Primjer 32

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.22 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-metoksipiperidina (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(i)-(ii), dobiveno je 0.108 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-metoksipiperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD) 7.86-7.74 (m, 4H); 4.05-3.83 (m, 2.5H); 3.70-3.44 (m, 3.5H); 3.41-3.27 (m, 4.5H); 3.10-3.01 (m, 0.5H); 2.97-2.90 (m, 1H); 2.10-2.00 (m, 0.5H); 1.94-1.84 (m, 1H); 1.80-1.68 (m, 1H); 1.66-1.31 (m, 3.5H); 1.21-1.13 (m, 1H); 0.92-0.82 (m, 6H); MS: 446 (M+H)⁺.

Primjer 33

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 0.44 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-piperidinona koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 1(ii)-(iii), dobiveno je 0.157 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-4-piperidinon oksima (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 3.92-3.76 (m, 3H); 3.72-3.58 (m, 2H); 3.38-2.82 (m, 3H); 2.71-2.25 (m, 4H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.48-1.34 (m, 1H); 1.26-1.17 (m, 1H); 0.92-0.82 (m, 6H); MS: 445 (M+H)⁺.

Primjer 34

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.32 g metil estera N-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-1--prolina (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 13(iii)-(iv), dobiveno je 0.13 g metil estera N-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-4-metilvaleril]-1-prolina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 7.86-7.77 (m, 4H); 3.95-3.84 (m, 2H); 3.78 (d, 2H, J=8); 3.69-3.61 (m, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.11-3.04 (m, 1H); 3.00-2.92 (m, 1H); 2.21-2.12 (m, 1H); 2.10-1.95 (m, 2H); 1.90-1.82 (m, 1H); 1.74-1.63 (m, 1H); 1.60-1.52 (m, 1H); 1.22-1.14 (m, 1H); 0.94 (d, 3H, J=6); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 460 (M+H)⁺.

Primjer 35

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 1.116 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.785 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.24-4.01 (m, 2H); 3.93-3.81 (m, 1H); 3.78-3.64 (m, 1H); 3.52-3.22 (m, 4H); 3.10-2.81 (m, 4H); 2.02-1.77 (m, 2H); 1.67-1.26 (m, 10H); 1.19-1.09 (m, 1H); 0.93-0.82 (m, 6H); MS: 427 (M+H)⁺.

Primjer 36

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 1, iz 1.55 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(tetrahydro-2-metil-3,5-diokso-1,2,4-oksadiazol-4-il)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina (diastereoizomer 1), dobiveno je 0.572 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(tetrahydro-2-metil-3,5-diokso-1,2,4-oksadiazol-4-il)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 3.70-3.46 (m, 4H); 3.42-3.29 (m, 2H); 3.25-3.15 (m, 4H); 2.89-2.76 (m, 1H); 1.68-1.27 (m, 8H); 1.27-1.04 (m, 1H); 0.83-0.76 (m, 6H); MS: 386 (M+H)⁺.

Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

(i) Na način analogan opisanom u Primjeru 18(i)-(ii), iz 4.76 g 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantrikarboksilata i 2.05 g 4-brometil-2-tetrahydro-2--metil-3,5-diokso-1,2,4-oksadiazola, dobiveno je 1.55 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(tetrahydro-2-metil-3,5-diokso-1,2,4-oksadiazol-4-il)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidina koji je korišten bez daljnjeg čišćenja.

Primjer 37

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.184 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3-metil-2,4,5-triokso-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način opisanom u Primjeru 14(i)-(ii) iz 1,2-dibenzil 1-tert-butil 4-metil-1,1,2(R)-pentantrikarboksilata i 1-brom-3-metil-2,4,5-triokso-1-imidazola, dobiveno je 0.08 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3-metil-2,4,5-triokso-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.20, 3.95 (m, 2H); 3.93-3.75 (m, 2H); 3.57-2.97 (m, 7H); 2.90-2.81 (m, 1H); 2.02-1.76 (m, 2H); 1.66-1.29 (m, 4H); 1.20-1.12 (m, 1H); 0.91-0.82 (m, 6H); MS: 413 (M+H)⁺.

Primjer 38

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.261 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2,5-diokso-3-fenil-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način onom opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.169 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(2,5-diokso-3-fenil-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 7.60-7.55 (m, 2H); 7.35-7.29 (m, 2H); 7.12-7.05 (m, 1H); 4.37-4.24 (m, 1H); 4.19-3.92 (m, 2H); 3.89-3.66 (m, 2H); 3.54-2.84 (m, 5H); 1.99-1.71 (m, 2H); 1.64-1.23 (m, 4H); 1.17-1.08 (m, 1H); 0.88-0.78 (m, 6H); MS: 461 (M+H)⁺.

Primjer 39

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.146 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3-metil-2,4,5-triokso-1-imidazolidinil)-etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način onom opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.085 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksi-karbamoil)-2-(3-metil-2,4,5-triokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]morfolina (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 3.86-3.54 (m, 10H); 3.28-3.20 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.91-2.82 (m, 1H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.48-1.36 (m, 1H); 1.23-1.15 (m, 1H); 0.89-0.84 (m, 6H); MS: 399 (M+H)⁺.

Primjer 40

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.363 g N²-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-N¹-metil-1-prolinamida (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način onom opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.234 g N²-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-N¹-metil-1-prolinamida (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.35-4.29 (m, 1H); 3.92-3.83 (m, 1H); 3.74-3.58 (m, 2H); 3.47-3.41 (m, 1H); 3.10-3.01 (m, 1H); 2.88-2.75 (m, 4H); 2.59 (s, 3H); 2.26-1.84 (m, 4H); 1.74-1.55 (m, 2H); 1.34 (s, 3H); 1.32 (s, 3H); 1.18-1.11 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=5.5); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 454 (M+H)⁺.

Primjer 41

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.3 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način onom opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.116 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(2-okso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.16-3.91 (m, 2H); 3.84-3.73 (m, 1H); 3.43-2.97 (m, 7H); 2.56-2.45 (m, 1H); 2.27-2.18 (m, 2H); 1.96-1.70 (m, 4H); 1.61-1.19 (m, 4H); 1.11-1.01 (m, 1H); 0.84-0.72 (m, 6H); MS: 370 (M+H)⁺.

Primjer 42

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.16 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(2,5-diokso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način onom opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.048 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(2,5-diokso-1-pirolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.25-4.01 (m, 2H); 3.94-3.80 (m, 1H); 3.78-3.63 (m, 1H); 3.52-3.02 (m, 4H); 2.82-2.73 (m, 1H); 2.63 (d, 4H, J=6); 2.04-1.76 (m, 2H); 1.64-1.27 (m, 4H); 1.18-1.09 (m, 1H); 0.92-0.80 (m, 6H); MS: 384 (M+H)⁺.

Primjer 43

Na način analogan opisanom u prvom paragrafu Primjera 13, iz 0.43 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) koji je pripremljen na način analogan opisanom u Primjeru 14(i)-(ii), dobiveno je 0.158 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinola (diastereoizomer 1) u obliku bijele krutine; nmr (MeOD): 4.25-3.97 (m, 2H); 3.93-3.79 (m, 2H); 3.74-3.61 (m, 1H); 3.52-2.97 (m, 4H); 2.93-2.80 (m, 4H); 2.02-1.76 (m, 2H); 1.67-1.27 (m, 4H); 1.19-1.10 (m, 1H); 0.91-0.80 (m, 6H); MS: 399 (M+H)⁺.

Slijedeći Primjeru ilustriraju farmaceutske pripravke koji sadrže derivate hidroksamske kiseline koji su prikazani u ovom izumu:

Primjer A

Tablete koje sadrže slijedeće komponente mogu se pripremiti na konvencionalan način:

Komponenta	po tableti
derivat hidroksamske kiseline	10.0 mg
laktoza	125.0 mg
kukuruzni škrob	75.0 mg
talk	4.0 mg
magnezij-stearat	1.0 mg
ukupna masa	215.0 mg

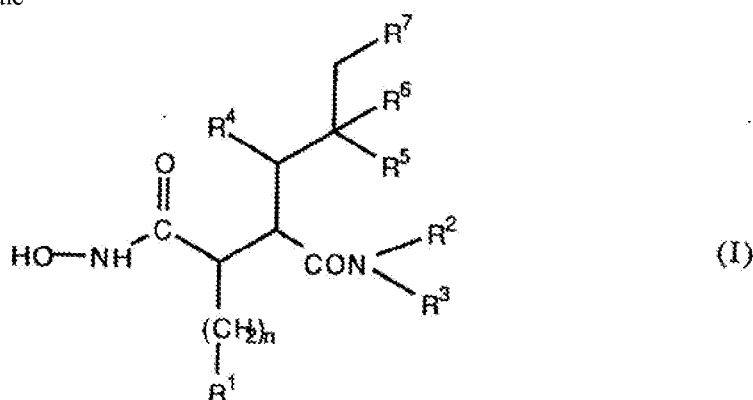
Primjer B

Kapsule koje sadrže slijedeće komponente mogu se pripremiti na konvencionalan način:

5	<u>Komponenta</u>	<u>po kapsuli</u>
	derivat hidroksamske kiseline	10.0 mg
	laktoza	165.0 mg
	kukuruzni škrob	20.0 mg
	talk	5.0 mg
10	ukupna masa	200.0 mg

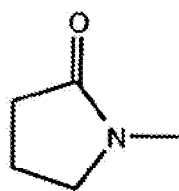
PATENTNI ZAHTEJEVI

15 1. Spojevi opće formule

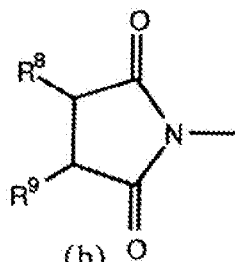


naznačeno time da

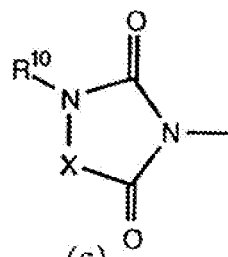
- R^1 predstavlja petero- ili šesteročlani N-heterociklični prsten koji: (a) je vezan preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S kao heteroatom(e) u poziciji ili pozicijama koje nisu susjedne N atomu preko kojeg je vezan, (c) je supstituiran okso skupinom na jednom ili oba C atoma u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan i (d) može biti fuzioniran benzenom ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s nižim alkilom ili okso i/ili na svakom dodatnom N atomu (atomima) s nižim alkilom ili arilom;
- R^2 predstavlja niži alkil i R^3 predstavlja niži alkil ili aril, ili NR^2R^3 predstavlja petero-šestero- ili sedmeročlani heterociklični prsten koji može sadržavati -NR^a, -O-, -S-, -SO- ili -SO₂- kao članove prstena i/ili koji može biti supstituiran s hidroksi, niži alkoksi, okso, ketalizirani okso, amino, mono(niži alkil)amino, di(niži alkil)amino, karboksi, niži alkoksikarbonil, hidroksimetil, niži alkoksimetil, karbamoil, mono(niži alkil)karbamoil, di(niži alkil)karbamoil ili hidroksiimino;
- R^a predstavlja vodik, niži alkil, niži alkanoil, aril-niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, aril-niži alkoksikarbonil ili mono(niži alkil) karbamoil;
- R^4, R^5, R^6 i R^7 svaki predstavlja vodik ili metil, s tim da najmanje dva od ovih simbola predstavljaju vodik, a n jeste 1-4; te njihove farmaceutski kompatibilne soli.
2. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da
- R^1 predstavlja petero- ili šesteročlani N-heterociklični prsten koji (a) je vezan preko N atoma i (b) može sadržavati N, O i/ili S kao dodatni heteroatom (dodatne heteroatome) u poziciji ili pozicijama koje nisu susjedne N atomu preko kojeg je vezan, (c) je supstituiran okso skupinom na jednom ili oba C atoma u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan i (d) može biti fuzioniran benzenom ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s nižim alkilom ili okso i/ili na svakom dodatnom N atomu (atomima) može biti supstituiran nižim alkilom ili arilom;
- R^2 predstavlja niži alkil i R^3 predstavlja niži alkil ili aril ili NR^2R^3 predstavlja zasićeni petero-šestero- ili sedmeročlani prsten koji može sadržavati -NR^a, -O-, -S-, -SO- ili -SO₂- kao članove prstena i/ili koji može biti supstituiran sa slijedećim skupinama: hidroksi, niži alkoksi, okso, ketalizirani okso, amino, mono (niža alkil)amino, di(niža alkil)amino, karboksi, niža alkoksikarbonil, hidroksimetil, niža alkoksimetil, karbamoil, mono(niža alkil) karbamoil ili di(niža alkil) karbamoil;
- R^a predstavlja vodik ili niži alkil, a
- R^4, R^5, R^6, R^7 i n imaju značenje dano u patentnom zahtjevu 1.
3. Spojevi prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2 **naznačeno time** da N-heterociklični prsten R^1 može sadržavati kao dodatni heteroatom (dodatne heteroatome) dva N atoma, jedan N atom i jedan O atom ili jedan O atom.
4. Spojevi prema patentnom zahtjevu 3 **naznačeno time** da
- R^1 predstavlja skupinu formule



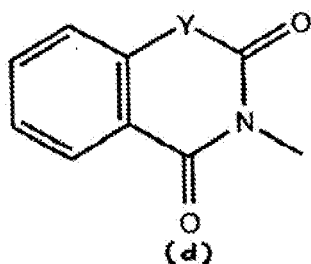
(a)



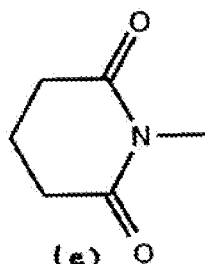
(b)



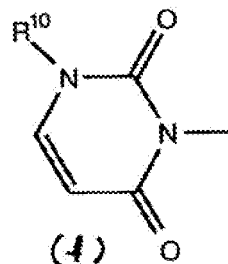
(c)



(d)



(e)



(f)

naznačeno time da

R^8 i R^9 svaki predstavlja vodik ili zajedno predstavljaju dodatnu vezu ili ostatak fuzioniranog benzenskog prstena;

R^{10} predstavlja vodik, niži alkil ili aril;

X predstavlja $-CO-$, $-CH_2-$, $-CH$ (niži alkil)-, $-C$ (niži alkil) $_2-$, $-NH-$, $-N$ (niži alkil)- ili $-O-$, te

Y predstavlja $-O-$, $-NH-$ ili $-N$ (niži alkil)-.

5. Spojevi prema patentnom zahtjevu 4, **naznačeno time** da R^{10} predstavlja vodik ili niži alkil.

6. Spojevi prema patentnom zahtjevu 4 ili patentnom zahtjevu 5, **naznačeno time** da R^1 predstavlja prsten formule (b) ili (c).

7. Spojevi prema patentnom zahtjevu 6, **naznačeno time** da R^1 predstavlja ftalimido, 1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-ili, 3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil ili 3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil.

8. Spojevi prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1 do 7 **naznačeno time** da NR^2R^3 predstavlja petero-, šestero- ili sedmeročlani zasićeni heterociklični prsten.

9. Spojevi prema patentnom zahtjevu 8 **naznačeno time** da NR^2R^3 predstavlja šesteročlani zasićeni heterociklični prsten.

10. Spojevi prema patentnom zahtjevu 9, **naznačeno time** da NR^2R^3 predstavlja morfolino, tetrahydro-1,4-tiazin-4-il ili 4-hidroksipiperidino.

11. Spojevi prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-10, **naznačeno time** da n jeste 1 ili 12.

12. Spojevi prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-11, **naznačeno time** da n jeste 1 ili 2.

13. Spoj **naznačen time**, da je 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]morfolin.

14. Spoj, **naznačen time**, da je 4-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]tetrahydro-1,4-tiazin.

15. Spoj, **naznačen time**, da je 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinol.

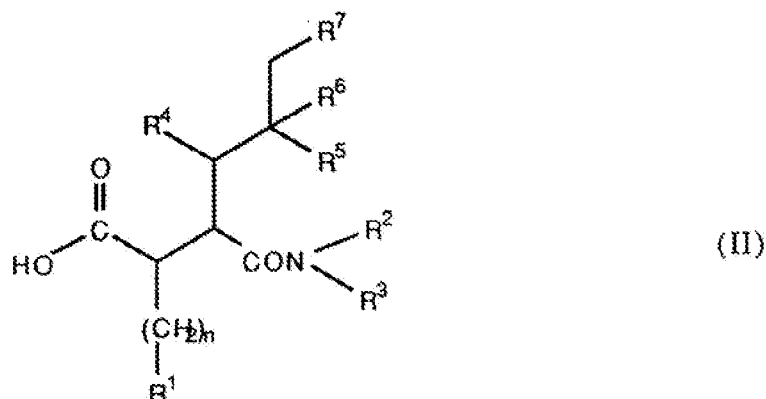
16. Spoj, **naznačen time**, da je 1-[2(R)-[1(R ili S)-hidroksikarbamoil)-2-(1,2-dimetil-3,5-diokso-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]-4-metilvaleril] piperidin.

17. Spoj **naznačen time**, da je 4-[2(R)-[1(R ili S)-hidroksikarbamiol)-2-(3-metil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-tetrahydro-1,4-tiazin.

18. Spoj, **naznačen time**, da je heksahidro-2-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimido-eti]-4-metilvaleril]-N-metil-3(S)-piridazinkarboksamid.

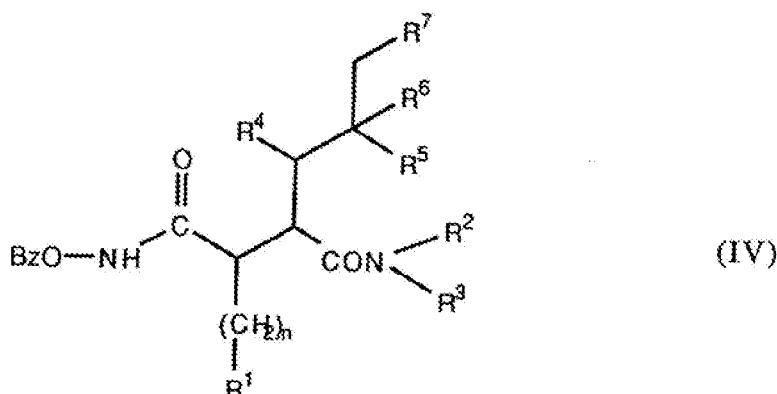
19. Spoj, **naznačen time**, da je 1-[2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-4-metilvaleril]-4-piperidinol.

20. Spojevi opće formule



naznačeno time da R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 imaju značenja navedena u patentnom zahtjevu 1.

21. Spojevi opće formule



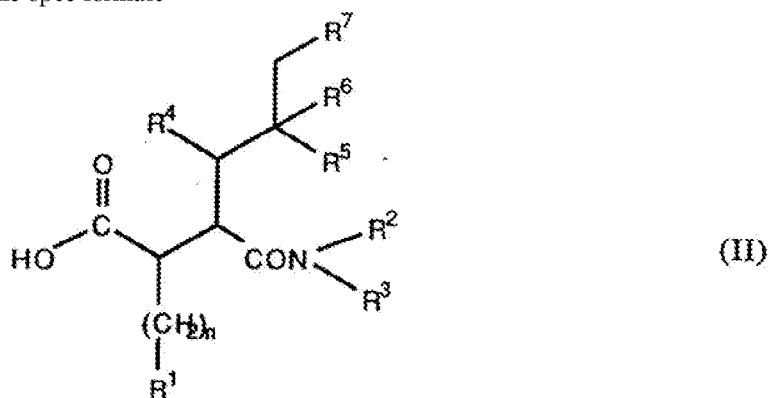
naznačeno time da R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 imaju značenja navedena u patentnom zahtjevu 1, a Bz označuje benzil.

22. Spojevi prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-19, **naznačeni time**, da su za upotrebu kao terapijski aktivne tvari.

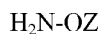
23. Spojevi prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-19, **naznačeni time**, da su za korištenje u kontroli i prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili za korištenje u terapiji invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.

24. Procesi pripreme spojeva prijavljenih u patentnim zahtjevima 1-19, koji sadrže:

(a) reakciju kiseline opće formule



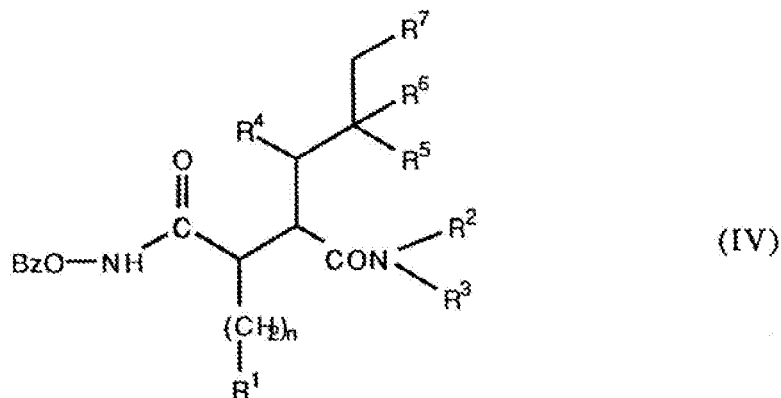
naznačeno time da R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 imaju značenja navedena u patentnom zahtjevu 1, sa spojem opće formule



naznačeno time da Z predstavlja vodik, tri(niži alkil)silil ili difeni(niži alkil) silil,

te gdje je potrebno odvojenje difeni(niže alkil)silil skupine prisutne u reakcijskom produktu, ili

(b) katalitičko hidriranje spojeva opće formule



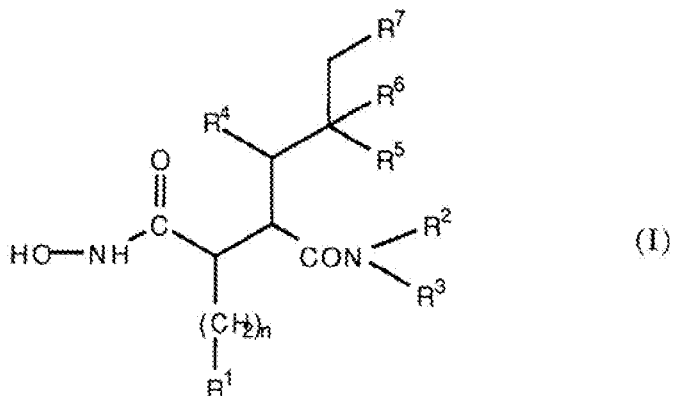
naznačeno time da R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , i R^7 imaju značenja navedena u patentnom zahtjevu 1, a Bz označuje benzil.

te po potrebi prevođenje dobivenog spoja formule I. u farmaceutski kompatibilnu sol.

25. Lijekovi, **naznačeni time**, da sadrže spoj prema bilo kojem patentnom zahtjevu 1-19 kao i terapijski indiferentna pomoćna sredstva.
26. Lijekovi za prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze, **naznačeni time**, da sadrže spoj prema bilo kojem patentnom zahtjevu 1-19, kao i terapijski indiferentna pomoćna sredstva.
27. Upotreba spojeva prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-19, **naznačena time**, da je za kontrolu ili prevenciju bolesti.
28. Upotreba spojeva prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-19, **naznačena time**, da je za kontrolu ili prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.
29. Upotreba spojeva prema bilo kojem patentnom zahtjevu od 1-19, **naznačena time**, da je za prijavu lijekova za kontrolu ili prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.

SAŽETAK

Izum se odnosi na derivate hidroksamske kiseline formule:



gdje R^1 predstavlja petero- ili šesteročlani N-heterociklični prsten koji: (a) je vezan preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S kao heteroatom(e) u poziciji ili pozicijama koje nisu susjedne N atomu preko kojeg je vezan, (c) je supstituiran okso skupinom na jednom ili oba C atoma u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan i (d) može biti fuzioniran benzenom ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s nižim alkilom ili okso i/ili na svakom dodatnom N atomu (atomima) s nižim alkilom ili arilom; R^2 predstavlja niži alkil i R^3 predstavlja niži alkil ili aril, ili NR^2R^3 predstavlja petero-, šestero- ili sedmeročlani heterociklični prsten koji može sadržavati $-NR^a$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$ ili $-SO_2-$ kao članove prstena i/ili koji može biti supstituiran s hidroksi, niži alkoksi, okso, ketalizirani okso, amino, mono(niži alkil)amino, di(niži alkil)amino, karboksi, niži alkoksikarbonil, hidroksimetil, niži alkoksimetil, karbamoil, mono(niži alkil)karbamoil, di(niži alkil)karbamoil ili hidroksiimino; R^a predstavlja vodik, niži alkil, niži alkanoil, aril-niži alkanoil, niži alkoksikarbonil, aril-niži alkoksikarbonil ili mono(niži alkil)karbamoil; R^4 , R^5 , R^6 i R^7 svaki predstavlja vodik ili metil, s tim da najmanje dva od ova simbola predstavljaju vodik, a n jeste 1-4; te njihove farmaceutski kompatibilne soli; oni su inhibitori kolagenaze, korisni u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova kao što su reumatoidni artritis i osteoartritis. ili u terapiji invazivnih tumora, arteroskleroze ili multiple

skleroze. Mogu se pripraviti bilo hidroksamidiranjem odgovarajuće nove karboksilne kiseline ili uklanjanjem zaštitne skupine iz novog benziloksikarbonilnog spoja.